

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 :

L'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante
Camomille contre la toxicité induite par le Diclofénac chez des rats
males de souche *Wistar Albinos*

Présenté et soutenu par : Kitouni Mohamed Ghoulem Eddine
Foughali Akram
Boubani Abderaouf

Le : 21 / 06 /2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : BELMAHI Mohamed Habib Prof - Chef de service toxicologie-CHU de Constantine
Rapporteur : BOUBEKRI Nassima MCA- UFM Constantine
Examinatrice : HAMADOU Imène MCB- UFM Constantine

Année universitaire
2022 - 2023

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 :

**L'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante
Camomille contre la toxicité induite par le Diclofénac chez des rats
males de souche *Wistar Albinos***

Présenté et soutenu par : Kitouni Mohamed Ghoulem Eddine
Foughali Akram
Boubani Abderaouf

Le : 21 / 06 /2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : BELMAHI Mohamed Habib Prof - Chef de service toxicologie-CHU de Constantine
Rapporteur : BOUBEKRI Nassima MCA- UFM Constantine
Examinatrice : HAMADOU Imène MCB- UFM Constantine

Année universitaire
2022 - 2023



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice Dr BOUBEKRI Nassima d'avoir encadrée et dirigée notre travail avec une grande rigueur scientifique, pour sa patience et ces conseils valeureux. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Notre profonde reconnaissance va au Dr LARABA Meriem pour son aide et sa disponibilité durant la réalisation de nos expérimentations.

Nos vifs remerciements vont également au Président de jury Pr BELMAHI Mohamed Habib et Dr HAMADOU Imène pour l'intérêt qu'ils ont portés en acceptant d'examiner et évaluer ce travail.

Enfin nous souhaitons adresser nos remerciements à tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, ainsi qu'au corps professoral durant ces deux années de master pour la richesse et la qualité de leur enseignement.



Dédicaces

Je dédie cet ouvrage

*A ma chère maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années
d'étude.*

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

*A mon sage père, mes frères, mes sœurs et ceux qui ont partagé avec
moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail.
Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon
parcours.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite
plus de succès dans la vie.*

Raouf



Dédicaces

En témoignage d'amour et d'affection, je dédie ce modeste travail avec une grande fierté à tous ceux qui me sont chers :

**Ma très chère mère ♥ ASSIA ♥ vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.*

** Mon très cher père ♥ ABDELHAKIM ♥ qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

À Mes chers sœur : ♥ KHADIJA, ARIDJ, AMIRA ♥ et ma chère frère ♥ KHALIL ♥ puisse Dieu vous donne santé, bonheur et réussite.

À Mes chères tantes et les roses de la famille : TAHA ET SAFA

*À Mes jolies binômes et amies : RAOUF et AKRAM.
Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin.*

*A toute mes chères ami (e)s: RAHIM,
FAHD, ADEL, ZAKI, Abdou*

*À Mes yeux : LILIA que Dieu leur prête tout le bonheur.
A tous les autres que je n'ai pas cités mais à qui je pense aussi.
A toute ma famille.*

Goulem ♥



Dédicaces

Je dédie ce travail :

*A mes très chers parents, source de vie, d'amour, d'affection et
beaucoup d'encouragement*

A mon cher frère et mes chères sœurs, source de joie et de bonheur

A toute ma famille, source d'espoir et de motivation

*A tous mes amis les proches, notre chère encadrante, les doctorantes,
l'équipe de laboratoire et mon meilleur trinôme de travail*

A vous cher lecteur

Akram

L'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante Camomille contre la toxicité induite par le Diclofénac chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication. Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires expliquent leur large utilisation symptomatique. Mais leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables.

Ce travail de recherche a porté sur l'investigation de l'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante Camomille (100mg/kg, par gavage pendant 5 jours) contre la toxicité induite par le Diclofénac (50mg/kg, le 4^{ème} et le 5^{ème} jour par voie intra-péritonéale) chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*. Les transaminases (AST, ALT), urée, créatinine, l'acide urique, la peroxydation lipidique (MDA), le glutathion réduit (GSH) et la glutathion peroxydase (GP_X) ont été estimées. Une étude histopathologique a été déterminée.

Les résultats obtenus dans la présente étude ont montré clairement des modifications significatives des indicateurs biochimiques (AST, ALT, urée, la créatinine et l'acide urique) et de stress oxydatif (malondialdéhyde (MDA), glutathion (GSH) et glutathion peroxydase (GPx)) dans le groupe traité par le Diclofénac (50mg/kg), ce dysfonctionnement a été accompagné par des altérations et des changements de l'architecture hépatique, rénale et gastrique. En revanche, le prétraitement des rats par l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille (100 mg/kg) a permis de rétablir les paramètres biochimiques et améliorer le statut antioxydant. Cela a été confirmé par l'étude histopathologique.

En conclusion, les résultats obtenus dans cette étude révèlent que l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille peut être considéré comme une source naturelle pour prévenir la toxicité induite par le Diclofénac.

Mots clés : Diclofénac, Camomille, Hépatotoxicité, Néphrotoxicité, Gastrotoxicité, Activité antioxydante

The protective effect of the hydro-methanol extract of the Chamomile plant against Diclofenac-induced toxicity in male *Wistar Albino* rats

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are one of the most widely used therapeutic classes in the world, whether prescribed by a doctor or self-medicated. Their analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory properties explain why they are widely used to treat symptoms. However, their therapeutic benefits are often limited by the occurrence of unwanted side effects.

This study investigated the protective effect of the hydro-methanol extract of the Chamomile plant (100 mg/kg, by gavage for 5 days) against the toxicity induced by diclofenac (50 mg/kg, on days 4 and 5 by I.P.) in male *Wistar albino* rats. Transaminases (ALAT, ASAT), urea, creatinine and uric acid, lipid peroxidation (MDA), reduced glutathione (GSH), and glutathione peroxidase (GPx) were estimated. A histopathological examination was performed.

The results obtained in this study clearly showed significant changes in biochemical indicators (ALT, ASAT, urea, creatinine, and uric acid) and oxidative stress (malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GPx)) in the group treated with diclofenac (50 mg/kg). This dysfunction was accompanied by alterations and changes in hepatic, renal, and gastric architecture. On the other hand, pre-treatment of the rats with a hydro-methanol extract of Chamomile (100 mg/kg) restored the biochemical parameters and improved the antioxidant status. This was confirmed by histopathological examination.

In conclusion, the results obtained in this study show that the hydro-methanol extract of Chamomile can be considered as a natural source for the prevention of diclofenac-induced toxicity.

Keywords : Diclofenac, Chamomile, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity, Gastrotoxicity, Antioxidant activity

الفعل الوقائي للمستخلص كحولي-مائي لنبات بابونج ضد السمية المحرّضة بواسطة ديكلوفيناك عند ذكور الجرذان من سلالة

Wistar Albinos

ملخص

تستخدم الأدوية المضادة للالتهاب غير ستيرويدية على نطاق واسع بسبب نشاطها الخافض للحرارة والمسكن للألم والمضاد للالتهاب. كما يؤدي استخدام هذه الأدوية إلى العديد من الآثار الجانبية السامة.

يهدف هذا البحث إلى دراسة الفعل الوقائي للمستخلص كحولي-مائي لنبات بابونج (100ملغ/كغ عن طريق الفم لمدة 5 أيام) ضد السمية المحرّضة بواسطة ديكلوفيناك (50ملغ/كغ في اليوم الرابع والخامس تحت السفاق) عند ذكور الجرذان من سلالة *Wistar Albinos*. تم تقدير الإنزيمات الكبدية ALAT، ASAT، اليوريا، الكرياتينين وحمض اليوريك، بيروكسيد الدهون (MDA)، الجلوتاثيون (GSH) والجلوتاثيون بيروكسيداز (GPX). كما تم إجراء الدراسة النسيجية.

أظهرت النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة تغيرات معنوية في المؤشرات البيوكيميائية ALAT، ASAT، اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك، والإجهاد التأكسدي (MDA، الجلوتاثيون GSH والجلوتاثيون بيروكسيداز GPx) في المجموعة المعالجة بالديكلوفيناك، كان هذا الخلل مصحوبًا بتغيرات في البنية النسيجية للكبد، الكلى والمعدة، كما مكنت المعالجة المسبقة للفترة بالمستخلص كحولي-مائي للنبات بابونج (100 مجم / كجم) من تعديل المؤشرات البيوكيميائية ومؤشرات الجهد التأكسدي. وهذا ما تم تأكيده من خلال الدراسة النسيجية. أثبتت النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة أن المستخلص كحولي-مائي للنبات بابونج يمكن اعتباره مصدرًا طبيعيًا للوقاية من السمية التي يسببها دواء ديكلوفيناك.

الكلمات المفتاحية: ديكلوفيناك، بابونج، سمية كبدية، سمية كلوية، سمية معدية، نشاط مضاد للأكسدة

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

Chapitre I: Rappel bibliographique

I. Le système immunitaire	4
I.1. Immunité innée et immunité spécifique	4
I.2. L'inflammation.....	4
I.2.1. Type d'inflammation	5
I.2.2. Acteurs de la réaction inflammatoire	8
II. Les anti-inflammatoires	11
II.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	11
II.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	12
II.3. Les anti-inflammatoire d'origine végétales.....	13
II.4. Diclofénac	14
II.4.1. Mécanisme d'action de Diclofénac et effets indésirables.....	14
II.4.2. Metabolism	15
II.4.3. Dose toxique	16
II.4.4. L'hépatotoxicité	16
II.4.5. La néphrotoxicité.....	18
II.4.6. La gastrotoxicité	20
II.4.7. Diclofénac et stress oxydatif.....	21
III. Le stress oxydatif.....	21
III.1. Les radicaux libres	22
III.1.1. Sources endogènes	23
III.1.2. Sources exogènes	23
III.2. Conséquence du stress oxydatif.....	24
III.2.1. ADN	24
III.2.2. Protein	25
III.2.3. Lipide	25
III.3. les antioxydants.....	26
IV. Les polyphénols.....	27
IV.1. Les acides phénoliques	27
IV.2. Les flavonoïdes.....	28

IV.2.1. Effets biologiques des flavonoïdes	29
V. Presentation du materiel vegetal (la Camomille).....	31
V.1. <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	32
V.1.2.Classification	33

Chapitre II: Protocoles expérimentaux

1. Matériel végétal	34
1.1.Méthodes d'extraction	34
2. Expérimentation animale.....	34
2.1. Animaux et conditions d'hébergements	34
2.2. Induction de la toxicité et traitement des rats	35
2.2.1. Effet préventif de l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille sur la toxicité aigüe induite par le Diclofénac (50 mg/kg)	35
2.2.2. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes	36
2.2.3. Préparation d'homogénat	37
2.2.4. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques.....	38
2.2.5. Dosage des paramètres de stress oxydant	40
2.3. Examens d'anatomie-pathologiques.....	42
2.4. Evaluation statistique	45

Chapitre III: Résultats et discussion

1. Résultats de l'étude expérimentale <i>in vivo</i>	46
1.1. L'effet protecteur de l'extrait de la plante vis-à-vis la toxicité aiguë induite par la Diclofénac	46
1.1.1. L'effet des différents traitements sur les marqueurs biochimiques.....	46
1.2. L'effet des différents traitements sur le statut oxydant.....	49
1.2.1. L'effet sur la peroxydation lipidique (taux d'MDA) du foie, des reins et l'estomac ...	49
1.2.2. L'effet sur le GSH du foie, des reins et l'estomac	51
1.2.3. L'effet sur l'activité de la GPx du foie, des reins et l'estomac.....	53
1.2. Etude Histopathologique.....	55
1.2.1. Au niveau du foie	55
1.2.2. Au niveau des reins	58
1.2.3. Au niveau du l'estomac	60
2. Discussion.....	62
Conclusion.....	68
Références bibliographiques.....	69

Liste des figures

	<i>Page</i>
Figure 1 : L'inflammation aiguë.....	5
Figure 2 : Formation de transsudat et d'exsudat	6
Figure 3 : Déséquilibre entre molécules pro et anti-inflammatoires	8
Figure 4 : Mécanisme d'action des AINS	12
Figure 5 : Structure et nom systématique du diclofénac	14
Figure 6 : Mécanisme d'action établi du diclofénac. COX : cyclooxygénase, PG : prostaglandine, Tx : thromboxane	15
Figure 7 : Métabolisme du diclofénac chez l'homme	16
Figure 8 : Organisation en lobes du foie	17
Figure 9 : Schéma de l'organisation des différentes cellules hépatiques	18
Figure 10 : Coupe coronale vue postérieur du rein	19
Figure 11 : Différents facteurs du stress oxydatif	22
Figure 12 : Conséquences du stress oxydatif	26
Figure 13 : Quelques molécules phénoliques	28
Figure 14 : Structure chimique générale des flavonoïdes	29
Figure 15 : Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques.....	31
Figure 16 : Propriétés biologiques de <i>Matricaria chamomilla</i>	33
Figure 17 : Un lot de Rat	35
Figure 18 : Un Rat qui reçoit l'extrait de la plante par gavage	36
Figure 19 : Un rat qui reçoit sa dose de Diclofénac par voie intra-péritonéale.....	36
Figure 20 : Un Rat dans la cloche pour qu'il soit anesthésié	36
Figure 21 : Rat sur la planche de dissection	36
Figure 22 : La préparation de l'homogénat	37
Figure 23 : Réaction du malondialdéhyde (MDA) avec 2 molécules d'acide 2-thiobarbiturique (TBA)	40
Figure 24 : La formation du complexe coloré en rose lors de dosage du MDA	41
Figure 25 : Principe de dosage de glutathion	41
Figure 26 : Préparation des lames d'anatomie	44
Figure 27 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases : AST.....	46
Figure 28 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases...	

ALT.....	47
Figure 29 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique de la créatinine.....	48
Figure 30 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique de l'acide urique	48
Figure 31 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique de l'urée	49
Figure 32 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le taux d'MDA du foie chez les différents groupes.....	49
Figure 33 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le taux d'MDA des reins chez les différents groupes	50
Figure 34 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le taux d'MDA de l'estomac chez les différents groupes.....	51
Figure 35 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le niveau de GSH du foie chez les différents groupes.....	51
Figure 36 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le niveau de GSH des reins chez les différents groupes.....	52
Figure 37 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le niveau de GSH de l'estomac chez les différents groupes.....	53
Figure 38 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur l'activité de GPx du foie chez les différents groupes.....	53
Figure 39 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur l'activité de GPx des reins chez les différents groupes.....	54
Figure 40 :Effet de la Diclofénac et l'extrait sur l'activité de GPx de l'estomac chez les différents groupes.....	55
Figure 41 :Histologie des foies des rats témoin.....	55
Figure 42 :Histologie des foies des rats traités avec l'extrait brut de la plante.....	56
Figure 43 :Histologie du foie des rats du groupe toxique	56
Figure 44 :Histologie du foie des rats traités par DF (50 mg/kg) et l'extrait hydro-méthanolique.....	57
Figure 45 :Histologie des reins des rats témoin.....	58
Figure 46 :Histologie des reins des rats traités avec l'extrait	58
Figure 47 :Histologie des reins des rats du groupe toxique ; groupe traité par Diclofénac	59
Figure 48 :Histologie des reins des rats traités par DCF (50 mg/kg) et l'extrait.....	59
Figure 49 :Histologie de l'estomac des rats témoin H&E (×100).....	60
Figure 50 :Histologie de l'estomac des rats traités par DCF	60
Figure 51 :Histologie de l'estomac des rats traités par l'extrait (50 mg/kg)	61

Figure 52 : Histologie de l'estomac des rats traités par DCF (50 mg/kg) et l'extrait.....61

Liste des tableaux

Page

Tableau 1 :Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire.....	10
Tableau 2 :Effets pharmacologiques et modes d'action de certaines drogues d'origine végétale.....	13
Tableau 3 :Espèces réactives d'oxygène d'intérêt biologique.....	24
Tableau 4 :Position taxonomique de <i>Matricaria chamomilla</i>	33

Liste des abréviations

AINS	Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens
BCR	Récepteur des lymphocytes B
C3a	Système du complément
C5a	Système du complément
COX 1	Cyclo-oxygénase 1
COX 2	Cyclo-oxygénase 2
DCF	Diclofénac
ERO	Espèce réactive de l'oxygène
IFN-γ	Interferon gamma
LB	Lymphocytes B
LT	Lymphocytes T
LTB4	Leucotriène B4
LTC4	Leucotriène C4
LTD4	Leucotriène D4
LTE4	Leucotriène E4
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
PAF	Facteur d'activation plaquettaire (Platelet activating factor)
PGD2	Prostaglandine D2
PGE2	Prostaglandine E2
PGF2α	Prostaglandine F2 α
PGI2	Prostaglandine I2
PRR	Pattern Recognition Receptors
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TGFβ	Transforming growth factor β
TNF-α	Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor) type A
TNFα	Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor).
TXA2	Thromboxane A ₂
CYP P450	Cytochromes P450
DL50	LA DOSE LETALE 50
Hmox1	Hème oxygénase 1
GSH	Glutathion
GPx	Glutathion peroxydase
CAT	Chloramphénicol acétyltransférase
ERO	Espèces réactive d'oxygène
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
\cdotOH	Radical hydroxyle
O₂⁻	Anion superoxyde
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
¹O₂	Dioxygène singulet

O₃	Ozone
ROOH	Hydro-péroxyde organique
ROO•	Radical peroxy
MeOH	Méthanol
EXT	Extrait
ALAT	Alanines aminotransférases
ASAT	Aspartate aminotransférase
MDA	Molonyldialdéhyd
LDH	Lactate déhydrogénas
TBA	Acide thiobarbiturique
DTNB	Acide 5,5'-dithiodis-2-nitrobenzoïque
TNB	L'acide thionitrobenzoïque
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1
CYP2C9	Cytochrome P450 2C9
MMPT	Transition de perméabilité mitochondriale
NT	Néphrotoxicité
WFM	Woodfordia fruticosa
CYP3A4	Cytochrome p450 3A4

Introduction

Introduction

L'inflammation est une réponse de défense locale pour maintenir l'homéostasie dans les organismes vivants en éliminant les corps étrangers tels que les agents pathogènes microbiens et les cellules anormales. Elle est déclenchée par des stimuli nocifs, notamment des agents pathogènes, des traumatismes physiques, des radiations et des irritants chimiques. Elle implique un réseau complexe de nombreux médiateurs, une variété de cellules immunitaires et l'exécution de multiples voies (**Chen *et al.*, 2018; Ishida *et al.*, 2019**). Bien que de nombreux médicaments anti-inflammatoires soient usités en clinique, y compris les médicaments stéroïdiens et non stéroïdiens, ils sont tous susceptibles de provoquer des effets secondaires indésirables et parfois graves. Par conséquent, le dépistage continu et le développement de nouveaux anti-inflammatoires efficaces sans effets indésirables sont encore nécessaire (**Jin-Yao *et al.*, 2016**).

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont considérés comme une des classes thérapeutiques les plus utilisées au monde. Ils forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique, comprenant plus d'une trentaine de produits appartenant à des familles différentes. Ils sont par contre homogènes dans la majorité des cas du point de vue de leurs effets indésirables, ce qui permet de les regrouper sous la même définition (**Moulaye, 2010**). Ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques, antipyrétiques et, anti-inflammatoires. Les AINS ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition la cyclo-oxygénase. Leur bénéfice thérapeutique est cependant limité par la survenue d'effets indésirables potentiellement graves, principalement digestifs mais aussi rénaux, pulmonaires, cutanés...etc qui les placent au premier rang de la pathologie iatrogène médicamenteuse (**Altman *et al.*, 2015 ; Devillier, 2021**).

Le Diclofénac est le premier médicament anti-inflammatoire mis sur le marché après l'acide acétyle salicylique est la phénylbutazone, parue en 1952. Le Diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques, très prescrit dans les maladies rhumatologiques. Le traitement par le Diclofénac est associé à divers effets secondaires, notamment des troubles cardiovasculaires, hépatiques, rénales et gastriques. Des études suggèrent que les dommages mitochondriaux et le stress oxydatif sont des médiateurs importants de la toxicité, mais les mécanismes sous-jacents sont mal compris. Des études plus détaillées ont démontré que le Diclofénac induit une augmentation du pH lysosomal dépendante des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Jung *et al.*, 2020**).

En cette raison, on assiste, ces dernières années, à un regain d'intérêt pour les plantes médicinales et aromatiques et pour leurs extraits. Les végétaux présentent un potentiel anti-radicalaire qui leur permettrait de jouer un rôle bénéfique en termes d'action préventive très importante pour la santé humaine et animale (**Engonga, 2009**).

Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurale et urbaine en Afrique et représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent. Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement (**Hamel et al., 2018**).

Au cours de ces dernières années, un nombre croissant de rapports confirment que beaucoup de fruits et légumes peuvent offrir une protection contre le stress oxydatif, et une attention considérable a été portée aux propriétés antioxydantes des plantes qui peuvent être utilisés pour la consommation humaine. Les composés phénoliques suscitent un intérêt considérable dans le domaine de l'alimentaire, de la chimie et de la médecine en raison de leur potentiel antioxydant prometteur (**Bouchouka, 2016**).

Les composés phénoliques ou polyphénols sont largement distribués dans le règne végétal et sont les métabolites secondaires les plus abondants dans les plantes. Ces métabolites comprennent de nombreuses classes de composés allant des acides phénoliques simples aux flavonoïdes complexes (**Mahmoudi et al., 2013**).

La camomille (*Matricaria chamomilla* L.) est une espèce de plante médicinale bien connue de la famille des Astéracées. De nos jours, c'est une plante médicinale très appréciée et très utilisée en médecine traditionnelle. Ses valeurs multithérapeutiques, cosmétiques et nutritionnelles ont été établies à travers des années d'utilisation et de recherche traditionnelles et scientifiques (**Hajjaj, 2017**).

Les extraits de *M. chamomilla* étaient dominés par des composés phénoliques, y compris les acides phénoliques, les flavonoïdes et les coumarines. En outre, *M. chamomilla* a démontré plusieurs propriétés biologiques telles que des effets antioxydants, antibactériens, antifongiques, antiparasitaires, antidiabétiques, anticancéreux et anti-inflammatoires. Ces activités permettent l'application de *M. chamomilla* dans les domaines suivants médicinales et vétérinaires, la conservation des aliments, le contrôle phytosanitaire, et agent anticorrosif. L'application la plus importante de *M. chamomilla* était dans le domaine médical sur les animaux et les humains (**Singh, et al., 2011; El Mihyaoui et al., 2022**).

A la lumière de ces données, nous sommes intéressés à évaluer l'effet protecteur et antioxydant de l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille contre la toxicité induite par le Diclofénac chez des rats males de souche *Wistar Albinos*. Pour atteindre les objectifs et répondre à la problématique posée dans la présente étude, on a présenté en premier temps une étude bibliographique, la deuxième partie concerne la méthodologie suivie, la troisième partie de cette thèse expose l'ensemble des résultats obtenus et la discussion.

Rappel
bibliographique

I. Le système immunitaire

L'immunologie est une science récente, non exacte et en évolution constante. Le flux des informations la modifie très rapidement. Le système immunitaire naturel (SIN) est un système complexe mais très adaptable. Lorsqu'il est attaqué, il protège l'organisme en détruisant les agents pathogènes (bactéries et virus) et les cellules cancéreuses. Il s'appuie sur un réseau de communication très complexe et dynamique pour transmettre des informations entre différents types de cellules immunitaires (**Lukas, 2019 ; Calmettes, 2020**).

I.1. Immunité innée et immunité spécifique

L'immunité innée (naturelle) est présente à la naissance, elle est appelée ainsi parce que le corps est né avec la capacité de reconnaître certains microbes et immédiatement les détruire. Elle est basée sur un ensemble de récepteurs codés dans les centres germinaux connus sous le nom de récepteurs de reconnaissance des formes PRR (Pattern Recognition Receptors). Ces PRR reconnaissent des motifs moléculaires conservés à la surface de nombreux différents pathogènes : c'est pourquoi on dit que cette immunité est non spécifique. L'immunité acquise (adaptative ou spécifique), n'est pas présente à la naissance, elle est apprise. Pendant que le système immunitaire d'une personne rencontre des corps étrangers (antigènes), les composants de l'immunité acquise apprennent la meilleure façon d'attaquer chaque antigène, et commencent à développer une mémoire pour cet antigène (**Daoudi, 2018**).

Le système immunitaire intègre un ensemble d'acteurs essentiellement présents dans les organes lymphoïdes et les tissus qui analysent les modifications avec notre interface essentiellement extérieure. Les acteurs sont aussi bien cellulaires : les cellules de l'immunité acquise lymphocytes T et B qu'innée et de type innée associé à des facteurs diffusibles qu'il s'agisse de cytokines et d'anticorps. Ce système présente des différences de fonctionnement dans les différents tissus et sous l'influence des agressions (**Olive, 2020**).

I.2. L'inflammation

La réponse inflammatoire est un processus de défense physiologique qui induit par les infections microbiennes et virales, l'exposition aux allergènes et les produits chimiques toxiques. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, puisque son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions. Toutefois, elle peut être néfaste du fait de l'agressivité du pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation. Quelle que soit la nature

du stimulus, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes. C'est l'intensité des manifestations et leur durée qui change et conditionnent les effets bénéfiques ou délétères de la réaction inflammatoire (Clos, 2012 ; Bayala, 2014).

I.2.1. Type d'inflammation

I.2.1.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est d'une durée relativement courte, allant de quelques minutes à quelques jours, en fonction de l'étendue de la blessure. Les principales caractéristiques de l'inflammation aiguë sont l'exsudation des liquides et des protéines plasmatiques (œdème) et l'émigration des leucocytes (neutrophiles principalement). L'inflammation aiguë est caractérisée par sa durée limitée dans le temps et par un rétablissement spontané, par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses et par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire (Serhan *et al.*, 2010 ; Raghavendra *et al.*, 2015).

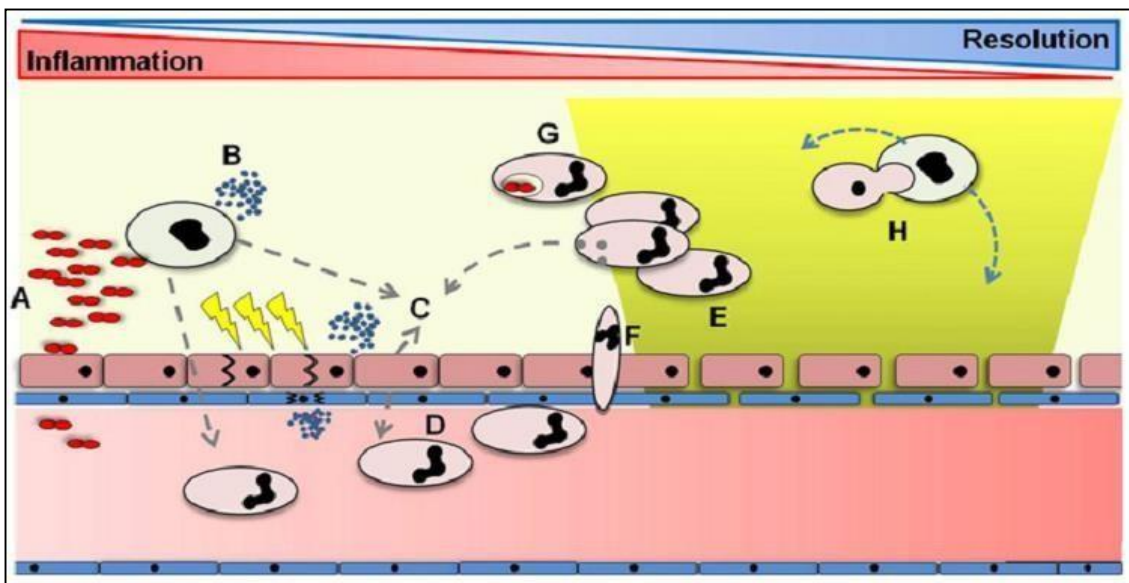


Figure 1: L'inflammation aiguë (Dorward *et al.*, 2012)

Le processus inflammatoire aiguë est déclenché par l'interaction d'organismes pathogènes (A), ou les produits tissulaires (B), avec des récepteurs de reconnaissance présents sur les cellules inflammatoires résidentes dans les tissus affectés et les cellules épithéliales environnantes. Cela conduit à la libération de différents médiateurs pro-inflammatoires (C) conduisant à l'activation des cellules endothéliales (D), de la perméabilité vasculaire (E), l'adhésion des neutrophiles,

l'activation et la transmigration (F) ainsi l'activation des plaquettes et des monocytes, phagocytose (G) (figure 1) (Dorward *et al.*, 2012).

On peut diviser cette réaction en 3 phases essentielles : la phase vasculaire, la phase cellulaire, la phase de résolution.

A. La phase vasculaire

Cette phase est caractérisée par une augmentation du flux sanguin et de la perméabilité du système microvasculaire, un processus dont la médiation est assurée, en partie, par des médiateurs lipidiques (par exemple, les cystéinyl leucotriènes et les prostaglandines), d'autres produits vasoactifs (par exemple, l'histamine et la bradykinine), l'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux. Cette constriction n'est pas innocente sur les plaquettes présentes dans la circulation, laquelle est perturbée. Ces plaquettes vont alors s'activer très vite à cette vasoconstriction, il s'en suit une vasodilatation des vaisseaux sanguins. Le débit local est augmenté et la perméabilité des capillaires est exacerbée, ce qui explique l'extravasation des cellules sanguines (Diapédèse), et en partie la constitution de la chaleur et de la rougeur. La migration des cellules s'accompagne d'un transfert de plasma qui crée l'œdème (figure 2) (Kumar *et al.*, 2007 ; Sansbury et Spite, 2016 ; Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

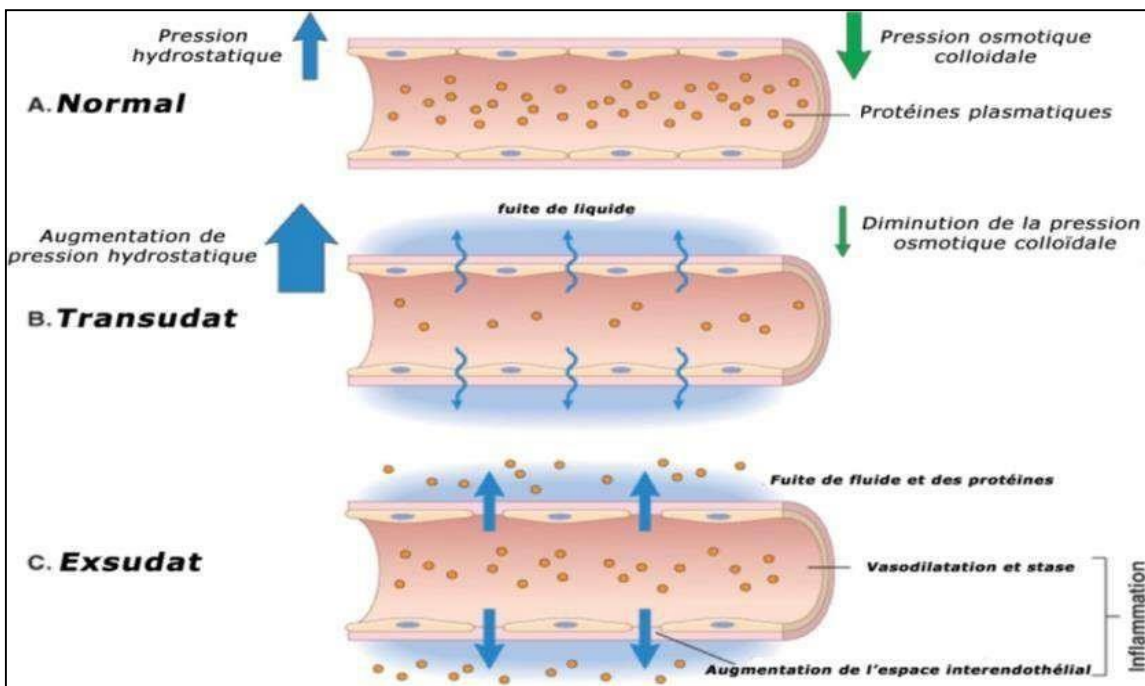


Figure 2 : Formation de transsudat et d'exsudat (Kumar *et al.*, 2007)

B. La phase cellulaire

Elle se fait sous l'action des médiateurs inflammatoires, caractérisés par la mobilisation et la migration de nombreuses cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes et macrophages permettront d'éliminer l'agent agresseur par divers processus biologiques, comme la phagocytose, et la production des médiateurs solubles (les protéines du système du complément et les cytokines... etc.). Les neutrophiles et les macrophages phagocytent les micro-organismes ou les détruisent en libérant les composés de la phagocytose dans ce dernier cas les tissus sont lésés et l'ensemble des cellules tissulaires et des leucocytes morts contribue à la formation du pus (**Aymeric et Lefranc, 2009; Habouche et Mimoune, 2019 ; Benbalia et al., 2020**).

C. Phase de résolution

Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps à la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le tissu. Au cours de laquelle la diminution de la production de médiateurs pro-inflammatoires, la sécrétion des glucocorticoïdes, l'élimination de l'infiltrat leucocytaire et l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire (**Weill et Batteux, 2003 ; Hajjaj, 2017 ; Amroun, 2021**).

1.2.1.2. Inflammation Chronique

La persistance de la réponse inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation. Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris, il peut s'agir de la persistance de la substance pathogène à l'origine de l'inflammation aiguë, de l'exposition à un faible niveau d'un irritant particulier ou d'un corps étranger qui ne peut être éliminé, d'un trouble auto-immun, d'un défaut des cellules responsables de la médiation de l'inflammation entraînant une inflammation persistante ou récurrente, et d'inducteurs inflammatoires et biochimiques qui provoquent un stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial (**Hajjaj, 2017 ; Pahwa et al., 2021**).

La balance entre les molécules pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, et TNF α) et anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IL-13 et TGF β) est perturbée (figure 3), ce déséquilibre conduisant à des nombreuses pathologies et à la destruction des tissus enflammés (Mebirouk, 2017).

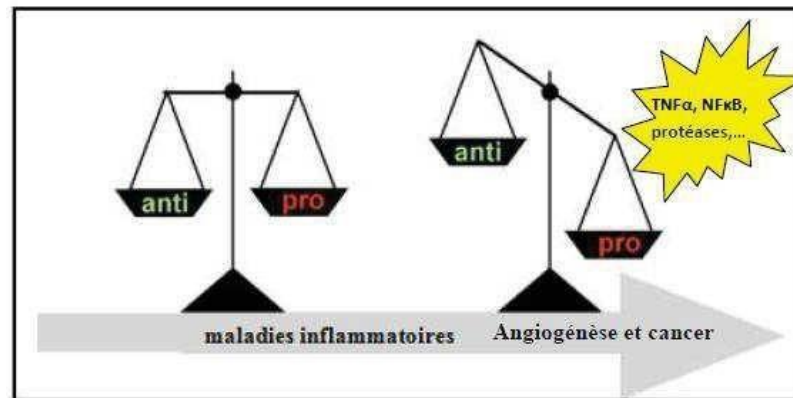


Figure 3 : Déséquilibre entre molécules pro et anti-inflammatoires (Mebirouk, 2017)

I.2.2. Acteurs de la réaction inflammatoire

Il y a un system complexe qui intervient dans l'inflammation qui constitue l'ensemble des cellules et substances chimiques.

I.2.2.1. La composante cellulaire

A- Les monocytes et les macrophages

Les monocytes et les macrophages sont considérés comme les cellules pivots de l'inflammation chronique. Ils jouent un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire. Ils interviennent particulièrement dans l'amplification de l'inflammation par une libération massive de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), de facteurs chimiotactiques (IL-8), de prostaglandines ou de leucotriènes(essentiellement PGE2 et LTB4) qui contribuent au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires (Mouffouk, 2019).

B- les plaquettes

Lors de l'inflammation, les plaquettes sanguines ont la capacité de produire une multitude de médiateurs solubles dont le rôle peut être pro-thrombotique, régulateur de l'activité des cellules voisines mais également pro-inflammatoire (Tariket *et al.*, 2019).

C- Les polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ne représentent que 1 à 3 % des leucocytes, ils libèrent différents médiateurs inflammatoires comme PAF et LT B4. Il y a une grande variété de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) (**Khaddache *et al.*, 2017**).

D- Les cellules endothéliales vasculaires

L'intégralité de l'appareil cardiovasculaire est tapissée d'une monocouche de cellules endothéliales, régulant l'ensemble des étapes impliquées dans le transport trans-endothélial des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire. Les cellules endothéliales sont capables de participer aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (**Pober *et al.*, 2007 ; Davoine et Lacy, 2014**).

E- Les lymphocytes

Les cellules B et les cellules T sont capables de reconnaître les antigènes grâce à des récepteurs membranaires spécifiques situés sur leurs surfaces : les TCR pour les LT et BCR pour LB. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes responsables de l'immunité adaptative humorale et les lymphocytes T favorisent la réponse immunitaire cellulaire spécifique qui vise à détruire les agents pathogènes (**O'connor *et al.*, 2015**).

1.2.2.2. Les médiateurs de l'inflammation

De nombreux médiateurs chimiques provenant du système circulatoire, des cellules inflammatoires et des tissus lésés contribuent activement à la réponse inflammatoire et la modifient. On peut décrire ces médiateurs sous la forme de systèmes d'activation plasmatique d'une part, et de médiateurs cellulaires d'autre part. Ils sont nombreux et complexes, les plus intéressants sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 1: Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Rankin, 2004)

Médiateurs	Origine cellulaire	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Platelet activating factor (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales.	Vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la bronchoconstriction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des ROS et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des Kinines
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C ₃ pour générer le C _{3a} et le C _{3b}
Leucotriènes : -LTC₄, LTD₄, LTE₄	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité des micro-vaisseaux.
-LTB₄	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des ROS et attire et active les cellules inflammatoires.
Prostaglandines	Essentiellement par les leucocytes	Provoquent la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes.	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur de Hageman(XII)	Présent dans le plasma et est activé par l'adhésion des plaquettes.	Impliqué dans la cascade de coagulation.

Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma, formée à partir du fibrinogène	Intervient dans la formation du caillot sanguin.
L'IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes.	Chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des ROS. Intervient dans la réparation tissulaire
C3a	Fraction C3 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes.
C5a	Fraction C5 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles, exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.

II. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont définis comme étant des substances qui agissent sur la douleur et le gonflement qui apparaissent suite à une agression d'un agent pathogène. Elles bloquent la sécrétion ou l'action de certains médiateurs chimiques de l'inflammation (comme les prostaglandines) et donc diminuent la sensation de douleur mais aussi l'inflammation (**Orliaguet et al., 2013 ; Hajjaj, 2017**).

II.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde (**Meziti, 2012**). L'utilisation des AINS expose à de nombreux effets indésirables via leur toxicité cutanée, digestive, hépatique, rénale et cardiovasculaire (**Meziti, 2012 ; Gungormez, 2015**).

Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, et repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclo-oxygénase (COX) 1 et 2 (**Tchalabi, 2021**). Cet enzyme permet la production des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Cette propriété commune à tous les AINS conduit à une diminution de la

production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), des prostacylines et des thromboxanes, importants médiateurs de l'inflammation (figure 4) (Grandin, 2013 ; Katsinelos *et al.*, 2019).

Malheureusement, ils sont également associés à de nombreux effets délétères car leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux (comme les saignements intestinaux) et le dysfonctionnement plaquettaire. Certains AINS inhibent les deux COX, ils sont dits classiques ou non sélectifs. D'autres inhibent sélectivement la COX-2, ils sont dits sélectifs (Orliaguet *et al.*, 2013; Mebirouk, 2017).

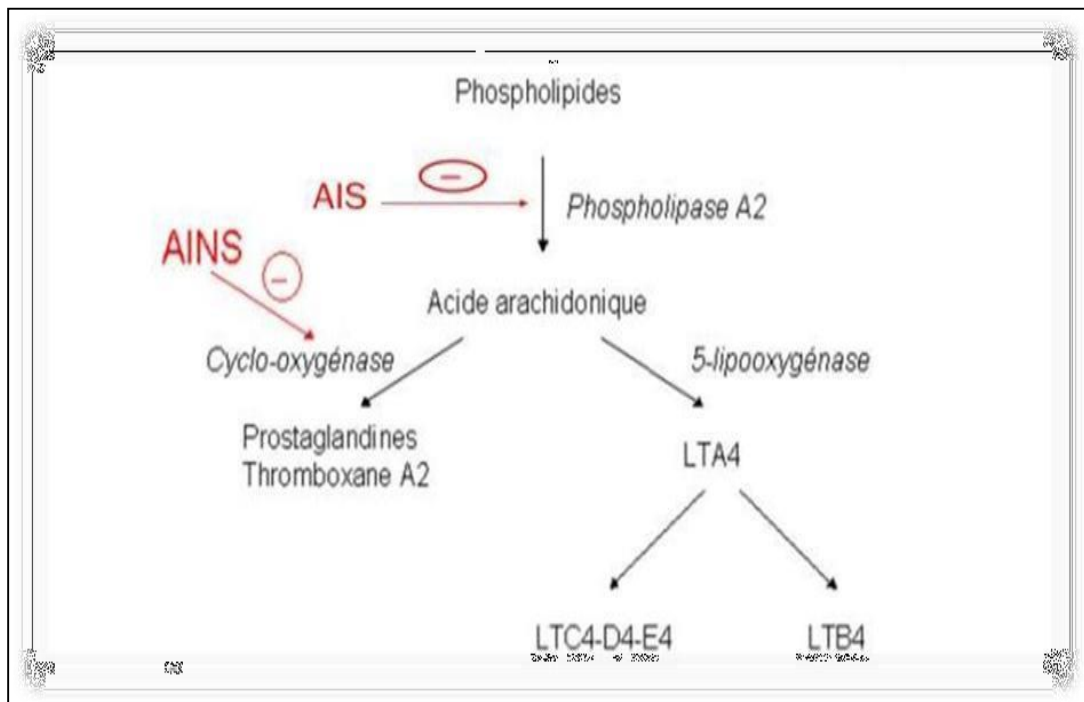


Figure 4 : Mécanisme d'action des AINS (Adepo Apie, 2018)

II.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol) ou hémisynthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies autoimmunes (Mansoor, 2015 ; Kada, 2018).

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'hormone corticotrope libérée, selon un cycle nyctéméral, par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs situés dans le

cytoplasme de la cellule. Parlant de leur mécanisme d'action, les glucocorticoïdes ont, à l'image des AINS, une action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines qui s'exerce spécifiquement sur la phospholipase A2, au début du métabolisme de l'acide arachidonique (figure 4). Ils ont une action à la fois cytoplasmique et génomique, ayant pour conséquences une modulation de la transcription et de l'expression des médiateurs (Dejean *et al.*, 2013).

II.3. Les anti-inflammatoire d'origine végétales

L'activité anti-inflammatoire des plantes est attribuée à leur contenu en métabolites secondaires biologiquement actifs, tels que les polyphénols, les stérols, les alcaloïdes, les saponines, les coumarines, les terpènes, etc. Ces substances actives peuvent agir sur plusieurs stades de la réponse inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique, participant au mécanisme de transduction du signal de l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, expression d'adhésion et activation du facteur nucléaire et production d'oxygène actif (Kherbache, 2018).

Les études menées *in vitro* et *in vivo* ont montré l'effet anti-inflammatoire d'un grand nombre de plantes ainsi que le mécanisme d'action (tableau 2).

Tableau 2: Effets pharmacologiques et modes d'action de certaines drogues d'origine végétale (Goetz, 2011)

Plantes	Principes actifs connus	Effets pharmacologiques	Modes d'actions
<i>Erythraea centaurium</i>	Acides phénoliques gentiopicroside	Anti-inflammatoire	Inhibition du TNF α dans le tissu hépatique
<i>Ananassa comosus</i>	Bromélaïnes	Anti-inflammatoire enzymatique	- Protéolytique, fibrinolytique et antiagrégant - Activateur du facteur XII de Hageman et de la prékallicréine sérique.
<i>Salix ssp.</i>	Salicine salicylés Salicortine, Trémulacine	Anti-inflammatoire	- Anti-inflammatoire, antipyrétique, uricosurique, antiagrégant et inhibiteur de la fixation plasmatique de l'albumine. - I inhibition des cytokines; TNF α , COX-2 et le NF-kB
<i>Passiflora incarnata</i>	Chrysine	Anti-inflammatoire, antalgique, sédatif	- Effet sur le système nerveux - Antiatéromatase

II.4. Diclofénac

Le Diclofénac (DCF) est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il s'agit d'un dérivé de l'acide phénylacétique (acide 2-[2,6-dichloranilino]phénylacétique), du groupe des acides arylcarboxyliques. Suivant sa forme galénique, il est indiqué dans le traitement des douleurs, en rhumatologie, dans les traumatismes bénins, en prévention des manifestations inflammatoires oculaires à la suite d'interventions chirurgicales (figure 5) (Gan, 2010 ; Grandin, 2013).

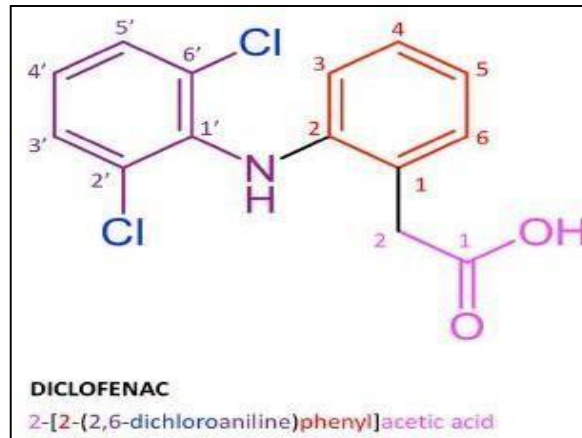


Figure 5: Structure et nom systématique du diclofénac (Mulkiwicz et al., 2021)

II.4.1. Mécanisme d'action de Diclofénac et effets indésirables

Le Diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines dans les tissus du corps en inhibant la cyclo-oxygénase, il existe deux isoenzymes (COX 1 et COX 2) qui sont appelées également (Prostaglandine G/H Synthase 1 et Prostaglandine G/H Synthase 2), l'inhibition de ces derniers entraîne une diminution de la production des prostaglandines pro-inflammatoires, de prostacyclines et de thromboxane qui se sont des médiateurs importants de l'inflammation et de la douleur (figure 6) (Derry et al., 2009 ; Yurt et al., 2018).

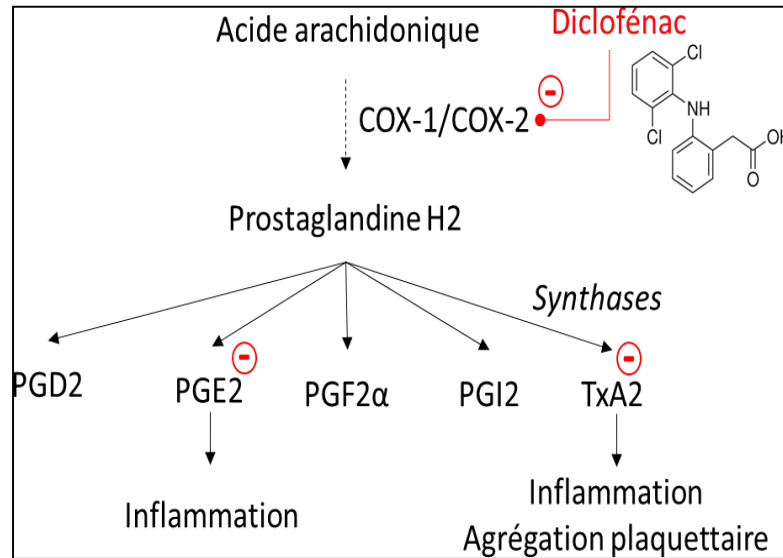


Figure 6 : Mécanisme d'action établi du diclofénac. COX : cyclooxygénase, PG : prostaglandine, Tx : thromboxane (Bouly, 2022)

Le Diclofénac est généralement bien toléré, mais ses effets secondaires peuvent inclure :

- Gastrodudénaux : communs à tous les anti-inflammatoires, douleurs épigastrique, risque d'hémorragie digestive.
- Rénaux : risque d'aggravation d'une insuffisance rénale chez les patients en déplétion hydrosodée et en insuffisance rénale.
- Hépatiques : augmentation modérée des transaminases ou des phosphatases alcalines.

Il existe d'autres effets secondaires de DCF tels que : les maux de tête, la somnolence, les nausées, les diarrhées, les dyspepsies, les douleurs abdominales et les brûlures d'estomac (Baumloh, 2000 ; Katrazyna *et al.*, 2018).

II.4.2. Metabolism

Les voies d'entrée du DCF dans le corps sont la voie cutanée ou la voie orale, selon la forme galénique utilisée. Par voie cutanée, environ 5% de la molécule va être absorbée et la fraction restante sur la peau sera rincée ou imprègnera les vêtements. Par voie orale, 65-70% sera excrétée dans les urines et 20-30% dans les fèces, seul 1% de la dose administrée sera éliminé sous forme de composé parent, le reste est sous forme de métabolites (Vieno *et al.*, 2014 ; Tieppo Francio *et al.*, 2017).

Le métabolisme du DCF dans le foie par CYP P450 et ces isoenzymes donne naissance à des métabolites réactifs comme les quinoneimines, ces derniers peuvent être impliqués dans le processus du stress oxydatif et il peut même induire l'hépatotoxicité (figure 7) (Yano *et al.*, 2012).

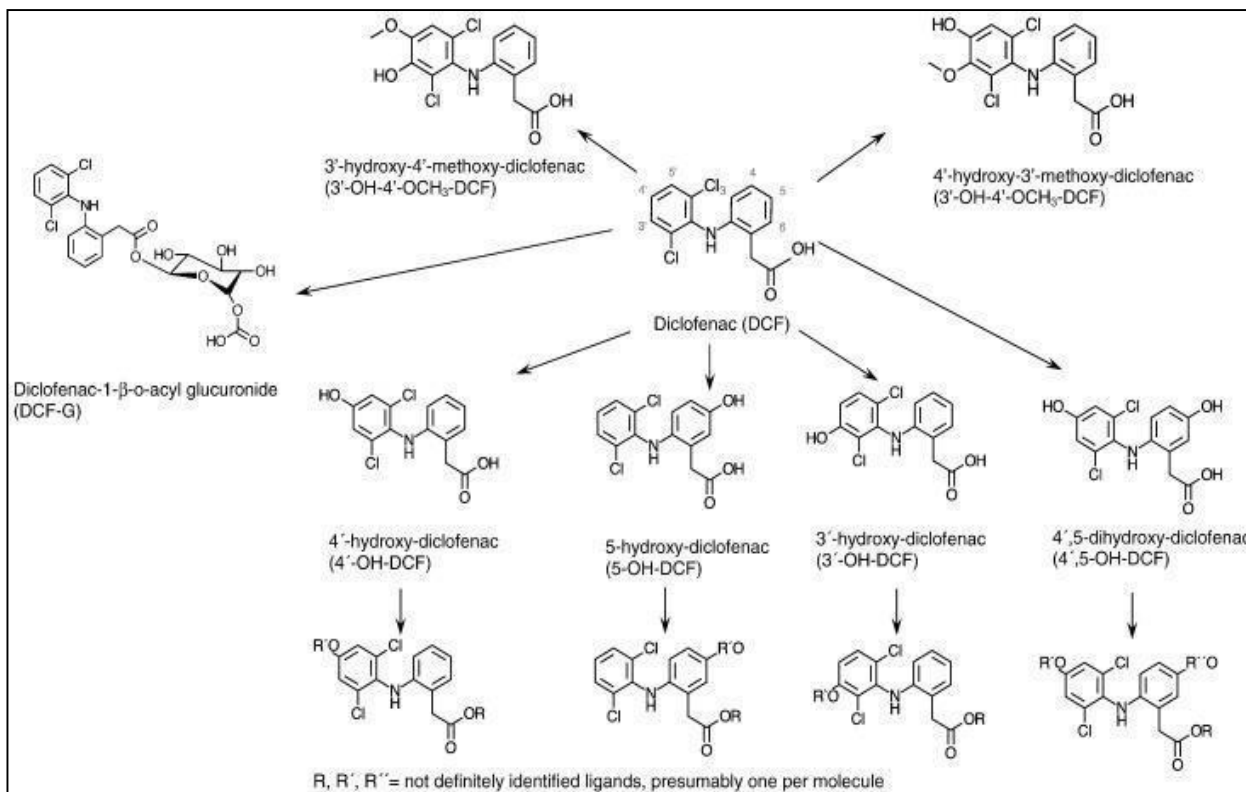


Figure 7 : Métabolisme du diclofénac chez l'homme (Vieno et Sillanpää, 2014)

II.4.3. Dose toxique

Le DCF, est toxique à forte dose seulement, ça quand les radicaux oxydatif vont attaquer le site hème de l'enzyme catalase. Les principaux signes cliniques comprenaient les convulsions, les spasmes saltatoires, la baisse de l'activité, la diarrhée et des signes de maladie aiguë généralisée. La dose létale 50 (DL50) prise par voie orale était supérieure à 800 mg/kg chez le chien et s'élevait à 3200 mg/kg chez le singe. On a observé chez les chiens une anorexie transitoire, de la diarrhée et des érosions duodénales. Chez les singes, on a observé de la diarrhée, de l'anorexie, des vomissements, de la salivation et des ulcères rectaux (Vidal-Dorsch *et al.*, 2013).

II.4.4. L'hépatotoxicité

Dans l'espèce humaine, le foie est l'organe le plus volumineux du corps, constituant 2 à 5% du poids du corps chez l'adulte, il mesure 28 cm dans le sens transversal, 16 cm de haut et 8 cm

d'épaisseur. Le foie est composé de quatre lobes de différentes tailles, dont certains peuvent être subdivisés en 2 parties, l'unité fonctionnelle du foie est appelée espace porte ou lobule, et possède généralement une forme hexagonale avec à chacun de ses coins une triade portale (composée d'une veine porte, une artère hépatique et un canal biliaire). Le foie contient environ 1 à 1,5 million de ces lobules hépatiques (figure 8) (Vekemans et Braet, 2005 ; Rmilah *et al.*, 2019).

La base des lobules est constituée de cellules parenchymateuses, les hépatocytes, qui sont interconnectées et qui font face à des canaux sanguins appelés sinusoides de chaque côté. Les sinusoides forment des tubes enveloppés de lignes de cellules endothéliales fenêtrées. On peut trouver dans les sinusoides d'autres types cellulaires tels que les cellules de Kupffer et les cellules stellaires (Kietzmann, 2017).

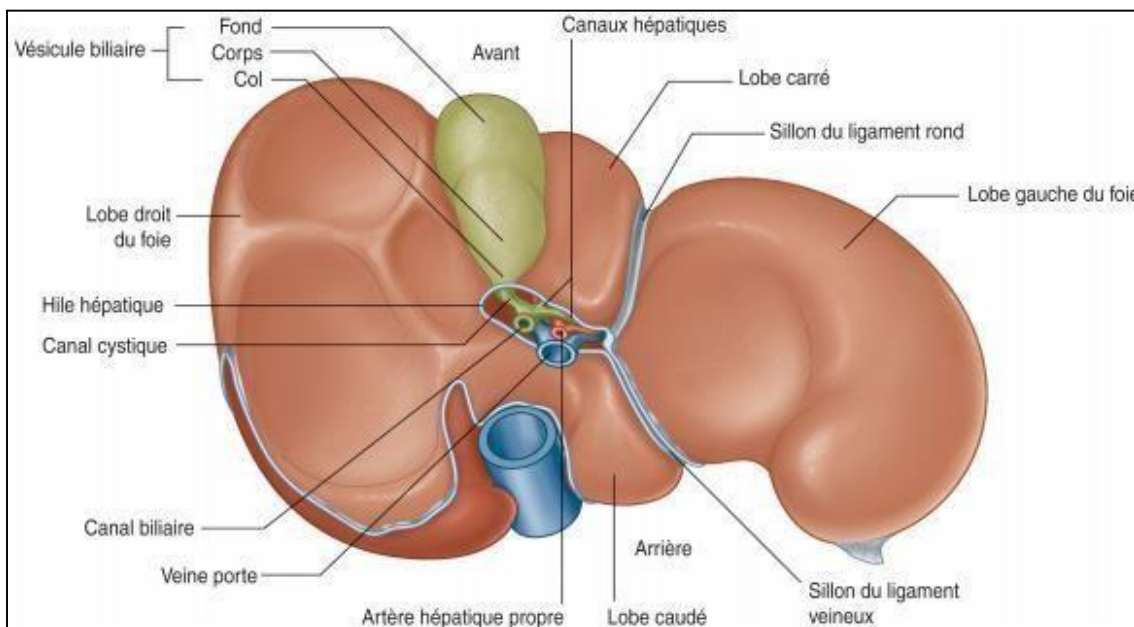


Figure 8 : Organisation en lobes du foie (Masson, 2014)

Les hépatocytes représentent 70% des cellules du foie, ce sont des cellules polygonales de grande taille (30µm de diamètre), et organisées en travées. Elles assurent les principales fonctions métaboliques du foie, elles permettent notamment le stockage et la libération du glucose. Ce sont des cellules polarisées avec un pôle apical en contact de l'endothélium, et un pôle basal qui, par accollement des membranes, forme les canalicules biliaires. Le canalicule biliaire est un espace intercellulaire situé entre le pôle canaliculaire de deux ou trois hépatocytes (figure 9) (Devisme, 2020).

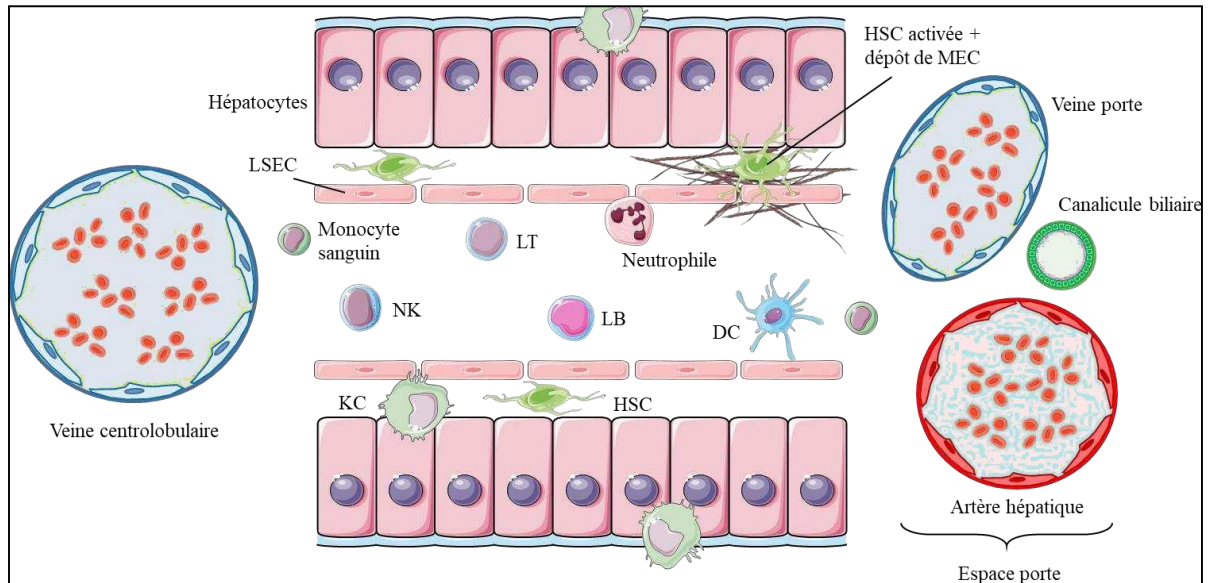


Figure 9: Schéma de l'organisation des différentes cellules hépatiques (Devisme, 2020)

Le DCF est un médicament qui ne présente aucun risque au sein de ses doses thérapeutiques, mais son utilisation peut entraîner des atteintes hépatiques sévères. En effet, le DCF et ses métabolites très réactifs sont à l'origine d'une génération excessive d'ERO, ce qui implique le phénomène de « stress oxydatif » qui peut affecter la perméabilité de la membrane mitochondriale conduisant à une hépatotoxicité. Il a été montré que les anti-inflammatoires provoquent une augmentation de l'expression d'hème oxygénase 1 (Hmox1), qui est en fonction des changements de l'état redox et du déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant. Ces événements conduisent à la libération des protéines pro-apoptotiques et l'éclatement de la membrane externe de la mitochondrie ce qui conduit à la lyse cellulaire (Boelsterli, 2003 ; Woen, 2008).

II.4.5. La néphrotoxicité

Les reins, au nombre de deux, sont situés dans la partie arrière l'abdomen au niveau des deux dernières côtes, de chaque côté de la colonne vertébrale. Le rein droit, situé sous le foie, est un peu plus bas que le gauche, qui se situe sous la rate. Chaque rein, en forme de haricot, mesure en moyenne 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Ils sont surmontés d'une glande surrénale, organe appartenant au système endocrinien et non impliqué dans la fonction urinaire. Ils sont chacun entourés d'une enveloppe externe de protection, la capsule

fibreuse (**Rabiller, 2013**). Le cortex, la partie la plus externe. De couleur pâle et d'environ 1 cm d'épaisseur, il recouvre la médullaire. Il correspond au reste du parenchyme rénal situé en périphérie et entre les pyramides de Malpighi (figure 10) (**Idier, 2012 ; Bagnis et Khaldi, 2014**).

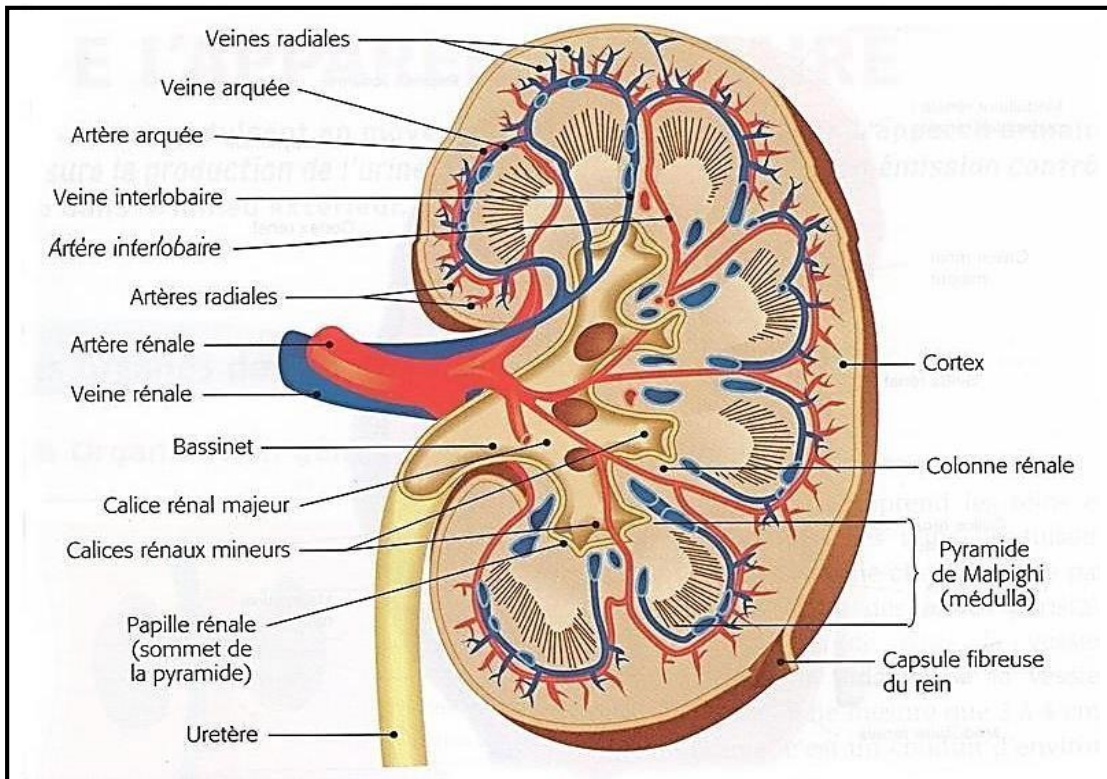


Figure 10 : Coupe coronale vue postérieure du rein (Rabiller, 2013)

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il permet la formation d'urine. Un néphron est constitué d'un glomérule et d'un tube rénal. Un rein humain adulte en compte environ 1 million. Le nombre de néphrons, fixé à la naissance, est d'une grande variabilité. Il dépend de multiples facteurs dont l'âge gestationnel, le retard de croissance intra-utérin, l'état nutritionnel maternel. Cette unité fonctionnelle issue de blastème métanéphrogène se raccorde au système des tubes collecteurs de Bellini d'origine embryologique différente (bourgeon urétéral issu du canal de Wolff). Les diverses portions du néphron sont environnées par un tissu conjonctivo-vasculaire contenant de nombreux vaisseaux sanguins, quelques lymphatiques et les nerfs végétatifs à destination vasomotrice. Les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux sont situés dans la corticale. Les anses de Henlé et les tubes collectes sont situés dans la médullaire (**Bagnis et Khaldi, 2014 ; Belkasmî et al., 2015**).

L'utilisation de DCF est souvent associée à certaines toxicités, il est de plus en plus associé à une toxicité rénale. La plupart des études ont attribué ce phénomène à la production excessive de

ERO ce qui entraîne une accumulation de l'acide urique dans le sang, provoquant ainsi des effets délétères tels que la goutte et l'augmentation intracellulaire de ERO. Compte tenu de l'importance des prostaglandines pour le maintien de l'irrigation rénale et de la notification d'une rétention liquidienne et d'un œdème après un traitement par le DCF; un contrôle régulier de la fonction rénale est primordial (**Lin et al., 2008 ; Naidoo et al., 2009 ; Bolat et Selcuk, 2013**).

II.4.6. La gastrotoxicité

L'estomac est un organe en forme de sac muqueux, dans un sac musculaire extensible. Chez l'adulte, il a une contenance moyenne de 1,5 litre. Il est approximativement en forme de « J ». C'est la partie la plus large du tube digestif. L'estomac se situe en grande partie dans la région hypochondrie gauche sous le couvert de la partie inférieure de la cage thoracique. Cependant, les parties inférieure et distale de l'estomac se situent dans les régions épigastriques et ombilicale supérieure de l'abdomen. Le rôle le plus important de l'estomac est de stocker les aliments ingérés jusqu'à ce qu'ils soient expulsés vers l'intestin grêle à un rythme approprié pour assurer la digestion et l'absorption dans des conditions optimales (**Abida et al., 2021**).

Elle constitué principalement de :

Le tissu musculaire est constitué de cellules spécialisées dans la contraction, générant de la tension et produisant du mouvement, un tissu nerveux, qui constitué de cellules spécialisées dans la production et la transmission d'impulsions électriques ; un tissu épithélial, qui formé de cellules spécialisées dans l'échange de matériaux entre la cellule et son environnement et un tissu conjonctif met en contact, supporte et fixe différentes parties de l'organisme. L'estomac a une triple fonction : une fonction motrice, une fonction sécrétoire et une fonction endocrine (**Mahi, 2014 ; Sherwood, 2015**).

La toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs se manifeste par des troubles dyspeptiques, des lésions endoscopiques et des complications ulcéreuses gastroduodénales graves. Les troubles dyspeptiques altèrent la qualité de vie des patients et imposent l'arrêt de traitement une fois sur dix. Les lésions endoscopiques, présentes majoritairement au niveau gastrique, sont des lésions superficielles de type hémorragies intramuqueuses, érosions et/ou ulcérations. Leur prévalence lors de traitement au long cours varie entre 20 et 80% selon les études. Les complications gastroduodénales graves (hémorragies, perforations et sténoses) ont une incidence annuelle évaluée entre 1 et 2 % (**Merile et al., 2008 ; Perrone, 2014**).

II.4.7. Diclofénac et stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites spontanément, en petites quantités et de manière continue au sein de l'organisme. Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ERO est assuré par des systèmes antioxydants endogènes tels que GSH, GPx et CAT. Il a été démontré que le DCF avait un effet cytotoxique ; induit par la production excessive des radicaux libres par l'intermédiaire du cycle Redox ou par l'épuisement de la réserve hépatique en GSH. Cet épuisement est à l'origine de plusieurs dommages cellulaires dont la peroxydation lipidique est la plus répondeuse (**Pourhmad et al., 2011**).

Des études récentes ont montré que les anti-inflammatoires AINS à l'état oxydé via la peroxydase peuvent jouer un rôle dans la génération des espèces réactives de l'oxygène. Cependant peu d'informations sont connues sur le mécanisme d'induction du stress oxydant par le DCF sodique *In vivo*. D'autres, ont montré que le DCF avait un pouvoir pro-oxydant du fait de l'implication du GSH dans son métabolisme, en effet le DCF utilise le GSH comme substrat d'où sa carence dans les tissus (**Karam-allah et al., 2009 ; Rainsford et Velo, 2012**).

III. Le stress oxydatif

Au cours de son fonctionnement, l'organisme a besoin de façon indispensable de l'oxygène par la mise en place d'un système capable de le métaboliser et de produire de l'énergie pour alimenter l'ensemble des cellules et des organismes vivants (**Sanchez, 2017**).

Les espèces réactives de l'oxygène sont utilisées par les organismes vivants en raison de leur réactivité bénéfique dans de nombreux processus biologiques, tels que les mécanismes de défense ou les molécules de signalisation. Cependant, un déséquilibre entre les sources de radicaux libres et les systèmes antioxydants mène au stress oxydatif (**Birben et al., 2012 ; Rahalet al., 2014**).

Le stress oxydant peut être défini comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou de l'azote (RNS), suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue en radicaux libres, ou une diminution de l'efficacité de défenses antioxydantes (figure 11) (**Sies, 2015 ; Sies, 2018**).

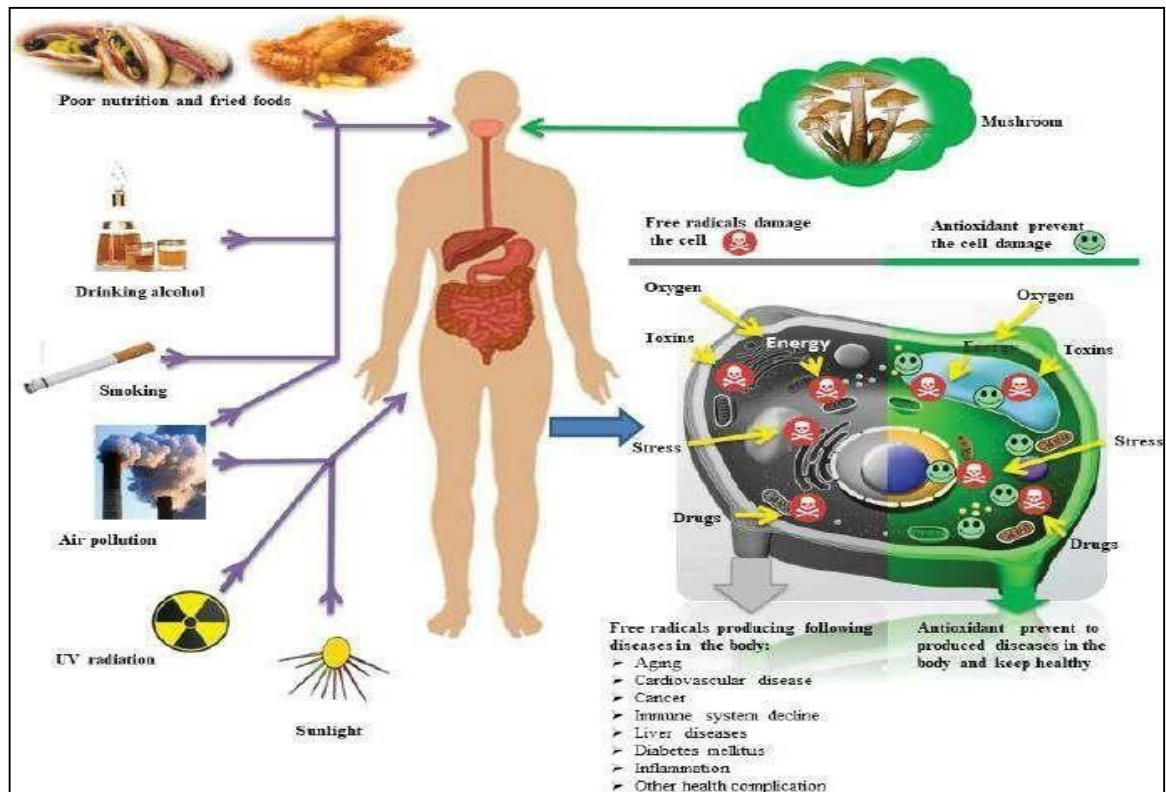


Figure 11 : Différents facteurs du stress oxydatif (Islam et al., 2019)

III.1. Les radicaux libres

Lors des processus physiologiques, l'organisme produit en permanence des espèces réactives de l'oxygène qui sont capables de jouer un rôle important dans la signalisation cellulaire et le système immunitaire. Elles sont issues des différents mécanismes physiologiques tels que la chaîne respiratoire mitochondriale et l'intervention du complexe enzymatique NADPH oxydase des cellules phagocytaires. La production des espèces radicalaires peut provenir également de notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, mauvaises habitudes alimentaires, exercice physique inexistant), des irradiations ou de la pollution, à long terme, ces ERO vont surpasser les défenses antioxydantes de l'organisme et conduire au stress oxydatif (Rathore et al., 2017 ; Forrester et al., 2018 ; Islam et al., 2019).

Les radicaux libres sont des entités chimiques possédant un électron non apparié (célibataire) sur la couche périphérique du squelette moléculaire. Cet électron célibataire a pris naissance suite à un apport d'énergie susceptible et suffisant. Les radicaux libres sont des substances chimiques

très instables, de durée de vie très courte (10^{-9} à 10^{-6} s) et très réactives par rapport à leur électron célibataire qui va chercher à se réappairier (**Halliwell et al., 2015 ; Garrel et al., 2017**).

III.1.1. Sources endogènes

Les mitochondries, siège majoritaire de la synthèse des radicaux superoxydes, sont des organites présents dans le cytoplasme de toutes les cellules eucaryotes. Elles constituent un système de transport énergétique au cours duquel l'énergie chimique contenue dans les aliments est transformée, par phosphorylation oxydative, en liaisons phosphate à haute énergie. La mitochondrie est un élément fondamental pour le fonctionnement de la cellule, c'est au niveau de cet organite que s'effectue la respiration cellulaire. La consommation de l'oxygène et les différentes réactions du transfert des électrons produisent en performance les espèces réactives d'oxygène. Les ions métalliques présents dans l'organisme ex : fer et cuivre peuvent coopérer avec des espèces moins réactives pour produire des radicaux hydroxyles (**Phaniendra et al., 2015 ; Poprac et al., 2017 ; Maity et al., 2018**).

III.1.2. Sources exogènes

Les ERO sont également générées sous l'effet de stress environnementaux comme la pollution, la consommation d'alcool ou certains médicaments, l'exposition prolongée au soleil, l'effort intense ainsi que le tabagisme. Les ERO dont les plus courants : le radical hydroxyl ($\cdot\text{OH}$), l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le dioxygène singulet ($^1\text{O}_2$). Les ERO endommagent la vie cellulaire en causant l'oxydation des lipides, des protéines et de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (tableau 3) (**Kalam et al., 2015 ; Poprac et al., 2017**).

Tableau 3 : Espèces réactives d'oxygène d'intérêt biologique (Weidinger et Kozlov, 2015)

Espèces réactives	Symbole	Réactivité
Radical superoxyde	\cdot - O ₂	Généré dans les mitochondries et dans le système cardiovasculaire.
Radical hydroxyle	HO \cdot	Très réactif, généré lors d'une surcharge de fer
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂	Formé dans notre corps par un grand nombre de réactions et produit des espèces puissantes comme HO \cdot
Radical peroxy	ROO \cdot	Réactif et formé à partir de lipides, de protéines, d'ADN, de sucres etc. pendant les dommages oxydatifs
Hydro-peroxyde organique	ROOH	Réagit avec des ions métalliques transitoires pour produire des espèces réactives
L'oxygène singulet	¹ O ₂	Très réactif, formé lors de la photosensibilisation et certaines réactions chimiques
Ozone	O ₃	Peut réagir avec diverses molécules pour former l'oxygène singulet ¹ O ₂

III.2. Conséquence du stress oxydatif

Lors du stress oxydatif, la production excessive de radicaux libre entraîne des lésions irréversibles directes sur les biomolécules telles que : les lipides, les protéines, l'acide désoxyribonucléique, et les carbohydrates. Aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés lors de l'oxydation de ces macromolécules (figure 12) (Mahjoub et Masrour-Roudsari, 2012 ; Meziti, 2018).

III.2.1. ADN

L'ADN (nucléaire et mitochondriale) sont très sensibles aux modifications oxydatives par les radicaux libres, ces attaques radicalaires conduisent à des modifications au niveau des bases azotées ou des cassures simples et des lésions complexes (les cassures du double brin), l'arrêt de la réplication de l'ADN entraînant une mort cellulaire ou bien la formation des cellules cancéreuses (Amzal, 2010 ; Bayala, 2014 ; Mansoor 2015). Les dommages oxydatifs dans l'ADN sont réparés principalement par la voie de réparation de l'excision de base, les cellules activent leurs points de

contrôle du cycle cellulaire, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et empêche la réplication des dommages et de l'ADN défectueux (**Barzilai et Yamamoto, 2004**).

III.2.2. Protein

L'oxydation des protéines peut entraîner des dommages significatifs tels que la fragmentation des macromolécules, la formation des dimères en d'agrégats protéiniques dans les membranes cytoplasmique. Ces réactions induisent ainsi des modifications au niveau de leur structure et par conséquent la modification de leur activité (enzymatique, de signalisation ou de transport). Le niveau de protéines oxydées augmente avec le vieillissement et dans le cas de certaines maladies liées à l'âge (**Davies, 2016 ; Meziti, 2018**).

III.2.3. Lipide

Les lipides (les lipoprotéines circulantes, les phospholipides membranaires et acides gras polyinsaturés) sont extrêmement sensibles aux attaques de radicaux libres, ils sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle. Ce dernier a la capacité de détacher les atomes d'hydrogène d'autres acides gras polyinsaturés pour générer des peroxydes lipidiques qui attack le membrane cellulaire. Cette réaction provoque désorganisation de la membrane en altérant ses fonctions d'échange, de barrière et d'information (**Matsuda *et al.*, 2012 ; Bayala, 2014**). Tout ces modification avec le temp, elle provoque des maladie cardiovasculaires, neurodégénératives, le cancer, l'hypertension, des maladies pulmonaires et l'asthme (**Furukawa *et al.*, 2017**).

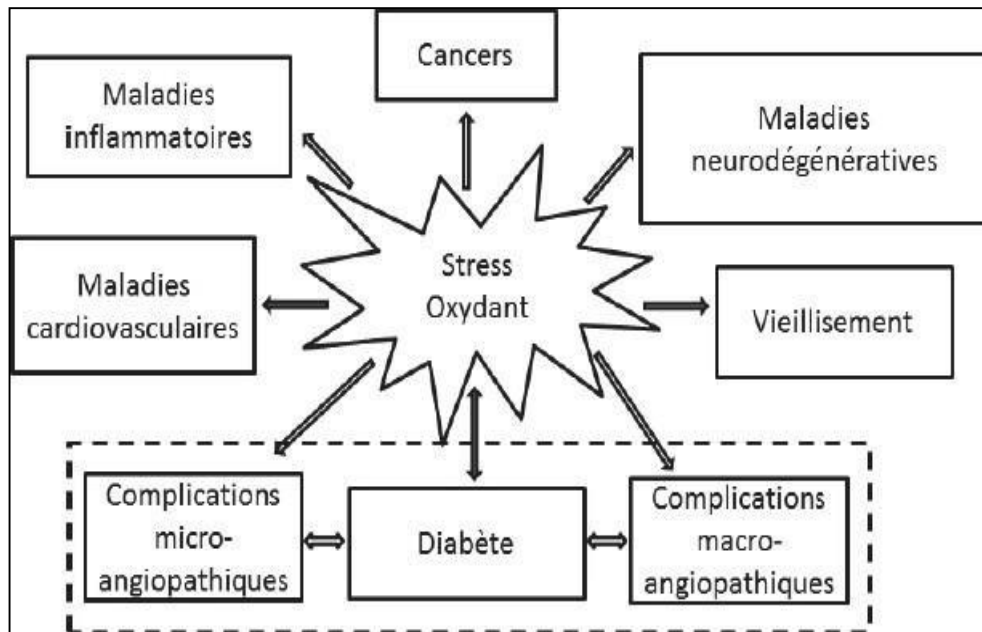


Figure 12 : Conséquences du stress oxydatif (Tan et al., 2018)

III.3. Les antioxydants

Les antioxydants sont des substances qui sont capables de ralentir ou d'inhiber l'oxydation d'un substrat oxydable en agissant à faible concentration. L'organisme dispose d'un ensemble complexe de défense antioxydante constituée de molécules enzymatiques et non enzymatiques. Il existe plusieurs molécules enzymatiques telles que la superoxyde dismutase capable de contribuer à la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moléculaire, la catalase destinée à catalyser la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. Pour les molécules non enzymatiques on trouve le glutathion, les protéines (ferritine, transferrine, céruloplasmine) (Poljsak et al., 2013 ; Ighodaro et Akinloye, 2018).

Les composants naturels d'origine alimentaire ont fait l'objet d'une grande attention au cours des deux dernières décennies en raison de leurs diverses activités biologiques spécifiquement l'activité antioxydante. Parmi les antioxydants naturels on trouve la Vitamine C, E, β -carotène, les extraits des plantes, notamment les phénols, les flavonoïdes, les saponines, les glycosides et les tanins... ect (Poljsak et al., 2013 ; Mansoor, 2015).

IV. Les polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires qui constituent un des groupes les plus représentés et largement distribués dans le monde. Ces composés ont une importance physiologique et morphologique considérable chez les végétaux, ils jouent un rôle important dans leur croissance, leur reproduction, leur pigmentation et dans leur mécanisme de défense contre les rayonnements ultraviolets et les agents pathogènes (Hu et Luo, 2016 ; Šaponjac *et al.*, 2016).

Les polyphénols sont des véritables molécules antioxydantes et sont très abondants dans certains aliments notamment le thé, l'huile d'olive, les champignons, les fruits et légumes. L'activité antioxydante des polyphénols est reconnue et pourrait expliquer leur rôle potentiel dans le traitement ou la prévention de plusieurs maladies associées au stress oxydatif telles que le cancer (Meroune *et al.*, 2014 ; Kozarski *et al.*, 2015).

Ces composés peuvent être classés en différents groupes en fonction du nombre de cycles phénoliques et les éléments structurels qui lient ces anneaux les uns aux autres. On distingue les acides phénoliques, les flavonoïdes...

IV.1. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont des substances phytochimiques ayant au moins un groupe carboxyle et un groupe hydroxy-phénolique. Ce dernier peuvent être divisés en deux groupes principaux, les acides hydroxybenzoïques (acide gallique, acide salicylique, acide vanillique et l'acide protocatéchique) et les acides hydroxycinnamiques (acide coumarique, acide cinnamique, acide caféique, acide férulique) dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique. Les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque se rencontrent généralement sous la forme liée et sont typiquement un composant des lignines et les tanins hydrolysables. Les dérivés de l'acide hydroxycinnamique sont principalement présents sous la forme liée. Généralement ils sont liés aux composants structurels de la paroi cellulaire, tels que la cellulose, la lignine et les protéines (Chanforan, 2010 ; Kozarski *et al.*, 2015).

Les acides phénoliques sont nécessaires pour les fonctions normales des plantes, où ils jouent un rôle important dans la résistance des plantes aux agents pathogènes et les herbivores, la croissance des plantes, la couleur et les caractéristiques organoleptiques des plantes et la prévention du stress oxydatif (figure 13) (Kawsar *et al.*, 2008 ; Challacombe *et al.*, 2012).

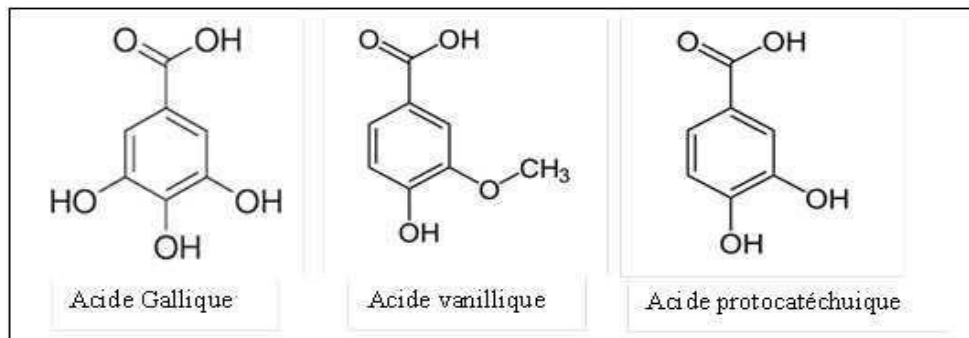


Figure 13 : Quelques molécules phénoliques (El Rayess *et al.*, 2014)

IV.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des molécules phénoliques et représentant une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux et sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Ils contiennent quinze atomes de carbone dans leur structure de base : deux cycles aromatiques A et B à six atomes de carbone liés avec une unité de trois atomes de carbone qui peut ou non être une partie d'un troisième cycle C. Les flavonoïdes sont subdivisés en plusieurs sous-classes différentes dont 6 sont les plus répandues et les mieux caractérisés. Les flavonoïdes se distinguent entre eux par les substituants hydroxyles, méthoxyles ou glucidiques sur leurs cycles (figure 14) (Tapas *et al.*, 2008 ; Egert et Rimbach, 2011).

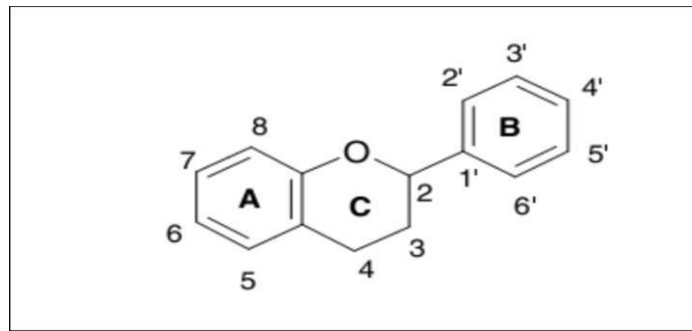


Figure 14 : Structure chimique générale des flavonoïdes (Kumar et Pandey, 2013)

IV.2.1. Effets biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des molécules de défense contre les organismes pathogènes, leurs propriétés ont été exploitées pour leurs effets thérapeutiques contre les microorganismes. Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités : antioxydants, anti-inflammatoire, antiallergique, antimicrobien, antihelminthique, hépatoprotecteur, antihormonal, anti-thrombotique, antiviral, et activités antinéoplasiques. Certains ont des activités : inhibitrices d'enzymes, diurétiques, vasodilatatrices, chimoprotectrices, antidiabétiques et prévention des maladies cardiovasculaires. La majorité des activités biologiques des flavonoïdes est due à leur pouvoir antioxydant et chélateur. Plusieurs études ont montré qu'un régime alimentaire riche en flavonoïdes peut avoir des effets bénéfiques sur la santé (Sharma *et al.*, 2008 ; Saffidine, 2018).

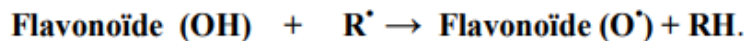
IV.2.1.1. Activité antioxydant des flavonoïdes

Presque tous les groupes de flavonoïdes ont la capacité d'agir comme antioxydants. Les flavones et les catéchines semblent être les flavonoïdes les plus puissants pour protéger l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène (Nijveldt *et al.*, 2001).

Le mode d'action complet des flavonoïdes comprennent : piéger les espèces réactives, chélater le métal, supprimer les enzymes associées à la génération de radicaux libres, et stimuler le système enzymatique antioxydant. Notons que sous certaines conditions, les flavonoïdes sont cependant susceptibles de se comporter comme des agents pro-oxydants et d'engendrer une altération des protéines, de l'ADN ou encore des lipides membranaires et des glucides (Banjarnahor et Artanti, 2015).

A. Les flavonoïdes-piégeurs des radicaux libres

Les flavonoïdes peuvent empêcher les radicaux libres (radicaux hydroxyles (OH[•]), anions superoxydes (O₂^{•-}), radicaux peroxy lipidiques, peroxydes (ROO[•]), alkoxydes (RO[•]) de diverses manières. En raison de la réactivité élevée du groupe hydroxyle des flavonoïdes, ces derniers sont oxydés par les radicaux, ce qui donne un radical plus stable et moins réactif, selon la réaction suivante :

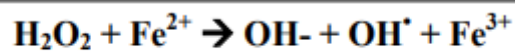


Le radical aryloxyde (Fl-O[•]) peut réagir avec un autre radical pour former une structure quinone stable.

En d'autres termes, les flavonoïdes stabilisent les espèces réactives de l'oxygène en réagissant avec le composé réactif du radical. Quelques flavonoïdes peuvent directement piéger les superoxydes, tandis que d'autres peuvent réagir avec le radical dérivé de l'oxygène hautement réactif appelé peroxy nitrite (**Ghedira, 2005 ; Nkhili, 2009**).

B. Les flavonoïdes- agents chélateurs des ions métalliques

Les ions métalliques présents dans l'organisme, comme le fer ou le cuivre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux hydroxyles très réactifs à partir de l'espèce moins réactive H₂O₂, via la réaction de Fenton (**Hadj Salem, 2009**).



La chélation c'est la formation d'un complexe d'ions métalliques dans lequel l'ion métallique est associé à un électron donneur chargé ou non chargé appelé ligand. En plus de l'élimination directe des radicaux libres, les flavonoïdes exercent un effet antioxydant par des interactions avec la forme réduite des métaux de transition ; principalement Fe (II), Fe (III) et Cu (I), qui participent aux réactions générant des radicaux libres. Ces interactions jouent un rôle majeur dans le comportement biologique et applications médicales des flavonoïdes (**Malesev et Kuntic, 2007**). Dans chaque molécule de flavonoïde, il existe trois domaines susceptibles d'interagir avec des ions métalliques, (i) les groupes 3'-hydroxy et 4'-hydroxy

du cycle B, (ii) les groupes 3-hydroxy et 4-oxo du cycle C, (iii) les groupes 4-oxo et 5-hydroxy (figure 15). Par conséquent, la liaison de ces ions dans des complexes chélates stables diminue leur rôle dans l'initiation des processus de formation des radicaux libres (Pietta, 2000 ; Nkhili, 2009).

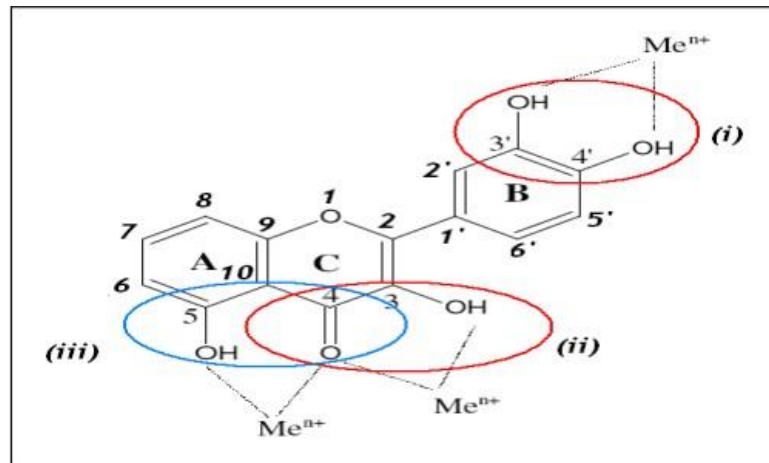


Figure 15: Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Mn^+) (Nkhili, 2009)

C. Effets des flavonoïdes dans le processus de peroxydation lipidique

Les flavonoïdes sont capables d'inhiber la peroxydation lipidique causée par les ERO dans la bicouche phospholipidique. Du fait de leur caractère hydrophile, les flavonoïdes peuvent intervenir à différents niveaux de ce processus. Ils sont capables de capturer directement les espèces radicalaires et ainsi d'interrompre l'étape de propagation radicalaire. Par ailleurs, étant de bons chélateurs, ils sont capables de coordonner le fer libre. Les flavonoïdes présents à la surface des membranes sont capables de régénérer la vitamine E, l'un des antioxydants essentiels dans la protection des membranes cellulaires (Moridani *et al.*, 2003; Hadj Salem, 2009 ; Saffidine, 2018).

V. Présentation du matériel végétal (la Camomille)

La Camomille est une espèce de plante médicinale bien connue de la famille des Astéracées, souvent appelée «l'étoile parmi les espèces médicinales». De nos jours, c'est une plante médicinale très appréciée et très utilisée en médecine traditionnelle. Ses valeurs

multithérapeutiques, cosmétiques et nutritionnelles ont été établies à travers des années d'utilisation et de recherche traditionnelles et scientifiques. Sous le terme de Camomille, on désigne communément plusieurs espèces de la famille des Asteraceae : *Matricaria chamomilla* L., la grande Camomille (*Tanacetum parthenium*), et la Camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) (Pillonel *et al.*, 2012 ; Hajjaj, 2017).

V.1. *Matricaria chamomilla* L.

Matricaria, du latin matrix, signifie matrice, en allusion à ses vertus médicinales qui stimulent le flux sanguin de l'utérus, et chamomilla, du grec khamaimêlon, veut dire pomme rampante.

La Camomille est très répandue en Europe et en Afrique du Nord. En Algérie, elle pousse dans les moissons, les jardins et les champs incultes. En usage externe, en infusion, les fleurs sont utilisées pour blondir les cheveux, pour soigner les yeux, pour soulager les courbatures ou encore combattre le stress. Elle entre aussi dans le traitement de l'eczéma et des hémorroïdes. En usage interne, elle est employée pour lutter contre les migraines, les coliques infantiles, l'inflammation de la vessie et la fièvre, les troubles neuropsychiatriques, respiratoires, gastro-intestinaux et hépatiques,

La Camomille est une plante annuelle à odeur aromatique pouvant atteindre 10 à 50 cm de haut. Les feuilles sont découpées en lanières fines. Les fleurs périphériques sont blanches et en languette, contrairement aux fleurs centrales, jaunes et en tube (El Mihyaoui *et al.*, 2022).

La composition phytochimique des huiles essentielles et des extraits de *M. chamomilla* a été largement analysée, montrant que la plante contient plus de 120 constituants. Les huiles essentielles sont généralement composées de terpénoïdes, tels que l' α -bisabolol et ses oxydes A et B, l'oxyde A de bisabolone, le chamazulène et le β -farnésène, entre autres composés.

D'autre part, les extraits de *M. chamomilla* étaient dominés par des composés phénoliques, y compris les acides phénoliques, les flavonoïdes et les coumarines. En outre, *M. chamomilla* a démontré plusieurs propriétés biologiques telles que des effets antioxydants, antibactériens, antifongiques, antiparasitaires, insecticides, antidiabétiques, anticancéreux et anti-inflammatoires. Ces activités permettent l'application de *M. chamomilla* dans les domaines suivants médicinales et vétérinaires, la conservation des aliments, le contrôle phytosanitaire, et comme surfactant et agent anticorrosif. L'application la plus importante de *M. chamomilla* était dans le domaine médicinal

sur les animaux et les humains (figure 16) (Singh, et al., 2011 ; El Mihaoui et al., 2022).

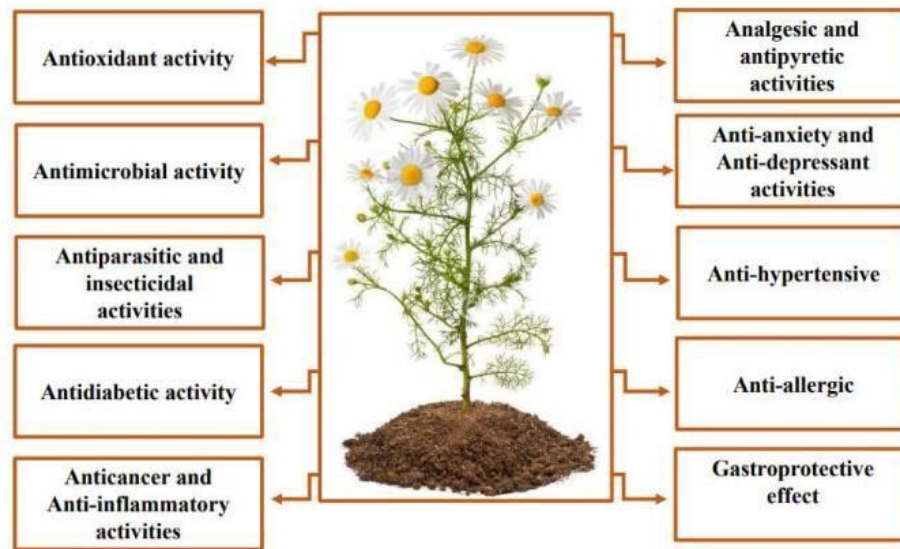


Figure 16: Propriétés biologiques de *Matricaria chamomilla* El Mihaoui et al., 2022

V.1.2. Classification

Tableau 4: Position taxonomique de *Matricaria chamomilla* (Djoubani et al., 2017)

Taxonomie	Description
Règne	Plantae
Embranchement	Spermatophytes
Sous-embranchement	Dicotyledones
Classe	Dicotyledoneae
Ordre	Asteralae
Famille	Astéraceae
Genre	<i>Matricaria</i>
Espèce	<i>Matricaria chamomilla</i> L.

*Protocoles
expérimentaux*

Protocoles expérimentaux

1. Matériel végétal

La plante Camomille a été achetée chez un herboriste, la partie qui a été utilisée est la partie aérienne (les fleurs). Le matériel végétal a été séché à l'obscurité et à l'abri de l'humidité et à température ambiante, la plante est broyée et stockée soigneusement après séchage. La préparation de l'extrait a été réalisée au niveau de l'aboratoire de biochimie, faculté des sciences de la nature et de la vie, université Frères Mentouri Constantine 1.

1.1. Méthodes d'extraction

Les parties aériennes (100 g) de la Camomille ont été macérées, trois fois pendant 48 h avec du méthanol-eau (MeOH/H₂O) avec les proportions (80 : 20 V/V) à température ambiante. Après filtration, les filtrats sont rassemblés, puis concentrés sous vide à 40°C en utilisant un évaporateur rotatif. Le résidu sec obtenu est pesé puis conservé dans un flacon sombre pour effectuer les études ultérieures.

2. Expérimentation animale

2.1. Animaux et conditions d'hébergements

Afin d'étudier l'activité protectrice et antioxydante *in vivo*, on a utilisé des rats mâles de souche *Wistar Albinos*, qui pèsent entre 160 et 190 g, issus par élevage à l'animalerie du département de biologie animale, faculté des sciences de la nature et de la vie, université Mentouri Constantine 1.

Dès leur réception, les rats sont organisés et répartis en quatre groupes dans des cages standards pour une période d'acclimatation (2 semaines) avant qu'ils soient utilisés dans les différentes expériences. Pendant cette période les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture et sont maintenus dans une animalerie à température constante, soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12H.



Figure 17 : Un lot de Rat

2.2. Induction de la toxicité et traitement des rats

2.2.1. Effet préventif de l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille sur la toxicité aigüe induite par le Diclofénac (50 mg/kg)

Pour évaluer l'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille sur les rats durant 05 jours. Les rats sont répartis en quatre groupes de 8 rats chacun de la manière suivante :

- **Groupe I témoin (T)** : Lot témoin reçoit chaque jour de l'eau distillée par gavage.
- **Groupe II (EXT)** : Reçoit chaque jour 100 mg/kg de l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille par gavage pendant 5 jours.
- **Groupe III (DCF)** : Reçoit le 4^{ème} et le 5^{ème} jour 50mg/kg de Diclofénac par voie intra-péritonéale.
- **Groupe IV (EXT+DCF)** : Reçoit chaque jour (100mg/kg) de l'extrait par gavage et (50mg/kg) de Diclofénac 1h plus tard par voie intra-péritonéale (le 4^{ème} et 5^{ème} jour).

La dose de l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille a été choisie sur la base des observations *in vivo* et des recherches menées dans notre laboratoire sur l'effet de différents extraits de plantes sur la toxicité hépatiques et rénales induite par des xénobiotiques (**Boubekri et al., 2014 ; Amrani et al., 2017; Mechri et al., 2018 et Amrani et al., 2019**), tandis que la dose de toxine a été choisie sur la base d'études antérieures (**Simon et al., 2019**).



Figure 18 : Un Rat qui reçoit l'extrait de la plante par gavage



Figure 19 : Un rat qui reçoit sa dose du Diclofénac par voie intra-péritonéale

2.2.2. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes

A la fin de la période du traitement, les animaux sont mis à jeun pendant une nuit, les rats sont anesthésiés en utilisant le chloroforme. Le sang est prélevé à partir de la veine porte et mis dans des tubes, puis il est centrifugé à 3000 tours/ minute pendant 10 minutes pour récupérer le plasma, puis stocké à -20°C jusqu'à l'utilisation pour l'analyse des paramètres biochimiques telles que les transaminases (ALAT, ASAT), urée, créatinine et l'acide urique.



Figure 20 : Rat dans la cloche pour qu'il soit anesthésié



Figure 21 : Rat sur la planche de dissection

2.2.3. Préparation d'homogénat

Après le sacrifice des rats, une perfusion aura lieu avec une solution froide de NaCl (0,9 %) afin de drainer tout le sang restant dans les organes. En suite les organes sont rincés par l'eau physiologique salin 0,9 %, puis coupé en petits morceaux, pesé et enfin homogénéisé à l'aide d'un homogénéisateur dans une solution de KCl 1,15% à raison de 20% pour le foie et 10% pour les reins et l'estomac. L'homogénat obtenu est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 15 minutes pour éliminer les débris cellulaires. Ensuite, La fraction cytosolique est récupérée et utilisée pour les dosages du taux de molonyldialdéhyde (MDA), la concentration de glutathion réduit (GSH) et le glutathion peroxydase (GPx).



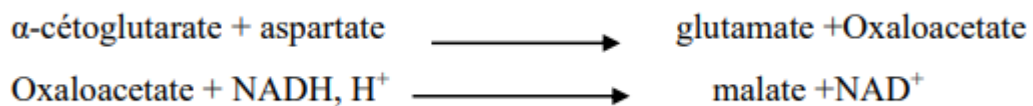
Figure 22 : La préparation de l'homogénat

2.2.4. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

Les activités enzymatiques : AST, ALT (biomarqueurs de la fonction hépatique) sont mesurées. Aussi bien les biomarqueurs de la fonction rénale (l'urée, l'acide urique et la créatinine) ont été estimés. Les paramètres cités précédemment sont déterminés par des méthodes colorimétriques en utilisant des Kits commerciale (Spinreact, Espagne) sur un automate multiparamétrique dans un laboratoire de biologie et d'analyses médicales.

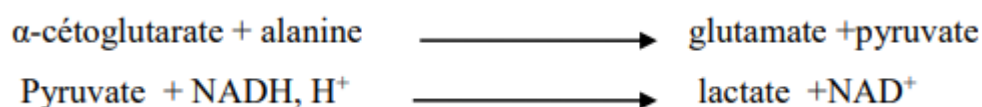
2.2.4.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi l'oxaloacétate de glutamate transaminase (TGO) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au l'alpha-cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ selon la réaction suivante :



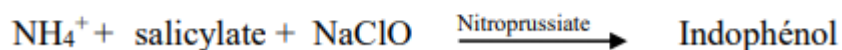
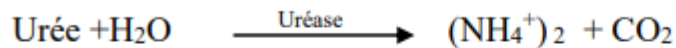
2.2.4.2. Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi pyruvate de glutamate transaminase (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au l'alpha-cétoglutarate formant le glutamate et pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH, H⁺ selon la réaction suivante:



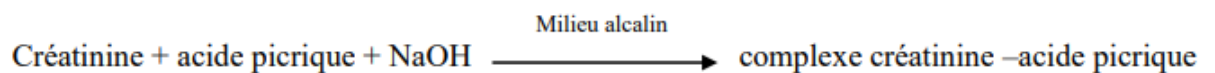
2.2.4.3. Dosage de l'urée

L'uréase hydrolyse l'urée en ammonium (NH_4^+) et dioxyde de carbone (CO_2). Les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite en présence du nitroprussiate. Pour former un indophénol vert selon les réactions ci-dessous :



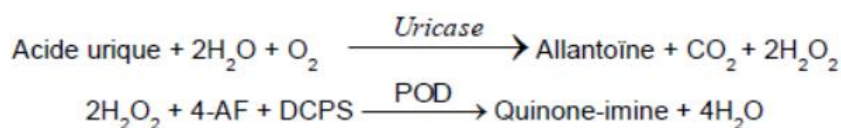
2.2.4.4. Dosage de créatinine

C'est la formation d'un complexe créatinine-picrate par la réaction de la créatinine de l'échantillon avec le picrate dans un milieu basique, l'augmentation de l'absorbance à 500 nm est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.



2.2.4.5. Dosage d'acide urique

Le dosage de l'acide urique se fait à l'aide de la méthode de Schultz (1984). L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoiné et peroxyde d'hydrogène ($2\text{H}_2\text{O}_2$) lequel, en présence de peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et 2-4 Dichlorophénol Sulfonate (DCPS), forme un composé rosacé :



2.2.5. Dosage des paramètres de stress oxydant

2.2.5.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le dosage du malondialdéhyde (MDA) a été réalisé selon la méthode (Uchiyama et Mihara, 1978). Le MDA est un produit final du processus de peroxydation des lipides, connu comme un marqueur du stress oxydatif qui aboutit finalement à des dommages cellulaires. La détection du MDA constitue une méthode très sensible pour déterminer la lipoperoxydation. Cette détection se base sur une réaction au cours de laquelle, une molécule de MDA réagit avec deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) et entraînent la formation d'un complexe rose qui absorbe une longueur d'onde de 532 nm selon la réaction suivante :

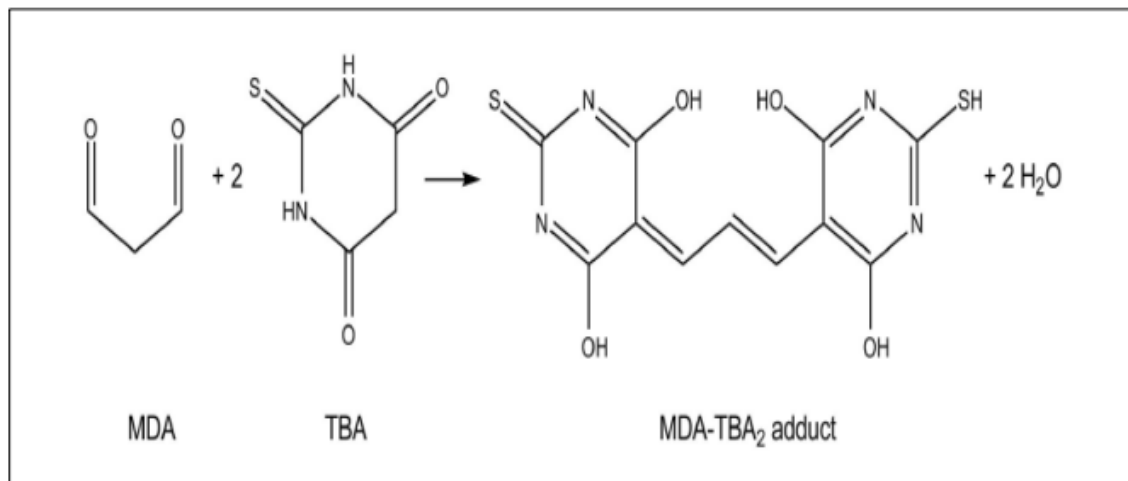


Figure 23 : Réaction du malondialdéhyde (MDA) avec 2 molécules d'acide 2-thiobarbiturique (TBA) (Weitner et al., 2016)

A 0,25 mL d'homogénat, nous avons additionné 1,5 mL de l'acide phosphorique (1%) et 0,5 mL de l'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67%. Le mélange est incubé à 100 °C pendant 45 min et la réaction est arrêtée par immersion des tubes dans la glace puis additionné 2 mL de *n*-butanol. Le mélange est centrifugé à 3000 t/min pendant 15 min. La lecture est effectuée à 532 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nmol/mg de tissu. Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du 1,1,3,3-tetraéthoxypropane dans les mêmes conditions.



Figure 24 : La formation du complexe coloré en rose lors de dosage du MDA

2.2.5.2. Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) (Ellman, 1959). Le principe consiste à scinder la molécule d'acide 5,5'-dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH (8-9), présente une absorbance maximale à 412 nm selon la réaction suivante (figure 25).

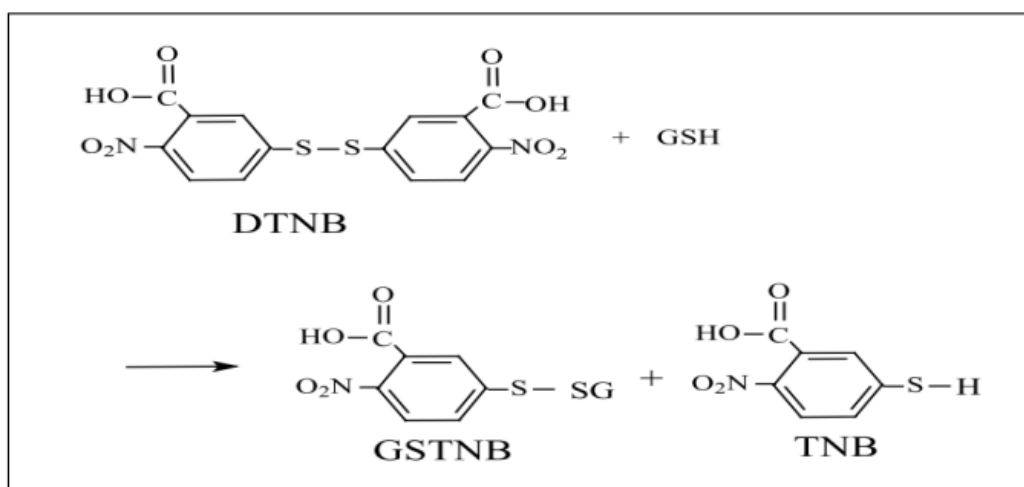
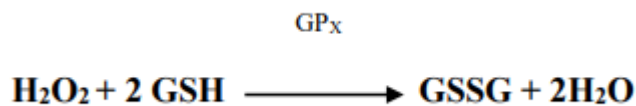


Figure 25 : Principe de dosage de glutathion

A 0,5 mL d'homogénat, nous avons additionné 0,5 mL d'acide trichloracétique (TCA) (10%) ont laissé réagir pendant 15 min puis centrifugés à 2000 t/min pendant 5 min. Un aliquote de 0,2 mL de surnagent et additionner a 1,8 mL de solution tampon phosphate (PH 8, 0,1 M) et 0,1mL réactif d'Ellman (DTNB), l'absorbance est mesurée à 412 nm après 5 min. La teneur en GSH était exprimée en nmol GSH/mg de protéine.

2.2.5.3. Dosage du glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de (Flohé et Günzler, 1984). Le glutathion peroxydase (GPx) de l'homogénat tissulaire oxyde le glutathion (GSH) et simultanément le H₂O₂ est réduit en H₂O. La quantité du glutathion restante réagit avec la solution DTNB pour donner un composé coloré qui est mesuré par spectrophotométrie à 420 nm, selon la réaction suivante :



La densité optique a été mesurée à 412 nm et l'activité de l'enzyme GPx a été exprimée en µmol GSH / mg protéine. Le mélange réactionnel contient 0,2mL de l'homogénat, 0,4mL de GSH (0,1mM) et 0,2mL de solution TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, PH 7,4). Le mélange est incubé au bain marie 25°C pendant 5 minutes, puis additionné 0,2 mL de H₂O₂ (1,3 mM). Après 10 min 1 mL de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) est rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est placé dans la glace pendant 30 min et centrifugé durant 10 min à 3000t/min. Un aliquote de 0,48 mL de surnageant et additionner 2,2 mL TBS et 0,32 mL de DTNB, l'absorbance est mesurée à 412 nm après 5 min. L'activité de GPx est exprimées en nmol GSH/mg de protéine.

2.3. Examens d'anatomie-pathologiques

L'étude histologique s'effectue dans les laboratoires d'anatomie pathologique du Clinique D'urologie Néphrologie et de Transplantation Rénale (Daksi), Constantine, par un microscope photonique Leica ICC 50 HD. Elle est basée sur une analyse sémiologique qui consiste à comparer les tissus normaux et les tissus pathologiques, dont l'objectif est de vérifier l'existence de

modifications éventuelles dans l'architecture de ces organes après l'administration de la plante Camomille et l'injection de Diclofénac.

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 d'organe visé (foie, reins et l'estomac) de chaque rat est immédiatement prélevé, coupé en petits morceaux, et conservé dans le fixateur formol (10%).

Les différentes étapes de la préparation des blocs de paraffine sont résumées ci-dessous :

- La fixation consiste à protéger les tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération des enzymes contenues dans les lysosomes cellulaires. La fixation se fait par une solution du formol tamponné (10 %) qui favorise la polymérisation des protéines et, dans certains cas les lipides présents dans l'organe.
- Les fragments des tissus sont mis en cassettes puis plonger dans un récipient fermé de formol 10%.
- La déshydratation on passe les tissus dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 80°, 90°, 95°, 99°, puis enfin 100°). L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer l'eau. Juste après la déshydratation, les cassettes sont mises dans un bain de xylène (éclaircissant) ce qui permet d'apprécier le degré de pénétration par la transparence acquise par la pièce.
- Les tissus sont inclus dans du paraffine fondue qui s'incorpore avec l'échantillon et conserve ces tissus permettant ainsi de faire des coupes histologiques fines.
- Les coupes fines (5 µM) sous forme d'un ruban sont réalisées à partir du bloc de paraffine à l'aide d'un microtome. Le ruban obtenu de la microtomie est étalé sur des lames en verre, ces lames passent sur une plaque chauffante pour assurer la fixation de la paraffine contenant la coupe histologique sur la lame.
- Pour faciliter la pénétration des colorants à l'intérieur de la coupe, on commence d'abord par une réhydratation. On passe les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissants (de 100°, 90°, 70°C) puis dans de l'eau distillée.
- La coloration est effectuée pour reconnaître les différents composants tissulaires qui sont généralement transparents. La coloration hématoxyline éosine (HE) est la coloration bichromatique standard utilisée en premier temps, elle nous donne une vue globale sur les morphologies tissulaires et les lésions pathologiques.
- L'hématoxyline, qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux).
- L'éosine, qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme).

- Pour une meilleure visualisation microscopique et une conservation à longue durée contre la décoloration, une résine synthétique est placée entre une lame portante la coupe histologique et une lamelle. Les lames sont prêtes pour la lecture microscopique qui est effectuée par un microscope photonique Leica et photographiées à l'aide d'un appareil photo numérique.



Figure 26: Préparation des lames d'anatomie

3. Evaluation statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 5. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne et écart types. La détermination des taux de signification sont faites par le test *t* de *Student*, les différences sont considérées comme significatives lorsque $p < 0.05$:

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

Résultats et discussion

1. Résultats de l'étude expérimentale *in vivo*

1.1. L'effet protecteur de l'extrait de la plante vis-à-vis la toxicité aiguë induite par la Diclofénac

1.1.1. L'effet des différents traitements sur les marqueurs biochimiques

a. Les enzymes transaminase AST et ALT

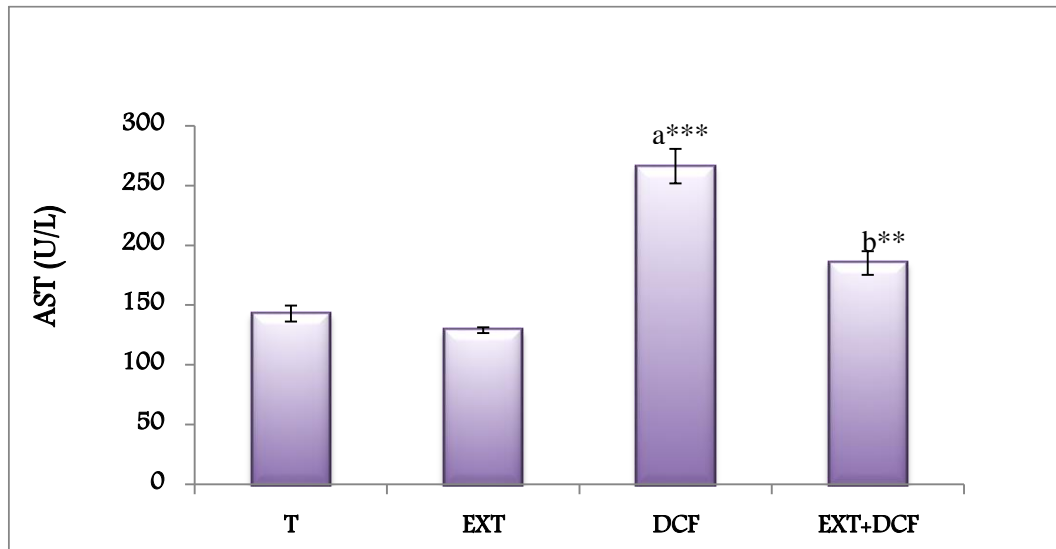


Figure 27 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases : AST.
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin
 b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

Les résultats représentés dans la figure 27 et 28 montrent que l'administration de DCF (50mg/kg) a induit une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) des taux plasmatique d'AST et d'ALT par rapport au groupe témoin. Alors que le prétraitement oral avec l'extrait hydro-méthanolique (100mg/kg) de la Camomille a considérablement réduit les taux d'AST et d'ALT ($p < 0.01$) dans le groupe co-traité par l'extrait (EXT + DCF) par rapport au groupe traité par DCF.

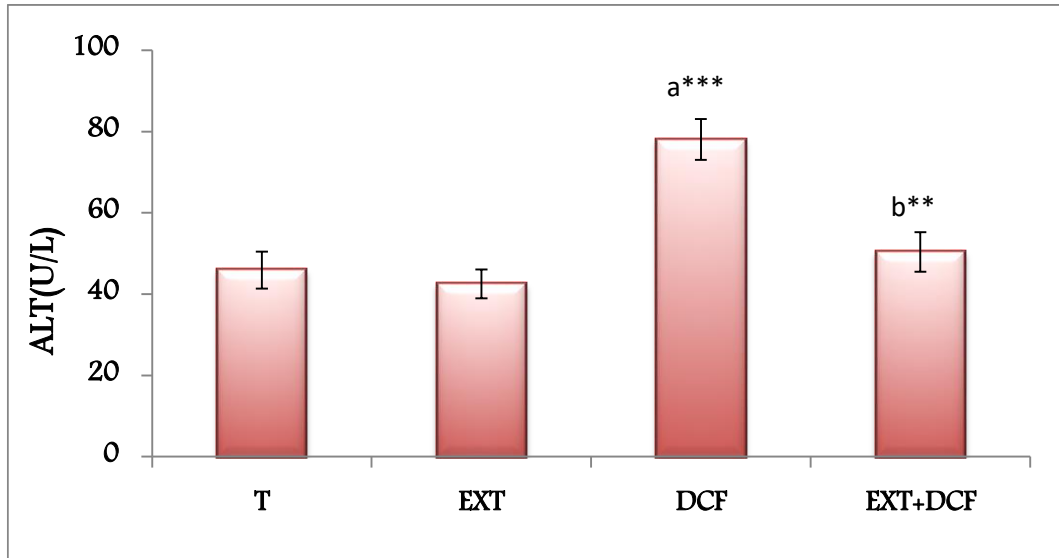


Figure 28 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases : ALT.
*Les valeurs sont données en moyenne ± Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,*
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

b. L'effet sur la concentration sérique de l'urée, l'acide urique et la créatinine

Les résultats obtenus dans notre travail (figure 29, 30 et 31) ont montrés que l'administration du Diclofénac (50mg/Kg) a provoqué une augmentation significative ($p < 0.001$; $p < 0.01$) dans la concentration de la créatinine, l'acide urique et l'urée sérique par rapport au groupe témoin (T). Une diminution significative ($p < 0.01$; $p < 0.01$; $p < 0.05$) de la concentration sérique des trois paramètres chez le groupe (EXT+DCF) par rapport au groupe DCF. Concernent le groupe des rats sains, l'administration journalière de la même dose de l'extrait pendant 7 jours n'a pas altéré la concentration sérique de l'urée, l'acide urique et la créatinine.

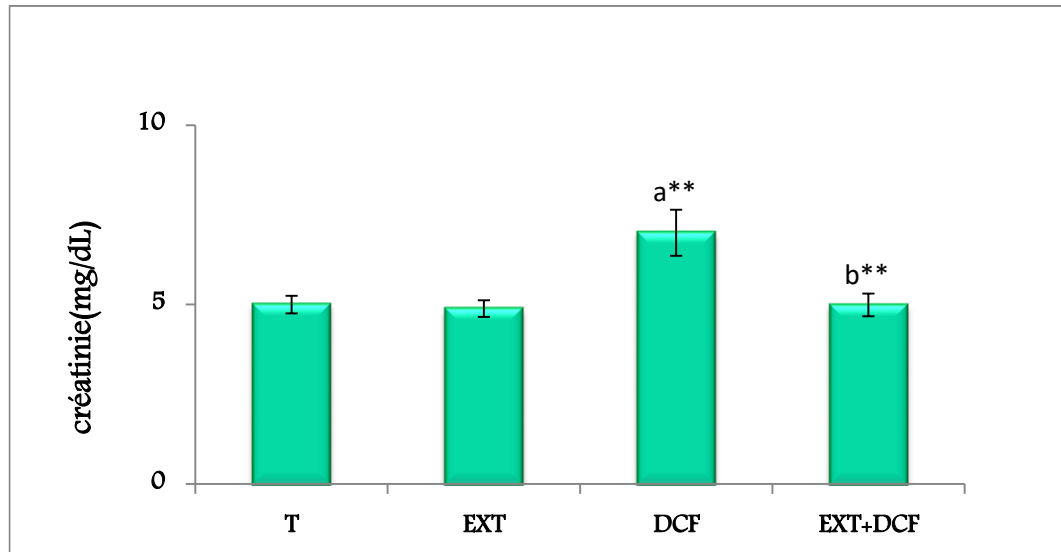


Figure 29 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique de la créatinine.
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin
 b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

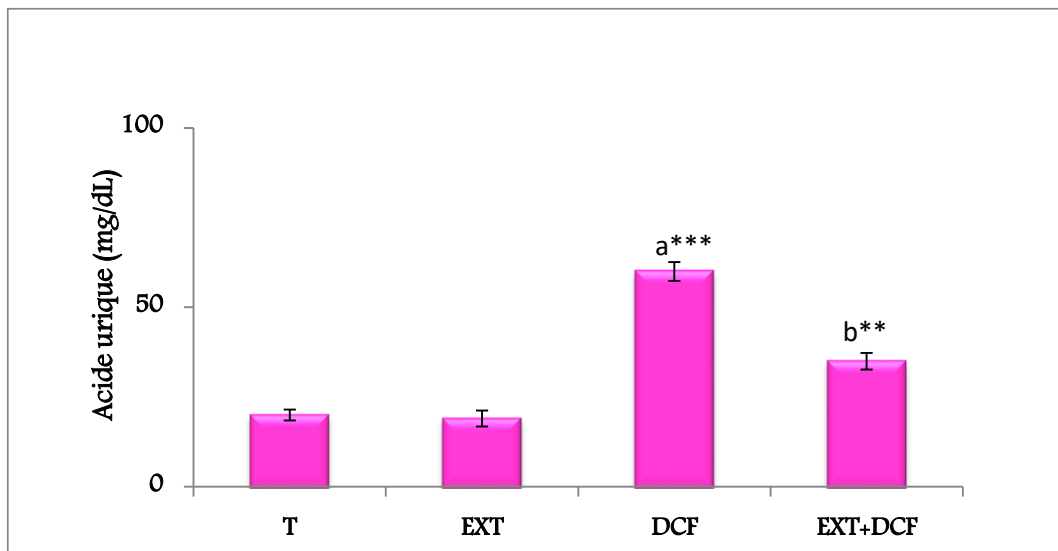


Figure 30 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique de l'acide urique.
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin
 b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

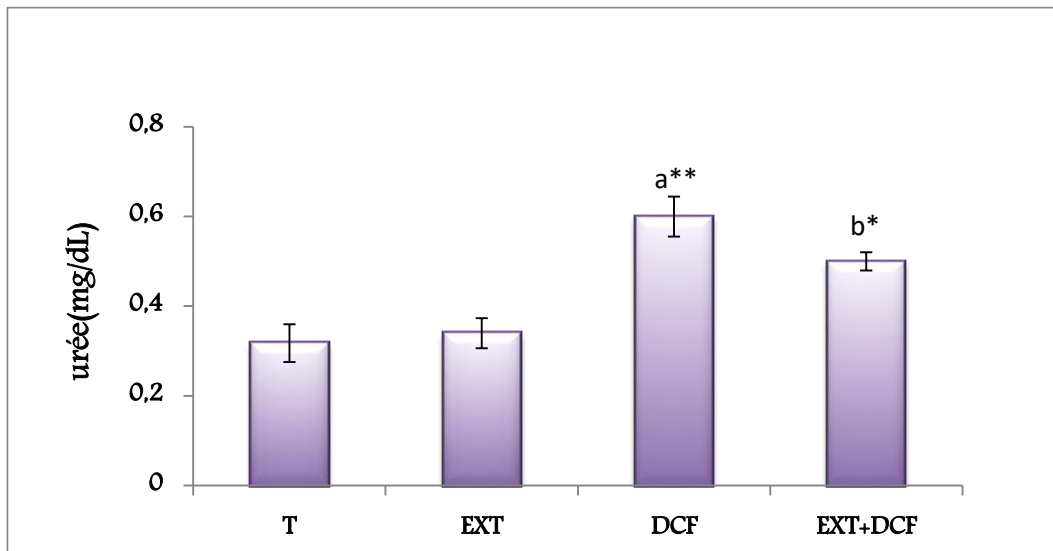


Figure 31 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur la concentration sérique de l'urée
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin
 b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

1.2. L'effet des différents traitements sur le statut oxydant

1.2.1. L'effet sur la peroxydation lipidique (taux d'MDA) du foie, des reins et l'estomac

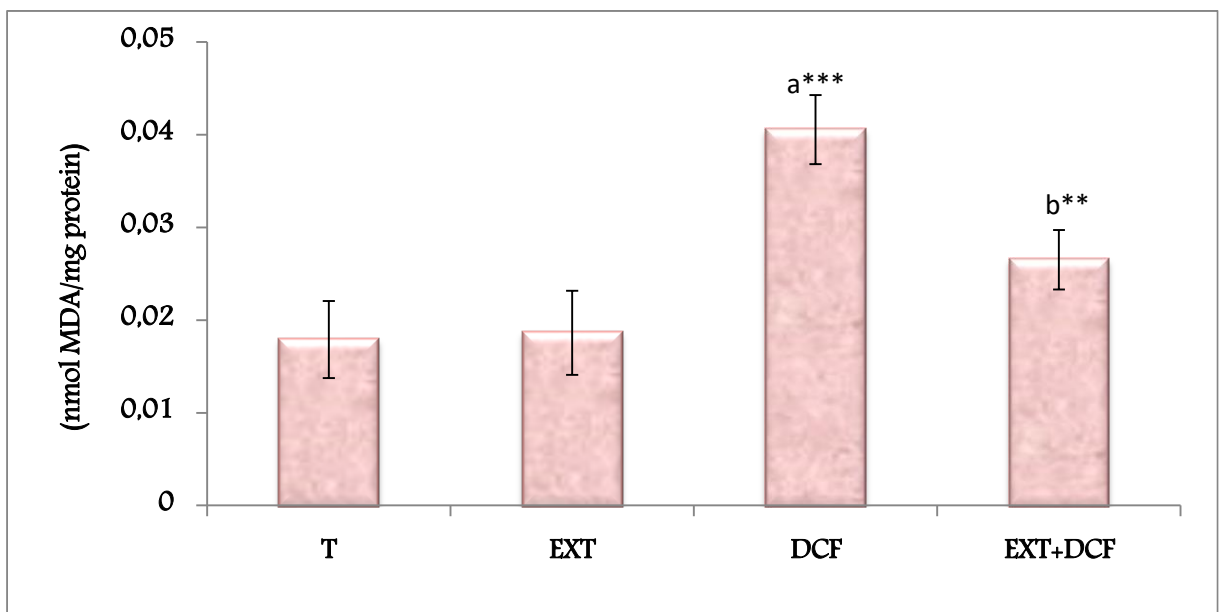


Figure 32 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le taux d'MDA du foie chez les différents groupes.
 Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. **: $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
 a : Groupes comparés au groupe témoin
 b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

Les figures 32, 33 et 34 illustrent l'effet de l'extrait hydro-méthanolique sur les variations du MDA dans le foie, les reins et l'estomac chez les rats traités par le Diclofénac.

La néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et la gastrotoxicité provoquée ont associée à une peroxydation lipidique exprimée par une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) d' MDA chez les rats recevant le Diclofénac par rapport au groupe témoin.

Par contre un traitement de 7 jours par l'extrait de la plante (EXT+DCF) a diminué significativement ($p < 0.01$) le taux du MDA renal, hépatique et gastrique par rapport aux rats traités par le Diclofénac. Donc, le prétraitement par l'extrait diminue l'oxydation des lipides chez les rats et normalise la valeur du MDA comparée au groupe toxique.

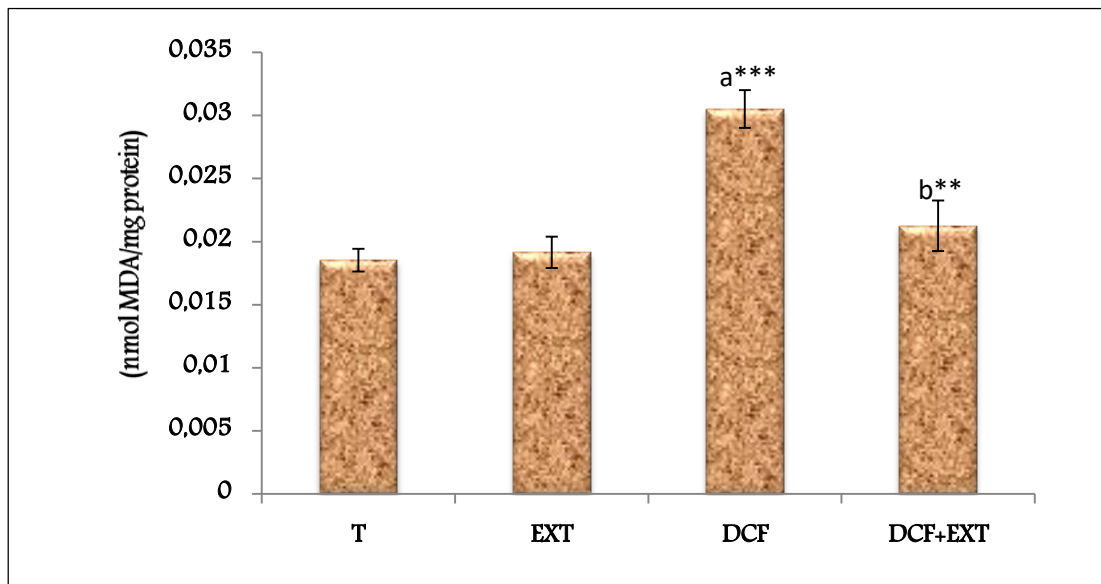


Figure 33 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le taux d'MDA des reins chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac**

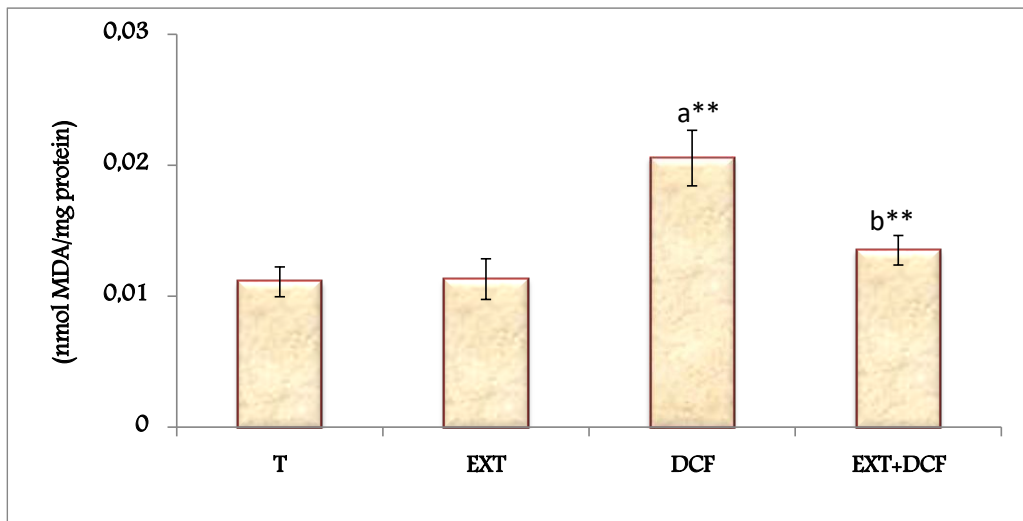


Figure 34 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le taux d'MDA de l'estomac chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

1.2.2. L'effet sur le GSH du foie, des reins et l'estomac

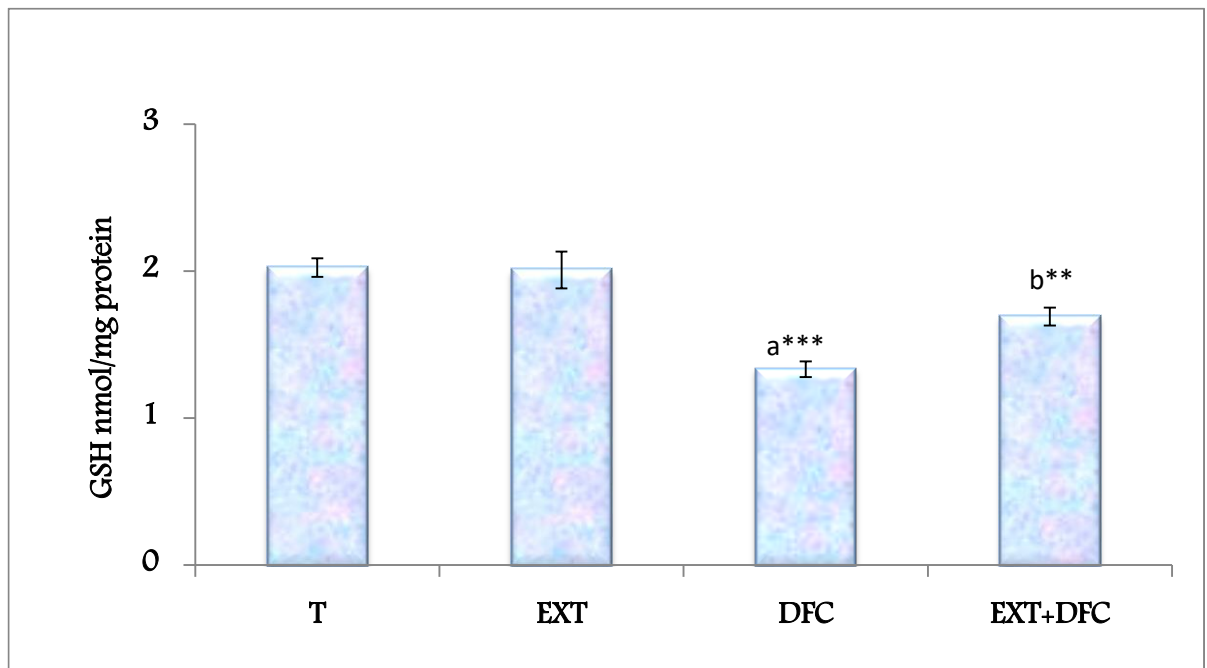


Figure 35 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le niveau de GSH du foie chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

D'après les résultats illustrés dans les figure 35, 36 et 37, le traitement des rats par la DCF (50mg/kg) a provoqué clairement une déplétion très hautement significative ($p < 0,001$) du taux de GSH hépatique, rénales et gastrique par rapport au groupe témoin. Le prétraitement avec l'extrait de la plante pendant 7 jours à la dose quotidienne de 100 mg/kg a montré une amélioration significative ($p < 0.01$) du taux tissulaire de glutathion réduit (GSH) rénale, hépatique et gastrique comparativement au groupe DCF.

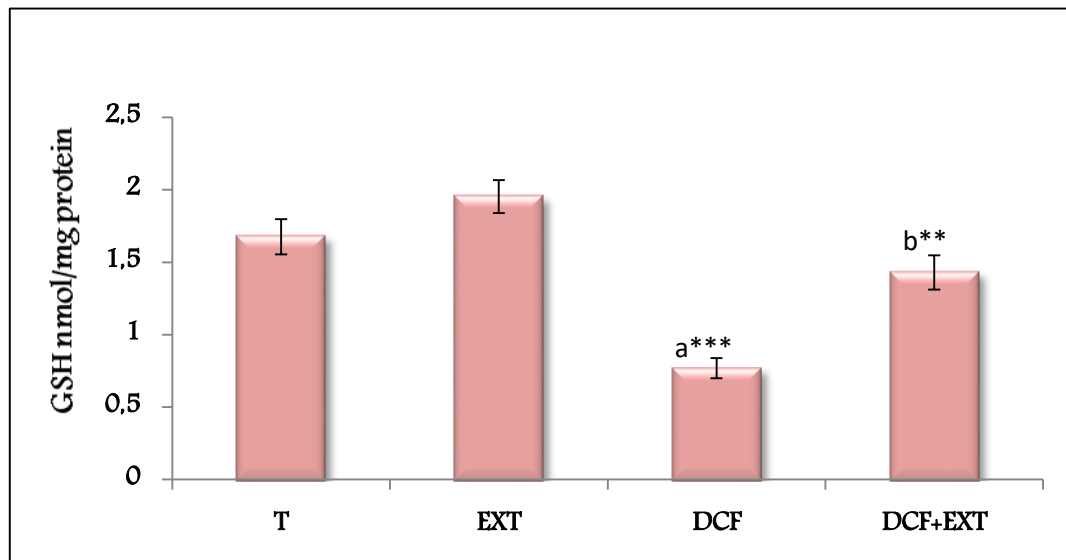


Figure 36 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le niveau de GSH des reins chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.001$, a : Groupes comparés au groupe témoin b : Groupes comparés au groupe Diclofénac**

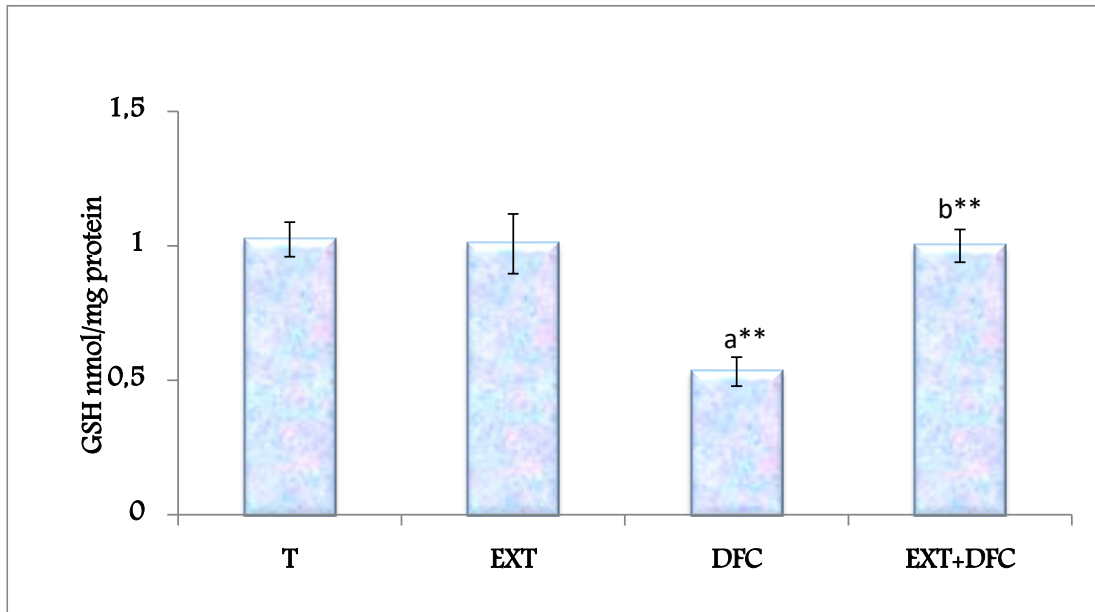


Figure 37 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur le niveau de GSH de l'estomac chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

1.2.3. L'effet sur l'activité de la GPx du foie, des reins et l'estomac

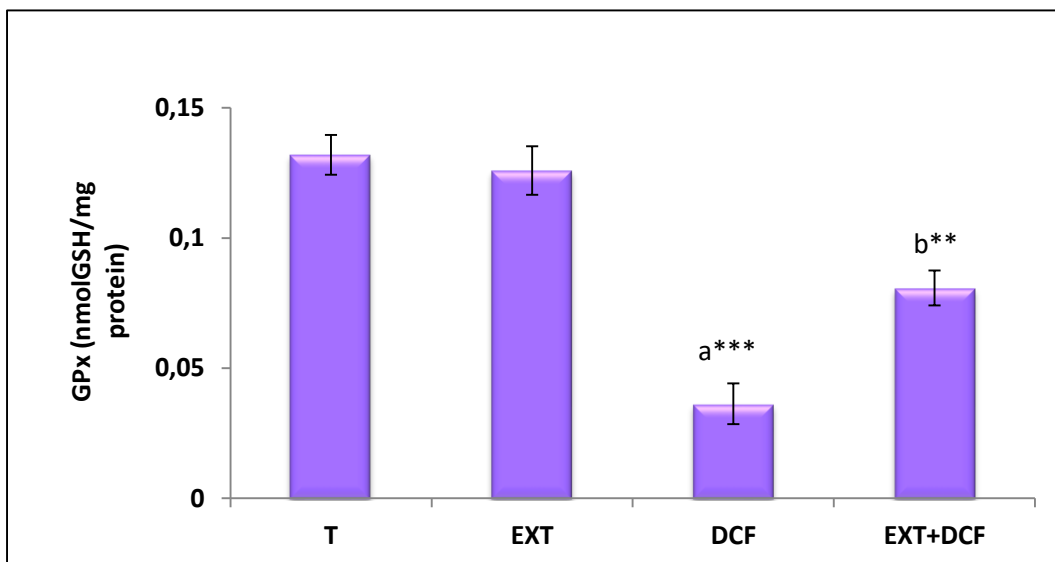


Figure 38 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur l'activité de GPx du foie chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac

L'activité de la GPx dans l'homogénat des reins, foie et l'estomac est diminué significativement ($p < 0.001$) chez les rats traités par le Diclofénac seule par rapport à celle mesurée chez les rats témoins. Par contre un traitement de concomitance par l'extrait hydro-méthanolique (100mg/kg) a provoqué une augmentation significative de l'activité de la GPx chez les rats traités par DCF (figure 38, 39 et 40).

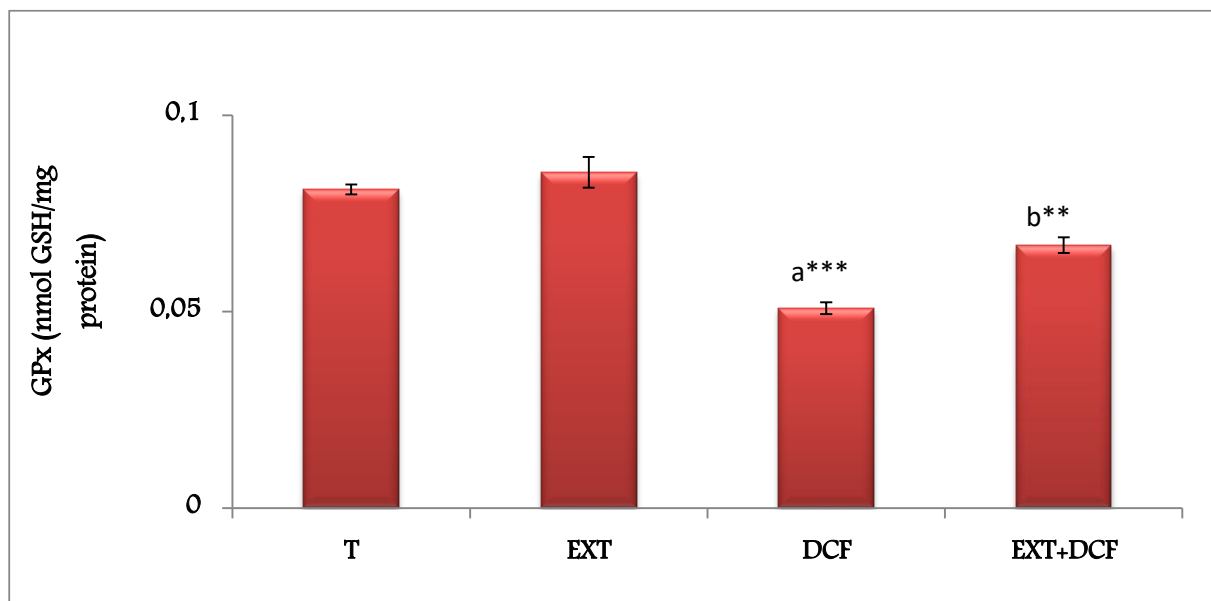


Figure 39 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur l'activité de GPx des reins chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac**

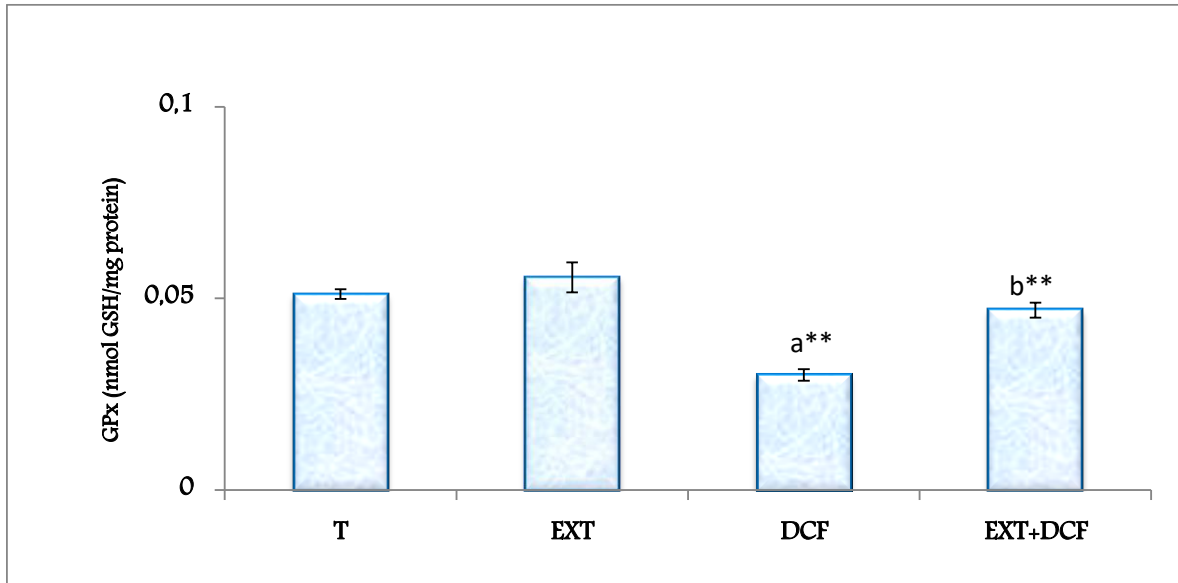


Figure 40 : Effet de la Diclofénac et l'extrait sur l'activité de GPx de l'estomac chez les différents groupes. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.001$,
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe Diclofénac**

1.4. Etude Histopathologique

1.4.1. Au niveau du foie

Les coupes histologiques des fragments du foie des rats de groupe témoin ont montré une architecture cellulaire normale et qui se caractérise par l'arrangement des hépatocytes autour de la veine centrale avec triade portale et espaces sinusoidaux normaux (figure 41).

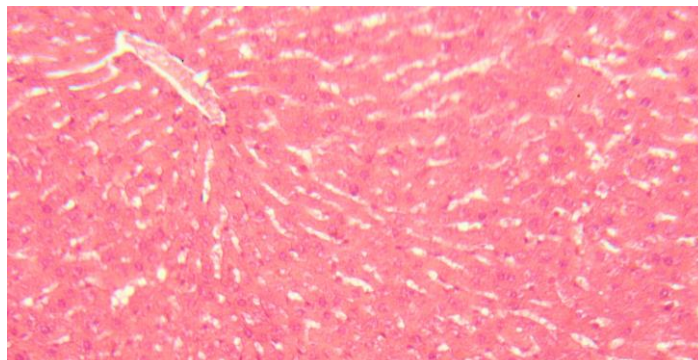


Figure 41 : Histologie des foies des rats témoins ($\times 100$)

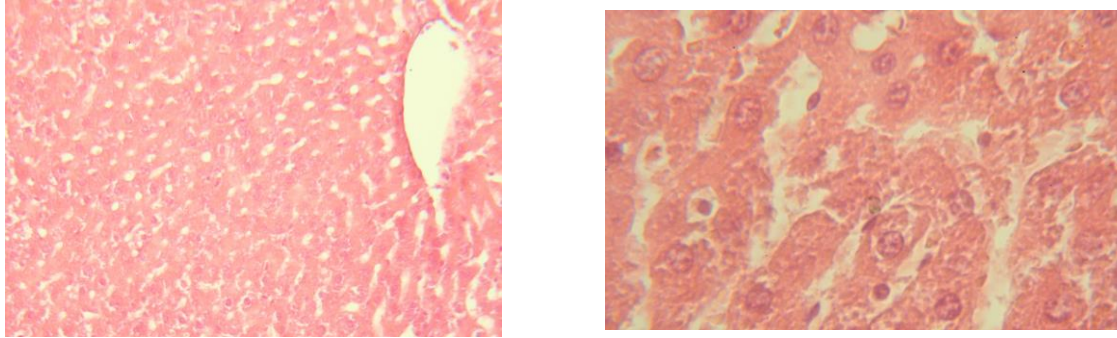
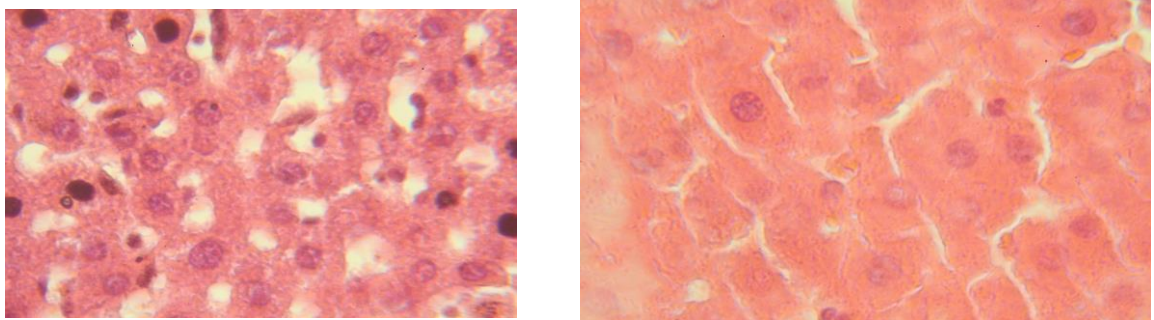


Figure 42 : Histologie des foies des rats traités avec l'extrait de la plante Camomille (100 mg / kg) (100x et 400x)

En plus, les coupes histologiques des foies des rats traités avec l'extrait de la plante Camomille (100 mg / kg) ont montré une histologie normale presque similaire à celle du groupe témoin (figure 42).



A

B

Figure 43 : Histologie du foie des rats du groupe toxique (groupe traité par Diclofénac (50 mg/kg)): (A) Infiltrat lymphocytaire central péri-vésiculaire, (B) , Nécrose péri portale et lobulaire (100x et 400x)

Cependant, les coupes histologiques du foie des rats intoxiqués par Diclofénac (50mg/kg) ont présentés des altérations histopathologies sévères, On note: Infiltrat lymphocytaire central péri-vésiculaire, Nécrose péri portale et lobulaire marqué focale (figure 43).

Le co-traitement avec 100mg/kg de l'extrait brut de la plante Camomille a réduit les changements histopathologiques induits par le Diclofénac, ils ont montré une forme histologique comparable à celui du groupe témoin avec la présence des cellules binuclées, congestion hépatique. L'observation histologique du foie confirme les résultats des mesures des paramètres biochimiques et du profil antioxydant et confirme encore l'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante Camomille (figure 44).

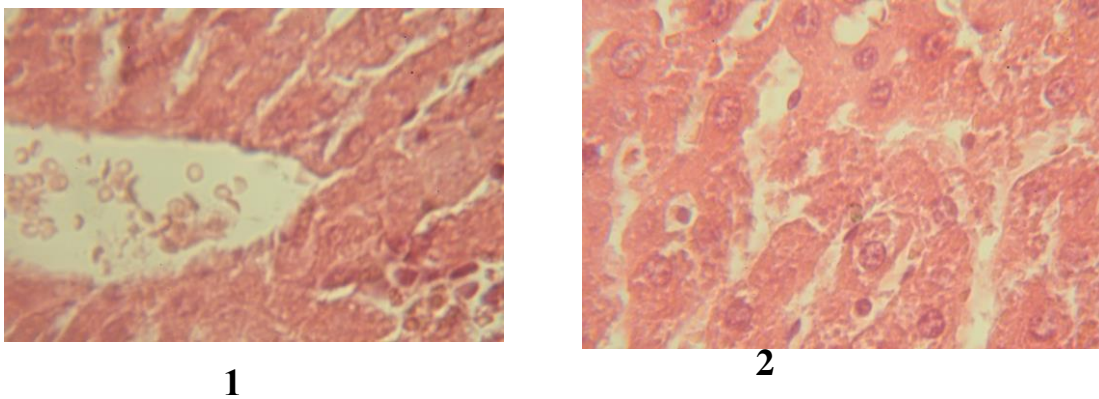


Figure 44 : Histologie du foie des rats traités par DCF (50 mg/kg) et l'extrait de la plante Camomille (100 mg / kg) montré un tableau histologique comparable à celui du groupe témoin avec un dommage minimal des hépatocytes. (1) Congestion hépatique, (2) Binucléation des hépatocytes (100 x et 400x)

➤ **Au niveau des reins**

Les coupes histologiques des fragments des reins des rats de groupe témoin ont montré un aspect morphologique normale (figure 45). En outre, la figure (46) montre qu'il n'y avait pas des changements morphologiques dans les reins du groupe traités par l'extrait hydro-méthanolique dans l'examen microscopique. Alors qu'il y avait des altérations histopathologies : atrophie glomérulaire modérée ; nécrose tubulaire proximale ; infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitiel dans les reins du groupe Diclofénac (50 mg/kg) (figure 47).

En comparant avec le groupe traité par DF , l'examen microscopique des coupes histologiques des reins des rats prétraités par l'extrait à la dose de 100mg /kg a montré des tubules et des glomérules presque normaux (figure 48).

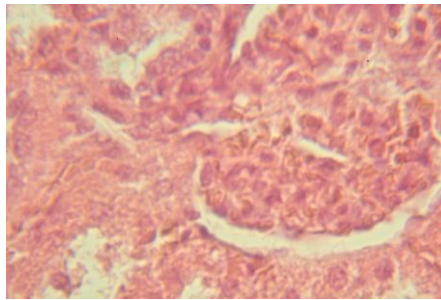


Figure 45 : Histologie des reins des rats témoin (400 x)

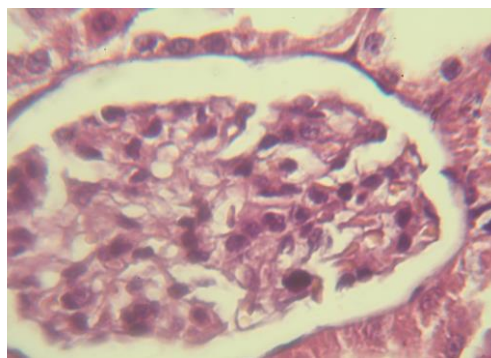


Figure 46 : Histologie des reins des rats traités avec l'extrait de la plante Camomille (100 mg / kg) H&E (400x).

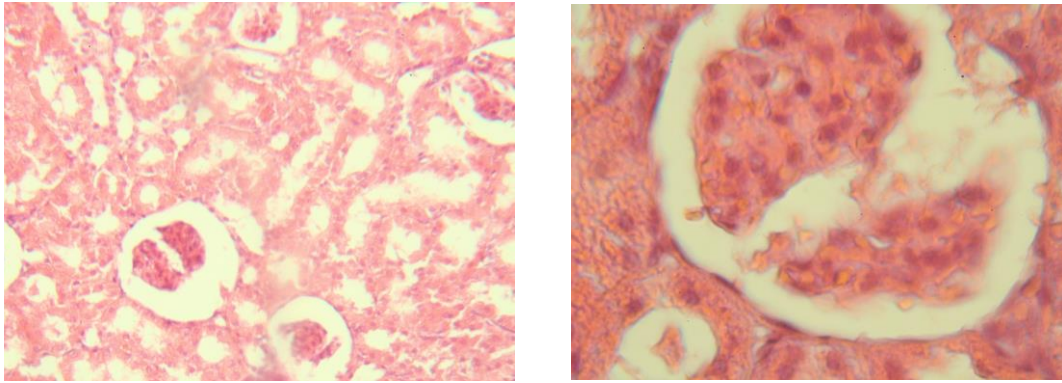


Figure 47: Histologie des reins des rats du groupe toxique ; groupe traité par Diclofénac (50 mg/kg): (1) atrophie glomérulaire modérée ;(2) début de nécrose;(3) infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitiel (100 x et 400x)

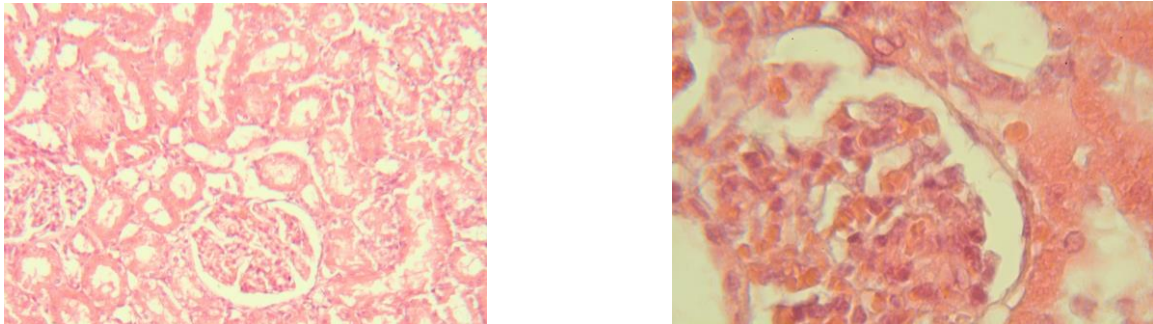
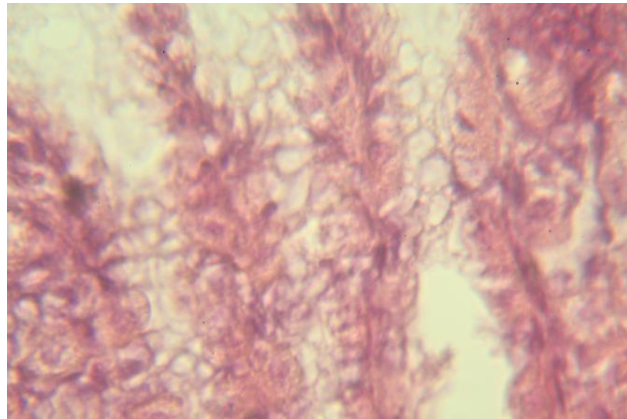


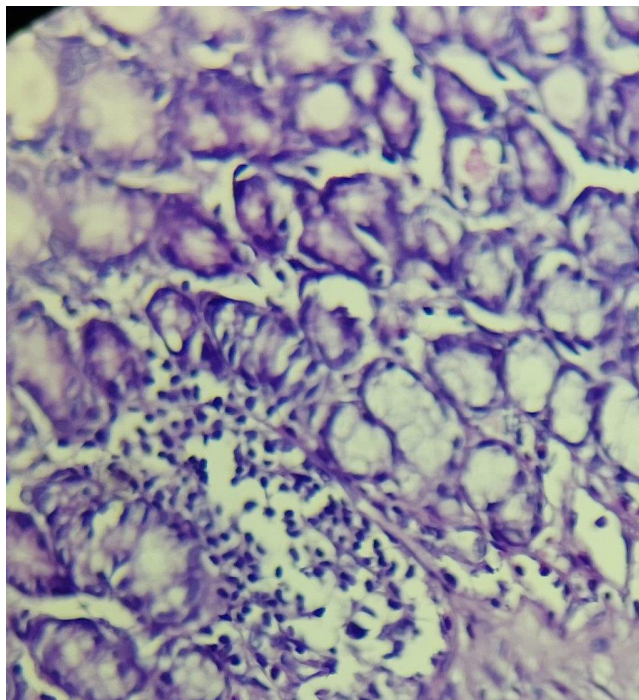
Figure 48 : Histologie des reins des rats traités par DCF (50 mg/kg) et l'extrait hydro-méthanolique (100 mg / kg) montré un tableau histologique comparable à celui du groupe témoin

➤ **Au niveau de l'estomac**

Le traitement par le Diclofénac sodique a provoqué de graves lésions de la muqueuse gastrique, comme le montre l'altération profonde de l'épithélium glandulaire. La lésion présentait infiltration de leucocytes, une granulation abondante et une inflammation intense.



*Figure 49 : Histologie de l'estomac des rats témoin
(400 x)*



*Figure 50 : Histologie de l'estomac des rats traités pa DCF
(400 x)*

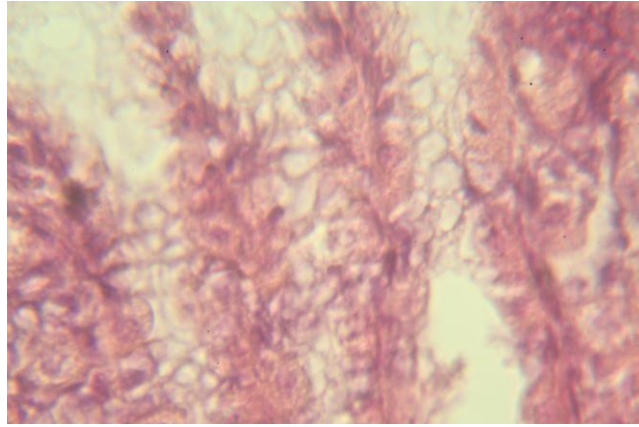


Figure 51 : Histologie de l'estomac des rats traités par l'extrait

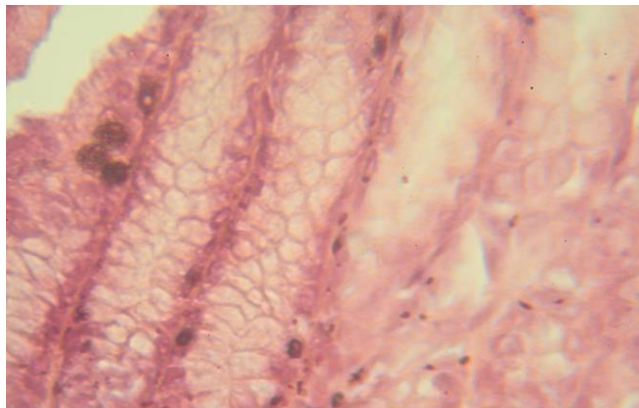


Figure 52 : Histologie de l'estomac des rats traités par DCF (50 mg/kg) et l'extrait hydro-méthanolique (100 mg / kg) montré un tableau histologique comparable à celui du groupe témoin

2. Discussion

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication. Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires expliquent leur large utilisation symptomatique. Mais leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables : digestifs, hépatiques et rénaux.

Le Diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée de la fonction plaquettaire (Tamazirt, 2017). Le mécanisme d'action exact n'est pas connu mais il est assimilé aux autres AINS, en bloquant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX). L'inhibition de la COX engendre la diminution de la prostaglandine au niveau de l'épithélium de l'estomac la rendant très sensible à la corrosion par l'acidité gastrique, sachant que le Diclofénac a une petite préférence à bloquer les COX2 ce qui le rend moins agressif par rapport à l'Aspirine et l'Indométacine. Le Diclofénac est le seul AINS qui apparemment inhibe aussi la lipo-oxygénase diminuant ainsi la synthèse des leucotriènes (médiateurs pro-inflammatoires). Il est aussi soupçonné qu'une action sur la phospholipase A2 est ajoutée à l'ensemble des mécanismes provoquant ainsi des actions antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire (Swarnalata, 2008 ; Du *et al.*, 2016 ; Al-Kuraishy *et al.*, 2019). Donc, l'objectif principal de la présente étude était d'explorer un nouvel agent thérapeutique efficace pour inverser les lésions hépatiques, rénales et gastriques induites par les médicaments AINS. En induisant une toxicité par le Diclofénac dans des animaux en tant que modèle déjà établi.

Le Diclofénac, comme les autres AINS, exerce son effet par inhibition de la synthèse des prostaglandines à faibles doses mais il peut induire également des événements indépendants tels qu'une augmentation de l'urée et de la concentrations de créatinine et l'activité de certaines enzymes (AST, ALT, ALP) (Simon *et al.*, 2020). Le mécanisme de l'hépatotoxicité induite par le DCF a été partiellement attribué à des lésions mitochondriales, à la génération d'un stress oxydatif, à l'altération de l'intégrité des protéines covalentes par des métabolites réactifs et à des mécanismes à médiation immunitaire. Des études ont indiqué que les métabolites du DCF sont capables de provoquer l'apoptose des hépatocytes. En outre, des études antérieures ont suggéré que l'hépatotoxicité du diclofénac résulte de l'activation métabolique par CYP2E1 et CYP2C9 et de la formation d'espèces réactives de l'oxygène, conduisant à des lésions de stress oxydatif

mitochondrial et à une déplétion en glutathion. La toxicité hépatique induite par le diclofénac a été prévenue par des antioxydants et des inhibiteurs du cytochrome P-450 (**Shan et al., 2008 ; Pourahmad et al., 2011**).

Les animaux traités avec le Diclofénac (50mg/kg), le 4^{ème} et le 5^{ème} jour par voie intra-péritonéale, ont développé une lésion hépatique qui s'est manifestée par une augmentation significative du taux sérique d'enzymes hépatiques AST, ALT par rapport aux animaux normaux non traités. Ces résultats ont corroboré d'autres études (**Mostafa, et al., 2020 ; Simon et al., 2020**). Cette augmentation est attribuée à des dommages structuraux hépatiques. Comme les transaminases hépatiques (AST et ALT) sont disponibles en grande quantité dans le foie que dans d'autres organes, ce sont des biomarqueurs de choix et restent des mesures de référence dans l'évaluation des lésions hépatiques. L'ALT est plus spécifique au foie et constitue un meilleur paramètre pour détecter une atteinte hépatique. L'AST est localisée dans le cœur, le cerveau, le squelette tissu musculaire et hépatique. Un niveau élevé d'AST indique des dommages au foie, mais cela peut aussi être dû à un infarctus cardiaque ou à une lésion musculaire (**Metushi et al., 2012**).

En revanche, les taux sériques de l'urée, l'acide urique et la créatinine ont été utilisés comme facteur pronostique rénal. Le taux de créatinine dans le sérum a été utilisé pour prédire le taux de filtration glomérulaire. Le test de la fonction rénale a indiqué de manière significative l'augmentation du taux d'urée et de créatinine dans les groupes qui reçoivent le Diclofénac par rapport au groupe témoin, ce qui a indiqué l'augmentation de la conversion de l'ammoniac en urée, augmentation de la production de radicaux libres et faible taux de filtration glomérulaire dus à la dystrophie des reins. Ces résultats sont en accord avec celle obtenue par **Simon et al., 2019 ; Moradi et al., 2020**. C'est connu que les AINS ciblent le tissu rénal. Et sont bien connus pour être néphrotoxiques, leurs effets néphrotoxiques sont dus à l'induction du port de transition de perméabilité mitochondriale (MMPT), un phénomène de dégénérescence mitochondriale est initié par le flux d'ions de calcium dans les mitochondries dues aux peroxydants inducteur de phosphate inorganique ou des espèces réactives de l'oxygène (**Jung et al., 2020**).

Il a été démontré que l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines rénaux n'était pas la cause principale de la néphrotoxicité (NT) induite par le DCF, bien que l'induction du stress oxydatif et de la peroxydation des lipides par le DCF puisse être un mécanisme proposé pour la NT aiguë. Il est intéressant de noter que la NT induite par le DCF se développe par une forte libération de substances pro-inflammatoires. L'urée sanguine et la créatinine sérique sont

considérées comme des biomarqueurs traditionnels de la NT et de l'insuffisance rénale (**Gomez et al., 2014 ; Al-Kuraishy et al., 2019**).

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des siècles comme remède à diverses maladies humaines. Ces plantes doivent leur pouvoir thérapeutique à des substances, dites alors actives, qu'elles renferment. Pour l'évaluation de l'activité biologique de ces plantes, il est impératif de recourir à des tests biologiques appropriés et à des méthodes de screening chimique. Dans la plupart des cas, l'activité biologique des métabolites secondaires est reconnue bien avant la détermination de leurs structures chimique. Il est néanmoins important de noter que la nature active de ces composés peut engendrer des effets bénéfiques, aussi bien que des effets néfastes, sur les organismes vivants (**Engonga, 2009 ; Hamel et al., 2018**).

La Camomille est une plante annuelle ou vivace appartenant à la famille des Astéracées. Elle améliore l'appétit et soulage les gonflements douloureux et la transpiration. La Camomille est originaire des régions tempérées d'Asie et d'Europe et est cultivée dans le monde entier pour sa grande valeur médicinale, cosmétique et alimentaire. La Camomille contient notamment des flavonoïdes, des coumarines, des huiles volatiles, des terpènes, des stérols, des acides organiques et des polysaccharides. Grâce à son large éventail de composés, la Camomille présente diverses activités pharmacologiques telles que l'anticancéreux, l'anti-infectieux, l'anti-inflammatoire, l'antioxydant, l'hypoglycémique, l'hypotenseur, l'hypolipidémique, l'antiallergique, l'antidépresseur et le neuroprotecteur (**Zhao, 2018 ; Fen, 2021**).

Les activités antioxydantes et anti-inflammatoires sont liées l'une à l'autre. Les radicaux libres sont produits dans les cellules/tissus au cours de la physiologie normale et jouent des rôles importants qui sont nécessaires au fonctionnement normal. Cependant, une production excessive est également redoutable car elle peut provoquer un stress oxydatif et endommager les cellules, les lipides et les protéines. Simultanément, le stress oxydatif induit l'expression de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase, ce qui déclenche la sécrétion de médiateurs inflammatoires. Plusieurs études ont prouvé l'activité antioxydante de la Camomille (**Wang et al., 2020**).

Le pré-traitement avec la dose (100mg/kg) de l'extrait hydro-méthanolique de la plante Camomille a protégé efficacement le foie et les reins d'une manière dose-dépendante contre les lésions induites par le Diclofénac, comme indiqué par une restauration significative des taux sériques d'ALT, AST, urée, acide urique et créatinine. Ces résultats sont cohérents avec ceux de **Baravalia et al., 2011; El-Hadary et Ramadan, 2018; Simon et al., 2019**.

Les travaux de Baravalia et ses collaborateurs montrent que le prétraitement par l'extrait méthanolique de la plante *Woodfordia fruticosa* (WFM) à la dose 400mg/kg et 600mg/kg atténue de manière significative l'élévation des taux sériques d'ALT, AST et d'ALP. Dans l'étude de El-Hadary et Ramadan, l'extrait méthanolique de la plante *Moringa oleifera* a montré un effet hépatoprotecteur sur le foie induit par le Diclofénac (100mg/kg).

En outre, le traitement des rats avec le Diclofénac (50mg/kg) augmente significativement le taux d'MDA au niveau du foie, des reins et l'estomac par rapport aux rats non traités. L'augmentation de la MDA reflète que la production extrême de radicaux libres et la peroxydation lipidique sont impliquées dans de nombreuses maladies (Messarah *et al.*, 2013). D'autre part, durant l'exposition des rats à la Diclofénac, nos résultats révèlent que ce médicament a provoqué une diminution hautement significative du taux de GSH et l'activité de GPx au niveau des reins, de l'estomac et du foie. Ces résultats sont cohérents avec ceux de M.I. Khan and M.R. Khan (2013) ; Nour *et al.* (2019) ; Elshopakey et Elazab, (2021) ; Tandoh *et al.* (2021).

L'accumulation de MDA, est un indicateur de peroxydation lipidique qui a été observé dans les reins et le foie des rats traitées par le Diclofénac alors que le taux de GSH a réduit significativement, ces résultats ont démontré la survenue d'un stress oxydatif et de peroxydation lipidique dans les reins, le foie et l'estomac, probablement à cause de ERO produit pendant le métabolisme du Diclofénac, qui est métabolisé par le CYP3A4 en 5-OH-Diclofénac, qui est ensuite conjugué par voie urinaire en acide mércapturique chez l'humain ce qui explique la diminution de la réserve en GSH (Simon *et al.*, 2019).

Le système enzymatique GSH/GPx élimine les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (RNS). L'épuisement du GSH peut entraîner une augmentation de la génération d'ERO et de RNS, une augmentation de l'activité du complexe mitochondrial et de l'oxydation du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), une diminution de la viabilité cellulaire et une altération de la génération d'adénosine triphosphate (ATP). Le GPx catalyse la réduction de nombreuses espèces oxydantes dont le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le peroxydinitrite (ONOO⁻) et utilise le GSH comme substrat. La déplétion en GPx potentialise le stress oxydatif et conduit à un dysfonctionnement endothélial et à l'apoptose (Panday *et al.*, 2020).

Le co-traitement par l'extrait hydro-méthanolique a diminué le taux d'MDA et préservé le taux de GSH et GPx, ceci reflète la capacité de notre extrait à réduire les dommages rénaux, hépatiques et gastriques provoqué par le Diclofénac. Ces résultats confirment les travaux de Moradi *et al.* (2020), montrent que le prétraitement avec l'extrait éthanolique de *Madhuca*

longifolia à la dose 500 mg/kg protégé le foie contre la toxicité induit par le Diclofénac. Notre résultats conforment aussi les travaux de **Olivia et al. (2020)**, qui montrent que l'extrait méthanolique de la plante *Cnidocolus aconitifolius* à la dose 200 mg/kg protégé l'estomac contre la toxicité induit par le Diclofénac.

La plante réduit de manière significative les niveaux d'espèces réactives de l'oxygène, l'effet le plus important étant observé à une dose de 1000 mg/mL. Le marqueur le plus connu du stress oxydatif est la 8-iso-prostaglandine F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), qui provient de la peroxydation des ROS. Une réduction significative de la 8-iso-PGF_{2α} indique clairement que la Camomille exerce une activité de piégeage des radicaux. En outre, une réduction de 50% des niveaux de prostaglandine E₂ (PGE₂) a été observée, ce qui est lié à l'inhibition de l'activité COX (**Parham et al., 2020**). Un autre auteur a étudié le mécanisme d'action des extraits de fleurs séchées de Camomille sur les troubles inflammatoires. Les macrophages ont été stimulés par l'administration de LPS, et la production de NO a été évaluée à la fois en absence et en présence de l'extrait aqueux de Camomille. En l'absence d'extrait de Camomille, la production de NO a été multipliée par 30, tandis qu'après traitement à la Camomille à des doses allant de 5 à 40 µg/mL, les niveaux ont diminué de 53 à 83%, l'effet inflammatoire était associé à la présence d'apigénine et de ses glycosides. Cependant, une autre étude a publié l'effet d'un flavonoïde, la lutéoline, présent dans la Camomille pour ses effets anti-inflammatoires (**Fan et al., 2018 ; Chedea et al., 2022**).

Les mécanismes antioxydants possibles de l'extrait brut de la plante comprennent leur capacité à éliminer les ERO ou à améliorer les niveaux des enzymes antioxydants endogènes. Cette activité de piégeage des radicaux de l'extrait pourrait être liée à la nature des composés phénoliques, contribuant ainsi à leur capacité de transfert d'électrons/donneur d'hydrogène (**Li et Kong, 2009**). Les composés phénoliques contribuent aux activités antioxydants globales des plantes. Généralement, les mécanismes des composés phénoliques pour l'activité antioxydant inactivent les radicaux libres lipidiques et empêchent la décomposition des hydroperoxydes en radicaux libres (**Kumar et al., 2006**). Cela suggère que notre plante étudiée possède la possibilité d'inhiber la génération des ERO soit par inhibition des enzymes responsables ou par piégeage de ces espèces.

Les résultats de notre étude histologique montrent que le traitement des rats mâles par le Diclofénac (50mg/kg) provoque des changements morphologiques au niveau du foie, des reins et de l'estomac. L'administration de Diclofénac a provoqué un infiltrat lymphocytaire central péri-vésiculaire, nécrose péri portale et lobulaire marqué focale. Par ailleurs, la néphrotoxicité induite par le Diclofénac a été confirmée par les altérations histologiques enregistrées, y compris atrophie glomérulaire modérée ; nécrose tubulaire proximale ; infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitiel. L'administration de Diclofénac a provoqué une inflammation, une érosion du mucus et une ulcération. Le traitement au diclofénac sodique a provoqué de graves lésions de la muqueuse gastrique, comme le montre l'altération profonde de l'épithélium glandulaire. La lésion présentait infiltration de leucocytes, une granulation abondante et une inflammation intense. Les résultats obtenus sont conformes avec les recherches de **Hamza, (2007) ; Nouri et al., (2019) ; Simon et al., (2019) ; Tandoh et al., (2021)**.

La toxicité du DCF à savoir la toxicité hépatique, rénale et gastrique, son dépôt et sa bioactivation en composés intermédiaires réactifs provoquent la production de stress oxydatif, inflammation, dégénérescence et nécrose des tissus. Le changement histopathologique devient prédominant les rats traités au DCF présentent davantage de lésions tissulaires et d'inflammations avec une dose de 50mg/kg. Étant donné que les hépatocytes reçoivent un flux sanguin, qui présente un niveau réduit de nutriments essentiels et d'oxygène qui provoque la dégénérescence hépatique et l'inflammation périportale (**Nouri et al., 2019**).

D'autre part, le co-traitement avec l'extrait de la plante (100mg/kg) a diminué les changements morphologiques provoqués par le Diclofénac (50mg/kg) au niveau du foie et au niveau des reins par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont cohérents avec ceux de **Salman et al. (2020) ; Sagástegui-Guarniz et al. (2020)**.

Le prétraitement avec la dose 100mg/kg d'extrait de la Camomille a montré une inhibition remarquable des altérations histopathologiques induites par le traitement au Diclofénac par rapport au groupe témoin, comme en témoigne l'apparition d'une muqueuse gastrique semblable à la normale. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Olivia et al. (2020) ; Mostafa et al. (2020)**.

Conclusion

Conclusion et perspective

L'objectif principal de la présente étude était d'explorer un nouvel agent thérapeutique efficace pour inverser les lésions hépatiques, rénales et gastriques induites par les médicaments AINS. En induisant une toxicité par le Diclofénac dans des animaux en tant que modèle déjà établi.

L'utilisation de Diclofénac (50mg/kg) augmente significativement le taux d'MDA au niveau du foie, des reins et l'estomac, taux sérique d'enzymes hépatiques AST, ALT, les taux sériques de l'urée, l'acide urique et la créatinine, et une diminution significative de taux de GSH et l'activité de GPx par rapport aux rats non traités. En revanche l'association de l'extrait hydro-méthanolique (100mg/kg) au Diclofénac a diminué les conséquences nocives sur les paramètres du stress oxydatif et les paramètres biochimiques, ce qui prouve que l'extrait de Camomille a un effet protecteur contre la toxicité induite par le Diclofénac. Ces résultats sont confirmés par l'étude histopathologique. Ce pouvoir revient à ses composés phénoliques que plusieurs études ont prouvés qu'ils possèdent une activité inflammatoire et anti-oxydante.

L'ensemble des résultats obtenus constitue une justification scientifique de l'usage traditionnel de la plante étudiée et confirme encore une fois la pertinence des remèdes traditionnels dans le traitement de nombreuses maladies. Toutefois, nos résultats ne constituent qu'une ébauche dans le domaine de recherche et nécessite des études ultérieures qui devraient être orientées vers l'établissement des posologies efficaces, l'isolement et la caractérisation des molécules ainsi que la recherche des mécanismes d'action des extraits de cette plante dans le but de corrélérer les activités pharmacologiques aux constituants chimiques qu'elles renferment.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

A

Aymeric, J. L., & Lefranc, G. (2009). Immunologie humaine. De Boeck Supérieur.

Amzal, H (2010). Etude de l'activité antioxydante des saponines de l'arganier. DOCTORAT : Biologie 2010. Université Mohammed V – Agdal.

Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., & Young, C. (2015). Advances in NSAID development: Evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75(8), 859–877.

Adepo, A, A (2018). Evaluation des activités anti-inflammatoire et antioxydant de l'extrait hydro éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn. (Fabaceae), Administration et personnel enseignant de l'ufr sciences pharmaceutiques et biologique, 8-9, 13-15.(2018).

Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezme, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627.

Amrani, A., Boubekri, N., Benaissa, O., Benayache, F., Benayache, S., & Zama, D (2017). Protective role of Limonium peroxidation in brain and testes induced by iron. *International Journal of Phytomedicine*, 9 (2017).72-78.

A. Rmilah, A., Zhou, W., Nelson, E., Lin, L., Amiot, B., & Nyberg, S. L (2019). Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 8(3), e340.

Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., & Hussien, N. R. (2019). Betterment of diclofenac-induced nephrotoxicity by pentoxifylline through modulation of inflammatory biomarkers. *Asian J Pharm Clin Res*, 12(3), 433-437.

AL- Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. L. I. I., & AL-Naimi, M. S. S. (2019). Pomegranate attenuates acute gentamicin-induced nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats: The potential antioxidant and anti-inflammatory effects. *Pomegranate*, 12(3).

Al-Naimi, M. S., Rasheed, H. A., Hussien, N. R., Al-Kuraishy, H. M., & Al-Gareeb, A. I. (2019). Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 10(3), 95.

Ahmed, O. M., Fahim, H. I., Ahmed, H. Y., Al-Muzafar, H. M., Ahmed, R. R., Amin, K. A., ... & Abdelazeem, W. H. (2019). The preventive effects and the mechanisms of action of navel orange peel hydroethanolic extract, naringin, and naringenin in N-acetyl-p-aminophenol-induced liver injury in Wistar rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*.

Amrani, A., Boubekri, N., Benaissa, O., Benayache, F., Benayache, S., & Zama, D. (2020). Sodium Valproate Affect Brain Antioxidant/Oxidant Status in Mice: Ameliorative Effect of Vitamin E and Chrysanthemum fontanesii Extract. *Current Bioactive Compounds*, 16(5), 576-580.

Abida, I., Sadoudi, I., & Brihoum, H. E. (2021). Recherche sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et ses constituants contre les cancers digestifs (Doctoral dissertation, Université de jijel).

Amroun, D., Hamoudi, M., Khennouf, S., Boutefnouchet, S., Harzallah, D., Amrane, M., & Dahamna, S. (2021). In-vivo anti-inflammatory activity and safety assessment of the aqueous extract of Algerian Erica arborea L.(Ericaceae) aerial parts. *Journal of Ethnopharmacology*, 271, 113881.

Alorabi, M., Cavalu, S., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Mostafa-Hedeab, G., Negm, W. A., ... & Batiha, G. E. S (2022). Pentoxifylline and berberine mitigate diclofenac-induced acute nephrotoxicity in male rats via modulation of inflammation and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113225.

B

Boelsterli, Urs A(2003).Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 2003, vol. 192, no 3, p. 307-322.

Barzilai, A., & Yamamoto, K. I. (2004). DNA damage responses to oxidative stress. *DNA repair*, 3(8-9), 1109-1115.

Bellakhdar, Jamal (2006). Plantes médicinales au Maghreb et soins de base. Précis de phytothérapie moderne. Editions le Fennec, Casablanca, Maroc. 386p, 2006.

Bakasso, Sahabi (2009). Etudes phytochimiques et potentialités biologiques de cinq espèces d'Indigofera (Fabaceae) utilisées en médecine traditionnelle au Burkina Faso. Thèse de Doctorat unique, Université de Ouagadougou, 2009.

Baravalia, Y., Vaghasiya, Y., & Chanda, S. (2011). Hepatoprotective effect of Woodfordia fruticosa Kurz flowers on diclofenac sodium induced liver toxicity in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 4(5), 342-346.

Birben E., Sahiner U.M., Sackese C, Erzurum S., Kalayci O. (2012) Oxidative Stress et Antioxydant Defense/WAO Journal. 2012; 5(1) :9-19.

Bolat, D., & Selcuk, M. L. (2013). Stereological and biochemical evaluation of diclofenac-induced acute nephrotoxicity in rats. *Revue Méd Vét*, 164(6), 290-4.

Bayala, B. (2014). Etude des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-prolifératives et anti-migratoires des huiles essentielles de quelques plantes médicinales du Burkina Faso sur des

lignées cellulaires du cancer de la prostate et de glioblastomes (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II; Université Ouaga 1 Professeur Joseph Ki-Zerbo (Ouagadougou, Burkina Faso)).

Boubekri N., Boukaabache R., Amrani, A., Belfarhi L., Zama D., Boumaza O., Benayache F., Benayache S (2014) Hepatoprotective effect of *Genista quadriflora* extract against ethanol induced toxicity. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 7, Suppl 1, 2014, 226-229.

Bagnis, C. I., & Khaldi, C. (2014). Impact d'une formation à la gestion du stress sur le vécu de la maladie dans l'insuffisance rénale chronique dans un hôpital universitaire français. *The International Journal of Whole Person Care*, 1(1).

Banjarnahor, S. D. S., Artanti, N (2015). Antioxidant properties of flavonoids. *Medical Journal of Indonesia*, 23(4), 239.

Belkasmi MA et Khadir Y. (2015). Histopathogénese de la néphropathie liée à la dyslipidémie. Thèse de Doctorat en Médecine en ligne. Université Djilali Bounaama - Khemis Miliana.

Bouchouka, E. (2016). Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes. *Badji Mokhtar Annaba University—Faculty of Sciences*.

Benbalia, A., Aggoun, A., et Baalia, B. (2020). Etude de l'activité anti-inflammatoire d'une plante médicinale : *Moringa oleifera*. Mémoire de Master en biologie spécialité : immunologie appliquée. Université 8 Mai 1945 Guelma. 6-7.

Bouly, L. (2022). Evaluation des effets chroniques du diclofénac sur un mollusque gastéropode avec des approches physiologiques, comportementales, transcriptomiques et métabolomiques (Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III).

C

Chanforan, C. (2010). Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation: études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Avignon.

Challacombe, C. A., Abdel-Aal, E. S. M., Seetharaman, K., & Duizer, L. M. (2012). Influence of phenolic acid content on sensory perception of bread and crackers made from red or white wheat. *Journal of Cereal Science*, 56(2), 181-188.

Clos, J., (2012). L'immunité chez les animaux ET les végétaux ; Lavoisier SAS 11 rue Lavoisier 75008 Paris ; page 283.

Cui, Y. L., Xu, F., & Wu, R. (2016). Molecular dynamics investigations of regioselectivity of anionic/aromatic substrates by a family of enzymes: A case study of diclofenac binding in CYP2C isoforms. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(26), 17428-17439.

Chandekar, N. Upamanyu, A. Vyas, A. Tripathi, S. Agrawal, and D. Jhade (2017). “Evaluation of hepatoprotective effect of *Waltheria indica* against various NSAIDs-induced hepatic damage in rats,” *International Journal of Phytomedicine*, vol. 9, no. 1, pp. 157–166, 2017.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.

Calmettes, C. (2020). Stimuler son système immunitaire : approche nutritionnelle et complémentaire (Doctoral dissertation).

Chedea, V. S., Macovei, Ș. O., Bocsan, I. C., Măgureanu, D. C., Levai, A. M., Buzoianu, A. D., & Pop, R. M. (2022). Grape pomace polyphenols as a source of compounds for management of oxidative stress and inflammation—A possible alternative for non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Molecules*, 27(20), 6826.

D

Duwiejua, M., Zeitlin, I. J., Waterman, P. G., Chapman, J., Mhango, G. J., & Provan, G. J. (1993). Anti-inflammatory activity of resins from some species of the plant family Burseraceae. *Planta medica*, 59(01), 12-16.

Davies, M. J. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical journal*, 473(7), 805-825.

Darbar, S., Bhattacharya, A., & Chattopadhyay, S. (2010). Ameliorative effect of Livina, a polyherbal preparation on Diclofenac-induced liver injury: A comparison with Silymarin. *J Pharm Res*, 3(12), 2794-2798.

Dorward D.A., Lucas C.D., Rossi A.G., Haslett C., Dhaliwal K. (2012). Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135; 182-199.

DeJean, D., Giacomini, M., Vanstone, M., & Brundisini, F. (2013). Patient experiences of depression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ontario health technology assessment series*, 13(16), 1.

Davoine, F., & Lacy, P. (2014). Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in immunology*, 5, 570.

Daoudi-Dabladji, R. (2016). Classification du cancer du sein par des approches basées sur les systèmes immunitaires artificiels (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay; Université d'Evry-Val-d'Essonne).

Du, J., Mei, C. F., Ying, G. G., & Xu, M. Y. (2016). Toxicity thresholds for diclofenac, acetaminophen and ibuprofen in the water flea *Daphnia magna*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 97, 84-90.

Djoubani, K, Hamadouche, N, Boudraa ,O., (2017). Evaluation du pouvoir antimicrobien de plusieurs extraits polyphénolique de deux espèces végétales Chamaemelum nobil L. et Matricariachamomilla L. Mémoire master. Université M’hamedBougaraBoumerdès.

Derry, P., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2009). Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).

Devisme, C. (2020). Etude de l'expression et du rôle de molécules solubles de l'inflammation, la chimiokine CXCL14 et la protéine IL-18bp, dans le contexte des hépatites virales: nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques (Doctoral dissertation, Université Rennes 1).

Devillier, P. (2001). Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL. La Presse médicale (1983), 30(39-40), 70-79.

Dhermy, Y. (2021). L'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine (Chamaemelum nobile) en traitement de l'anxiété (Doctoral dissertation).

Dai, Y. L., Li, Y., Wang, Q., Niu, F. J., Li, K. W., Wang, Y. Y., ... & Gao, L. N. (2022). Chamomile: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Quality Control Studies. Molecules, 28(1), 133.

E

Ellman G. L. (1959). Plasma antioxidants. Archives of Biochemistry and Biophysics. 82: 70-77.

EngongaObame. (2009). Etude Phytochimique, Activités Antimicrobiennes et Antioxydantes de Quelques Plantes Aromatiques et Médicinales Africaines. Thèse de doctorat université Waga dougou Unité de Formation et de Recherche Sciences de La Vie et de La Terre (UFR-SVT), 92(1), 1–258.

Egert, S., & Rimbach, G. (2011). Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements? Advances in Nutrition, 2(1), 8-14.

El Rayess, Y., Barbar, R., Wilson, E. A., & Bouajila, J. (2014). Analytical methods for wine polyphenols analysis and for their antioxidant activity evaluation. Wine: Phenolic Composition, Classification and Health Benefits, 71-101.

Elsevier-Masson. (2014). Face viscérale. D’après Les fondamentaux de la pathologie digestive ©CDU-HGE/Editions Servier Medical Art.

Erjaee, H., Rajaian, H., & Nazifi, S. (2017). Evaluation of the Anti-inflammatory and Antioxidant Parameters of Aqueous and Ethanolic Extracts of Roman chamomile in mice. Turk J Pharm Sci.

El-HadaryAbdalla E., Mohamed FawzyRamadan. (2019). Antioxidant traits and protective impact of Moringa oleifera leaf extract against diclofenac sodium- induced liver toxicity in rats. J Food Biochem; 43:e12704.

Elshopakey, G. E., & Elazab, S. T. (2021). Cinnamon aqueous extract attenuates diclofenac sodium and oxytetracycline mediated hepato-renal toxicity and modulates oxidative stress, cell apoptosis, and inflammation in male albino rats. *Veterinary Sciences*, 8(1), 9.

El Mihyaoui, A., Esteves da Silva, J. C., Charfi, S., Candela Castillo, M. E., Lamarti, A., & Arnao, M. B. (2022). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life*, 12(4), 479.

F

Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984). [12] Assays of glutathione peroxidase. In *Methods in enzymology*. 105,114-120.

Franke, R., & Schilcher, H. (2005). *Chamomile: industrial profiles*. CRC press.

Favier, A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 390-396).

Fen, M.Y. (2021). Deciphering Chamomile Essential Oil. *Chin. Cosmet.* 12, 120–122

Faucon, M. (2017). *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale, les huiles essentielles : fondements et aide à la prescription*. Éditions Sang de la terre.

Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., ... & Shimomura, I. (2017). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114(12), 1752-1761.

Fan, X., Du, K., Li, N., Zheng, Z., Qin, Y., Liu, J., ... & Su, Y. (2018). Evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of luteolin in mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 37(4).

Fleurentin, J., & Weniger, B. (2018). *Un tour du monde des plantes qui soignent. Afrique, Amériques, Chine, Outremer, Europe*. Rennes: Éditions Ouest-France.

Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandes MS, Xu Q, Griendling KK (2018). Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circulation Research*. 122:877—902.

Fen, M.Y. (2021) Deciphering Chamomile Essential Oil. *Chin. Cosmet.*, 12, 120–122.

G

Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3(4), 162-169.

Gan, T. J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current medical research and opinion*, 26(7), 1715-1731.

Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a008862.

Garrido, J., & Borges, F. (2013). Wine and grape polyphenols—A chemical perspective. *Food research international*, 54(2), 1844-1858.

Grandin, M. (2013). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale.

Gómez-Oliván, L. M., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Valdés-Alanís, A., Islas-Flores, H., & Neri-Cruz, N. (2014). Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. *Drug and chemical toxicology*, 37(4), 391-399.

Gungormez, Ertugrul (2015). Évaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. 2015. Thèse de doctorat. Éditeur inconnu

Garrel, C., & Bigard, X. (2017). Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. *Nutrition du sportif*, 151-196.

H

Haleng, J. Pincemail, J. Defraigne, J. O. Charlie.C.Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 2007, vol. 62, no 10.

Hamza, A. A. (2007). Curcuma longa, Glycyrrhiza glabra and Moringa oleifera ameliorate diclofenac-induced hepatotoxicity in rats. *Am J Pharmacol Toxicol*, 2(2), 80-8.

Hadj Salem J. (2009). Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes de *Nitrariaretusa* synthèse de dérivés acylés de ces molécules par voie enzymatique. Thèse du doctorat. Institut National Polytechnique de Lorraine. Français : 30-39.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). Free radicals in biology and medicine. Oxford university press, USA.

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(23), 5021-5031.

Hu, Q., & Luo, Y. (2016). Polyphenol-chitosan conjugates: Synthesis, characterization, and applications. *Carbohydrate polymers*, 151, 624-639.

Hajjaj-Hassouni, N., Mawani, N., Allali, F., Rkain, H., Hassouni, K., Hmamouchi, I., & Dougados, M. (2017). Evaluation of vitamin D status in rheumatoid arthritis and its association

with disease activity across 15 countries: "The COMORA Study". *International journal of rheumatology*, .

Hamel, T., Sadou, S., Seridi, R., Boukhdir, S., & Boulemtafes, A. (2018). Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'Edough (nord-est algérien). *Ethnopharmacologia*, 59, 65-70.

Habouche, H., & Mimoune, S. (2019). Etude in vitro de l'activité antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique de *matricaria pubescens* (Doctoral dissertation, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila).

Hamdaoui, N., & Hedoud, H. (2019). Evaluation de quelques activités biologiques d'extrait préparé à partir de la plante *Plantago albicans* L d'El Oued.

I

Idier, L. (2012). Education thérapeutique chez les patients en dialyse: impact de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique en auto-dialyse sur l'adhésion thérapeutique, la qualité de vie et l'état anxio-dépressif à partir d'une approche transactionnelle (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293.

Islam T, Ganesan K, Xu B. (2019). New insight into mycochemical profiles and antioxidant potential of edible and medicinal mushrooms: A Review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. ;21(3):237—251.

Ishida M, Takekuni C, Nishi K, Sugahara T. (2019). Anti-inflammatory effect of aqueous extract from Kawachi-bankan (*Citrus maxima*) peel in vitro and in vivo. *Cytotechnology*. 71: 797–807

J

Jin-Yao S, Cui-Yu Y, Kai D, Hai-Sheng Y, Jian-Feng X. (2016). Anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid. *Pharmaceutical Biology*. 54 (10): 2282- 2287.

Jung, S. H., Lee, W., Park, S. H., Lee, K. Y., Choi, Y. J., Choi, S., Kang, D., Kim, S., Chang, T. S., Hong, S. S., & Lee, B. H. (2020). Diclofenac impairs autophagic flux via oxidative stress and lysosomal dysfunction: Implications for hepatotoxicity. *Redox Biology*, 37, 101751.

K

Kozarski, M., Klaus, A., Jakovljevic, D., Todorovic, N., Vunduk, J., Petrović, P., ... & Van Griensven, L. (2015). Antioxidants of edible mushrooms. *Molecules*, 20(10), 19489-19525.

Kumar G.S., Nayaka H., Dharmesh S.M., Salimath P.V., (2006). Free and bound phenolic antioxidants in amla (*Emblica officinalis*) and turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Food Composition and Analysis*. 19, 446–452.

Kumar, V., Abul, K. A., Nelson, F., Richard, M. (2007). Robbins Basic Pathology, 8th Edition: p20-60.

Kawsar SMA, Huq E, Nahar N, Ozeki Y (2008). Identification and quantification of phenolic acids in *Macrotyloma uniflorum* by reversed phase-HPLC. Am J Plant Physiol 3(4):165–172.

Karam-Allah S.M., Jawad H.A. & Abdullah M.J. (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS), Free radicals and reactive oxygen species (ROS): A review of literature. The Medical Journal of Basrah University ; 27(1): 46-53.

Khan Muhammad Israr, Khan Muhammad Rashid. (2013). Gastroprotective Potential of Dalbergia sissoo Roxb. Stem Bark against Diclofenac-Induced Gastric Damage in Rats. Osong Public Health Res Perspect 2013 4(5), 271e277.

Kumar, S., Pandey, A.K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. Hindawi The Scientific World Journal, (ID: 162750) , 1-16.

Kalam S., Gul M.Z., Singh R., Ankati S. (2015). Free radicals: Implications in etiology of chronic diseases and their amelioration through nutraceuticals. Pharmacologia. 6(1), 11-20.

Kaddache, A., Hassan, M., Laraba-Djebari, F., & Hammoudi-Triki, D. (2017). Switch of steady-state to an accelerated granulopoiesis in response to *Androctonus australis* hector venom. Inflammation, 40, 871-883.

Kietzmann, T. (2017). Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. Redox biology, 11, 622-630.

Kada, S. (2018). Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques (Doctoral dissertation).

Kherbache, A. (2018). Propriétés anti-inflammatoire et antioxydante des extraits d'*Anacyclus clavatus* (Doctoral dissertation).

Katarzyna E, Lazarska., Dekker, Stefan J., Vermeulen, Nico PE (2018). Effect of UGT2B7* 2 and CYP2C8* 4 polymorphisms on diclofenac metabolism. Toxicology letters, 201, 284, p. 70-78.

Kumar, V., Sharma, A., Kohli, S. K., Bali, S., Sharma, M., Kumar, R., ... & Thukral, A. K. (2019). Differential distribution of polyphenols in plants using multivariate techniques. Biotechnology Research and Innovation, 3(1), 1-21.

Katsinelos, T., Tuck, B. J., Mukadam, A. S., & McEwan, W. A. (2019). The role of antibodies and their receptors in protection against ordered protein assembly in neurodegeneration. *Frontiers in Immunology*, 10, 1139.

L

Lim, M. S., Lim, P. L., Gupta, R., & Boelsterli, U. A. (2006). Critical role of free cytosolic calcium, but not uncoupling, in mitochondrial permeability transition and cell death induced by diclofenac oxidative metabolites in immortalized human hepatocytes. *Toxicology and applied pharmacology*, 217(3), 322-331.

Lin, A. Y. C., Yu, T. H., & Lin, C. F. (2008). Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere*, 74(1), 131-141.

Li, W., Kong A-N. (2009). Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response. *Molecular Carcinogenesis*. 48(2), 91-104.

Lee, S. H., Heo, Y., & Kim, Y. C. (2010). Effect of German chamomile oil application on alleviating atopic dermatitis-like immune alterations in mice. *Journal of veterinary science*, 11(1), 35-41.

Lamy, E., Rawel, H., Schweigert, F. J., Capela e Silva, F., Ferreira, A., Costa, A. R., ... & Sales-Baptista, E. (2011). The effect of tannins on Mediterranean ruminant ingestive behavior: The role of the oral cavity. *Molecules*, 16(4), 2766-2784.

Lukas, R. V., Wainwright, D. A., Horbinski, C. M., Iwamoto, F. M., & Sonabend, A. M. (2019). Immunotherapy against gliomas: is the breakthrough near? *Drugs*, 79, 1839-1848.

M

Moridani, M. Y., Pourahmad, J., Bui, H., Siraki, A., O'Brien, P. J. (2003). Dietary flavonoid iron complexes as cytoprotective superoxide radical scavengers. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(2), 243–253.

Malešev, D., & Kuntić, V. (2007). Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *Journal of the Serbian chemical society*, 72(10), 921-939.

Matsuda, T., Marugame, T., Kamo, K. I., Katanoda, K., Ajiki, W., & Sobue, T. (2012). Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006: based on data from 15 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Japanese journal of clinical oncology*, 42(2), 139-147.

Mahjoub, S., & Masrouh-Roudsari, J. (2012). Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian journal of internal medicine*, 3(1), 386.

- Merle V, Thiéfin G, Czernichow P.** Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie ClinBiol* [Internet]. 14 avr 2008 [cité 7 sept 2014];28(3-HS). Disponible sur:<http://www.em-consulte.com/en/article/140232>.
- Moulaye Souhel. (2010).** Analyse de la prescription des anti inflammatoires non steroïdiens dans le centre de sante de reference de la commune iii du district de Bamako. Thèse de Doctorat en pharmacie. P:1-2. Université de Bamaco.
- Metushi I.G., Nakagawa T., Uetrecht J. (2012).** Direct oxidation and covalent binding of isoniazid to rodent liver and human hepatic microsomes: humans are more like mice than rats. *Chemical research in toxicology*. 25: 2567-2576.
- Metushi, I. G., Nakagawa, T., & Uetrecht, J. (2012).** Direct oxidation and covalent binding of isoniazid to rodent liver and human hepatic microsomes: humans are more like mice than rats. *Chemical research in toxicology*, 25(11), 2567-2576.
- Meziti, A., Meziti, H., Boudiaf, K., Mustapha, B., & Bouriche, H. (2012).** Polyphenolic profile and antioxidant activities of *Nigella sativa* seed extracts in vitro and in vivo. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering*, 6(4), 109-117.
- Mahmoudi, S., Khali, M., & Mahmoudi, N. (2013).** Etude de l'extraction des composés phénoliques de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynara scolymus* L.). *Nature & Technology*, (9), 35.
- Messarah, M., Amamra, W., Boumendjel, A., Barkat, L., Bouasla, I., Abdennour, C., ... & Feki, A. E. (2013).** Ameliorating effects of curcumin and vitamin E on diazinon-induced oxidative damage in rat liver and erythrocytes. *Toxicology and industrial health*, 29(1), 77-88.
- Mahi A. (2014).** Cancer de l'estomac : expérience du service de chirurgie viscérale du CHU Hassan ii défais (à propos de 121 cas). Université sidi Mohammed ben Abdellah, Thèse du doctorat en médecine.
- Merouane, A., Noui, A., Ali, K. N. B., & Saadi, A. (2014).** Activité antioxydante des composés phénoliques d'huile d'olive extraite par méthode traditionnelle. *International journal of biological and chemical sciences*, 8(4), 1865-1870.
- Mansour S (2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L, *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides* THESE DOCTORAT en biologie Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF 23-39p

Mebirouk, R., & Naimi, D. (2017). Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique) (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1.

Maity, P., Bepari, M., Pradhan, A., Baral, R., Roy, S., & Choudhury, S. M. (2018). Synthesis and characterization of biogenic metal nanoparticles and its cytotoxicity and anti-neoplasticity through the induction of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 161, 111-120.

Mecheri, A., Benabderrahmane, W., Amrani, A., Boubekri, N., Benayache, F., Benayache, S., & Zama, D. (2019). Hepatoprotective effects of Algerian *Crataegus oxyacantha* leaves. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 10(1), 70-75.

Meziti, H. (2018). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de *Malva parviflora* L (Doctoral dissertation).

Mouffouk, C., Mouffouk, S., Dekkiche, S., Hambaba, L., & Mouffouk, S. (2019). Antioxidant and Antibacterial Activities of the species *Silene inflata* Sm.: Biological activities of *S. inflata*. *PSM Biological Research*, 4(2), 74-86.

Masson, E. (2014). Face viscérale. D'après *Les fondamentaux de la pathologie digestive* ©CDU-HGE/Éditions Servier Medical Art.

Moradi, A., Abolfathi, M., Javadian, M., Heidarian, E., Roshanmehr, H., Khaledi, M., & Nouri, A. (2021). Gallic acid exerts nephroprotective, anti-oxidative stress, and anti-inflammatory effects against diclofenac-induced renal injury in male rats. *Archives of medical research*, 52(4), 380-388.

Mostafa, R. E., El-Marasy, S. A., Jaleel, G. A. A., & Bakeer, R. M. (2020). Protective effect of royal jelly against diclofenac-induced hepato-renal damage and gastrointestinal ulcerations in rats. *Heliyon*, 6(2), e03330.

Mulkiewicz, E., Wolecki, D., Świacka, K., Kumirska, J., Stepnowski, P., & Caban, M. (2021). Metabolism of non-steroidal anti-inflammatory drugs by non-target wild-living organisms. *Science of the Total Environment*, 791, 148251.

N

Nijveldt, R. J., Van Nood, E. L. S., Van Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Van Norren, K., & Van Leeuwen, P. A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American journal of clinical nutrition*, 74(4), 418-425.

Nkhili, E. Z. (2009). Polyphénols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. Avignon.

Naidoo, V., & Swan, G. E. (2009). Diclofenac toxicity in Gyps vulture is associated with decreased uric acid excretion and not renal portal vasoconstriction. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 149(3), 269-274.

Nouri, A., Heidarian, E., Amini-Khoei, H., Abbaszadeh, S., & Basati, G. (2019). Quercetin through mitigation of inflammatory response and oxidative stress exerts protective effects in rat model of diclofenac-induced liver toxicity. *J Pharmacy Pharmacog Res*, 7(3), 200-212.

O

Okuda, T., & Ito, H. (2011). Tannins of constant structure in medicinal and food plants—hydrolyzable tannins and polyphenols related to tannins. *Molecules*, 16(3), 2191-2217.

Orliaguet, G., Gall, O., & Benabess-Lambert, F. (2013). Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 17(5), 228-237.

Gómez-Oliván, L. M., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Valdés-Alanís, A., Islas-Flores, H., & Neri-Cruz, N. (2014). Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. *Drug and chemical toxicology*, 37(4), 391-399.

O'Connor, G. M., Vivian, J. P., Gostick, E., Pymm, P., Lafont, B. A., Price, D. A., ... & McVicar, D. W. (2015). Peptide-dependent recognition of HLA-B* 57: 01 by KIR3DS1. *Journal of virology*, 89(10), 5213-5221.

Olivia, N. U., Happiness, U. C., & Obinna, O. M. (2020). Protective effect of *Cnidioscolus aconitifolius* leaves against diclofenac-induced gastric mucosal damage. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(2).

Olive, D. (2020). L'immunologie : les bases pour comprendre les traitements actuels et à venir: Immunology: The basis for understanding current and future treatments. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(2), 2S31-2S35.

P

Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.

Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 7(10), 803-815.

Pourahmad, J., Mortada, Y., Eskandari, M. R., & Shahraki, J. (2011). Involvement of lysosomal labilisation and lysosomal/mitochondrial cross-talk in diclofenac induced hepatotoxicity. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 10(4), 877.

Pillonel, N., Fischer, S., & Baroffio, C. (2012). Origine du dépérissement de la camomille romaine. *Revue suisse de viticulture, arboriculture et horticulture*, 44(4), 234-243.

Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*.

Perrone, S., Luisa Tataranno, M., Santacroce, A., Negro, S., & Buonocore, G. (2014). The role of oxidative stress on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Current pediatric reviews*, 10(3), 202-207.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30, 11-26.

Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2017). Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 38(7), 592-607.

Prince, S. E. (2018). Diclofenac-induced renal toxicity in female Wistar albino rats is protected by the pre-treatment of aqueous leaves extract of *Madhuca longifolia* through suppression of inflammation, oxidative stress and cytokine formation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 45-51.

Parham, S., Kharazi, A. Z., Bakhsheshi-Rad, H. R., Nur, H., Ismail, A. F., Sharif, S., ... & Berto, F. (2020). Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. *Antioxidants*, 9(12), 1309.

Panday, S., Talreja, R., & Kavdia, M. (2020). The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Microvascular Research*, 131, 104010.

Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2021). Chronic inflammation. *StatPearls [Internet]*.

R

Rankin, J. A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Advanced Critical Care*, 15(1), 3-17.

Rainsford, K. D., & Velo, G. P. (Eds.). (2012). Side-effects of anti-inflammatory drugs: part two studies in major organ systems (Vol. 2). Springer Science & Business Media.

Rabiller, J. (2013). Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé.

Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*, 2014.

Redondo, L. M., Chacana, P. A., Dominguez, J. E., & Fernandez Miyakawa, M. E. (2014). Perspectives in the use of tannins as alternative to antimicrobial growth promoter factors in poultry. *Frontiers in Microbiology*, 5, 118.

Raghavendra, G. M., Varaprasad, K., & Jayaramudu, T. (2015). Biomaterials: design, development and biomedical applications. In *Nanotechnology applications for tissue engineering* (pp. 21-44). William Andrew Publishing.

Rathore, H., Prasad, S., & Sharma, S. (2017). Mushroom nutraceuticals for improved nutrition and better human health: A review. *PharmaNutrition*, 5(2), 35-46.

S

Schultz, A. (1984). Uric acid. *Clin. Chem*, The CV Mosby Co. St. Louis. Toronto. Princeton, 16(10), 1261-1266.

Sharma, B., Viswanath, G., Salunke, R., Roy, P. (2008). Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chemistry*, 110(3), 697–705.

Siu, W. P., Pun, P. B. L., Latchoumycandane, C., & Boelsterli, U. A. (2008). Bax-mediated mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP), distinct from the mitochondrial permeability transition, is a key mechanism in diclofenac-induced hepatocyte injury: Multiple protective roles of cyclosporin A. *Toxicology and applied pharmacology*, 227(3), 451-461.

Swarnalata S. (2008). « NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; An Overview ». *Pharma Med Press*; P.63-64.

Shan, W., Palkar, P. S., Murray, I. A., McDevitt, E. I., Kennett, M. J., Kang, B. H., ... & Peters, J. M. (2008). Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPAR β/δ) attenuates carbon tetrachloride hepatotoxicity by downregulating proinflammatory gene expression. *Toxicological sciences*, 105(2), 418-428.

Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W.(2010). *Fundamentals of inflammation*. Hardback,USA, pp;13-14.

Singh, O., Khanam, Z., Misra, N., & Srivastava, M. K. (2011). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): an overview. *Pharmacognosy reviews*, 5(9), 82.

Saffidine, K. (2018). Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus* L. et de *plantago major* L (Doctoral dissertation).

Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine*. De Boeck Supérieur.

Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*, 4, 180-183.

Šaponjac, V. T., Čanadanović-Brunet, J., Četković, G., & Djilas, S. (2016). Detection of bioactive compounds in plants and food products. Emerging and traditional technologies for safe, healthy and quality food, 81-109.

Sansbury, B. E., & Spite, M. (2016). Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. Circulation research, 119(1), 113-130.

Stanojevic, LP, Marjanovic-Balaban, ZR, Kalaba, VD, Stanojevic, JS et Cvetkovic, DJ(2016).Composition chimique, activité antioxydante et antimicrobienne de l'huile essentielle defleurs de camomille (*Matricaria chamomilla* L.). Journal des plantes à huile essentielle, 19 (8),2017-2028.

Sánchez, C. (2017). Reactive oxygen species and antioxidant properties from mushrooms. Synthetic and systems biotechnology, 2(1), 13-22.

Sies, H. (2018). On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. Current Opinion in Toxicology, 7, 122-126.

Simon, J. P., Parthasarathy, M., Nithyanandham, S., Katturaja, R., Namachivayam, A., & Prince, S. E. (2019). Protective effect of the ethanolic and methanolic leaf extracts of *Madhuca longifolia* against diclofenac-induced toxicity in female Wistar albino rats. Pharmacological Reports, 71(6), 983-993.

Sagástegui-Guarniz William Antonio, W. A., Silva-Correa, C. R., Torre, V. L., Víctor, E., Cruzado-Razco, J. L., Calderón-Peña, A. A., ... & Chávez-Flores, J. E. (2020). Hepatoprotective and Nephroprotective Activity of *Artemisia absinthium* L. on Diclofenac-induced Toxicity in Rats. Pharmacognosy Journal, 12(5).

Salman, H., Daoud, A., & Dabbagh, M. (2020). Evaluation of a Protective Effect of the Water Extract of *Thymus* Leaves Against Diclofenac Sodium-Induced Renal Toxicity in the Syrian Hamster. Evaluation, 7(2), 151-157.

T

Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., & Kakde, R. B. (2008). Flavonoids as nutraceuticals: a review. Tropical journal of Pharmaceutical research, 7(3), 1089-1099.

Tison, J. M., & de Foucault, B. (2014). Flora gallica: flore de France. Biotope.

Tamazirt, B. (2017). Mise au point et validation d'une méthode de dosage du Diclofénac sodique dans des comprimés gastro-résistants de 50 mg par HPLC, en vue d'une étude du profil de dissolution.

Tieppo Francio, V., Davani, S., Towery, C., & Brown, T. L. (2017). Oral versus topical diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 31(2), 113-120.

Tan, B. L., Norhaizan, M. E., & Liew, W. P. P. (2018). Nutrients and oxidative stress: friend or foe? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

Tariket, S., Hamzeh-Cognasse, H., Laradi, S., Arthaud, C. A., Eyraud, M. A., Bourlet, T., ... & Cognasse, F. (2019). Evidence of CD40L/CD40 pathway involvement in experimental transfusion-related acute lung injury. *Scientific reports*, 9(1), 1-12.

Tandoh, A., Danquah, C. A., Ossei, P. P. S., Benneh, C. K., Ayibor, W. G., & Woode, E. (2021). Protective effects of andrographolide against diclofenac-induced gastric damage. *Scientific African*, 13, e00944.

Tchalabi, M., Mokeddem, A., & Terkmane, N. (2021). Formulation d'une pommade anti-inflammatoire à base d'une huile végétale.

U

Uchiyama M., Mihara M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thriparbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 86: 271-278.

V

Vekemans, K., & Braet, F. (2005). Structural and functional aspects of the liver and liver sinusoidal cells in relation to colon carcinoma metastasis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(33), 5095.

Vidal-Dorsch, D. E., Colli-Dula, R. C., Bay, S. M., Greenstein, D. J., Wiborg, L., Petschauer, D., & Denslow, N. D. (2013). Gene expression of fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to two types of treated municipal wastewater effluents. *Environmental science & technology*, 47(19), 11268-11277.

Vieno, N., & Sillanpää, M. (2014). Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant—A review. *Environment international*, 69, 28-39.

W

Weill, B., & Batteux, F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.

Siu, W. P., Pun, P. B. L., Latchoumycandane, C., & Boelsterli, U. A. (2008). Bax-mediated mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP), distinct from the mitochondrial permeability transition, is a key mechanism in diclofenac-induced hepatocyte injury: Multiple protective roles of cyclosporin A. *Toxicology and applied pharmacology*, 227(3), 451-461.

Weidinger, A., & Kozlov, A. V. (2015). Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*, 5(2), 472-484.

Weitner, T., Inić, S., Jablan, J., Gabričević, M., & Domijan, A. M. (2016). Spectrophotometric determination of malondialdehyde in urine suitable for epidemiological studies. *Croatica Chemica Acta*, 89(1), 133-139.

Wang, W., Yue, R. F., Jin, Z., He, L. M., Shen, R., Du, D., & Tang, Y. Z. (2020). Efficiency comparison of apigenin-7-O-glucoside and trolox in antioxidative stress and anti-inflammatory properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(11), 1645-1656.

Y

Yano, A., Higuchi, S., Tsuneyama, K., Fukami, T., Nakajima, M., & Yokoi, T. (2012). Involvement of immune-related factors in diclofenac-induced acute liver injury in mice. *Toxicology*, 293(1-3), 107-114.

Yurt, K. K., Kaplan, S., & Kivrak, E. G. (2018). The neuroprotective effect of melatonin on the hippocampus exposed to diclofenac sodium during the prenatal period. *Journal of chemical neuroanatomy*, 87, 37-48.

Z

Žlabur, J. Š., Žutić, I., Radman, S., Pleša, M., Brnčić, M., Barba, F. J., ... & Voća, S. (2020). Effect of different green extraction methods and solvents on bioactive components of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) flowers. *Molecules*, 25(4), 810.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Kitouni Mohamed Ghoulem Eddine
Foughali Akram
Boubani Abderaouf

L'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante Camomille contre la toxicité induite par le Diclofénac chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication. Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires expliquent leur large utilisation symptomatique. Mais leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables.

Ce travail de recherche a porté sur l'investigation de l'effet protecteur de l'extrait hydro-méthanolique de la plante Camomille (100mg/kg, par gavage pendant 5 jours) contre la toxicité induite par le Diclofénac (50mg/kg, le 4^{ème} et le 5^{ème} jour par voie intra-péritonéale) chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*. Les transaminases (AST, ALT), urée, créatinine, l'acide urique, la peroxydation lipidique (MDA), le glutathion réduit (GSH) et la glutathion peroxydase (GPx) ont été estimées. Une étude histopathologique a été déterminée.

Les résultats obtenus dans la présente étude ont montré clairement des modifications significatives des indicateurs biochimiques (AST, ALT, urée, la créatinine et l'acide urique) et de stress oxydatif (malondialdéhyde (MDA), glutathion (GSH) et glutathion peroxydase (GPx)) dans le groupe traité par le Diclofénac (50mg/kg), ce dysfonctionnement a été accompagné par des altérations et des changements de l'architecture hépatique, rénale et gastrique. En revanche, le prétraitement des rats par l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille (100 mg/kg) a permis de rétablir les paramètres biochimiques et améliorer le statut antioxydant. Cela a été confirmé par l'étude histopathologique.

En conclusion, les résultats obtenus dans cette étude révèlent que l'extrait hydro-méthanolique de la Camomille peut être considéré comme une source naturelle pour prévenir la toxicité induite par le Diclofénac.

Mots clés : Diclofénac, Camomille, Hépatotoxicité, Néphrotoxicité, Gastrotoxicité, Activité antioxydante

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Animale (Université Frères Mentouri, Constantine 1)

Président du jury : BELMAHI Mohamed Habib Prof - Chef de service toxicologie-CHU de Constantine

Rapporteur : BOUBEKRI Nassima MCA- UFM Constantine

Examinatrice : HAMADOU Imène MCB- UFM Constantine