

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Hépatotoxicité induite par le diclofénac et dommages oxydatifs chez le rat :**

**L'effet protecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante algérienne**

---

Présenté par : HAMITOU Mohammed

Le : 28/06/2022

LADJABI Yousra

BESTANDJI Fatima Zohra

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** ZAMA Djamila (Professeure - Université Frères Mentouri, Constantine 1)

**Examineur 1 :** BOULDJADJ Redouane (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1)

**Examineur 2 :** BEKHOUCHE Khadidja (MAA- le Centre de recherche en sciences pharmaceutiques (CRSP) de Constantine)

**Année universitaire  
2021 - 2022**

## *Remerciements*

*Nous tenons à remercier, tout d'abord, **allah** qui nous a donné la force, la volante et le courage pour réaliser ce modeste travail ainsi pour pouvoir suivre nos études avec succès.*

*”الحمد لله الذي تتم بنعمته الصالحات”*

*Nous voudrions tout aussi adresser toute notre gratitude à l'encadreur de cette thèse Mme **ZAMA Djamila**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont permis d'orienter notre réflexion.*

*Nos remerciements sont également adressés aux membres de jury : Mr **BOULDJADJ Redouane** et Mme **BEKHOUCHE Khadidja** d'avoir acceptés d'évaluer et de juger notre travail.*

*Un remerciement particulier à Monsieur **BAHRI Laid** à son aide lorsqu'on est besoin.*

*Aussi bien, Nous tenons remercier Dr. zehani Lamia et doctorante laraba Meriem pour leurs aides et leur soutien dans la réalisation de la thèse.*

*On remercie nos très chers parents, qui ont toujours été à nos côtés. On remercie nos sœurs, et nos frères pour leurs encouragements.*

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes impliquées de près ou de loin dans la réalisation de ce travail ainsi que nos amis, et espérons que ce travail satisfera le jury et fera honneur à notre Département de Biologie Animale.*

 **DEDICACES**

*Avant toute chose Je remercie ALLAH le plus puissant qui me  
donné une grande force pour mener à bien cette thèse.*

*AL-Hamdullilah...*

*Je dédie ce modeste travail à Ma très chère mère **BENACHRINE Nadia**  
source de tendresse et exemple de dévouement, qui n'a jamais cessé de  
m'encourager et de prier pour moi. La personne qui m'a élevé et m'a  
inculqué de bonnes valeurs de vie, celle que tous les mots ne suffisent pour lui  
exprimer mon amour et ma gratitude. Puisse Dieu, le tout puissant, te  
préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon père, qui a ma toujours soutenu et encourager tous au long de mon  
parcours d'étude. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis  
pour mon éducation et ma formation.*

*A ma merveilleuse sœur Amina  
À qui je souhaite la réussite et tout le bonheur du monde, que Dieu la  
Protégé.*

*J'adresse aussi mes dédicaces à mon trinôme Yousra , Fatima  
et tous mes amies qui je souhaite la réussite dans leurs vies.  
J'adresse également un merci spécial à Chaima.gs*

**MOHAMMED**

 *DEDICACES*

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et la patience d'aboutir à ce travail fructueux.

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce

Modeste travail à Ma très chère mère **BOULBEHRI Messaouda** à qui je dois tout dans la vie, celle qui m'a élevé et inculqué en moi les bonnes valeurs de la vie, celle que tous les mots ne suffisent pour lui exprimer mon amour et ma gratitude, je lui souhaite

Longue vie, santé, tranquillité, et bonheur inchalah. J'espère que jamais je ne la décevrais et que dieu m'aide à lui rendre au moins un peu de ce qu'elle m'a donné.

Mon défunt père **LADJABI RabeH** que j'aurais aimé qu'il soit présent pour voir ce que je suis devenu aujourd'hui. Puisse dieu lui réserver une place dans le paradis comme celle qu'il a dans mon cœur.

Je dédie aussi mon travail à mes très chères sœurs

(Samia, Chahinez, Dikra et mon petit frère Mohamed Leith) que dieu puisse exaucer tous leurs vœux dans la vie.

Sans oublier ma grand-mère ZNIOU Khadouja et mes oncles ( M.Saleh , Riad , M. Yazid ) et mes cousines ( Chaima ,Rihem , M.Anes , Ranime , M.Djoud) et de toute la famille que Dieu les garde et les bénisse.

Je ne peux clôturer la page des dédicaces sans évoquer mes amis qui je souhaite la réussite dans leurs vies spécialement mes trinôme BESTANDJI Fatima zahra et HAMITOU Mohammed

*YOUSRA*

 **DEDICACES**

*Avant toute chose ,je remercie ALLAH qui m'a donnée la force, le courage et la patience pour continuer .*

*Je dédie ce modeste travail*

*A tous qui me sont chers*

*A mes grands-parents **Youcef** et **Maria** que Dieu les accueille dans son vaste paradis.*

*A mon chère père **Khelil** ,pour son soutien,son affection et la confiance qu'il m'a accordé.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir,qui a jamais dit non pour me rendre heureuse ,ma chère maman **Fella**.*

*A mes chères sœurs **Asma** et **Norhane** qui n'ont pas cessée de m'encourager que Dieu les protège.*

*A mes ONCLES et mes TANTES et à toute ma familles sans oublier mes chers cousins et cousines que j'aime trop.*

*J'adresse aussi mes chaleureuses dédicaces à tous mes amis sans exeption et surtout ma binome **Yousra LADJABI** et mon trinome **Mohammed HAMITOU** de ce travail qui ont partagé toutes les bons et les mauvais moments avec moi.*

*Merci beaucoup*

**FATIMA ZOËRA**

# Sommaire

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Résumé.

PAGE

Introduction.....01

## La première section : synthèse bibliographiques

### Chapitre I : L'hépatotoxicité des xénobiotique

I.1. Définition.....03

I.2. Métabolisme des xénobiotiques et ses enzymes.....03

I.3. Les atteints des xénobiotiques .....04

I.4. Les différents xénobiotiques .....05

I.4.1. Le paracétamol.....05

I.4.2. L'Ethanol.....07

I.4.3. Les isoniazides..... 08

I.4.2. CCL4.....09

I.4.5. Les mycotoxines..... 10

I.4.6. Le doxorubicine .....10

I.4.7. Le triptolide.....11

I.4.8. Le cyclophosphamide..... 11

I.4.9. L'épirubicine..... 12

I.4.10. Le cisplatine..... 12

I.4.11. Le méthotrexate..... 12

## **Chapitre II : Diclofenac**

<b>II.1. Définition</b> .....	13
<b>II.2. Propriétés pharmacocinétiques</b> .....	14
II.2.1. Absorption .....	14
II.2.2. Distribution .....	14
II.2.3. Élimination .....	14
II.2.4. Métabolisme .....	14
<b>II.3. Propriétés pharmacodynamiques</b> .....	15
<b>II.4. Les indications thérapeutiques</b> .....	16
<b>II.5. Les effets indésirables</b> .....	16
<b>II.6. Hépatotoxicité du diclofenac</b> .....	16
II.6.1. Les métabolites toxiques .....	16
II.6.2. Dysfonctionnement mitochondrial .....	17

## **Chapitre III : La famille des Lamiacées**

<b>III.1. Généralité sur la famille des Lamiacées</b> .....	18
<b>III.2. Description botanique</b> .....	19
<b>III.3. Distribution géographiques</b> .....	19
<b>III.4. Systématique de la famille des Lamiacées</b> .....	19
<b>III.5. Composition chimique</b> .....	20
<b>III.6. Utilisations traditionnelles</b> .....	21
<b>III.7. Activités biologiques</b> .....	22
<b>III.8. Plantes de la famille des Lamiacées à effet hépatoprotecteur</b> .....	24
III.8.1. <i>Stachys pilifera</i> . Benth .....	24
III.8.2. <i>Melissa officinalis</i> L .....	24

III.8.3. <i>Marrubium vulgare</i> L .....	25
III.8.4. <i>Phlomis linearifolia</i> .....	25
III.8.5. <i>Premna integrifolia</i> L.....	26

## **La deuxième section : Partie expérimentale**

<b>I. MATERIELS</b> .....	27
<b>I.1. Matériels végétal</b> .....	27
I.1.1. Préparation de l'extrait <i>n</i> -butanol.....	27
<b>I.2. Matériels Animal et entretien des Animaux</b> .....	27
<b>II. METHODES</b> .....	27
<b>II.1. Induction de l'hépatotoxicité par le diclofénac</b> .....	27
<b>II.2. Traitement des animaux</b> .....	28
<b>II.3. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes</b> .....	28
<b>II.4. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques du sang</b> .....	28
<b>II.5. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant</b> .....	28
II.5.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction d'homogénat du foie.....	28
II.5.2. Dosage de glutathion (GSH) .....	28
II.5.3. Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) .....	29
<b>II.6. Etude Histologique</b> .....	29
<b>II.7. Etude Statistique</b> .....	29

## **Résultats et discussions**

<b>I. LES DOSAGES REALISES <i>IN VIVO</i></b> .....	30
<b>I.1. Dosage des paramètres biochimiques</b> .....	30
I.1.1. L'influence du traitement sur la fonction hépatique .....	30
I.1.2. Le dosage des paramètres du stress oxydatif.....	33
I.1.2.1. Le dosage du malondialdéhyde (MDA).....	33



I.1.2.2. Le dosage du glutathion (GSH).....	34
I.1.2.3. Le dosage du Glutathion Peroxydase (GPx) .....	35
<b>I.2. ETUDE HISTOLOGIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusion et perspective .....</b>	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>39</b>

## Liste des figures

N°	TITRE DE LA FIGURE	PAGE
01	- Métabolisme des xénobiotiques.....	04
02	- Mécanismes généraux de la mort cellulaire par hépatotoxicité médicamenteuse .....	05
03	- Voies de métabolisation et hépatotoxicité du paracétamol.....	06
04	- voies de métabolisation oxydative et non oxydative de l'éthanol au sein des hépatocytes .....	07
05	- voies du métabolisme de l'isoniazide .....	09
06	- les métabolites radicaux libres réactifs de CCL4 réagissent avec acide gras polyinsaturé initiant la peroxydation des lipides .....	10
07	- les effets bénéfiques sur la santé des Anti-inflammatoires non stéroïdiens et leurs effets secondaires néfastes .....	13
08	- Structure chimique du diclofenac sodique .....	14
09	- Diclofénac (1) et ses métabolites (M1 et M2) .....	15
10	- Principales voies métaboliques du Diclofenac chez l'homme .....	17
11	- Plantes médicinales algériennes des Lamiacées couramment utilisées en médecine traditionnelle .....	18
12	- Effet du diclofenac et l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100mg/kg) sur la concentration de l'Alanine Transaminase (ALT). .....	30
13	- Effet du diclofenac et l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100mg/kg) sur la concentration de l'Aspartate Transaminase (AST). .....	31
14	- Effet du diclofénac et l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100mg/kg) sur la concentration de la phosphatase alcaline (ALP). .....	32

<b>15</b>	- Influence de l'administration de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100mg/kg) et le diclofénac (50 mg/kg) sur la peroxydation lipidique (taux de l'MDA). .....	33
<b>16</b>	- Influence de l'administration de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) et le diclofénac (50 mg/kg) sur la variation du taux du glutathion (GSH hépatique) .....	34
<b>17</b>	- Influence de l'administration de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100mg/kg) et le diclofénac (50 mg/kg) sur la concentration sérique du glutathion peroxydase (GPx hépatique). .....	35

## Liste des tableaux

PAGE

Tableau 1 : Informations sur les usages médicinaux traditionnels des préparations pour infusion obtenues à partir d'espèces végétales algériennes .....	22
Tableau 2 : Les activités biologiques de certaines espèces végétales appartiennent à la famille des Lamiacées.....	23
Tableau 3 : Résultats histopathologiques du foie.....	36

## Liste des abréviations

**ADH** : Alcool Déshydrogénase

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ALDH**: Aldéhyde Dehydrogénase

**APAP**: Acetaminophen

**ARNm  $\alpha$ -SMA**: Spinal Muscular Atrophy of ARNm

**CCL<sub>4</sub>**: Le carbon tétrachloride

**C<sub>max</sub>** : Concentration plasmatique maximale

**COL-1a1**: Collagène type 1

**COX**: Cyclooxygénases

**DIC** : Diclofénac

**DicGluA** : Diclofénac glucuroconjugué

**DicSG** : Diclofénac sulfatoglucuroconjugué

**ER** : Endoplasmic reticulum

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

**FADD**: Fas Associated Protein with Death Domain

**FAS**: Cell Surface Death Receptor

**FASL**:FAS Ligand

**H.E.** : hydro-éthanolique

**IL-1 $\beta$**  : interleukine 1 $\beta$

**IL-6** : interleukine 6

**LPO** : Peroxydation lipidique

**MDA** : Malondialdéhyde

**MOMP**:Mitochondrial Outer Membrane Permiabilization

**MPT** : mitochondria permeability transition

**MRP** : Multidrug resistance proteins

**NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

**NAPQI** : N-acétyl-p-benzoquinone imine

**NAT2** : N-acétyltransférase 2

**NOX** : les oxydes d'Azote

**PAPS** : 3' phosphoadénosine-5'-phosphosulfate

**PG** : Prostaglandines

**PGD2** : Prostaglandines D2

**PGE2** : Prostaglandines E2

**PGF2a** : Prostaglandines F2a

**PGI2** : Prostaglandines I2

**Pgp**: P-glycoprotéine

**SP**: *Stachys pilifera*

**TBARS** : Thiobarbituric acid reactive substances

**TGF-21** : Transforming Growth Factor -21

**Tmax** : Temps maximale

**TNF**:Facteur de la nécrose tumorale

**TNFR**:Tumor necrosis Factor receptor

**TNF- $\alpha$**  : facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ .

**TP**:taux de prothrombine

**TPS** : Thrombophlébite superficielle

**TXA2**: Thromboxane A2

**UDP** :Uridine Diphosphate

**UDPGA**:Uridine Diphosphate Glucuronic Acid

**UGT** :Uridine Glucuronyl Transferase

## **Résumé : Hépatotoxicité induite par le diclofénac et dommages oxydatifs chez le rat : L'effet protecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante algérienne**

Le diclofénac est un médicament anti-inflammatoire connu pour provoquer un stress oxydatif et des lésions hépatiques lors d'une utilisation à long terme et d'un surdosage. La présente étude rapporte l'activité antioxydant et hépatoprotectrice d'un extrait *n*-butanol d'une plante médicinale endémique appartenant à la famille des Lamiacées vis-à-vis d'une toxicité induite par le diclofénac.

L'expérience a été effectuée sur quatre groupes des rats *Albinos Wistar* comprenant chacun sept rats : le premier groupe a été considéré comme un groupe control ou témoin sans traitement, qui a reçu quotidiennement de la nourriture et de l'eau pendant cinq jours. Le second a reçu la même quantité de nourriture et de l'eau pendant cinq jours ; dans le 4<sup>em</sup> et 5<sup>em</sup> jours, les rats de ce groupe ont été traité avec le diclofénac de sodium injectable à une dose de 50 mg / kg de poids corporel. Le troisième groupe a été gavé quotidiennement pendant cinq jours avec un extrait aqueux de la plante à une dose de 100 mg /kg de poids corporel. Le dernier groupe a reçu la même dose d'extrait *n*-butanol de plante par gavage pendant cinq jours ; au bout d'une semaine, les rats de ce groupe ont reçu une injection de diclofénac sodique à la dose de 50 mg /kg de poids corporel. Le sixième jour a été réservé à la dissection et le prélèvement d'échantillons sanguins et l'organe cible (foie) a été prélevé pour l'étude des paramètres du stress oxydatif et l'étude histologique.

Les résultats des paramètres hépatotoxique (AST, ALT et ALP) ainsi que le MDA hépatique ont montré clairement des modifications significatives dans le groupe Diclofénac, bien que les taux de GSH et l'activité GPx aient été significativement plus faibles ; une indication d'hépatotoxicité. D'autre part. L'extrait de la plante a montré un effet hépatoprotecteur limitant les effets hépatotoxiques induits par le diclofénac. Cet extrait a également conduit à une amélioration significative du statut antioxydant du foie. Cela a été démontré par une diminution du MDA et une augmentation de l'activité enzymatique du GPx et le taux du GSH.

En conclusion, L'utilisation à long terme du Diclofénac ou des surdosages est responsable d'une hépatotoxicité chez le rat caractérisée par des modifications des biomarqueurs du stress oxydatif et de la fonction hépatique dans le sang et les tissus ainsi que dans les résultats histopathologiques en basan sur les coupes histologique du foie. L'administration d'extrait *n*-butanol a démontré une efficacité hépatoprotectrice substantielle vis-à-vis le stress oxydatif et les dommages hépatiques chez le rat. Cet extrait contient une grande quantité de composés phénoliques et flavonoïdes. Cela justifie son effet hépatoprotecteur.

**Mots clés :** Diclofénac, Stress oxydatif, Hépatotoxicité, Lamiacées, Extrait *n*-butanol, Polyphénols.

## **Abstract: Diclofenac-induced hepatotoxicity and oxidative damage in rats: The protective effect of the *n*-butanol extract of an Algerian plant**

Diclofenac is an anti-inflammatory drug known to cause oxidative stress and liver damage with long-term use and overdose. The present study reports the antioxidant and hepatoprotective activity of an *n*-butanol extract of an endemic medicinal plant belonging to the Lamiaceae against the Diclofenac induced toxicity.

The experiment was conducted in four groups of *Wistar albinos*' rats, each consisted seven rats; the first group was considered a control group, which received daily food and water for five days. The second was given the same amount of food and water for five days; on the 4th and 5th days, rats in this group were treated with sodium Diclofenac injectable at a dose of 50 mg /kg body weight. The third group was fed daily for five days with an *n*-butanol extract of the plant at a dose of 100 mg /kg body weight. The last group received the same dose of plant extract by gavage for five days; after one week, the rats in this group received an injection of Diclofenac sodium at the dose of 50 mg /kg body weight. The sixth day was reserved for dissection and the collection of blood samples and the target organ (liver) was taken for the studies of oxidative stress parameters and histological.

The results of liver biochemical assay (AST, ALT, and ALP) and hepatic MDA were found to be significantly elevated in the Diclofenac group, although GSH level and GPx activity were significantly lower; an indication of hepatotoxicity. On the other hand. The plant extract showed a hepatoprotective effect limiting the hepatotoxic effects induced by Diclofenac. This extract also led to a significant improvement in the antioxidant status of the liver. This was demonstrated by a decrease in MDA and an increase in enzymatic activity of GPx and GSH level.

In conclusion, the long-term use of Diclofenac or overdoses is responsible for hepatotoxicity in rats characterized by changes in biomarkers of oxidative stress and liver function in blood and tissues as well as in liver histology. Administration of *n*-butanol extract demonstrated hepatoprotective efficacy against oxidative stress and liver damage in rats. This extract contains a large number of polyphenols and flavonoid compounds. This justifies its hepatoprotective effect.

**Keywords:** Diclofenac, Oxidative stress, Hepatotoxicity, Lamiaceae, Extract *n*-butanol, Polyphenols.



## ملخص: السمية الكبدية المستحثة بالديكلوفيناك والأضرار التأكسدية في الجرذان: التأثير الوقائي للمستخلص البيوتانولي لنبات جزائري

ديكلوفيناك دواء مضاد للالتهابات معروف بتسببه في الإجهاد التأكسدي وتلف الكبد مع الاستخدام طويل الأمد والجرعة الزائدة. تشير الدراسة الحالية إلى النشاط المضاد للأكسدة والوقاية الكبدية للمستخلص البيوتانولي من نبات طبي مستوطن ينتمي إلى عائلة الشفويات ضد السمية التي يسببها ديكلوفيناك.

أجريت التجربة في أربع مجموعات من جرذان wistar albino ، كل منها تتكون من سبعة جرذان. المجموعة الأولى كانت تعتبر مجموعة ضابطة، والتي حصلت على الغذاء والماء بشكل يومي لمدة خمسة أيام. أعطيت الثانية نفس الكمية من الطعام والماء لمدة خمسة أيام ؛ في اليومين الرابع والخامس ، عولجت الجرذان في هذه المجموعة باستخدام ديكلوفيناك الصوديوم عن طريق الحقن بجرعة 50 مجم / كجم من وزن الجسم. المجموعة الثالثة تم تغذيتها يومياً لمدة خمسة أيام بالمستخلص البيوتانولي من النبات بجرعة 100 مجم / كجم من وزن الجسم. تلقت المجموعة الأخيرة نفس جرعة المستخلص النباتي عن طريق الفم لمدة خمسة أيام. بعد أسبوع واحد، تلقت الجرذان في هذه المجموعة حقنة من ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة 50 مجم / كجم من وزن الجسم. خصص اليوم السادس للتشريح وأخذ عينات الدم والعضو المستهدف (الكبد) لدراسات عوامل الإجهاد التأكسدي والنسيج.

تم العثور على نتائج الفحص الكيميائي الحيوي للكبد (AST و ALT و ALP) و MDA الكبدية مرتفعة بشكل ملحوظ في مجموعة ديكلوفيناك ، على الرغم من أن مستوى GSH ونشاط GPx كانا أقل بشكل ملحوظ ؛ مؤشرا على السمية الكبدية. من ناحية أخرى. أظهر المستخلص النباتي تأثيراً وقائياً للكبد يحد من التأثيرات السامة للكبد التي يسببها ديكلوفيناك. أدى هذا المستخلص أيضاً إلى تحسن كبير في حالة مضادات الأكسدة في الكبد. وقد تجلى ذلك من خلال انخفاض في MDA وزيادة في النشاط الأنزيمي لمستوى GPx و GSH.

في الختام، فإن الاستخدام طويل الأمد للديكلوفيناك أو الجرعات الزائدة هو المسؤول عن السمية الكبدية في الجرذان التي تتميز بالتغيرات في المؤشرات الحيوية للإجهاد التأكسدي والوظيفة الكبدية في الدم والنسيج بالإضافة الى الدراسة النسيجية بالاعتماد على المقاطع النسيجية. أظهرت إدارة المستخلص البيوتانولي فعالية كبدية ضد الإجهاد التأكسدي وتلف الكبد في الجرذان. يحتوي هذا المستخلص على عدد كبير من مركبات البوليفينول والفلافونويد. هذا يبرر تأثيره الوقائي للكبد.

**الكلمات المفتاحية:** ديكلوفيناك، الإجهاد التأكسدي، السمية الكبدية، الشفويات، المستخلص البيوتانولي ، بوليفينول.



---

# INTRODUCTION

---



## **INTRODUCTION**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont actuellement l'un des médicaments les plus utilisés comme des agents analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (**Chen et al., 2021 ; Hijos-Mallada et al., 2022**).

Le diclofénac (DIC), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), est couramment utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose et la douleur. Cependant, les lésions hépatiques sont l'un des principaux effets secondaires, ce qui limite l'utilisation du DIC. Bien que de nombreux chercheurs aient fait la lumière sur les lésions hépatiques induites par le diclofénac, le mécanisme exact de l'hépatotoxicité du diclofénac n'est toujours pas clair (**He et al., 2018**). Le type d'hépatotoxicité provoqué par le DIC est principalement ; une lésion des hépatocytes, parfois accompagnée de cholestase et d'hépatite auto-immune (**Jiang et al., 2020**).

L'utilisation des plantes médicinales continue de croître rapidement à travers le monde et de nombreuses personnes se tournent maintenant vers ce type de produit pour traiter et prévenir divers maladies utilisant des plantes médicinales. Le règne végétal représente une source inexploitée de molécules et a donc un énorme potentiel pour la découverte de médicaments. Il est donc urgent d'améliorer notre compréhension de la pharmacologie et des activités Produits végétaux biologiques (**Romano et al., 2021**).

La famille des Lamiacées ou Labiatae contient de nombreuses plantes médicinales précieuses (**Karpiński, 2020**). Les espèces végétales de la famille des Lamiacées sont utilisées en phytothérapie depuis des milliers d'années. Les applications traditionnelles de la famille des Lamiacées présentent une grande applicabilité en tant que thé commun, arômes, insectifuge, dans le contrôle de la grippe et comme anti-inflammatoire, sédatif et analgésique. Principalement des huiles essentielles, des terpénoïdes, des composés phénoliques, des flavonoïdes et des iridoïdes ont été signalés chez les membres de cette famille. De nombreuses utilisations médicinales sont présumées être liées aux constituants terpéniques des huiles essentielles de ces plantes (**Mamadaliyeva et al., 2017**).

Ce travail vise à étudier l'effet hépatoprotecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante médicinale algérienne appartenant à la famille des Lamiacées vis-à-vis de la toxicité induite par le diclofénac. Donc ce travail a pour objectif d'étudier et vérifie si les composés actifs de cette plante peuvent protéger le foie envers ce médicament.

Cette étude sera subdivisée en deux parties :

- Une première est consacrée à une synthèse bibliographique, dans son premier chapitre nous présenterons le diclofénac, anti-inflammatoire non stéroïdien, son aspect pharmacochimique, sa pharmacodynamique et pharmacocénitique. Nous avons également abordé l'hépatotoxicité induite par diclofénac. Le deuxième chapitre est consacré à une synthèse sur la famille des Lamiacées. Sa composition chimique, Les activités biologiques de certaines espèces végétales appartiennent à la famille des Lamiacées. Et finalement, effet hépatoprotecteur de certaine plante de la famille des Lamiacées.
- La deuxième partie, c'est la partie est expérimentale, subdivisée en deux chapitres : l'un décrit les méthodes utilisés et l'autre consacré à la présentation et la discussion des résultats obtenus.
- La dernière partie c'est la conclusion, perspective et la liste des références bibliographiques.



---

# SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

---



## **I. L'hépatotoxicité des xénobiotique**

### **I.1. Définition**

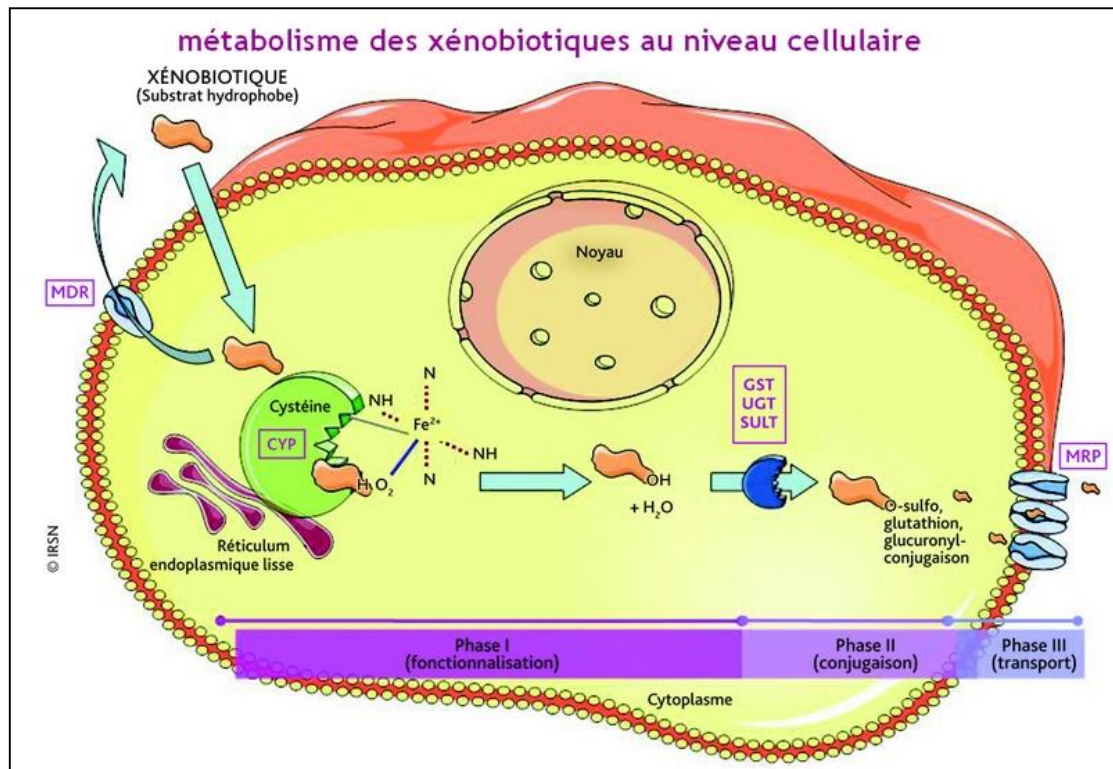
Les substances chimiques auxquelles un organisme est exposé et qui sont extrinsèques au métabolisme de cet organisme sont appelées xénobiotiques. Les xénobiotiques auxquels les humains sont exposés incluent un vaste éventail de possibilités ; les produits chimiques professionnels, les pesticides, les médicaments illicites, en vente libre et sur ordonnance, les contaminants environnementaux, les produits chimiques liés au déploiement, les produits chimiques exogènes générés par d'autres organismes, et la liste continue. Les xénobiotiques sont éliminés par les reins ou le tractus gastro-intestinal après avoir subi un métabolisme peu important (**Gulliver 2017**).

### **I.2. Métabolisme des xénobiotiques et ses enzymes**

Le métabolisme des xénobiotiques a tout d'abord un rôle protecteur (une phase d'élimination d'un médicament) qu'il est décrit en quatre phases, selon les enzymes utilisées. Cette élimination se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins ...etc. elle fait intervenir deux types de réactions : la réaction de la phase I et de la phase II

Les enzymes de la phase I (Essentiellement des cytochromes P450), dites de fonctionnalisation, catalysent essentiellement les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. Les enzymes de la phase II (glutathion-S-transférases ou GST, UDP glucuronosyltransférases ou UGT...), dites de conjugaison, catalysent les réactions de conjugaison.

Généralement, après fonctionnalisation, les transporteurs de la phase III (P-glycoprotéine ou Pgp, multidrug resistance proteins ou MRP...) transportent à travers des membranes les xénobiotiques, et surtout leurs dérivés, en vue de leur élimination de la cellule. Les xénobiotiques (X) sont généralement des molécules hydrophobes, qui pénètrent facilement dans la cellule. Ils peuvent en être expulsés par des protéines comme la P-gp ou être métabolisés par fonctionnalisation (phase I, exemple : les cytochromes P450) puis/ou par conjugaison (phase II, exemple : les glutathion-S-transférases), en produits plus hydrophiles (XOH et XOR), ce qui facilite leur élimination hors de la cellule qui est directe ou effectuée par l'intermédiaire de protéines dites de phase III, comme les MRP (multidrug resistance proteins) (**Almazroo et al., 2017**).

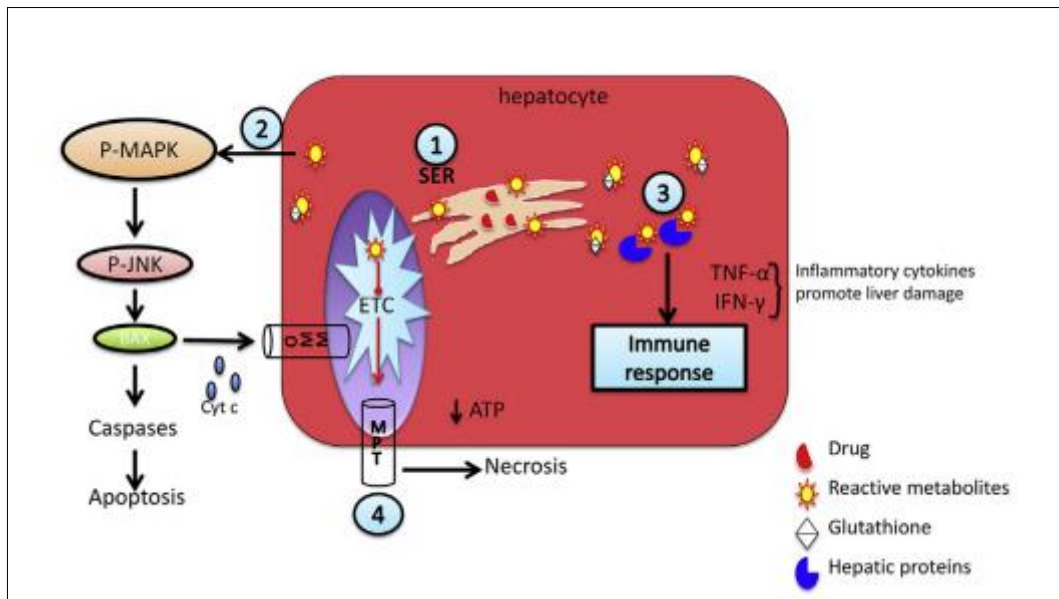


**Figure 1 : Métabolisme des xénobiotiques (IRSN [http :www .irsn.fr](http://www.irsn.fr))**

Dans certains cas, la saturation de voies métaboliques majeures peut mener à une augmentation du métabolisme par des voies mineures toxifiantes. Ces mécanismes expliquent en partie pourquoi certains médicaments comme le paracétamol sont non toxiques à dose thérapeutique mais deviennent toxiques lors d'une ingestion de fortes doses (**Le daré et al., 2020**).

### I.3. Les atteints des xénobiotiques

Le foie assure une grande partie du métabolisme des xénobiotiques grâce à son important équipement enzymatique, sa localisation anatomique et sa vascularisation abondante. Cependant, ces différentes caractéristiques en font également une cible privilégiée pour les composés toxiques, notamment dans le cas d'un métabolisme toxique (**Le daré et al., 2021**). L'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse est un événement indésirable important mais rare qui peut aller d'une légère élévation des enzymes hépatiques à une insuffisance hépatique, une transplantation ou la mort. Une grande partie des médicaments couramment utilisés, en plus des suppléments à base de plantes et diététiques, peuvent causer des lésions hépatiques (**Björnsson et Björnsson, 2022**). Les mécanismes généraux impliqués dans l'hépatotoxicité induite par les médicaments comprennent la mort cellulaire, la formation de métabolites réactifs à médiation métabolique, la réaction à médiation immunitaire et le dysfonctionnement mitochondrial. Plusieurs mécanismes semblent contribuer ensemble au hépatotoxicité médicamenteuse observé cliniquement (**Shehu et al., 2017**).



**Figure 2 : Mécanismes généraux de la mort cellulaire par hépatotoxicité médicamenteuse (Shehu *et al.*, 2017)**

#### I.4. Les différents xénobiotiques

Plusieurs médicaments et substances chimiques ont un effet hépatotoxique tel que : paracétamol, isoniazide, diclofénac, cisplatine, doxorubicine, CCL<sub>4</sub>, éthanol,...

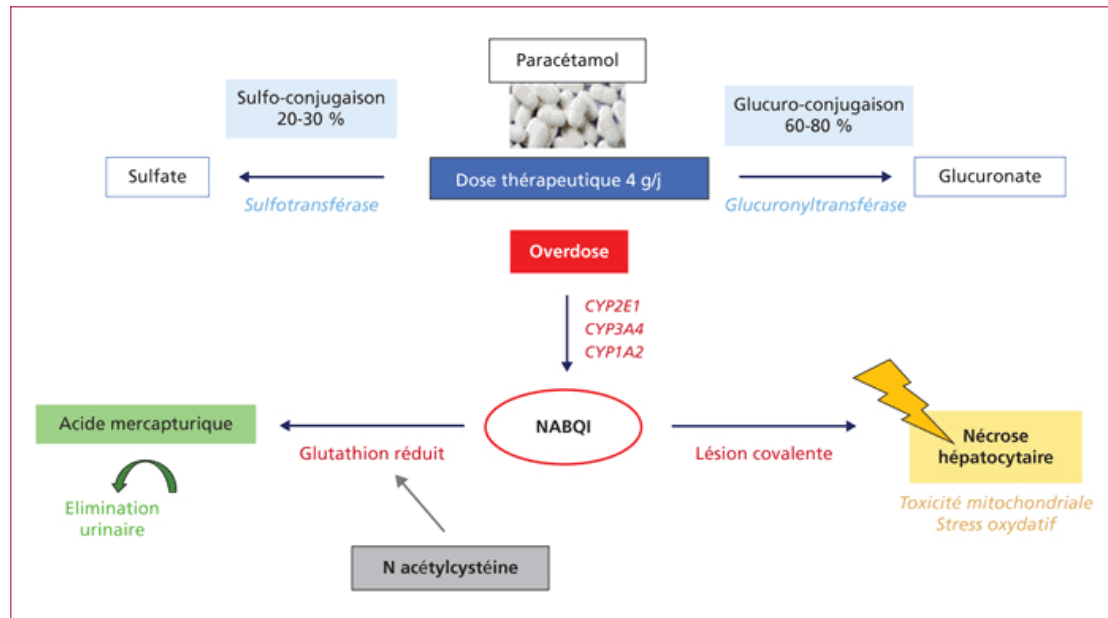
##### I.4.1. Le paracétamol

La toxicité de l'acétaminophène se produit en deux phases : une phase métabolique et une phase suivie d'une phase de toxicité. Actuellement, la phase métabolique est bien caractérisée. Dans le foie, la majeure partie de l'acétaminophène (environ 85 à 90 %) est métabolisé par réaction de glucuronidation et de sulfonation, seule une fraction mineure du médicament (jusqu'à 10%) subit une oxydation pour former le métabolite hautement réactif : la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Dans la métabolisation, les enzymes responsables de l'oxydation de l'APAP ont été identifiées, les enzymes du cytochrome hépatique P450 (CYP) en particulier on pense que le CYP2E1 et le CYP3A4 jouent un rôle clé dans l'activation métabolique de l'APAP. Lorsque des doses thérapeutiques d'APAP sont ingérées, la petite quantité de NAPQI est efficacement désactivée par conjugaison avec le glutathion réduit (GSH), formant un mer- métabolite capturable facilement éliminé par les reins (Shan *et al.*, 2018).

Suite à une exposition à haute dose APAP, cependant, le glutathion endogène cofacteurs, tels que l'acide UDP-glucuronique (UDPGA) et 3' phosphoadénosine-5'-phosphosulfate (PAPS), devenu épuisé, formant ainsi des quantités accrues de NAPQI. Une fois le GSH endogène



dans le foie s'épuise également, NAPQI peut se lier de manière covalente à des macromolécules biologiques cellulaires. Écues, telles que les protéines, les acides nucléiques et les lipides, résultant en dommages mitochondriaux, stress du réticulum endoplasmique et mort cellulaire nécrotique (Foufelle et Fromenty, 2016).



**Figure 3 : Voies de métabolisation et hépatotoxicité du paracétamol**

La phase de toxicité est caractérisée par un stress oxygène/azote accru et la mitochondrie transition de perméabilité (MPT) ; cependant, les mécanismes exactes sont mal compris. Généralement, Dans le foie il y a trois principales sources de ROS : catalysées par le cytochrome P450 : oxydation du substrat, NADPH oxydase dérivée des macrophages et les mitochondries. Des études concernant l'hépatotoxicité d'APAP indiquent que les ROS dérivés de la NADPH oxydase ne sont pas la cause principale, parce que les rats présentent un déficit de la fonction NADPH oxydase n'a pas montré de diminution du stress oxydatif (Du *et al.*, 2016). Il manque également des preuves directes de ce stress induit par l'APAP des enzymes de la phase métabolique du cytochrome P450 (McGill). En revanche, de nos jours, des preuves irréfutables soutient que le stress oxydatif dans l'hépatotoxine induite par l'APAP ici est principalement due aux ROS dérivés des mitochondries et libres radicaux (Du *et al.*, 2016) Ou le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif, il y a de plus en plus de preuves que le réticulum endoplasmique (ER) le stress peut être un autre mécanisme important dans l'APAP induite lésion hépatique.

### I.4.2. l'Éthanol

La toxicité d'éthanol Selon l'Organisation mondiale de la santé, la consommation d'alcool est un facteur causal de plus de 60 types majeurs de maladies et de blessures et entraîne environ 2,5 millions de décès chaque année (OMS 2011). Ainsi, environ 4,5 % de la charge mondiale de morbidité et de traumatisme sont imputables à l'alcool. De plus, cette morbidité et cette mortalité dues à la consommation d'alcool ont des implications sociales et économiques, y compris des coûts médicaux pour les gouvernements et un fardeau financier et psychologique pour les familles (OMS 2011). Traditionnellement, la toxicité de l'éthanol est divisée en toxicité aiguë et toxicité chronique (Le daré *et al.*,2020).

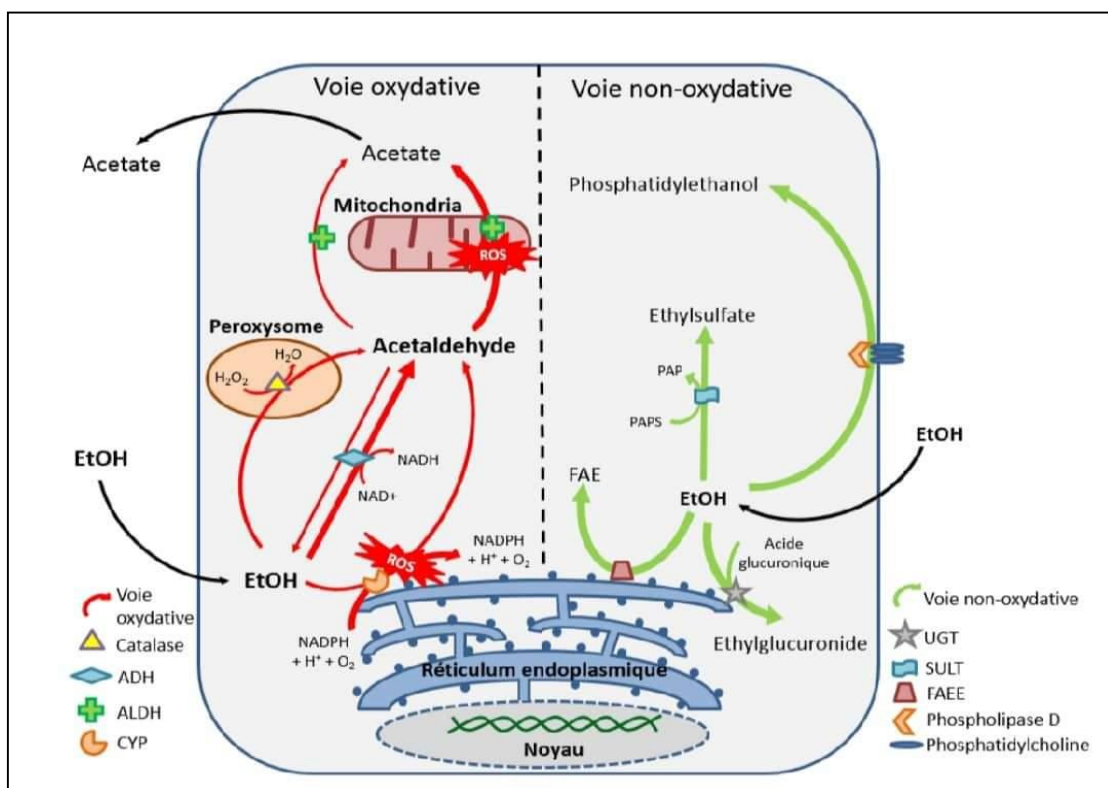


Figure 4 : voies de métabolisation oxydative et non oxydative de l'éthanol au sein des hépatocytes (Le daré *et al.* ,2020)

Les espèces réactives de l'oxygène générées par le métabolisme de l'éthanol sont responsables de l'augmentation rapide de la fluidité de la membrane cellulaire hépatique, qui à son tour conduit à des niveaux élevés de cytoplasme de faible poids moléculaire. Le poids du fer a donc même augmenté la production de ROS. Ce phénomène peut induire une peroxydation lipidique et une apoptose .Les lésions hépatiques dues à l'éthanol peuvent être divisées en trois étapes. La première étape (stéatose hépatique) implique l'accumulation de graisse dans les cellules du foie. Elle est relativement bénigne et généralement réversible. La physiopathologie de la stéatose est étroitement liée au métabolisme oxydatif de l'éthanol. En stimulant la lipolyse dans les adipocytes, la consommation chronique

d'alcool augmente la proportion d'acides gras libres captés par le foie (Osna *et al.*, 2017). De plus, l'acétaldéhyde augmente l'exposition du facteur de transport de la protéine de liaison aux protéines régulatrices des stérols qui régule les gènes de la lipogenèse. Dans la deuxième phase, la stéatohépatite suit l'évapotranspiration. Les graisses accumulées dans les cellules du foie sont sujettes à l'oxydation et aux dommages oxydatifs. Des interactions complexes impliquant les effets de l'acétaldéhyde, des ROS, des lésions intestinales médiées par les lipopolysaccharides et du stress du réticulum endoplasmique, sont responsables de l'infiltration des cellules du système immunitaire (par exemple, les neurones) dans le foie et de l'activation des cellules de Kupffer (macrophages résidant dans le foie) (Osna *et al.* 2017). La libération massive de cytokines pro-inflammatoires qui en résulte est directement responsable de la mort des hépatocytes et du maintien de l'hépatite alcoolique. La troisième étape reflète le développement fibrotique de la stéatohépatite inflammatoire. La régénération hépatocellulaire est gravement compromise et les lésions hépatiques entraînent l'activation des cellules étoilées hépatiques - les principales sources de dépôt de matrice extracellulaire qui caractérise la fibrose. Le développement de la fibrose au cours de l'inflammation chronique induite par l'éthanol entraîne le remplacement progressif du parenchyme hépatique par du tissu cicatriciel, ce qui compromet les fonctions métaboliques et d'homéostasie du foie (Osna *et al.*, 2017). Finalement, des complications graves se développent, telles que le carcinome hépatocellulaire - la deuxième cause de décès par cancer - et l'hypertension portale (Zhou *et al.*, 2016).

#### **I.4.3. Les isoniazides**

Dans la voie du métabolisme isoniazide proposé, NAT2 a un rôle dans l'acétylation de l'isoniazide à acétylisoniazide, qui sera hydrolysé en acétylhydrazine. CYP2E1 oxyde acétylhydrazine en agents toxiques. Ces agents toxiques sont détournés par la TPS par conjugaison isoniazide a un rôle dans le déséquilibre entre pro-oxydant et anti oxydant. Il peut à la fois stimuler le niveau pro-oxydant ou diminuer le niveau d'anti-oxydant Les ROS a été proposé d'être hépatotoxiques isoniazide induite par la production du stress oxydatif mécanismes qui ont été proposées étaient les dégâts de l'enzyme par superoxyde résultant de la réduction de l'oxygène moléculaire, l'inflammation répond du système immunitaire de l'augmentation et de la dysfonction de mitochondrial En ce qui concerne ROS, l'hydrazine peut produire les radicaux d'oxygène ou de superoxyde, qui peut perturber les protéines et provoquer la dégradation des chaînes polypeptidiques de superoxyde s'est avéré être augmenté en même temps que le traitement à l'isoniazide (Perwitasari *et al.*, 2015 ).

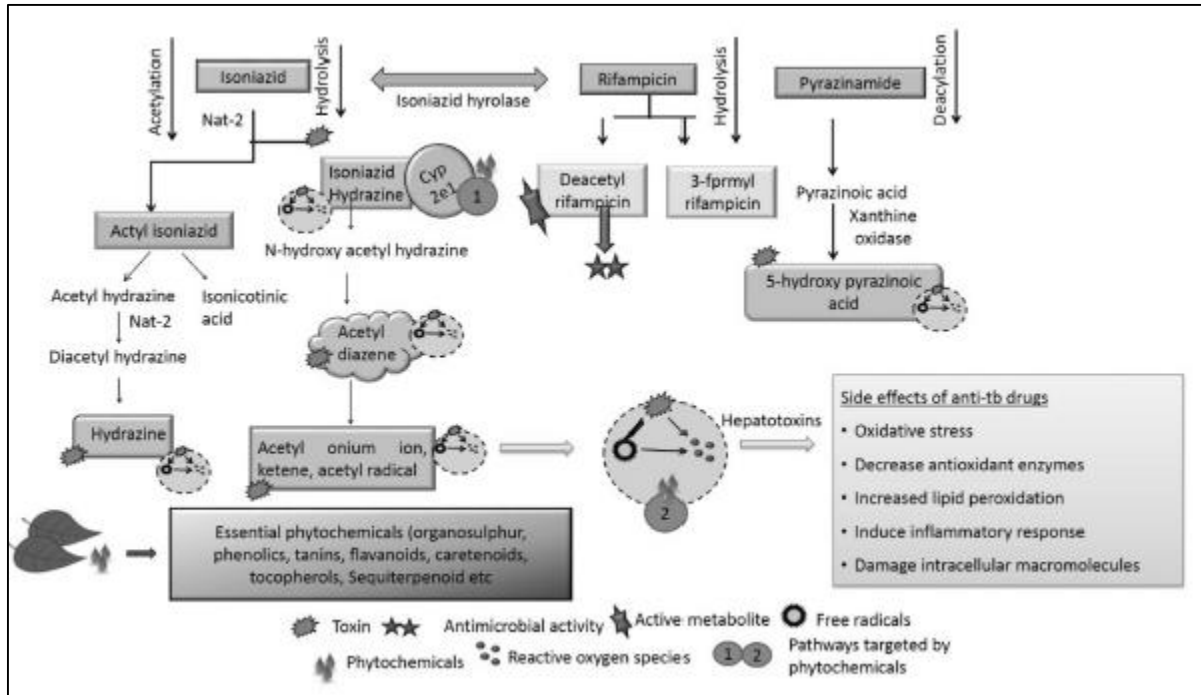


Figure 5 : voies du métabolisme de l'isoniazide (Mangwani *et al.*, 2019)

#### I.4.4. CCL4

CCl<sub>4</sub> appartient à la classe des hépatotoxicités qui interviennent après activation du métabolisme. Il pénètre dans les cellules hépatiques et forme des radicaux libres provoquant une oxydation qui entraîne la dégradation de la structure du foie et des dommages à la fonction hépatique. Les stades de développement des lésions hépatiques induites par le CCl sont résumés comme suit. Synthèse des protéines, accumulation de lipides, perte d'homéostasie calcique, mort cellulaire programmée et fibrose. On pense que des mécanismes dépendants tels que l'activation des cellules de Kupffer, la peroxydation des lipides, les aldéhydes et la méthylation réactive et la déficience en ADN ainsi que la production de médiateurs pro-inflammatoires sont à l'origine de l'hépatotoxicité induite par CCl<sub>4</sub>. hépatotoxicité de Carcinome hépatocellulaire, cirrhose du foie. CCl<sub>4</sub> augmente la teneur en carbone protéique, produit de l'oxydation des protéines, au niveau du biomarqueur d'oxydation MDA. Les antioxydants réduisent le MDA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBARS et ROS, qui sont des marqueurs du stress oxydatif dans le tissu hépatique et augmentent l'activité des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GSH-Px, GR. Il a été rapporté que CCl<sub>4</sub> active les cellules de Kupffer productrices de cytokines dans les maladies inflammatoires et régule significativement à la hausse les expressions du TNF- $\alpha$ , de la protéine chimiotactique des monocytes-1, de la protéine massive inflammatoire-2, de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-6, du TGF- $\beta$ 1, une cytokine pro-fibrotique et la protéine du facteur nucléaire mB p65 dans des modèles de lésions hépatiques induites par CCl<sub>4</sub>. Dans un modèle de cirrhose induite par CCl<sub>4</sub>, les

niveaux d'expression des ARNm  $\alpha$ -SMA et COL-1a1, qui sont des marqueurs fibrotiques dans le tissu hépatique, ont été rapportés (Unsal *et al.*, 2020).

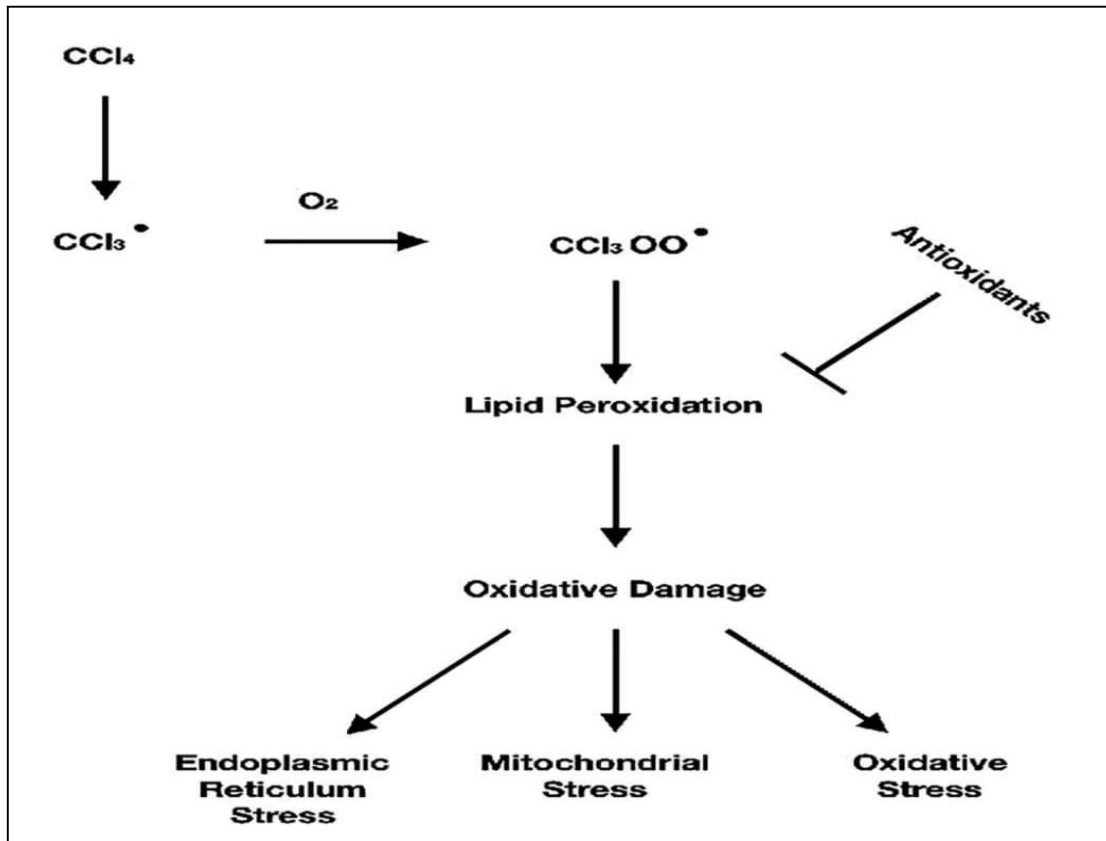


Figure 6 : les métabolites radicaux libres réactifs de CCL4 réagissent avec acide gras polyinsaturé initiant la peroxydation des lipides (Unsal *et al.*, 2020)

#### I.4.5. Les mycotoxines

Les mycotoxines d'origine alimentaire peuvent causer des lésions de plusieurs organes et l'échec des mécanismes de détoxification, entraînant la mort. Par conséquent, la toxicité hépatique causée par les mycotoxines est courante. Afin de fournir une évaluation plus précise de l'hépatotoxicité des mycotoxines, plusieurs études ont été menées sur les mécanismes moléculaires des mycotoxines ces dernières années. Il est rapporté que FUMB1 peut induire des lésions des cellules hépatiques et peut induire l'autophagie dans les cellules HepG2 et le foie de souris en produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui induisent un stress du réticulum endoplasmique, la phosphorylation de JNK, l'inhibition de mTOR et l'activation de LC3I/II (Zhao *et al.*, 2022).

#### I.4.6. Le doxorubicine

Le doxorubicine, un antibiotique chimiothérapeutique appartenant à la classe des anthracyclines, tue non seulement les cellules cancéreuses mais également les cellules non cancéreuses, même dans les organes non ciblés, entraînant ainsi la toxicité.

Le foie est principalement impliqué dans le processus de détoxification et cette mini-revue s'est principalement concentrée sur l'étude des mécanismes moléculaires à l'origine de l'hépatotoxicité causée par l'administration de doxorubicine. Les altérations du tissu hépatique traité à la doxorubicine comprennent la vacuolisation des hépatocytes, la dégénérescence des cordons hépatocytaires, l'hyperplasie des voies biliaires et la nécrose focale. À propos de la littérature menée, l'hépatotoxicité causée par la doxorubicine a été expliquée en estimant les niveaux de biomarqueurs sériques hépatiques, la production de ROS, les enzymes antioxydants, la peroxydation lipidique et le dysfonctionnement mitochondrial. Les biomarqueurs sériques hépatiques tels que ALT et AST, des niveaux élevés de radicaux libres induisant un stress oxydatif caractérisé par une augmentation des gènes Nrf-2, FOXO-1 et HO-1 et une diminution de l'activité anti-oxydante caractérisée par une diminution de SOD, GPx, et les gènes CAT. Les niveaux augmentés de SGOT, SGPT, LDH, créatine kinase, niveaux de bilirubine directe et totale révèlent également la toxicité dans le tissu hépatique due au traitement à la doxorubicine. La compréhension moléculaire de l'hépatotoxicité est principalement due à la production de ROS, à l'amélioration du stress oxydatif et de l'inflammation, à la production et au fonctionnement détériorés des mitochondries et à l'amélioration de l'apoptose. Certaines substances telles que des extraits de plantes médicinales, des produits naturels et des substances chimiques se sont avérées produire un effet apaisant contre l'hépatotoxicité induite par la doxorubicine (**Prasanna et al., 2020**).

#### **I.4.7. Le triptolide**

Le triptolide (TP) est le principal composé pharmacologiquement actif de *Tripterygium wilfordii Hook.f.* Ainsi qu'un ingrédient toxique. Plusieurs études ont montré que la TP a diverses activités pharmacologiques, notamment anticancéreuses, immunosuppressives et anti-inflammatoires. Cependant, la toxicité multi-organique et la fenêtre thérapeutique étroite de la TP restent des problèmes qui ne peuvent être ignorés dans son application clinique. L'hépatotoxicité est le principal effet secondaire de la TP. En particulier, l'hépatotoxicité de la TP montre une variabilité interindividuelle importante. Le mécanisme de l'hépatotoxicité induite par la TP est lié au stress oxydatif, à l'apoptose et à l'équilibre Th17/Treg. Cependant, le mécanisme exact de l'hépatotoxicité induite par la TP reste inconnu et les raisons de la variabilité interindividuelle de son hépatotoxicité ne sont pas encore pleinement comprises. (**Liu et al., 2022**).

#### **I.4.8. Le cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (Cyclo) est un agent immunosuppresseur et antinéoplasique. L'utilisation clinique de Cyclo est limitée en raison d'une hépatotoxicité importante. L'administration de Cyclo a détérioré la fonction hépatique sérique et augmenté la concentration tissulaire hépatique de p53, Nf- $\kappa$ B, facteur induisant l'apoptose-1, inflammasome NLRP3, Bax ; l'expression du gène de la protéine

1 induite par le récepteur en plus d'une diminution de la concentration hépatique de Bcl-2. Le rapport Bax/Bcl-2 conduit à l'apoptose. L'administration cyclo a entraîné une dégradation sévère du tissu hépatique et une expression immunohistochimique significative de la caspase-3, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et de la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans le tissu hépatique. Par rapport au groupe normal (**Mostafa et al., 2022**).

#### **I.4.9. L'épirubicine**

L'épirubicine (EPI) est l'un des agents chimiothérapeutiques efficaces. Il appartient à la famille des anthracyclines. Il est largement utilisé pour le traitement de divers cancers du sein. L'EPI est dérivée de la doxorubicine et il a été métabolisé dans le foie pour donner des métabolites tels que l'épirubicinol et l'EPI glucuronide. Il a été démontré que la doxorubicine et l'épirubicine ont une forte toxicité pour le foie. Le mécanisme d'action de l'épirubicine semble lié à sa capacité à se lier aux acides nucléiques. Il se fixe rapidement sur les structures nucléaires de la cellule en intercalant l'ADN entre les paires de bases, bloquant la synthèse de l'ADN et de l'ARN (**Chaa et al., 2019**).

#### **I.4.10. Le cisplatine**

Le cisplatine est un puissant médicament anticancéreux à base de platine approuvé par la Food Drug Administration (FDA) en 1978. Malgré ses avantages contre les tumeurs solides, le cisplatine confère une toxicité à divers tissus qui limitent ses utilisations cliniques. Dans l'hépatotoxicité induite par le cisplatine, peu de mécanismes ont été identifiés, qui ont commencé par une génération excessive d'espèces réactives de l'oxygène qui entraînent un stress oxydatif, une inflammation, des dommages à l'ADN et une apoptose dans le foie (**Abd Rashid et al., 2021**).

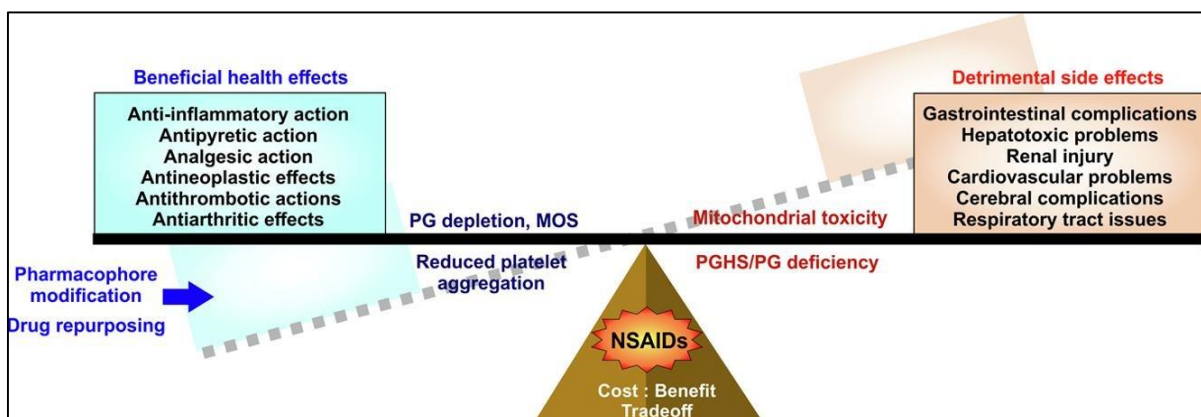
#### **I.4.11. Le méthotrexate**

Le méthotrexate (MTX) est l'un des médicaments les plus efficaces et les plus largement utilisés dans la prise en charge des maladies auto-immunes et dermatologiques. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis qui suivent un traitement au MTX à long terme présentent un risque élevé de développer une atteinte hépatique. L'accumulation de MTX-polyglutamate intracellulaire (MTX-PG), un métabolite du MTX, déclenche le stress oxydatif, l'inflammation, la stéatose, la fibrose et l'apoptose dans les hépatocytes. Le MTX-PG provoque un stress oxydatif dans le foie en induisant une peroxydation lipidique, libérant ainsi des espèces réactives de l'oxygène et supprimant les éléments de réponse antioxydant (**Ezhilarasan et al., 2021**).

## II. Diclofenac

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les plus agents pharmaceutiques prescrits dans le monde, ils sont commercialisés sous forme de sel de sodium ou de potassium. (**Harirforoosh et al., 2016**). L'utilisation d'AINS est évidemment inévitable. Outre les efficacités analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, les AINS sont en outre documentés pour offrir une protection contre divers troubles critiques, notamment le cancer et les crises cardiaques. Cependant, les données de plusieurs essais contrôlés par placebo et de méta-analyses indiquent de manière alarmante les effets indésirables des AINS dans les complications gastro-intestinales, cardiovasculaires, hépatiques, rénales, cérébrales et pulmonaires. Bien que des recherches approfondies aient élucidé les mécanismes sous-jacents aux risques cliniques des AINS, aucune revue n'a rassemblé de manière approfondie les résultats sur diverses toxicités multiorganiques de ces médicaments (figure 1) (**Bindu et al., 2020**).

Ces médicaments inhibent les enzymes cyclooxygénases (COX), ils ont une structure de l'acide phénylacétique avec analgésique, anti-inflammatoire, propriétés toriques et antipyrétiques (**Altman et al., 2015**).

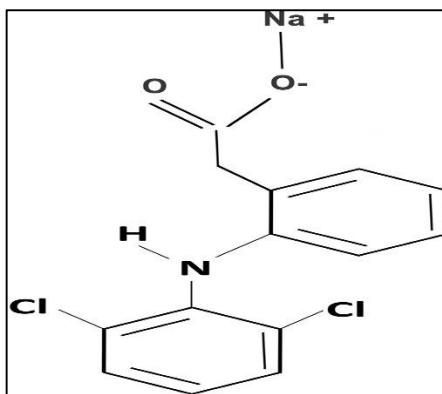


**Figure 7 : les effets bénéfiques sur la santé des Anti-inflammatoires non stéroïdiens et leurs effets secondaires néfastes (Bindu et al., 2020)**

### II.1.Définition

Le diclofénac est un dérivé de l'acide phénylacétique et un actif membre du groupe des AINS qui est un médicament fréquemment prescrit pendant la fièvre, l'inflammation et conditions de douleur modérée. Il agit également comme agent antibactérien en inhibant la synthèse de l'ADN (**Alqahtani et al., 2019**).





**Figure 8 : Structure chimique du diclofénac sodique (Altman *et al.*, 2015)**

## II.2. Propriétés pharmacocinétiques

### II.2.1. Absorption

En administration orale du diclofénac, son effet systémique est très rapide. Le taux d'absorption du diclofénac est lié à sa haute solubilité en sel de potassium et à sa teneur pharmaceutique. Cependant, une concentration plasmatique maximale variable (C<sub>max</sub>) et le temps jusqu'à C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) peuvent être incompatibles avec le taux d'absorption du diclofénac. Dans ce contexte, la présence des pics plasmatiques dans les graphiques de concentration de diclofénac en fonction du temps peuvent être envisagés (Desjardins *et al.*, 2015).

### II.2.2. Distribution

Le diclofénac est fortement lié (99 %) au sérum humain protéines, principalement l'albumine, la liaison étant constante sur la plage de concentration obtenue avec la dose recommandée. Il diffuse dans et hors de la synoviale liquide (Hospira, 2016).

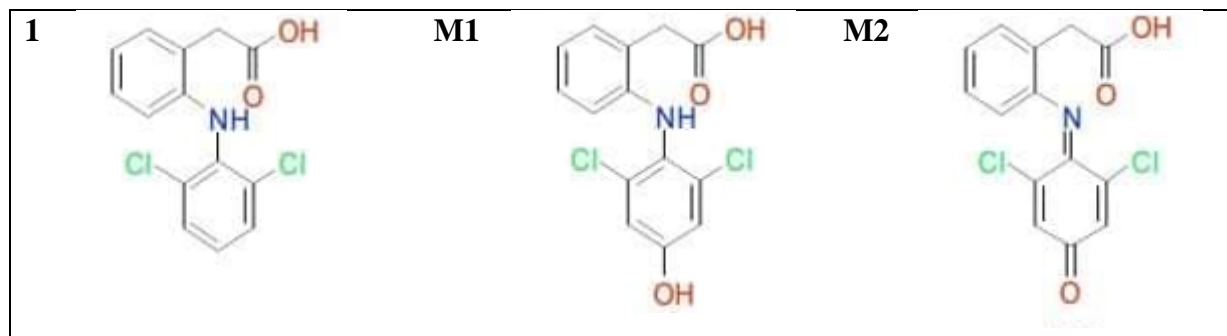
### II.2.3.Élimination

Le diclofénac sodique est éliminé par excrétion urinaire et biliaire ; DIC et ses métabolites sont excrétés dans l'urine après la biotransformation aux métabolites sulfates et glucuroconjugués.

### II.2.4. Métabolisme

Le métabolisme hépatique DIC en 4-hydroxydiclofénac et autres dérivés hydroxylés. Ces métabolites subissent le processus de sulfatation et de glucuronidation avant d'être finalement excrétés dans la bile (35 %) et les urines (65 %) En outre, une médication prolongée avec DIC a été associée à une incidence plus élevée de lésions hépatiques, allant de légères, asymptomatiques,

augmentation réversible des biomarqueurs hépatiques sériques conduisant à l'hépatite et ictère, y compris l'hépatite mortelle (**Gupta et al., 2020**).



**Figure 9 : Diclofénac (1) et ses métabolites (M1 et M2)**

### **II.3. Propriétés pharmacodynamiques**

Dans le mécanisme de COX et la lipoxigénase, les phospholipides de la membrane sont l'acide hydrolysé et arachidonique libère dans le cytoplasme par activation de l'enzyme phospholipase A2. Alors que la voie COX induit la formation de certaines prostaglandines (PG) comme la PGI2, PGD2, PGE2 PGF2a et thromboxane A2 (TXA2), leucotriènes et les lipoxines sont produites par la voie de la lipoxigénase. Surtout, COX Les enzymes jouent un rôle clé dans l'homéostasie cardiovasculaire. COX-1 induit la synthèse de TXA2 dans les plaquettes et conduit à l'agrégation, prolifération dans les cellules musculaires lisses et vasoconstriction. Au contraire, la COX-2 induit la synthèse de prostacycline dans les cellules endothéliales et provoque la relaxation dans les cellules lisses vasculaires et la vasodilatation. Plusieurs prostanoides comme la PGE2 et la prostacycline protègent la muqueuse gastrique contre les effets érosifs de l'acide gastrique. De plus, les études ont démontré que la PGE2 et la PGI2 ont un rôle important dans la cardioprotection par régulation à la hausse de la COX-2 Les AINS présentent des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques effets en bloquant la production de prostaglandines par l'inhibition non sélective des isoenzymes COX. Ils présentent également des effets bactériostatiques en inhibant la synthèse de l'ADN bactérien Ils jouent un rôle fondamental dans le traitement pharmacologique des douleurs aiguës et chroniques. COX-1 et COX-2 ont des propriétés biologiques différentes effets. L'effet analgésique est principalement associé à la COX-2 inhibition (**Ulubay et al.,2018**).

## II.4. Les indications thérapeutiques

La pertinence clinique du diclofénac (acide 2-[2,6-dichloranilino] phénylacétique) ne peut être sous-estimée. Le médicament est un agent anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique non stéroïdien bien connu (Vohra *et al.*, 2016), qui est largement utilisé dans la gestion de plusieurs maladies chroniques conditions, telles que les maladies articulaires dégénératives, la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrose kératose (Rogoveanu *et al.*, 2018). actinique (Kavasi *et al.*, 2017).

## II.5. Les effets indésirables :

Le diclofénac est considéré comme l'un des médicaments les plus prescrits dans le monde en raison de son efficacité par rapport aux autres AINS (Altman *et al.*, 2015), il a des effets indésirables graves tels que des ulcères d'estomac, des saignements gastro-intestinaux (Fischbach, 2019), des maladies cardiovasculaires (Schmidt *et al.*, 2018 ; Rane *et al.*, 2020 ), lésions rénales ( Ungprasert *et al.*, 2015 ; Hellms *et al.*, 2019).

## II.6. Hépatotoxicité du Diclofénac

### II.6.1. Les métabolites toxiques

La biotransformation des médicaments joue un rôle crucial dans l'hépatotoxicité induite par les médicaments. L'activation métabolique de DIC a été largement discutée dans la littérature et plusieurs métabolites réactifs ont été proposés comme candidats susceptibles de contribuer à la toxicité. Le diclofénac est largement métabolisé par les réactions de phase I (4'-OH-Dic et 5-OH-Dic) et de phase II (DicGluA et DicSG). Les métabolites 4'-OH-Dic et 5-OH-Dic ont le potentiel d'être oxydés en p-benzoquinone imines (Figure 10). Les espèces benzoquinone imine sont électrophiles et peuvent subir une liaison covalente avec des groupes sulfhydryle non protéiques ou protéiques et peuvent être impliquées dans le cycle redox et produire un stress oxydatif. Il a été proposé que les métabolites oxydatifs du diclofénac soient responsables de la toxicité, comme l'inhibition du métabolisme médié par le CYP diminue la toxicité du diclofénac vers les hépatocytes. Il a été affirmé que l'hépatotoxicité est le résultat de la toxicité directe du diclofénac et de ses métabolites. Les métabolites de phase II du DIC semblent également être impliqués dans l'hépatotoxicité. La bioactivation du diclofénac en DicGluA et DicSG dans les hépatocytes de rats et humains a été rapportée. La toxicité potentielle de DicGluA est médiée par la transacylation des nucléophiles protéiques et la migration des acyles suivie de la glycation des protéines. Les acyl-glucuronides sont capables de modification covalente des protéines, ce qui diminue la fonction de la protéine ou induit une réponse immunitaire.

L'acylglucuronide de diclofénac peut former des adduits liés par covalence dans les protéines hépatocellulaires (Syed *et al.*, 2016).

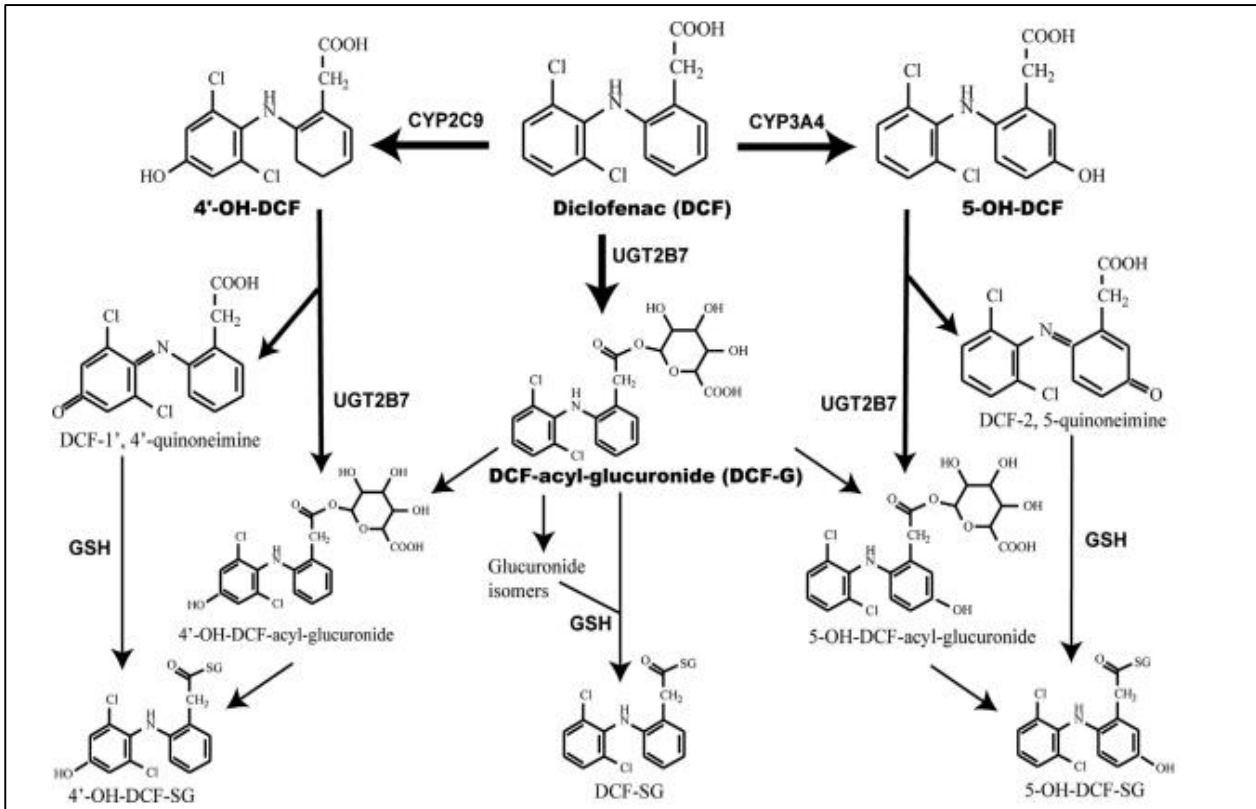


Figure 10: Principales voies métaboliques du Diclofénac chez l'homme (Jiang *et al.*, 2020)

## II.6.2. Dysfonctionnement mitochondrial

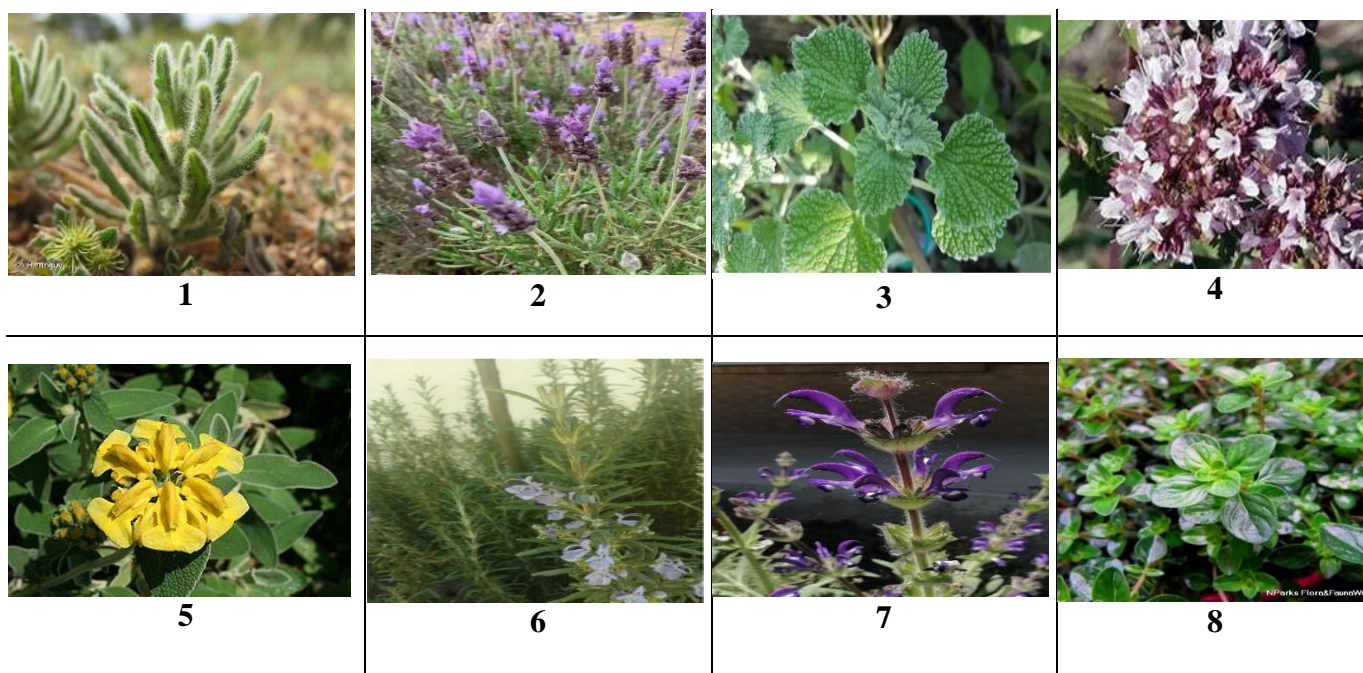
Les mitochondries sont les organites centraux responsables d'hépatotoxicité induite par le diclofénac. Le diclofénac et ses métabolites réactifs induisent l'apoptose des hépatocytes humains et de rat en altérant la fonction mitochondriale et en générant des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ils inhibent également la phosphorylation oxydative et la synthèse d'ATP dans les mitochondries du foie de rat. Alors que les mitochondries sont le site majeur de la production hépatique des ERO induite par le diclofénac, l'expression de la NADPH oxydase (NOX) et la génération d'anion superoxyde dépendante de NOX ont également été nettement augmentées par le diclofénac dans d'autres tissus (Jung *et al.*, 2020).

### III. La famille des Lamiacées

#### III.1. Généralité sur la famille des Lamiacées

La famille des Lamiacées connue également sous le nom des Labiées dérive du nom latin "labium" qui signifie lèvre, en raison de la forme particulière des corolles (Bouhaddouda, 2016).

Les Lamiacées sont l'une des plus grandes familles de plantes à fleurs, comprenant environ 236 genres (avec plus de 7000 espèces), dont 226 ont été assignés à sept sous-familles : Ajugoideae, Lamioideae, Nepetoideae, Prostantheroideae, Scutellarioideae, Symphorematoideae et Viticoideae (Li et al., 2016). La plupart des plantes de cette famille sont aromatiques et donc une excellente source d'huiles essentielles. Lamiacées est largement utilisée comme herbe culinaire et a été signalée comme plante médicinale dans de nombreuses traditions folkloriques. Le thym, le romarin, le thym et la lavande ont une répartition géographique et des utilisations diverses dans la région méditerranéenne. (Napoli et al., 2020).



**Figure 11 : Plantes médicinales algériennes des Lamiacées couramment utilisées en médecine traditionnelle : (1) *Ajuga iva* L. Schreb, (2) *Lavandula officinalis* L (3) *Marrubium vulgare* L, (4) *Origanum vulgare* L, (5) *Phlomis fruticosa* L, (6) *Rosmarinus officinalis* L, (7) *Salvia phlomoides*, (8) *Thymus vulgaris*.**

### **III.2. Description botanique**

Les espèces de la famille des Lamiacées présentent diverses caractéristiques morphologiques et peuvent être des herbes, des plantes herbacées, des arbustes ou des arbres. C'est l'une des plus grandes familles botaniques, avec des fleurs de différentes tailles et des couleurs chaudes et voyantes selon les espèces. Ils sont bisexués, avec des parties florales distinctes, des sépales et des pétales distincts, une inflorescence et une symétrie bilatérale (symétrie gauche-droite), et le tube de la corolle est divisé en deux parties distinctes en forme de "lèvre", qui est la principale caractéristique de la famille des Lamiacées. Leurs feuilles sont généralement simples et leurs fruits sont secs et se fendent (déhiscence) à maturité. Aucune épine n'existe (**Ramos da Silva et al., 2021**).

Les membres de la famille des Lamiacées sont généralement reconnus par une combinaison de traits qui incluent des feuilles opposées, des fleurs à symétrie bilatérale avec quatre étamines et des ovaires constitués de deux carpelles fusionnés, chacun divisé en deux chambres à une graine (**Ratray et al., 2021**). Les Lamiacées sont l'une des familles les plus étudiées et contiennent un grand nombre de composants avec un large éventail d'activités biologiques (**Napoli et al., 2020**).

### **III.3. Distribution géographiques**

Cette famille est distribuée à travers le monde, mais est particulièrement présente dans les régions tropicales et tempérées et en région méditerranéenne. En Algérie, la famille des Lamiacées comprend 28 genres et 146 espèces. (**Benniou, 2018**).

### **III.4. Systématique de la famille des Lamiacées**

La classification de la famille des Lamiacées est comme suite :

**Règne :** Planta

**Embranchement :** spermaphyte

**Sous embranchement :** Angiosperme

**Classe :** Dicotylédone

**Sous classe :** Gaméopétale

**Ordre :** Lamiales

**Famille :** Lamiaceae

### III.5. Composition chimique

La famille des lamiacées contient une très large gamme de composés comme les terpénoïdes, les iridoïdes, les composés phénoliques, et les flavonoïdes. Les huiles essentielles et plus précisément les courtes chaînes des terpénoïdes sont responsables de l'odeur et la saveur caractéristique des plantes (**Mohammadi, 2016**).

Du point de vue chimique, cette famille a fait l'objet des études dans le but d'isoler différents types de composés. Les genres *Ajuga*, *Rhabdosia*, *Teucrium*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Stachys*, *Leonurus*, *Ballota*, *Coleus*, *Thymus*, *Phlomis* en particulier, ont fait l'objet de nombreuses études.

Dans l'étude de Mohammadi et al.,(2020) Dix-sept composés ont été identifiés : picéol 1, vanilline 2, aldéhyde férulique 3, 3,3 -bis (3,4-dihydro-4-hydroxy-6,8-diméthoxy-2H-1-benzopyrane) 4, 3,3 -bis (3,4-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-2H-1-benzopyrane) 5, acide diméthylcaféique 6, balanophonine 7, 7-méthyl-sudachitine 8, acide caféique 9, acide p-coumarique 10, isoscutellarein-7-O-[ -d-allopyranosyl-(1→2)]- -d-glucopyranoside 11, isoscutellaréine-7-O-[ -d-allopyranosyl-(1→2)]-6 -O -acétyl- -d-glucopyranoside 12, isoscutellaréine-7-O-[6 -O-acétyl- -d-allopyranosyl-(1→2)]- -d-glucopyranoside 13, quercétine 14, isoscutellaréine -7-O-[6"-O-acétyl- -d-allopyranosyl-(1→2)]-6"-O-acétyl- -d-glucopyranoside 15, apigénine-7-O-[6"-trans-p-coumaroyl]- -d-glucopyranoside 16 et sideritiflavone 17. Tous ces composés sont décrits pour la première fois dans le genre *Saccocalyx* alors que les composés 1, 3, 16 sont décrits pour la première fois dans la famille des Lamiaceae (**Mohammadi et al., 2015**).

Un profilage approfondi des métabolites et une empreinte des composants bioactifs dans l'extrait hydro-méthanolique obtenu à partir des feuilles de *Micromeria fruticosa* ont été réalisés. L'utilisation de la méthode proposée a permis de détecter et de caractériser pour la première fois 215 métabolites, dont plus de 180 composés phytochimiques, dont principalement : les flavonoïdes, les acides phénoliques, les terpénoïdes, les acides organiques, les iridoïdes, les lignanes, rapportés ici dans *M. feuilles fructueuses* (**Abu-Reidah et al., 2018**).

L'étude phytochimique de Bendiaf et al, permis d'identifier 45 composants de la fraction apolaire de *Thymus munbyanus* subsp. *coloratus*, parmi lesquels camphre, pulégone, camphène, terpinène-4-ol, 1,8-cinéole, bornéol et le germacrene D étaient les plus abondants, représentant près de 73% de la fraction (**Bendif et al., 2020**).

Un grand nombre de métabolites a également été extraites du genre *Ajuga*, dont la majorité est biologiquement actives. Ces produits chimiques comprennent les phytoecdystéroïdes, les diverpenes

neo-scerdodane, les diterpénoïdes, les triterpènes, les stérols, l'anthocyanidine-glucosides, les glycosides iridoïdes, les sans-glycéments, les flavonoïdes et les triglycérides (**Imran et al., 2021**).

Dans autre étude, le profilage chimique de l'extrait méthanolique de *Phlomis fruticosa L* a été évalués et 44 composés ont été identifiés dans l'extrait qui pourrait être classé en acides phénoliques, iridoïdes, phényléthanoïdes, flavonoïdes et composés apparentés phénoliques. Les acides phénoliques étaient représentés par 13 composés ; phényléthanoïde les glycosides étaient représentés par 9 composés ; 20 glycosides et aglycones flavonoïdes ont été détectés ainsi que 2 autres composés phénoliques apparentés (**Stojković et al., 2021**).

En revanche, l'étude de Diass et al (2021).a montré que les principaux chémotypes de *Rosmarinus officinalis* sont les suivants :  $\alpha$ -pinène, camphène, 1,8-cinéole, camphre, bornéol,  $\alpha$ -terpinéol et  $\beta$ -caryophyllène. Concernant les chémotypes de *Lavandula officinalis*, le linalol, le 1,8-cinéole, le camphre, l'acétate de linalyle, le bornéol, l' $\alpha$ -terpinéol ont été constatés.

### **III.6. Utilisations traditionnelles**

La famille des Lamiacées regroupe un grand nombre d'espèces d'intérêt économique majeur dont les applications sont très variées, comme la parfumerie, la cuisine, la phytothérapie et l'aromathérapie (**Bendif et al., 2020 ; Diass et al., 2021**).

Le tableau ci-dessous présente quelques informations sur les usages médicaux traditionnels des préparations pour infusion tirées d'espèces végétales algériennes appartenant à la famille des Lamiacées



**Tableau 1 : Informations sur les usages médicinaux traditionnels des préparations pour infusion obtenues à partir d'espèces végétales algériennes (Ziani *et al.*, 2015)**

Espèces	Nom local	Habitat en Algérie	Pièces utilisées	Utilisations traditionnelles des infusions
<i>Ajuga iva</i> L. Schreb	Chendgoura	Régions semi-arides et arides du sud-ouest	Feuilles Fruits Fleurs	Diabète et troubles gastro-intestinaux, anti-inflammatoire, antifièvre, vermifuge, hypolipémiant, vasorelaxant, hypocholestérolémiant
<i>Saccocalyx satureioides</i> Coss. et Dur.	Azîr El-Ibel	Zone pré-désertique nord et nord-ouest	Parties aériennes	Troubles et spasmes gastriques, anti-inflammatoire, analgésique, antimicrobien
<i>Thymus pallescens</i> Noë	Zaïtra	Nord humide et semi-humide	Parties aériennes	Antispasmodique, carminatif, sédatif, diaphorétique, anti-inflammatoire, analgésique .

### III.7. Activités biologiques

Les Lamiacées sont l'une des familles les plus étudiées et contiennent un grand nombre de composants avec un large éventail d'activités biologiques. Les activités antileishmaniales de 42 espèces de Lamiacées, appartenant à 26 genres ont été résumées et leurs bioactivités sont discutées (Pereira Maciel *et al.*, 2022).

**Tableau 2 : Les activités biologiques de certaines espèces végétales appartiennent à la famille des Lamiacées**

Plante	Phase	Activités	Références
<i>Ajuga bracteosa</i> Wallich	Feuilles : n-hexane, acétate d'éthyle, éthanol et chloroforme	Potentiel antiparasite, anti-Alzheimer, insecticide et cytotoxique	Imran <i>et al.</i> , 2021
<i>Ajuga parviflora</i> Benth	Extraits hydroalcooliques et hexaniques de feuilles	Propriétés antioxydants et inhibitrices d'enzymes	Suryavanshi <i>et al.</i> , 2021
<i>Ballota bullata</i> Pomel <i>Ballota nigra</i> L. <i>subsp. uncinata</i>	Huiles essentielles	Activités antimicrobiennes	El Mokni <i>et al.</i> , 2020
<i>Lavandula latifolia</i> L.	Huiles essentielles	Insecticidal, antimicrobial and antioxidant activities	Al-Ansari <i>et al.</i> 2021
<i>Lavandula officinalis</i> Chaix	L'extrait hydro-éthanolique (H.E.)	Propriétés oestrogéniques et anti-inflammatoires.	Slighoua <i>et al.</i> , 2022
<i>Lavandula stoechas</i> L	Les feuilles, les tiges et les fleurs : extrait de méthanol	Activité neuroprotectrice, anti-oxydante et anti-apoptotique	Tayarani-Najaran <i>et al.</i> , 2021
<i>Phlomis fruticosa</i> L	Les parties aériennes : extraites méthanolique	propriétés antimicrobiennes, anti-enzymatiques et cytotoxiques	Stojković <i>et al.</i> , 2021
<i>Phlomis rigida</i> Labill	Les parties aériennes : extraites MeOH	Anti-inflammatoire, analgésique	Okur <i>et al.</i> , 2020
<i>Marrubium desertii</i>	Feuilles : L'extrait méthanolique (MeOH)	Activités antioxydantes et anti-inflammatoires	Ghedadba <i>et al.</i> , 2021
<i>Marrubium vulgare</i> L	Les parties aériennes : extraits de méthanol et d'acétone huile essentielle	Activités antioxydants et antifongiques	Rezgui <i>et al.</i> , 2020
<i>Rosmarinus officinalis</i> L	Feuilles : huile essentielle	Activité antioxydant, cytotoxique et antibactérienne	Al Zuhairi <i>et al.</i> , 2020
<i>Salvia officinalis</i> L	La partie aérienne (feuilles et tiges) : Extrait hydro-méthanol Fraction acétate d'éthyle Fraction n-butanol	Activité antidiabétique	Mahdi <i>et al.</i> , 2020
<i>Salvia rosmarinus</i>	Les feuilles et les parties aériennes	Effets antioxydants et anticholinestérasiques	Dabaghzadeh <i>et al.</i> , 2021
<i>Thymus capitatus</i>	Feuilles : huile essentielle	l'activité antibactérienne, antifongique et antioxydante	Goudjil <i>et al.</i> , 2020
<i>Thymus vulgaris</i>	Feuilles : extrait alcoolique	effets hépatoprotecteurs	El-Newary <i>et al.</i> , 2017

### III.8. Plantes de la famille des Lamiacées à effet hépatoprotecteur

#### III.8.1. *Stachys pilifera*. Benth

Dans une étude de Mansourian et *al.*(2019) Un modèle d'hépatotoxicité induite par le paracétamol-APAP a été établi pour étudier les effets antioxydants et hépatoprotecteurs de l'extrait d'éthanol SP sur les lésions hépatiques. L'hépatotoxicité induite par l'APAP est un modèle fiable pour étudier les facteurs hépatoprotecteurs, et ce modèle a été utilisé dans plusieurs études pour l'induction de l'hépatotoxicité à diverses doses intrapéritonéales et orales.

Comme observé, les taux d'ALT et d'AST étaient significativement élevés chez les rats du groupe APAP par rapport aux rats normaux. L'APAP endommage les hépatocytes et réduit l'intégrité de la membrane cellulaire, augmentant ainsi la fuite cellulaire des transaminases.

L'administration d'extrait de *Stachys pilifera* a réduit de manière significative les niveaux d'enzymes ALT et AST, indiquant la régénération des tissus hépatiques et la récupération des hépatocytes dans le groupe traité par l'extrait.

Néanmoins, le groupe APAP + SM en tant que groupe témoin positif n'a pas réduit de manière significative le taux plasmatique d'ALT par rapport au groupe APAP. Par conséquent, l'extrait éthanolique de SP (extrait de *Stachys pilifera Benth*) avait une meilleure efficacité que la (Silymarine) SM (Mansourian *et al.*, 2019).

#### III.8.2. *Melissa officinalis* L

L'acétaminophène ou paracétamol (APAP) est un médicament antipyrétique et analgésique fréquemment utilisé. Le modèle de toxicité induite par l'APAP est généralement utilisé pour étudier l'action hépatoprotectrice prospective des extraits/composés végétaux.

Dans une étude menée par Razak & *al* en 2020, *Melissa officinalis* L s'est avérée à toutes les doses testées n'induire aucune indication néfaste chez le rat comme la sédation, les convulsions, la diarrhée et l'irritation. Au cours des 72 h d'évaluation, aucune mortalité n'a été observée. Par conséquent, un dixième de la dose maximale a été utilisé pour les évaluations *in vivo*.

L'administration d'APAP à des rats par voie orale a causé des dommages au foie comme indiqué par une augmentation significative des enzymes sériques ALP AST et de l'activité ALT par rapport au groupe témoin. L'augmentation des taux d'AST et d'ALT peut être due à une augmentation de la LPO.

L'administration concomitante d'extrait de *Melissa officinalis L* et d'APAP chez le rat a restauré de manière significative les taux de marqueurs hépatiques sériques à des valeurs normales. Des augmentations significatives des activités sériques d'AST et d'ALT sont considérées comme des marqueurs enzymatique de la lyse des hépatocytes. Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes démontrant le potentiel d'amélioration de *Melissa officinalis L* sur les altérations induites par le malathion dans les marqueurs de la fonction hépatique (**Razak et al., 2020**).

### **III.8.3. *Marrubium vulgare L***

Basé sur l'étude d'Amita Verma (2020) sur 12 composés de *Marrubium vulgare*. Pour leur similitude avec les médicaments et leur activité biologique in silico. Sur la base de la règle des cinq de Lipinski et de la comparaison avec le médicament standard silibinine, la vulgarine, l'un des douze composés, s'est avérée avoir une meilleure similitude médicamenteuse et une meilleure activité biologique contre la silibinine. Alors que la vulgarine a montré une activité antitoxine significative contre la toxicité induite par le CCl<sub>4</sub> chez les rats Wistar. Par conséquent, ce composé particulier peut être considéré comme un composé clé pour la découverte ultérieure de médicaments ayant une activité hépatotoxique.

De plus, les activités enzymatiques de la glutamate oxaloacétate transaminase sérique (GOT), de la glutamate oxaloacétate transaminase sérique (GPT) et de la phosphatase alcaline (ALP) ont été significativement augmentées et les protéines totales (TP) ont diminué dans CCl<sub>4</sub>. (**Verma et al., 2012**).

### **III.8.4. *Phlomis linearifolia***

Pour la première fois, l'étude des composés chimiques de l'extrait de butanol obtenu à partir de la partie aérienne (fleurs, feuilles, épines et tiges) de *Phlomis.linearifolia* par Usmanov et al en 2019. Au cours de la recherche, il a été constaté que l'extrait de butanol étudié prévient non seulement la manifestation de l'effet hépatotoxique du CCl<sub>4</sub>, mais élimine également assez rapidement les effets d'une intoxication en développement. Il est principalement mis en évidence par les nombres plus faibles d'enzymes marqueurs du syndrome de cytolysé hépatocyttaire : ALT et AST dans le sérum sanguin des animaux recevant la préparation d'iridoïdes totaux (**Usmanov et al., 2019**).

Résultats de l'utilisation de l'extrait de butanol comme hépatoprotecteur pour l'hépatite CCl<sub>4</sub> et analyse de l'état métabolique du tissu hépatique lui-même. Par conséquent, lorsqu'il est administré en même temps que des injections de CCl<sub>4</sub>, l'extrait de butanol étudié empêche de manière significative la réduction du glycogène dans les organes affectés. (**Usmanov et al., 2019**).

### **III.8.5. *Premna integrifolia* L**

Une fois introduites dans l'organisme, les substances xénobiotiques peuvent provoquer plusieurs modifications physiologiques, biochimiques et génétiques. L'aflatoxine B1 est un contaminant majeur des aliments et provoque de graves effets hépatotoxiques en détruisant les cellules hépatiques. Sa toxicité implique la production de radicaux libres, qui à leur tour entraînent la dégradation des biomolécules, des dommages aux membranes cellulaires et la dégradation du matériel génétique. Ces substances peuvent grandement affecter la structure et la fonction du tissu hépatique, même à faible dose. Les lésions hépatiques causées par l'aflatoxine B1 ont entraîné une augmentation marquée de l'activité des enzymes marqueurs hépatiques (AST, ALT et ALP) et une diminution des taux sériques d'albumine et de bilirubine.

L'administration d'extrait de *P.integrifolia* à des rats intoxiqués par l'aflatoxine B1 a inversé ces changements dans les niveaux d'enzymes. Cela signifie que l'extrait de *P. integrifolia* a inhibé la fuite d'une enzyme marqueur du foie des rats traités à l'aflatoxine B1. L'effet hépatoprotecteur de l'extrait de *P.integrifolia* a été largement étudié contre divers types de substances toxiques (**Singh *et al.*, 2019**).



---

# MATERIELS ET METHODES

---



## **I. MATERIELS**

### **I.1. Matériels végétal**

#### **I.1.1-Préparation de l'extrait *n*-butanol**

L'extraction et les différentes étapes de la préparation de la phase *n*-butanolique de la partie aérienne de la plante sont réalisées au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques (VARENBIOMOL), Faculté des Science Exactes, Université Frères Mentouri Constantine 1 suivant un protocole bien défini est détaillé de l'unité de recherche.

La partie aérienne de la plante a été coupée en petits morceaux et mises à macérer dans un mélange méthanol-eau (7 : 3), cette opération est répétée trois fois avec renouvellement de solvant. Après concentration à une température n'excédant pas 40°C, nous avons obtenu un résidu sirupeux, qui est dilué avec 1500 ml d'eau distillée. La solution obtenue est laissée au repos à froid pendant une nuit pour décantation. Après filtration, la phase aqueuse obtenue est épuisée successivement par une extraction liquide-liquide dans une ampoule à décanter en utilisant des solvants non miscibles à l'eau et de polarité croissante en commençant par l'éther de pétrole, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, et le *n*-butanol. Les trois phases organiques récupérées ont été séchées, concentrées sous pression réduite à sec et pesées. La phase *n*-Butanol obtenu de cette plante a été utilisée dans cette étude.

### **I.2. Matériels Animal et entretien des Animaux**

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche *Wistar Albino*, pesant entre 170 et 200 g (au début de l'expérimentation), issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri Constantine 1, logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

## **II. METHODES**

### **II.1. Induction de l'hépatotoxicité par le diclofénac**

Pour produire le modèle hépatotoxique, nous avons utilisé une seule dose de diclofénac à 50mg/kg administrée par voie intrapéritonéale le 4<sup>em</sup> et 5<sup>em</sup> jours.

## **II.2. Traitement des animaux**

Les rats sont divisés en 4 groupes de 7 rats comme suit :

- Le premier groupe a été considéré comme un groupe témoin, qui a reçu quotidiennement de la nourriture (160 g) et de l'eau (500 mL) pendant cinq jours.
- Le second a été reçu la même quantité de nourriture et de l'eau pendant cinq jours ; dans le 4<sup>em</sup> et 5<sup>em</sup> jours, les rats de ce groupe ont été traité avec le diclofénac de sodium injectable à une dose de 50 mg / kg de poids corporel.
- Le troisième groupe a été traité par gavage quotidiennement pendant cinq jours avec l'extrait *n*-BuOH de la plante à une dose de (100) mg/kg de poids corporel.
- Le dernier groupe a reçu la même dose d'extrait de la plante par gavage pendant cinq jours ; au bout d'une semaine, les rats de ce groupe ont reçu une injection de diclofénac sodique à la dose de (50) mg/kg de poids corporel.

## **II.3. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes et préparation d'homogénat**

Le sixième jour été réservé à la dissection et le prélèvement d'échantillons, les rats ont été par la suite sacrifiés par anesthésie en utilisant le chloroforme et la collecte du sang s'effectue à partir de la veine porte dans des tubes (héparines) centrifugé à 3000 tours/minute pendant 10 minutes puis le sérum est récupéré et utilisé pour les dosages des paramètres biochimiques. Au moment du sacrifice les organes (foies) sont récupérés, rincés par l'eau physiologique salin 0.9 % puis pesés, aliquotes et conservés. Homogénat de foie a été utilisé pour mesurer les paramètres de stress : MDA, GSH et GPx.

## **II.4. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques du sang**

Les activités enzymatiques d'AST, d'ALT, de la phosphatase alcaline (ALP) sont mesurées par des méthodes colorimétriques en utilisant des Kits commerciale.

## **II.5. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant**

### **II.5. 1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction d'homogénat du foie**

La peroxydation lipidique est estimée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'**Uchiyama et Mihara (1978)**. MDA est l'un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras polyinsaturés par les radicaux libres libérés au cours de stress. En milieu acide et à chaud (100°C) une molécule d'MDA est condensée avec deux molécules de l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose. La densité optique du complexe formé entre le MDA de



l'échantillon et le TBA est mesurée à 532 nm et la concentration du MDA est exprimée en nmol/g tissu.

### **II.5.2. Dosage de glutathion (GSH)**

Le dosage du GSH est réalisé selon la méthode colorimétrique d'**Ellman (1959)**. Son principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Les concentrations sont exprimées en nmol/gramme d'organe.

### **II.5.3. Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)**

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de **Flohe et Gunzler (1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en présence de glutathion réduit (GSH). La densité optique a été mesurée à 412 nm et l'activité de l'enzyme GPx a été exprimée en  $\mu\text{mol GSH} / \text{mg protéine}$ .

## **II.6. Etude Histologique**

Après le sacrifice des animaux et leurs dissections, une perfusion aura lieu avec une solution de NaCl (0.9%) afin de drainer tout le sang restant dans les organes. Un morceau du foie de chaque rat est immédiatement prélevé, coupé en petits morceaux, et conservé dans le fixateur formol (10%). L'étude histologique s'effectue dans les laboratoires d'anatomie pathologique de CHU / Centre Hospitalo Universitaire Ben Badis de Constantine.

## **II.7. Etude Statistique**

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test *t* de Student. La valeur trouvée par le calcul du *t* peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur *p* tel que :

ns ;  $p > 0,05$  = la différence n'est pas significative.

\* ;  $0,05 > p > 0,01$  = la différence est significative.

\*\* ;  $0,05 > p > 0,001$  = la différence est hautement significative.

\*\*\* ;  $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative.



---

# RESULTATS ET DISCUSSION

---



## I. LES DOSAGES REALISES IN VIVO

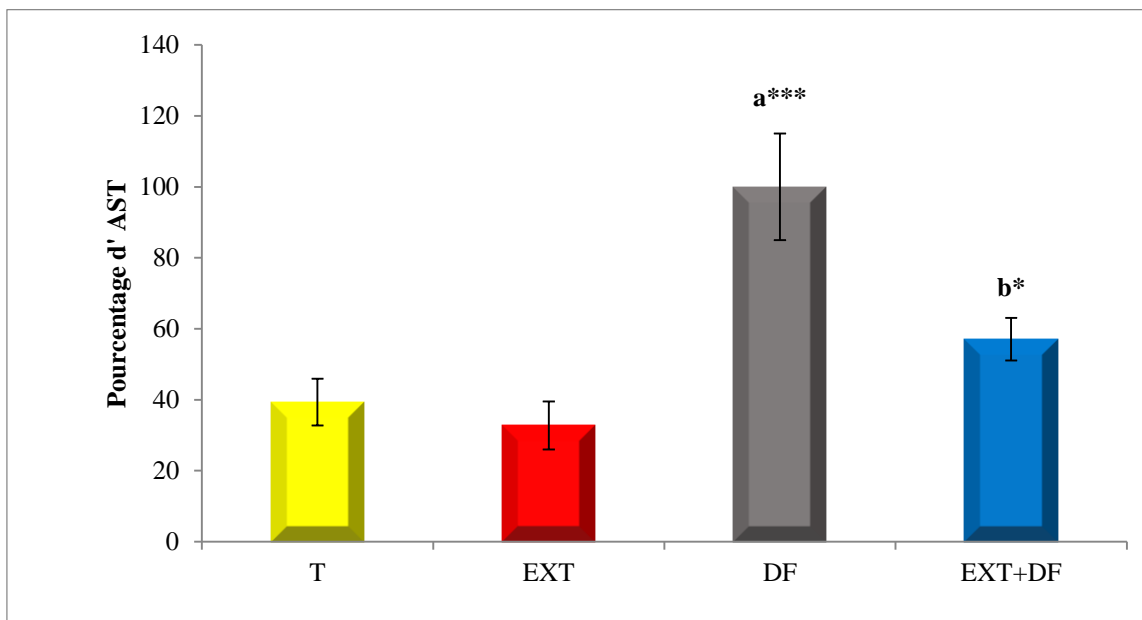
Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) couramment utilisés pour le traitement de l'arthrite et d'autres troubles musculo-squelettiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment consommés dans le monde entier au quotidien. Ce sont les plus courants médicaments induisant une toxicité pouvant être mortelle dans certains cas. Des études antérieures ont montré que les AINS sont parmi les plus médicaments courants susceptibles de provoquer des réactions indésirables aux médicaments (Riane *et al.*, 2020).

Le diclofénac appartient à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). C'est un dérivé de l'acide phénylacétique bien connu pour ses propriétés antalgiques et anti-inflammatoires (Adeyemi& Olayaki, 2018).

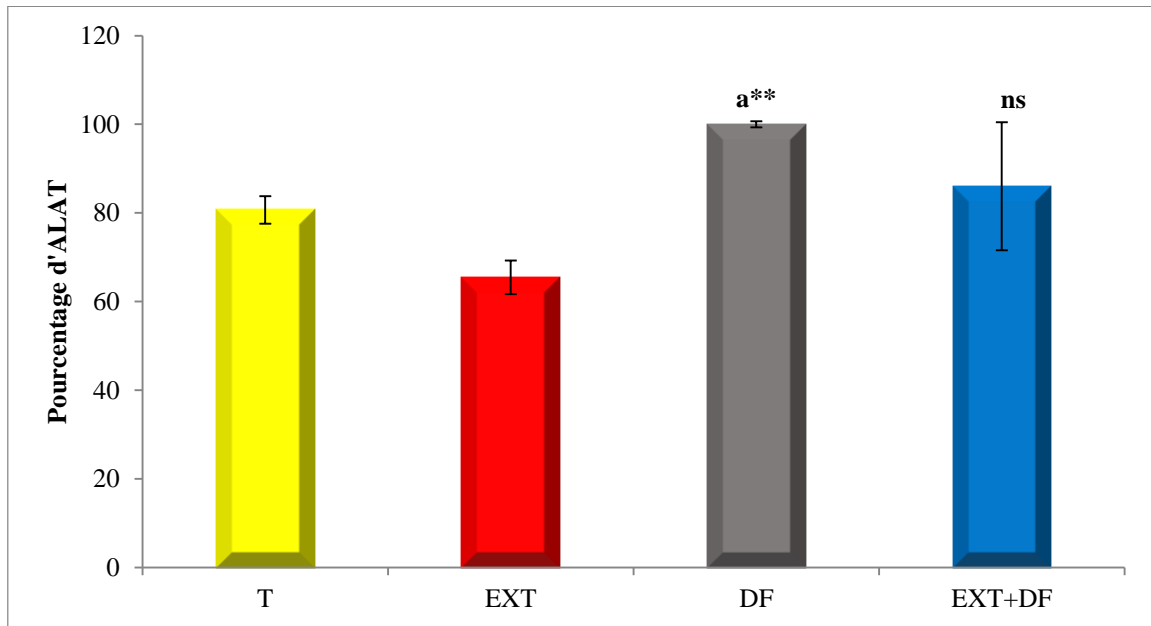
### I.1. Dosage des paramètres biochimiques

#### I.1.1. L'influence du traitement sur la fonction hépatique

L'administration du diclofénac à 50 mg/kg a provoqué une augmentation hautement significative de l'activité enzymatique de l'ALT ( $p < 0.01$ ) et l'AST ( $p < 0.001$ ) par rapport aux rats témoins (Figures 12). Cependant l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante a provoqué une baisse hautement significative ( $p < 0.1$ ) d'AST contre le groupe traité par diclofenac seulement. Par contre une diminution non significative a été observée l'activité enzymatique de l'ALT (Figures 12).

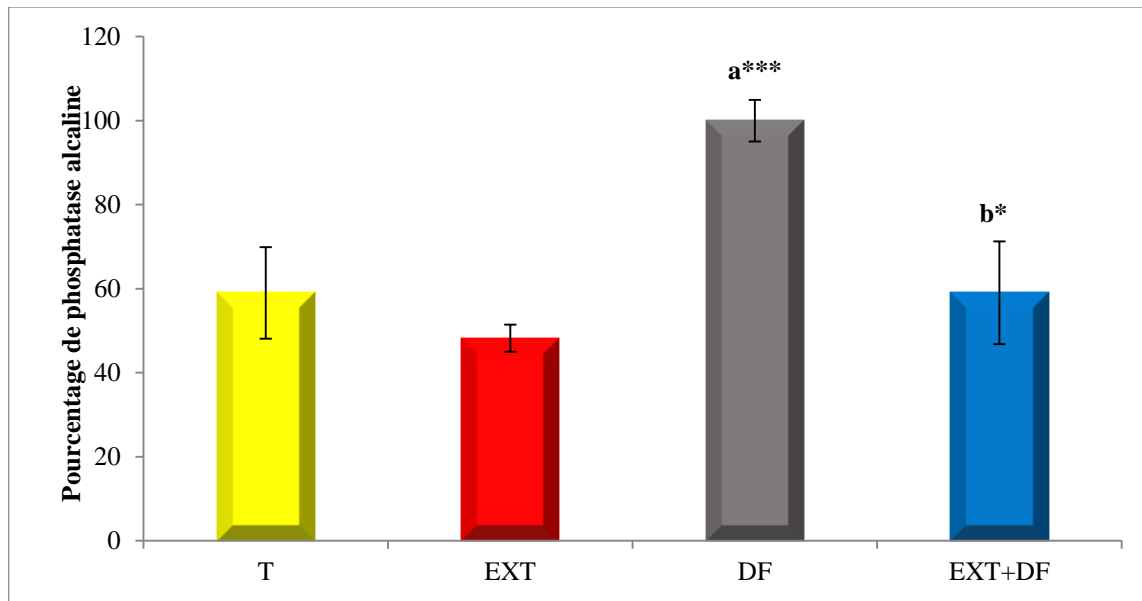


**Figure 12 :** Effet du diclofenac et l'extrait *n*-butanol de la plante (100mg/kg) sur la concentration de l'Alanine Transaminase (ALT). Les valeurs sont exprimées en pourcentage des moyennes  $\pm$  Ecart type. \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (a) : comparativement au groupe témoin. (b) : comparativement au groupe traité par le diclofénac



**Figure 13 : Effet du diclofenac et l'extrait *n*-butanol de la plante (100mg/kg) sur la concentration de l'Aspartate Transaminase (AST). Les valeurs sont exprimées en pourcentage des moyennes  $\pm$  Ecart type. \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (a) : comparativement au groupe témoin. (b) : comparativement au groupe traité par le diclofenac**

En plus, l'administration du diclofénac à (50 mg/kg) a provoqué une augmentation hautement significative de l'activité enzymatique de l'ALP ( $p < 0.001$ ) par rapport aux rats témoins. (Figures 14). Cependant l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante a provoqué une baisse hautement significative ( $p < 0.1$ ) d'ALP contre le groupe traité par diclofénac seulement.



**Figure 14 : Effet du diclofenac et l'extrait *n*-butanol de la plante (100mg/kg) sur la concentration de la phosphatase alcaline (ALP). Les valeurs sont exprimées en pourcentage des moyennes  $\pm$  Ecart type. \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (a) : comparativement au groupe témoin. (b) : comparativement au groupe traité par le diclofenac**

Les activités des transaminases (aminotransférases) alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et phosphatase alcaline dans le sang (sérum ou plasma) sont largement utilisées comme marqueurs sensibles d'éventuelles lésions tissulaires et, en particulier, de toxicité hépatique.

Dans la présente étude, il a été constaté que les rats traité par diclofenac à une dose de 50 mg/kg induit une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation très hautement significatives des paramètres biochimique (l'AST, ALT et ALP) : (60 %), (20%), (40 %) respectivement dans le plasma par rapport au groupe témoins. Ces résultats sont accord avec nombreuses autres études qui ont trouvé des résultats similaires et ils ont confirmé que l'administration de diclofenac entraînée une augmentation significative d'AST, ALT et ALP (Nouri *et al.* 2017 ; Nasir *et al.*, 2018 ; Gupta *et al.*, 2021).

En revanche, Chez les rats traités avec l'extrait *n*-butanol, les taux sériques d'AST, ALT et ALP ont diminué (40 %) (18%) et (40%) respectivement par rapport au groupe traité par diclofenac. Des études antérieures ont montré que les antioxydants peuvent stabiliser les membranes cellulaires et réparer les lésions hépatiques (Nouri *et al.*, 2017). Par conséquent, dans notre étude, la réduction d'activités sériques d'AST ; ALT résulte de l'activité antioxydant de notre extrait sur la membrane cellulaire du foie dans l'hépatotoxicité DIC.

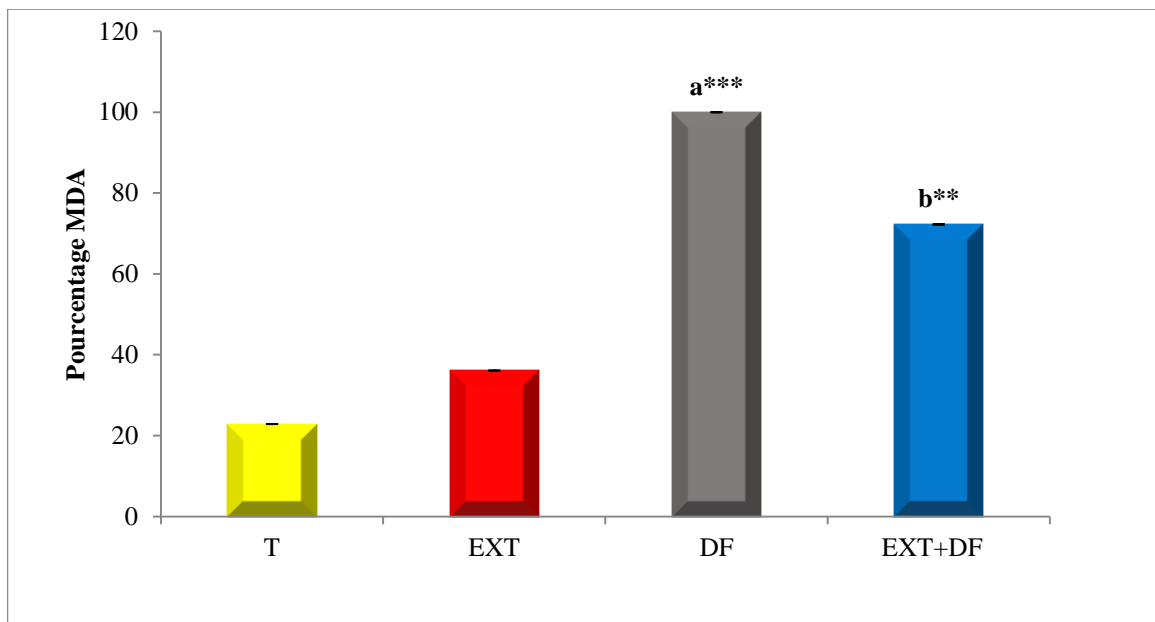
## I.1.2. Le dosage des paramètres du stress oxydatif

### I.1.2.1. Le dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est le produit de peroxydation lipidique le mieux étudié. Le MDA est produit à partir d'acides gras polyinsaturés par des réactions chimiques et enzymatiques. Le MDA est le prototype des substances dites réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS). C'est l'un des marqueurs clé du stress oxydatif (Tsikas, 2017).

Dans la présente étude les rats traités par le diclofénac (50 mg/kg) ont montré une hépatotoxicité associée à la peroxydation lipidique, qui est exprimée par une augmentation très hautement significative de MDA ( $p < 0.001$ ) (Figure 15).

Contrairement aux rats traités par l'extrait et de suite par le diclofenac, une diminution hautement significative de l'MDA ( $p < 0.01$ ) a été constatée pendant le traitement.



**Figure 15 : Influence de l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante (100mg/kg) et le diclofénac (50 mg/kg) sur la peroxydation lipidique (taux de l'MDA). Les valeurs sont exprimées en pourcentage des moyennes  $\pm$  Ecart type. \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (a) : comparativement au groupe témoin. (b) : comparativement au groupe traité par le diclofénac**

Dans cette étude, l'administration de diclofénac a provoqué une élévation prononcée des taux de malondialdéhyde (MDA). Ceux-ci pourraient résulter de la formation d'un excès de radicaux libres ROS générés par les métabolites DIC qui submergent le système de statut antioxydant et provoquent la peroxydation des lipides ; Ces résultats sont en accord avec ceux publié par Alabi *et al.*, (2017).

De nombreuses études expérimentales ont noté que les plantes hépatoprotectrices sont caractérisées par des niveaux importants de polyphénols et de flavonoïdes, composés majeurs également présents chez la famille de Lamiacée. Les flavonoïdes favorisent l'expression des enzymes impliquées dans la production de glutamylcystéine synthétase et de thiorédoxine, entraînant une augmentation des niveaux intracellulaires de GSH et une diminution du niveau de MDA. Nos données ont montré qu'un traitement par l'extrait *n* butanol de la plante a baissé le taux d'MDA avec un pourcentage de (25%) par rapport au groupe traité par diclofénac seulement.

Nos résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes qui ont rapporté la teneur élevée en composés phénoliques et le fort effet antioxydant de l'extrait *n*-butanol de la plante (Soliman *et al.*, 2021).

### I.1.2.2. Le dosage du glutathion (GSH)

L'administration du diclofénac à une dose de 50 mg/kg chez des rats du groupe toxique, a pu provoquer une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du Glutathion (GSH hépatique) par rapport à celui enregistré chez les rats témoins sains (Figure 16).

La déplétion du glutathion réduit (GSH hépatique), causée par ce médicament a été régulé par l'administration de l'extrait *n*-butanol, une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) a été enregistrée.

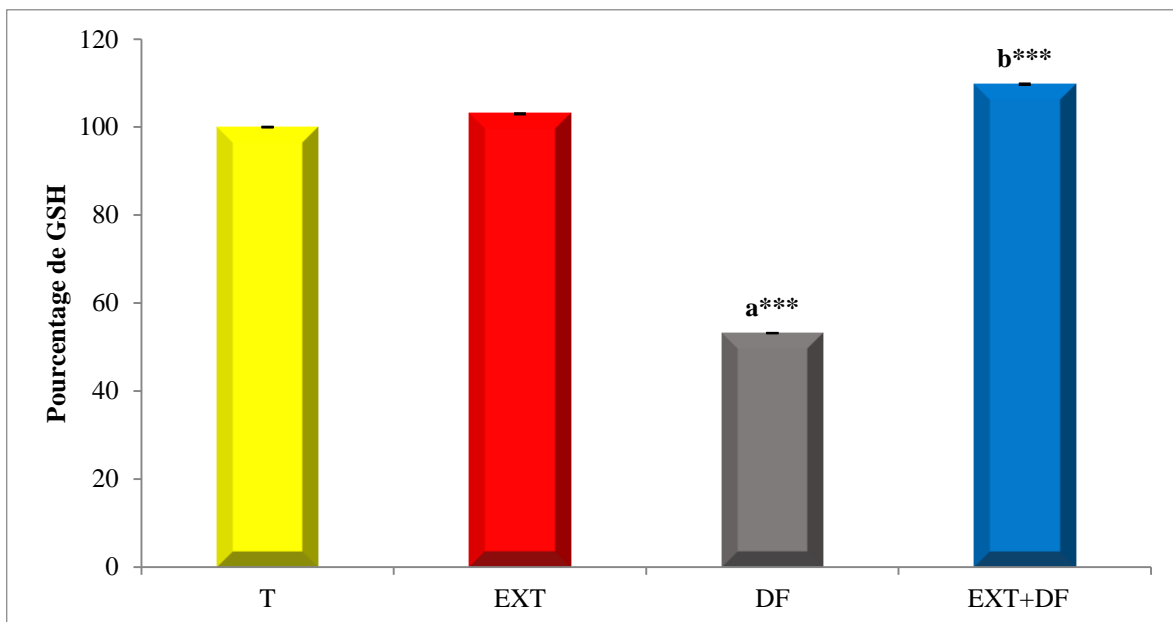


Figure 16 : Influence de l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante (100 mg/kg) et le diclofénac (50 mg/kg) sur la variation du taux du glutathion (GSH hépatique). Les valeurs sont exprimées en pourcentage des moyennes  $\pm$  Ecart type. \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (a) : comparativement au groupe témoin. (b) : comparativement au groupe traité par le diclofénac

Dans notre étude, en comparant le groupe traité par le diclofénac, nous avons trouvé une diminution (50 %) de la concentration du GSH. Ces résultats sont accord avec ceux rapporté par (Riane *et al.*, 2020) qui ont trouvé des résultats similaires et ils ont constaté que l'administration de Diclofénac a induit Une diminution de GSH .

De plus, chez les rats traités par l'extrait *n*-butanol les taux de GSH a augmenté (100 %) par rapport au groupe traité par le DIC uniquement. Des rapports sont notés que les plantes hépatoprotectrices sont caractérisées par des niveaux significatifs de polyphénols et flavonoïdes qui sont les composés majeurs également présents dans *Timus vulgaris* (famille de Lamiacées) (Soliman *et al.*, 2021).

Notre étude a montré que l'intoxication au DIC réduit l'activité antioxydant et augmente à la fois le stress oxydatif et la peroxydation lipidique en accord avec les rapports précédents. Les défenses antioxydants sont affectées par l'expression des gènes tels que le GSH.

Une étude de Hyun (2014) a montré que de nombreux extraits de plantes jouent un rôle essentiel dans l'augmentation des propriétés antioxydants l'activité et la réduction des ROS (Hyun *et al.*, 2014).

### I.1.2.3. Le dosage du Glutathion Peroxydase (GPx)

L'évaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx hépatique) chez des rats traités par le diclofénac 50 mg/kg, a montré une diminution très hautement significative de cette enzyme, par rapport à celui enregistré chez les rats témoins non traités ( $p < 0.001$ ).

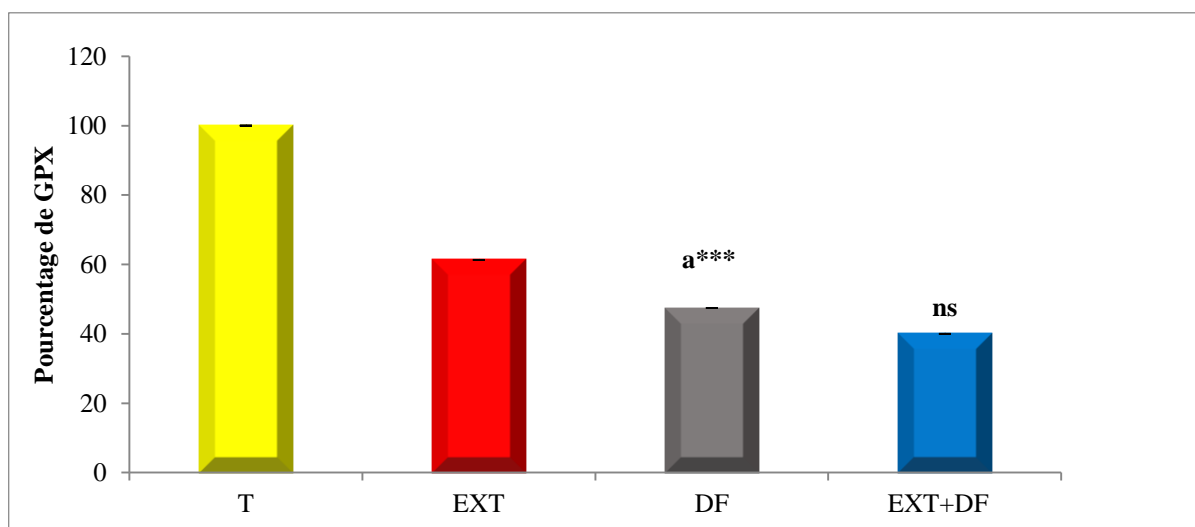


Figure 17 : Influence de l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante (100mg/kg) et le diclofénac (50 mg/kg) sur la concentration sérique du glutathion peroxydase (GPx hépatique). Les valeurs sont exprimées en pourcentage des moyennes  $\pm$  Ecart type. \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (a) : comparativement au groupe témoin. (b) : comparativement au groupe traité par le diclofénac



Contrairement aux rats traités par l'extrait le taux du GPx hépatique a été prescrit par une augmentation non significative de cette enzyme ; en le comparant à celui enregistré chez les animaux traités par le diclofénac ( $p > 0.05$ ). (Figure 17).

L'enzyme GPx joue un rôle important dans le contrôle de la quantité d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), catalysant la réduction des peroxydes d'hydrogène en eau et en alcools aux dépens du glutathion (GSH). Ce protège l'organisme des dommages oxydatifs en réduisant les hydroperoxydes d'acides gras, les hydroperoxydes de phospholipides et les hydroperoxydes de cholestérol **Altay et Bozoğlu, (2017)**.

Dans la présente étude, l'administration de la diclofénac à des rates mâle a provoqué une diminution de l'activité de la GPX (50%) par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont d'accord avec autres études (**Pandey et al., 2017 ; Muñoz-Peñuela et al., 2021**).

Contrairement, chez les rats traiter avec l'extrait *n*-butanol de la plante de la famille Lamiacée le taux de la GPX hépatique a été prescrit par une augmentation non significative de cette enzyme par rapport à celui enregistré chez les rats traité par le diclofénac. Ceci est en d'accord avec autres études (**Durc, 2019 ; Vašková et al., 2022**).

## **I.2. ETUDE HISTOLOGIQUE**

**Tableau 3 : Résultats histopathologiques du foie**

<b>Changements histopathologiques</b>	<b>Témoin</b>	<b>DF</b>	<b>Extrait</b>	<b>Extrait +DF</b>
<b>Congestion hépatoportale et sinusoidale</b>	1	5	2	3
<b>Infiltrat lymphocytaire</b>	2	5	2	3
<b>Nécrose focale</b>	2	4	2	2

DF ; Diclofénac, Les chiffres présentent le nombre des rats atteints de différentes lésions hépatiques

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus (Tableau 3), l'observation microscopique des tissus hépatiques du groupe témoin a montré des cellules à la limite de la normale à l'exception de quelques rats. En plus, les rats traités par l'extrait seul à 100 mg/kg ont montré une forme histologique comparable à celui du groupe témoin avec un dommage minimal des hépatocytes.

Tandis que des coupes hépatiques du groupe toxique (DF) ont montré des lésions de souffrance hépatiques préexistantes dans les rats qui sont traités par de le diclofénac. On note, Infiltrat lymphocytaire ; Nécrose focale ; Congestion hépatoportale et sinusoidale.

Le Co-traitement avec 100 mg/kg de l'extrait *n*-butanol a réduit les changements histopathologies induits par le diclofénac.

Les maladies chroniques du foie sont classées au 12<sup>ème</sup> rang des raisons globales mortalité mondiale (Alferink *et al.*, 2017). Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme humain et son dysfonctionnement produit des effets graves (Al-Harbi *et al.*, 2014).

Le foie métabolise le DIC en 4-hydroxydiclofénac et autres dérivés hydroxylés. Ces métabolites subissent le processus de sulfatation et de glucuronidation avant d'être finalement excrétés dans la bile (35 %) et l'urine (65 %). En outre, une médication prolongée avec DIC a été associée à une incidence plus élevée de lésions hépatiques, allant de l'augmentation légère, asymptomatique et réversible des biomarqueurs hépatiques sériques conduisant à l'hépatite et à la jaunisse, y compris l'hépatite mortelle. Des études sur l'hépatotoxicité induite par le DIC ont révélé qu'il provoque une formation excessive de radicaux libres et une élévation inhabituelle du niveau des marqueurs de la fonction hépatique dans le sérum. Un large éventail d'études a révélé que les radicaux libres tels que les espèces réactives de l'oxygène/de l'azote (ROS/RNS) exercent un stress oxydatif qui est une cause majeure d'anomalies hépatiques telles que la dégénérescence, l'apoptose, nécrose, et le gonflement (Gupta *et al.*, 2021).

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques synthétisés dans les plantes en tant que métabolites secondaires bioactifs. Ils sont des puissants antioxydants protégeant les plantes des conditions environnementales défavorables, ils ont donc attiré l'attention et ont été utilisés dans de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales pour évaluer leurs éventuels effets bénéfiques dans des multiples troubles humains aigus et chroniques (Kopustinskiene *et al.*, 2020).

L'utilisation d'un antioxydant tel que les flavonoïdes en combinaison avec le diclofénac peuvent contrecarrer le stress oxydatif induit par le diclofénac et peut ainsi prévenir les effets secondaires et la toxicité des médicaments (Hassan *et al.*, 2021).

Finalement, à travers de cette étude on a prouvé que l'administration de diclofénac à une dose 50g/kg pendant 2 jours a provoqué une lésion hépatocytaire au niveau du foie. Par contre, l'administration orale de l'extrait *n*-butanol d'une dose 100g/kg pendant 5 jours à protéger les rats contre l'hépatotoxicité induite par le DIC par l'effet antioxydant de ses composés bioactif de cet extrait.



---

# CONCLUSION ET PERSPECTIVE

---



---

## CONCLUSION ET PERSPECTIVE

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la médecine traditionnelle comme l'ensemble des connaissances et pratiques, explicables ou non, utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre physique, mental ou social s'appuyant exclusivement sur l'expérience vécue et sur l'observation transmise de génération en génération (**Bouzabata et Yavuz , 2019**). En Algérie, la médecine complémentaire (traditionnelle) ou alternative joue un rôle clé pour améliorer la qualité de la vie. Différentes sociétés ont historiquement développé diverses guérisons utiles méthodes de lutte contre les maladies mortelles (**Haidan Yuan et al., 2016**).

L'objectif de notre travail est l'évaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante médicinale algérienne appartenant à la famille des Lamiacées contre la toxicité induite par le diclofénac. Nos résultats ont montré que l'administration intrapéritonéale de diclofénac à une dose (50 mg/kg) chez les mâles rats de la souche *Albinos Wistar* pendant 2 jours provoquent une hépatotoxicité qui s'est traduite par une augmentation du AST ,ALT et ALP ainsi qu'un effondrement du statut antioxydant hépatique été observé elle est caractérisée par une augmentation du malondialdéhyde (MDA) issue de peroxydation lipidique ,une diminution des agents antioxydants le glutathion (GSH), le glutathion peroxydase (GPx) .

Par ailleurs, les résultats indiquent que l'administration orale de l'extrait *n*-butanol de la plante de la famille de Lamiacées à une dose (100mg /kg) pendant 5 jours a un effet protecteur contre le stress oxydant dans les tissus hépatiques induit par le diclofénac .Cette protection se traduit par une diminution des taux d'MDA et une augmentation au niveau de GSH et de GPx. Cette étude indique que l'extrait *n*-butanolique de la plante étudiée a un effet hépatoprotectrice grâce à sa richesse aux flavonoïdes qui ont joué un rôle protecteur contre les stress dans les plantes existantes et son efficacité de protéger les cellules hépatiques contre les pathologies (**Wen et al., 2020**).

Après la réalisation de ce modeste travail, les perspectives de notre travail sont encore nombreuses sur ce sujet. Il serait intéressant de confirmer nos résultats par le dosage des autres paramètres citant parmi eux ; les paramètres biochimiques (Albumine, glucose,  $\gamma$ Glutamyl transférase, triglycéride, cholestérol) et les enzymes de stress oxydatif (GST, SOD,...). Après, par la réalisation des coupes histologique pour observer l'ultrastructure des tissus et des cellules hépatiques des différents lots, et réalisé des études avec des différentes doses afin de trouver la dose préventive ou thérapeutique adéquate de la plante. En fin d'autres investigations sont nécessaires pour explorer exactement les mécanismes moléculaires intervenant dans les effets pharmacologiques observés.



---

# Références Bibliographiques

---



## A

- Abu-Reidah, I. M., Arráez-Román, D., Al-Nuri, M., Warad, I., & Segura-Carretero, A. (2018).** Untargeted metabolite profiling and phytochemical analysis of *Micromeria fruticosa* L. (Lamiaceae) leaves. *Food Chemistry*. doi:10.1016/j.foodchem.2018.11.144
- Abd Rashid,N., Abd Halim SAS, Teoh SL, Budin SB, Hussan, F., Adib Ridzuan ,NR., & Abdul Jalil, NA.(2021).**The role of natural antioxidants in cisplatin-induced hepatotoxicity. *Biomed Pharmacother*. 2021 Dec;144:112328. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112328. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653753.
- Adeyemi, W. J., & Olayaki, L. A. (2018).** Diclofenac–induced hepatotoxicity: Low dose of omega-3 fatty acids have more protective effects. *Toxicology reports*, 5, 90-95
- Al Zuhairi, J. J. M. J., Kashi, F. J., Rahimi-Moghaddam, A., & Yazdani, M. (2020).** Antioxidant, Cytotoxic and Antibacterial Activity of *Rosmarinus officinalis* L. Essential Oil against Bacteria Isolated from Urinary Tract Infection in Najaf, Iraq. *European Journal of Integrative Medicine*, 101192. doi:10.1016/j.eujim.2020.101192.
- Al-Harbi, N.O., Imam, F., Nadeem, A., Al-Harbi, M.M., Iqbal, M.,& Ahmad, S.F. (2014).** Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat is reversed by treatment with riboflavin. *Int. Immunopharmacol*. 21, 383–388.
- Alabi, Q. K., Akomolafe, R. O., Olukiran, O. S., Adeyemi, W. J., Nafiu, A. O., Adefisayo, M. A. & Odujoko, O. O. (2017).** The *Garcinia kola* biflavonoid kolaviron attenuates experimental hepatotoxicity induced by diclofenac. *Pathophysiology*, 24(4), 281–290. doi:10.1016/j.pathophys.2017.07.0
- Alferink, L.J., Fittipaldi, J., Kiefte-de Jong, J.C., Taimr, P., Hansen, B.E., Metselaar, H.J., Schoufour, J.D., Ikram, M.A., Janssen, H.L.,& Franco, O.H. (2017).** Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: the Rotterdam study. *J. Hepatol*. 67, 339–348
- Al-Ansari, M. M., Andeejani, A. M. I., Alnahmi, E., AlMalki, R. H., Masood, A., Vijayaraghavan, P., & Choi, K. C. (2021).** Insecticidal, antimicrobial and antioxidant activities of essential oil from *Lavandula latifolia* L. and its deterrent effects on *Euphoria leucographa*. *IndustrialCrops and Products*, 170, 113740. doi:10.1016/j.indcrop.2021.113740.
- Almazroo ,OA., Miah ,MK.,& Venkataramanan R.(2016).** Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):1-20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27842765.

**Alqahtani ,F.Y.,Aleanizy,F.S. , Tahir E. E.,Alquadeib ,B. T., Alsarra I. A.,Alanazi J. S .& Abdelhady,H. G.(2019).** Preparation, characterization, and antibacterial activity of diclofenac-loaded chitosan nanoparticles, Saudi Pharm. J. 27 (2019) 82–87.

**Altay A, Bozoğlu F.(2017)** Salvia fruticosa Modulates mRNA Expressions and Activity Levels of Xenobiotic Metabolizing CYP1A2, CYP2E1, NQO1, GPx, and GST Enzymes in Human Colorectal Adenocarcinoma HT-29 Cells. Nutr Cancer. 2017 Aug-Sep;69(6):892-903. doi: 10.1080/01635581.2017.1339817. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28718679.

**Altman, R., Bosch, B., Brune, K. et al.(2015).** Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. Drugs 75, 859–877 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>.

## B

**Banihani, S. A. (2021).** Effect of diclofenac on semen quality: A review. Andrologia, 53(5). doi:10.1111/and.14021

**Bendif, H., Peron, G., Miara, M. D., Sut, S., Dall’Acqua, S., Flamini, G., & Maggi, F. (2020).** Total phytochemical analysis of Thymus munbyanus subsp. coloratus from Algeria by HS-SPME- GC-MS, NMR and HPLC-MSn studies. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 113330. doi:10.1016/j.jpba.2020.113330.

**Benniou, L. (2018).** Etude phytochimique et pharmacologique d’espèces de deux familles Lamiacées et Apiacées Salvia phlomoides Asso. et Ferula vesceritensis Coss. et Dur. These de Doctorat. 119/D3C/2018.Constantine 1.p3.

**Björnsson HK, Björnsson ES.(2021)** Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. Eur J Intern Med. 2022 Mar;97:26-31. doi:10.1016/j.ejim.2021.10.035. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34772600.

**Bindu S, Mazumder S, & Bandyopadhyay U.(2020)** .Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653589; PMCID: PMC7347500.

**Bouhaddouda, N. (2016).** Activités antioxydants et antimicrobienne de deux plantes du sol local : Origanum vulgare et Mentha pulegium.thèse doctorat, univ. Annaba, p.24.

**Bouzabata, A., Mahomoodally, M.F., Cordell, G.A.(2019).** Microscopic identification of Echinops spinosus ssp. bovei (Boiss.) Murb. using multivariate tests. J. Res. Pharm. 2019;23:797–803.

## C

**Chaa, S., Boufadi, M. Y., Keddari, S., Benchaib, A. H., Soubhye, J., Van Antwerpen, P., & Riazi, A. (2019).** Chemical composition of propolis extract and its effects on epirubicin-induced hepatotoxicity in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. doi:10.1016/j.bjp.2019.01.005. Chapter 4 - Phytochemistry, Chemotaxonomy, Ethnopharmacology, and Nutraceuticals of Lamiaceae, 2019, Pages 125-178, doi.org/10.1016/B978-0-444-64185-4.00004-6.

**Chen, C., Wang, C., Zhou, X., Xu, L., Chen, H., Qian, K., ... Fu, J. (2021).** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal neurodegenerative diseases. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 156, 106578. doi:10.1016/j.prostaglandins.2021.106578.

**Claudio, F., Alessandro, V., Mauro, Serafin., Armandodoriano. Bi., Dabaghzadeh, F., Mehrabani, M., Abdollahi, H., & Karami-Mohajeri, S. (2021).** Antioxidant and anticholinergic effects of rosemary (*Salvia rosmarinus*) extract: A double-blind randomized controlled trial. *Advances in Integrative Medicine*. doi:10.1016/j.aimed.2021.03.002

## D

**Diass, K., Brahmi, F., Mokhtari, O., Abdellaoui, S., & Hammouti, B. (2021).** Biological and pharmaceutical properties of essential oils of *Rosmarinus officinalis* L. and *Lavandula officinalis* L. *Materials Today: Proceedings*, 45, 7768–7773. doi:10.1016/j.matpr.2021.03.495.

**Du, K., Ramachandran, A., Weemhoff, J.L., Chavan, H., Xie, Y., Krishnamurthy, P., & Jaeschke, H. (2016).** Editor's Highlight: Metformin Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity by Attenuation of Mitochondrial Oxidant Stress and Dysfunction. *Toxicol Sci*. 2016 Dec;154(2):214-226. doi: 10.1093/toxsci/kfw158. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27562556; PMCID: PMC5139063.

**Durc, o AO, de Souza DS, Heimfarth L, Miguel-Dos-Santos R, Rabelo TK, de Oliveira Barreto T. , Rhana P, Santos Santana MN, Braga WF, dos Santos Cruz J, et al. (2019).** D-limonene ameliorates myocardial infarction injury by reducing reactive oxygen species and cell apoptosis in murine model. *J Nat Prod*. 82(11):3010–3019

## E

**El Mokni, R., Majdoub, S., Jlassi, I., Joshi, R. K., & Hammami, S. (2020).** Gas chromatography–mass spectrometry profile and antimicrobial activities of *Ballota bullata* Pomel and *B. nigra* L. subsp. *uncinata* (Fiori & Bég.): A comparative analysis. *International Journal of Mass Spectrometry*, 116305. doi:10.1016/j.ijms.2020.116305.



**Ellman, G. L. (1959).** Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70–77. doi:10.1016/0003-9861(59)90090-6

**El-Newary, S. A., Shaffie, N. M., & Omer, E. A. (2017).** The protection of *Thymus vulgaris* leaves alcoholic extract against hepatotoxicity of alcohol in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(4), 361–371. doi:10.1016/j.apjtm.2017.03.023.

**Ezhilarasan, D.(2021).**Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms, *Toxicology*, Volume 458, 2021, 152840, ISSN 0300-483X, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152840>.

## F

**Fischbach, W. (2019).** Drug-induced gastrointestinal bleeding. *Internist (Berl)*, 60, 597–607

**Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984).** [12] Assays of glutathione peroxidase. *Oxygen Radicals in Biological Systems*, 114–120. doi:10.1016/s0076-6879(84)05015-1

**Foufelle ,F., Fromenty ,B .(2016)** .Role of endoplasmic reticulum stress in drug-induced toxicity. *Pharmacol Res Perspect* 4(1):e00211. <https://doi.org/10.1002/prp2.211>

## G

**Ghedadba , N., Hambaba , L., Hachemi , M., & Bensaad , M.S. (2021)**Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of Methanolic Extract of *Marrubium deserti* de Noé Leaves.Published: July22,2021.[https://www.researchgate.net/publication/352643201\\_Antioxidant\\_and\\_Anti\\_inflammatory\\_Activities\\_of\\_Methanolic\\_Extract\\_of\\_Marrubium\\_deserti\\_de\\_Noe\\_Leaves](https://www.researchgate.net/publication/352643201_Antioxidant_and_Anti_inflammatory_Activities_of_Methanolic_Extract_of_Marrubium_deserti_de_Noe_Leaves).

**Goudjil, M. B., Zighmi, S., Hamada, D., Mahcene, Z., Bencheikh, S. E., & Ladjel, S. (2020).** Biological activities of essential oils extracted from *Thymus capitatus* (Lamiaceae). *South African Journal of Botany*, 128, 274–282. doi:10.1016/j.sajb.2019.11.020.

**Gulliver, L. S. M. (2017).** Xenobiotics and the Glucocorticoid Receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 319, 69–79. doi:10.1016/j.taap.2017.02.003.

**Gupta, A., Kumar, R., Ganguly, R., Singh, A. K., Rana, H. K., & Pandey, A. K. (2021).** Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Terminalia bellirica* and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity. *Toxicology Reports*, 8, 44–52. doi:10.1016/j.toxrep.2020.12.010

## H

**Harirforoosh, S., West, K.O., Murrell, D.E., Denham, J.W., Panus, P.C., & Hanley, G.A., 2016.** Examination of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a diclofenac poly(lactic-co glycolic) acid nanoparticle formulation in the rat. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 20, 5021–5031

**Hassan, R. A., Hozayen, W. G., Abo Sree, H. T., Al-Muzafar, H. M., Amin, K. A., & Ahmed, O. M. (2021).** Naringin and Hesperidin Counteract Diclofenac-Induced Hepatotoxicity in Male Wistar Rats via Their Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antiapoptotic Activities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021

**He, Z., Wei, G., Li, N., Niu, M., Gong, S., Wu, G., & Chen, P. (2018).** CCR2 and CCR5 promote diclofenac-induced hepatotoxicity in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. doi:10.1007/s00210-018-1576-3.

**Hellms, S., Gueler, F., Gutberlet, M., Schebb, N. H., Rund, K., Kielstein, J. T., VoChieu, V., Rauhut, S., Greite, R., Martirosian, P., Haller, H., Wacker, F., & Derlin, K. (2019).** Single-dose diclofenac in healthy volunteers can cause decrease in renal perfusion measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71, 1262–1270. <https://doi.org/10.1111/jphp.13105>

**Hijos-Mallada, G., Sostres, C., & Gomollón, F. (2022).** NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease, *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, Volume 45, Issue 3, 2022, Pages 215-222, <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2021.06.002>.

**Hyun, T. K., Kim, H.-C. & Kim, J.-S. (2014)** Antioxidant and antidiabetic activity of *Tymus quinquecostatus*. (2014). <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.11.039>

## I

**Imran, M., Jan, H., Faisal, S., Ali Shah, S., Shah, S., Naeem Khan, M., & Syed, S. (2021).** In vitro examination of anti-parasitic, anti-Alzheimer, insecticidal and cytotoxic potential of *Ajuga bracteosa* Wallich leaves extracts. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(5), 3031–3036. doi:10.1016/j.sjbs.2021.02.044.

## J

**Jung, S.-H., Lee, W., Park, S.-H., Lee, K.-Y., Choi, Y.-J., Choi, S., & Lee, B.-H. (2020).** Diclofenac impairs autophagic flux via oxidative stress and lysosomal dysfunction: Implications for hepatotoxicity. *Redox Biology*, 37, 101751. doi:10.1016/j.redox.2020.101751.

**Jiang, W., Dai, T., Xie, S., Ding, L., Huang, L., & Dai, R. (2020).** Roles of diclofenac and its metabolites in immune activation associated with acute hepatotoxicity in TgCYP3A4/Hpxr humanized mice. *International Immunopharmacology*, 86, 106723. doi:10.1016/j.intimp.2020.106723

## K

**Karpiński, T.M. (2020).** Essential Oils of Lamiaceae Family Plants as Antifungals. *Biomolecules*, 10(1), 103. doi:10.3390/biom10010103.

**Kavasi, R., Berdiaki, A., Spyridaki, I., E. Corsini, E., Tsatsakis, A., Tzanakakis, G. & Nikitovic, D., HA. (2017).** metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease, *Food Chem. Toxicol.* 101 (2017) 128–138

**Kopustinskiene, DM., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020).** Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*. 2020 Feb 12;12(2):457. doi: 10.3390/nu12020457. PMID: 32059369; PMCID: PMC7071196.

## L

**Le Daré, B., Allard, S., Bouvet, R. & al. (2020).** A case of fatal acebutolol poisoning: an illustration of the potential of molecular networking. *Int J Legal Med* 134, 251–256 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02062-9>

**Li, B., Cantino, P. D., Olmstead, R. G., Bramley, G. L. C., Xiang, C.-L., Ma, Z.-H., & Zhang, D.-X. (2016).** A large-scale chloroplast phylogeny of the Lamiaceae sheds new light on its subfamilial classification. *Scientific Reports*, 6(1). doi:10.1038/srep34343.

**Liu, Y.-T., Hu, Y.-Q., Wang, Y., Huang, K., Chen, G.-F., Zhou, H., Liu, Ch.-H., & Ya Yu-Ting, T. (2022).** Antibiotic pretreatment promotes orally-administered triptolide absorption and aggravates hepatotoxicity and intestinal injury in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 292, 2022, 115224, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115224>.

## M

**Mahdi, S., Azzi, R., & Lahfa, F. B. (2020).** Evaluation of in vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory potential and hemolytic effect of phenolic enriched fractions of the aerial part of *Salvia officinalis* L. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. doi:10.1016/j.dsx.2020.05.002.

**Mamadaliyeva, N., Akramov, D., Ovidi, E., Tiezzi, A., Nahar, L., Azimova, S., & Sarker, S. (2017).** Aromatic Medicinal Plants of the Lamiaceae Family from Uzbekistan: Ethnopharmacology, Essential Oils Composition, and Biological Activities. *Medicines*, 4(1), 8. doi:10.3390/medicines4010008

**Mansourian, M., Mirzaei, A., Azarmehr, N., Vakilpour, H., Kokhdan, E. P., & Doustimotlagh, A. H. (2019).** Hepatoprotective and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Stachys pilifera*. *Benth on*

acetaminophen-induced liver toxicity in male rats. *Heliyon*, 5(12), e03029. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e03029.

**Maria,S.P.M., Aramys,S.d.R., & Queli,C.F., (2022).** Antileishmanial potential of species from the family Lamiaceae: chemical and biological aspects of non-volatile compounds, *Acta Tropica*, Volume 228, 2022, 106309, ISSN 0001-706X,https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106309.

**Mihara, M.; Uchiyama, M.** Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.*, 1978, 86(1), 271-278.

**Mohamadi S. (2016).** Recherche et Détermination Structurale de Métabolites Secondaires de deux plantes Algériennes de la Famille des Lamiacée. Thèse de doctorat en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat troisième cycle (LMD). Université Frères MENTOURI CONSTANTINE.

**Mohamadi, S., Zhao, M., Amrani, A., Marchioni, E., Zama, D., Benayache, F., & Benayache,S. (2015).** On-line screening and identification of antioxidant phenolic compounds of *Saccocalyxatureioides* Coss. et Dur. *Industrial Crops and Products*, 76, 910–919. doi:10.1016/j.indcrop.2015.07.048 .

**Mostafa,R.E, Morsi,A.H ,& Asaad,G.F(2022)** Piracetam attenuates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats: Amelioration of necroptosis, pyroptosis and caspase-dependent apoptosis, *Life Sciences*, Volume 303, 2022,120671, ISSN 0024-3205,https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120671.

**Muñoz-Peñuela M, Lo Nostro FL, Dal'Olio Gomes A, Tolussi CE, Branco GS, Pinheiro JPS, Godoi FGA, & Moreira RG.(2021).** Diclofenac and caffeine inhibit hepatic antioxidant enzymes in the freshwater fish *Astyanax altiparanae* (Teleostei: Characiformes). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2021 Feb;240:108910. doi: 10.1016/j.cbpc.2020.108910. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33045363.

## N

**Napoli E.,Siracusa ,L.,& Ruberto, G.(2020).**New Tricks for Old Guys: Recent Developments in the Chemistry, Biochemistry, Applications and Exploitation of Selected Species from the Lamiaceae Family. *Chem Biodivers*. 2020 Mar;17(3):e1900677. doi: 10.1002/cbdv.201900677. Epub 2020 Mar9. PMID: 31967708.

**Nasir, A. S. (2018).** Biochemical and histological evaluation of diclofenac sodium induced acute hepatotoxicity in rats. *Journal of pharmaceutical sciences and research*, 10(4), 733-735.

**Norhashima ,A., Syarifah A.S ,. Seong LT, Siti BB, Farida H, Nurul Raudzah ,A. R, & Nahdia Afifah A .J.(2022).**The role of natural antioxidants in cisplatin-induced hepatotoxicity, *Biomedicine& Pharmacotherapy*, Volume 144, 2021, 112328, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112328>.

**Nouri, A., Heidarian, E., & Nikoukar, M. (2017).** Effects of N-acetyl cysteine on oxidative stress and TNF- $\alpha$  gene expression in diclofenac-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27(8), 561–567. doi:10.1080/15376516.2017.1334732

## O

**Okur, M. E., Karadağ, A. E., Özhan, Y., Sipahi, H., Ayla, Ş., Daylan, B., & Demirci, F. (2020).** Anti-inflammatory, Analgesic and In vivo-In vitro Wound Healing Potential of the *Phlomis rigida* Labill. Extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 113408. doi:10.1016/j.jep.2020.113408.

**Osna ,N,A., Donohue, T,M.,& Kharbanda, K,K. (2017).** Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res.* 38(2):147–161.

## P

**Pandey, P.K., Ajima, M.N.O., Kumar, K., Poojary, N., Kumar, S., (2017).** Evaluation of DNA damage and physiological responses in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758) exposed to sub-lethal diclofenac (DCF). *Aquat. Toxicol.* 186, 205–214.

**Perwitasari ,DA., Atthobari ,J., & Wilffert ,B. (2015).** Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metab 10*. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147.

**Prasanna, P. L., Renu, K., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2020).** New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sciences*, 250, 117599. doi:10.1016/j.lfs.2020.117599

## R

**Ramos da Silva LR, Ferreira OO, Cruz JN, & al. (2021).** Lamiaceae Essential Oils, Phytochemical Profile, Antioxidant, and Biological Activities. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:6748052. Published 2021 Dec 14. doi:10.1155/2021/6748052.

**Rane, M. A., Gitin, A., Fiedler, B., Fiedler, L., & Hennekens, C. H. (2020).** Risks of Cardiovascular Disease and Beyond in Prescription of Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 25, 3–6. <https://doi.org/10.1177/1074248419871902>

**Rattray, R. D., Van Wyk, B.-E. (2021).** the Botanical, Chemical and Ethnobotanical Diversity of Southern African Lamiaceae. *Molecules*, 26(12), 3712. Doi:10.3390/molecules26123712.

**Razak, S., Afsar, T., Aldisi, D., Almajwal, A., Arshad, M., Alyousef, A. A., & Chowdary, R. A. (2020).** GCMS fingerprinting, in vitro pharmacological activities and in vivo anti-inflammatory and hepatoprotective effect of selected edible herbs from Kashmir valley. *Journal of King Saud University - Science*. doi:10.1016/j.jksus.2020.07.011

**Rezgui, M., Majdoub, N., Mabrouk, B., Baldisserotto, A., Bino, A., Bettaieb Ben Kaab, L., & Manfredini, S. (2020).** Antioxidant and Antifungal activities of marrubiin, extracts and essential oil from *Marrubium vulgare* L. against pathogenic dermatophyte strains. *Journal de Mycologie Médicale*, 100927. doi:10.1016/j.mycmed.2020.100927.

**Riane, K., Sifour, M., Ouled-Haddar, H., Espinosa, C., Esteban, M. A., & Lahouel, M. (2020).** Effect of probiotic supplementation on oxidative stress markers in rats with diclofenac-induced hepatotoxicity. *Brazilian Journal of Microbiology*. doi:10.1007/s42770-020-00302-4

**Rogoveanu, O. C., Calina, D., Cucu, M. G., Burada, F., Docea, A.O., Sosoi, S., Stefan, E., Ioana, M., & Burada, E. (2018).** Association of cytokine gene polymorphisms with osteoarthritis susceptibility, *Exp. Ther. Med.* 16 (2018) 2659–2664.

**Romano, B., Lucariello, G., & Capasso, R. (2021).** Topical Collection “Pharmacology of Medicinal Plants.” *Biomolecules*, 11(1), 101. doi:10.3390/biom11010101.

## S

**Shan, S., Shen, Z., & Song, F. (2018).** Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol.* 2018 Jul;92(7):2153-2161. doi: 10.1007/s00204-018-2237-5. Epub 2018 Jun 6. PMID:29876591

**Shehu, A. I., Ma, X., & Venkataramanan, R. (2017).** Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, 21(1), 35–54. doi:10.1016/j.cld.2016.08.002.

**Singh, C., Prakash, C., Mishra, P., Tiwari, K. N., Mishra, S. K., More, R. S., ... Singh, J. (2019).** Hepatoprotective efficacy of *Premna integrifolia* leaves against aflatoxin B1-induced toxicity in mice. *Toxicon*. doi:10.1016/j.toxicon.2019.05.014

**Slighoua, M., Ismail, M., Amrati, F., Boucetta, N., Di Cristo, F., Boukhira, S., El youbi el Hamsas, A., Ibn Tattou, M., Grafov, N., Bari, A., & Bousta, D. (2021)** Pharmacological effects of *Lavandula officinalis* Chaix and its polyphenols: Focus on their in vivo estrogenic and anti-inflammatory properties, *South African Journal of Botany*, Volume 146, 2022, Pages 354-364, ISSN 0254-6299, <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.11.014>.

**Soliman MM, Aldhahrani A, & Metwally MMM. (2021)** Hepatoprotective effect of *Thymus vulgaris* extract on sodium nitrite-induced changes in oxidative stress, antioxidant and inflammatory marker expression. *Sci Rep.* 2021 Mar 11;11(1):5747. doi: 10.1038/s41598-021-85264-9. PMID: 33707592; PMCID: PMC7952422.

**Stojković, D., Gašić, U., Drakulić, D., Zengin, G., Stevanović, M., Rajčević, N., & Soković, M. (2021).** Chemical profiling, antimicrobial, anti-enzymatic, and cytotoxic properties of *Phlomis fruticosa* L. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 195, 113884. doi:10.1016/j.jpba.2020.113884.

**Syed, M., Skonberg, C., & Hansen, S. H. (2016).** Mitochondrial toxicity of diclofenac and its metabolites via inhibition of oxidative phosphorylation (ATP synthesis) in rat liver mitochondria: Possible role in drug induced liver injury (DILI). *Toxicology in Vitro*, 31, 93–102. doi:10.1016/j.tiv.2015.11.020.

## T

**Tayarani-Najaran, Z., Hadipour, E., Seyed Mousavi, S. M., Emami, S. A., Mohtashami, L., & Javadi, B. (2021).** Protective effects of *Lavandula stoechas* L. methanol extract against 6-OHDA induced apoptosis in PC12 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 273, 114023. doi:10.1016/j.jep.2021.114023.

**Tsikas, D. (2017).** Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 524, 13–30. doi:10.1016/j.ab.2016.10.021

## U

**Ulubay, M., Yurt, K. K., Kaplan, A. A., & Atilla, M. K. (2018).** The use of diclofenac sodium in urological practice: A structural and neurochemical based review. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 87, 32–36. doi:10.1016/j.jchemneu.2017.02.005

**Ungprasert, P., Cheungpasitporn, W., Crowson, C. S., & Matteson, E. L. (2015).** Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Internal Medicine*, 26, 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.008>

**Unsal V, Cicek M, & Sabancilar İ. (2020)** Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev Environ Health.* 2020 Sep 25;36(2):279-295. doi: 10.1515/reveh-2020-0048. PMID: 32970608.

**Usmanov, D., Yusupova, U., Syrov, V., Ramazonov, N., & Rasulev, B. (2019).** Iridoid glucosides and triterpene acids from *Phlomis linearifolia*, growing in Uzbekistan and its hepatoprotective activity. *Natural Product Research*, 1–5. doi:10.1080/14786419.2019.1677650

## V

**Vašková J, De Martino L, Caputo L, & De Feo V.(2020)** Two representatives of lamiaceae essential oils and their main components cause changes in glutathione related enzymatic activities. *Nat Prod Res.* 2022 Jan;36(2):680-686. doi: 10.1080/14786419.2020.1797728. Epub 2020 Jul 30. PMID:32729327.

**Verma, A., Masoodi, M., & Ahmed, B. (2012).** Lead finding from whole plant of *Marrubium vulgare* L. with Hepatoprotective Potentials through in silico methods. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), S1308–S1311. doi:10.1016/s2221-1691(12)60406-7.

**Vohra, F., Raut,A.(2016). Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and (2016).aceclofenac in musculoskeletal pain management: a systematic review, Indian J. Pain 30 (2016) 3–6**

## W

**Wen, W., Alseekh, S., & Fernie, A. R. (2020).** Conservation and diversification of flavonoid metabolism in the plant kingdom. *Current Opinion in Plant Biology*, 55, 100–108. doi:10.1016/j.pbi.2020.04.004

## Y

**Yuan, H., Ma ,Q., Ye, L., & Piao, G. (2016).**The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules*. 2016 Apr 29;21(5):559. doi: 10.3390/molecules21050559. PMID: 27136524; PMCID: PMC6273146.

## Z

**Zehani, L., Kerkatou , W., Hamdouche,S ., Lassed,S.,Boumaza,O., Oenayache, F., Benayache,S., & Zama D.(2022).** Protective Effect of Algerian *Genista vepres* Pomel Plant Against Isoniazid and Rifampicin Induced Liver Injury in Wistar Albino Rats, *Current Bioactive Compounds*; 18(4) :e161221196723 . <https://dx.doi.org/10.2174/1573407217666210922113300>.

**Zhao,S., Zhang, J.,Sun,X., Yangzom,Ch.,& Shang,P.(2022).** Mitochondrial calcium uniporter involved in foodborne mycotoxin-induced hepatotoxicity, *Ecotoxicology and Environmental Safety*,Volume237,2022,113535,ISSN0147- 6513,<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113535>

**Ziani B. E. C., Calhelha R. C., Barreira J. C. M., Barros L., Hazzit M., & Ferreira I. C. F. R. (2015).** Bioactive properties of medicinal plants from the Algerian flora: Selecting the species with the highest



potential in view of application purposes. Industrial Crops and Products,77,582–589.Doi:10.1016/j.indcrop.2015.09

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : HAMITOU Mohammed  
LADJABI Yousra  
BESTANDJI Fatima Zohra

**Titre : Hépatotoxicité induite par le diclofénac et dommages oxydatifs chez le rat : L'effet protecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante algérienne**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie**

**Résumé :**

Le diclofénac est un médicament anti-inflammatoire connu pour provoquer un stress oxydatif et des lésions hépatiques lors d'une utilisation à long terme et d'un surdosage. La présente étude rapporte l'activité antioxydant et hépatoprotectrice d'un extrait *n*-butanol d'une plante médicinale endémique appartenant à la famille des Lamiacées vis-à-vis d'une toxicité induite par le diclofénac.

L'expérience a été effectuée sur quatre groupes des rats *Albinos Wistar* comprenant chacun sept rats : le premier groupe a été considéré comme un groupe control ou témoin sans traitement, qui a reçu quotidiennement de la nourriture et de l'eau pendant cinq jours. Le second a reçu la même quantité de nourriture et de l'eau pendant cinq jours ; dans le 4<sup>em</sup> et 5<sup>em</sup> jours, les rats de ce groupe ont été traité avec le diclofénac de sodium injectable à une dose de 50 mg / kg de poids corporel. Le troisième groupe a été gavé quotidiennement pendant cinq jours avec un extrait aqueux de la plante à une dose de 100 mg /kg de poids corporel. Le dernier groupe a reçu la même dose d'extrait *n*-butanol de plante par gavage pendant cinq jours ; au bout d'une semaine, les rats de ce groupe ont reçu une injection de diclofénac sodique à la dose de 50 mg /kg de poids corporel. Le sixième jour a été réservé à la dissection et le prélèvement d'échantillons sanguins et l'organe cible (foie) a été prélevé pour l'étude des paramètres du stress oxydatif et l'étude histologique.

Les résultats des dosages biochimiques hépatiques (AST, ALT et ALP) ainsi que le MDA hépatique ont montré clairement des modifications significatives dans dans le groupe Diclofénac, bien que les taux de GSH et l'activité GPx aient été significativement plus faibles ; une indication d'hépatotoxicité. D'autre part. L'extrait de la plante a montré un effet hépatoprotecteur limitant les effets hépatotoxiques induits par le diclofénac. Cet extrait a également conduit à une amélioration significative du statut antioxydant du foie. Cela a été démontré par une diminution du MDA et une augmentation de l'activité enzymatique du GPx et le taux du GSH.

En conclusion, L'utilisation à long terme du Diclofénac ou des surdosages est responsable d'une hépatotoxicité chez le rat caractérisée par des modifications des biomarqueurs du stress oxydatif et de la fonction hépatique dans le sang et les tissus ainsi que dans les résultats histopathologiques en basan sur les coupes histologique du foie. L'administration d'extrait *n*-butanol a démontré une efficacité hépatoprotectrice substantielle vis-à-vis le stress oxydatif et les dommages hépatiques chez le rat. Cet extrait contient une grande quantité de composés phénoliques et flavonoïdes. Cela justifie son effet hépatoprotecteur.

**Mots-clefs :** Diclofénac, Stress oxydatif, Hépatotoxicité, Lamiacées, Extrait *n*-butanol, Polyphénols.

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de biologie (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** ZAMA Djamilia (Professeure - Université Frères Mentouri, Constantine 1)

**Examineur 1 :** BOULDJADJ Redouane (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1)

**Examineur 2 :** BEKHOUCHE Khadidja (MAA- le Centre de recherche en sciences pharmaceutiques Constantine)