



République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie appliquée

قسم : البيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et biothérapie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Étude *Invivo* de l'effet antalgique et antiulcère gastrique de l'extrait butanolique
d'*Athamanta sp*

Présenté(e) par : DJOUABLIA Touaiba Douaa

Le : 11/06/2024

GHOUMAZI Aya

Jury d'évaluation :

Président : GHORRI Sana (MCA- UConstantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : MADI Aicha (MCA- UConstantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): HALMI Sihem (MCA- UConstantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire 2023 - 2024

REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent premièrement et avant tout à « ALLAH » tout puissant, qui nous a donné la santé, le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

*Avec notre haute considération, nous exprimons à travers cet ouvrage, nos chaleureux remerciements à notre encadreur et promotrice : **Dr. MADI aicha**, pour ses précieux conseils, ses encouragements, sa gentillesse, sa confiance, sa patience et sa disponibilité à toute heure pour mener à temps notre travail. Votre compétence, votre sérieux, et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre. Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.*

*À notre présidente de jury, **Dr. GHORRI sana**. C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession. Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grande déférence.*

*À notre examinatrice, **Dr. HALMI Sihem**. Veuillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

Nous remercions chaleureusement le personnel des laboratoires pédagogiques, particulièrement

Monsieur BAHRI A., d'Université Mentouri, Constantine 1.

Nous remercions vivement et sans exception tous nos professeurs, directeur, administrateurs du département Biologie appliquée et biologie végétale

Nos chaleurs remerciements s'adressent à nos chers parents, nos frères et sœurs et nos amis proches pour leurs encouragements, pour leurs soutiens tout au long de nos études, sans oublier tous les étudiants de la promotion, sans exception.

Nous tenons à les remercier, tout particulièrement pour toute la détermination, la persévérance et la patience que nous avons maintenues tout au long de ce semestre, durant la réalisation de ce travail et d'avoir pu surmonter tous les obstacles et difficultés que nous avons pu combattre ensemble tout en gardant le sourire et notre esprit éducatif afin d'en arriver là où nous en sommes aujourd'hui.

Enfin, le mérite de ce travail revient à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à sa réalisation et auxquelles d'ailleurs nous exprimons de tout cœur.

Merci.

TOUAIBA & AYA

Dédicace

*A celui que dieu a donné le prestige et la dignité, celui qui m'a indiqué la bonne voie,
Le plus adorable et gentil papa au monde qui m'a tout donné sans rien recevoir en
parallèle, te le dédie à mon tour ce mémoire qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes
encouragements. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités
humaines et ta persévérance.*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout
donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur; l'amour et
le respect que je porte pour toi.*

*Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie, santé et
bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*A mes chers frères : **Abdealmaoula et Louai***

*A ma chère sœur **Aya** pour leur encouragement et leur soutien*

*A mes chers amis: **Imene, Bouchra et Amina***

*A toute la famille **Djouablia et Saoudi***

*A mon binôme « **Aya** » qui m'a toujours aidé et encouragé, qui était toujours à mes côtés
et supporté dans les moments difficiles de ce projet*

A Tout les collègues de la promo de Biotechnologie et Biothérapie 2022-2024

*A tous ceux qui m'ont soutenu et aidé pour la réalisation de ce modeste travail et tous ceux
qui mes ont chers*

*Last but not least, I wanna thank me. I wanna thank me for beliving in me. I wanna thank
me for doing all this hard work. I wanna thank me for having no days off. I wanna thank
me never quitting. I wanna thank me for always being a giver and try to give more than I
receive. I wanna thank me for trying to do more right than wrong. I wanna thank me for
just being me all time.*

Touaiba

Dédicace

À mes plus grands soutiens et sources d'inspiration, je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance infinie.

À ma mère, qui a toujours été ma force, ma gentillesse et ma tendresse, merci pour ton soutien et ton amour inconditionnel. Tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin sombre et tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais.

À mon père, qui m'a appris l'importance du travail, la responsabilité et l'honnêteté, je suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Tu m'as inspirée à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. Merci pour ta confiance en moi et pour ton amour.

*À mes chères sœurs, **Nour El Houda** et **Douàa**, et à mon frère **Mohamed**, pour votre présence constante et votre amour fraternel.*

*À mes très chères amies, **Bouchra** et **Amina**, qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes partenaires de fête dans les bons moments, merci pour votre amitié sincère, votre soutien et votre amour.*

*Enfin, à mon binôme «**Touaïba**» qui est devenue une amie chère et une collaboratrice talentueuse, merci pour votre collaboration et votre amitié. Tu as été une source de motivation pour moi tout au long de ce parcours.*

AYA

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....	1
Chapitre I : Description botanique	3
1.1. Description botanique d' <i>Athamanta</i>	3
1.2. Origine du nom.....	3
1.3. Classification du genre <i>Athamanta</i>	4
1.4. Répartition géographique.....	4
1.5. Composition chimique.....	4
1.6. Utilisation Traditionnelle.....	5
1.7. Travaux antérieurs sur la plante <i>Athamanta sp</i>	6
Chapitre II : Activités biologiques.....	8
1. Toxicité.....	8
1.1. Définition.....	8
1.2. Types de toxicité.....	8
1.3. Formes de toxicité	9
1.4. Symptômes de toxicité.....	10
1.5. Types d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique	11
2. Activité antalgique.....	12
2.1. Définition.....	12
2.2. Définition de la douleur	12
2.3. Type de la douleur	12
2.4. Physiologie de la douleur	12
2.5. Traitement de la douleur.....	13
2.6. Méthodes d'évaluation de test antalgique.....	14
2.6.1. Test de Tail Flick	14
2.6.2. Test de plaque chauffante	15
2.6.3. Test de torsion	15
2.6.4. Test de Randall et Selitto.....	15
2.6.5. Test d'Amour et Smith	15

2.6.6. Test de charpentier.....	16
3. Activité gastrique.....	16
3.1. Définition.....	16
3.2. Définition de l'estomac	16
3.3. Anatomie de l'estomac	16
3.4. Histologie gastrique	17
3.5. Physiologie gastrique.....	18
3.6. Ulcère gastrique	18
3.6.1. Définition.....	18
3.6.2. Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique.....	18
3.6.3. Symptômes	19
3.6.4. Traitement de l'ulcère de l'estomac	19
a. Traitement par substances chimiques	19
b. Traitement par substances biologiques.....	20
3.6.5. Type d'études permettant d'évaluer les effets d'un agent gastro-toxique	20
Chapitre 1 : Matériel et méthodes.....	21
1.1. Matériel végétal	21
1.2. Matériel animal.....	21
2. Méthodes	22
2.1. Extraction.....	22
2.2. Étude de l'évolution de poids corporel de rats	22
2.3. Toxicité aiguë	23
2.4. Activité antalgique de l'extrait de la plante <i>Athamanta sp.</i>	23
2.4.1. Test de tail flick (test d'immersion de la queue)	25
2.4.2. Test de plaque chauffante	25
2.4.3. Test de torsion (acide acétique)	26
2.5. Activité gastro protectrice de l'extrait de la plante <i>Athamantasp.</i>	28
2.6. Détermination de l'effet gastroprotecteur d' <i>Athamanta sp</i>	29
Chapitre 2 : Résultats et discussion	30
1. Évolution du poids corporel des rats	30
2. Évaluation des résultats de la toxicité aiguë.....	31
3. Évaluation de résultats de l'activité antalgique d' <i>Athamanta sp.</i>	32
3.1. Test de tail-flick (immersion de la queue).....	32
3.2. Test de plaque chauffante	35
3.3. Test de torsion	38

4. Évaluation de l'effet gastroprotecteur d'extrait de la plante d' <i>Athamantasp</i>	41
Conclusion	45

Références bibliographiques

Résumé

الملخص Abstract

Liste des tableaux

Tableau 01	Composition chimique de certaines espèces d' <i>Athamanta sp</i>	05
Tableau 02	Travaux antérieurs sur la plante <i>Athamanta sp</i>	07
Tableau 03	Moyennes de poids corporel des rats en kg	30
Tableau 04	Moyennes de temps de réaction de test tail flick d' <i>Athamanta sp</i>	32
Tableau 05	Moyennes de temps de réaction de test de plaque chauffante d' <i>Athamanta sp</i>	35
Tableau 06	Résultats de test de torsion (acide acétique) d' <i>Athamanta sp</i>	38
Tableau 07	Réduction des ulcères induits par HCl/éthanol chez les rats	41

Listes des figures

Figure 01	<i>Athamanta cretensis</i>	04
Figure 02	<i>Athamanta sicula</i>	04
Figure 03	Les différents types d'étude d'évaluation de la toxicité	11
Figure 04	Anatomie d'estomac	17
Figure 05	L'extrait de la plante <i>Athamanta sp</i>	21
Figure 06	Rats dans leur cage	22
Figure 07	Pesée des rats	23
Figure 08	Préparation des doses	24
Figure 09	Gavage gastrique	24
Figure 10	Test de tail-flick	25
Figure 11	Test de plaque chauffante	26
Figure 12	Injection intrapéritonéale	27
Figure 13	Dissection de rat	28
Figure 14	Évolution du poids corporel des rats (Kg)	30
Figure 15	Temps de réaction de test tail-flick d' <i>Athamanta</i>	33
Figure 16	Temps de réactions de test plaque chauffante d' <i>Athamanta sp</i>	36
Figure 17	Nombre des crampes de test de torsion d' <i>Athamanta sp</i>	39
Figure 18	Crampe	39
Figure 19	Analyse macroscopique des ulcères induits par HCl/éthanol	42

Liste des abréviations

mg/kg **Milligramme par kilogramme**

ml **Millilitre**

DL50 **Dose létale 50**

C° **Degré celsius**

PC **Poids corporel**

% **Pourcentage**

Cm **Centimètre**

Mm **Millimètre**

Cm² **Centimètre carré**

Mm² **Millimètre carré**

G **Gramme**

H **Heure**

J **Jour**

T° **Température**

T+ **Témoin positif**

T- **Témoin négatif**

v/v **Volume par volume**

IP **Intra-péritonéale**

HCl **Acide Chlorhydrique**

USc **Surface du contrôle**

USt **Surface ulcérée du test**

Introduction

Introduction

Les plantes médicinales constituent un réservoir important pour la pharmacopée, elles ont été toujours utilisées comme médicaments pour soigner tous types de pathologie. Elles sont utilisées directement sous forme fraîche, sèche ou transformée, stabilisée ou extrait ou formulée avec d'autres plantes ou excipients de synthèse (**Ghenimi et al., 2015**).

La phytothérapie, qui repose sur l'utilisation de plantes médicinales, est une approche thérapeutique ancienne et largement répandue dans le monde entier. Elle exploite les propriétés médicinales des plantes pour traiter différents maux et maintenir l'équilibre de l'organisme. Ces composés peuvent agir de diverses manières sur le corps, en stimulant le système immunitaire, en régulant les fonctions métaboliques ou en exerçant des effets analgésiques... (**Bakkali F et al., 2008**).

Il est bien établi que les plantes de la famille *Apiaceae*, à laquelle appartient *Athamanta sp*, possèdent des propriétés analgésiques qui ont été démontrées dans plusieurs études. Ces effets pourraient être attribués à la présence de polyphénols, de flavonoïdes et de saponosides. Les extraits de cette plante sont traditionnellement utilisés pour traiter diverses infections et soulager la douleur.

Athamanta sp, ou Grande Athamante est une plante qui suscite un intérêt croissant en raison de ses propriétés médicinales potentielles. Cette plante fait partie intégrante de la médecine traditionnelle, utilisée depuis des siècles pour traiter divers troubles, en particulier les problèmes gastro-intestinaux. Les composés chimiques présents dans *Athamanta sp*, tels que les flavonoïdes, les huiles essentielles, les tanins et les coumarines, sont étudiés pour leur capacité thérapeutique et leur potentiel dans le domaine de la santé (**Veeraraghavan et al., 2020**). Son utilisation et ses composants chimiques intriguent les chercheurs qui cherchent à explorer ses applications médicinales et son efficacité dans le contexte moderne de la santé.

Athamanta sp est réputée pour ses propriétés gastroprotectrices, qui ont été étudiées dans plusieurs recherches. Les extraits de cette plante sont traditionnellement utilisés pour traiter diverses infections et soulager les symptômes gastro-intestinaux. (**Najjaa H et al., 2020**)

Dans ce contexte et pour objectif principal de valoriser le patrimoine végétale, cette étude Comprend une analyse biologique d'*Athamanta sp*, en examinant *in vivo* les propriétés antalgiques et gastroprotectrices de son extrait butanolique.

Cette étude a impliqué la mise en évidence de diverses activités biologiques, notamment l'effet antalgique et gastroprotecteur, ainsi que l'évaluation de la toxicité aiguë.

Notre travail est présenté selon le plan suivant :

La première partie : Partie bibliographique

- **Le premier chapitre :** Caractéristiques botaniques d'*Athamanta sp*
Dans ce chapitre, les caractéristiques botaniques et morphologiques, classification botanique, composition chimique, répartition géographique, usage traditionnel et travaux ultérieures d'*Athamanta sp* sont explorés.
- **Le deuxième chapitre :** explore la bibliographie concernant les activités biologiques étudiées d'*Athamanta sp* en se concentrant particulièrement sur l'effet antalgique et gastroprotecteur.

La deuxième partie : Partie pratique

- **Le premier chapitre** est consacré pour le matériel et les méthodes utilisées dans cette étude, commençant par l'étude et évolution de poids corporel des rats, la toxicité aiguë et l'effet antalgique et gastroprotecteur de l'extrait de la plante.
- **Le deuxième chapitre** aborde les résultats des expérimentations menées dans cette étude, suivis d'une discussion approfondie sur les principaux résultats obtenus.

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Description botanique

Chapitre I : Description botanique

1. Genre *Athamanta*

1.1. Description botanique d'*Athamanta*

Le genre *Athamanta*, issu du grec *Athamas* qui fait référence à une montagne de Crète, appartient à la famille des *Apiaceae*. Il s'agit d'un groupe de plantes florales endémiques des régions méridionales de l'Europe et du nord de l'Afrique. Les fleurs de l'*Athamanta* sont généralement blanches, composées de cinq pétales légèrement velus sur l'extérieur et à peine incisés, terminant par une pointe recourbée vers l'intérieur. Ses inflorescences, les ombelles et ombellules, sont caractérisées par une collerette de plusieurs folioles simples, fines et membraneuses. Le fruit de l'*Athamanta* est duveteux, allongé, mesurant plus du double en longueur par rapport à sa largeur, et chaque moitié du fruit présente cinq côtes arrondies et discrètes.

Les espèces d'*Athamanta* se distinguent par leur aspect grisâtre et tomenteux, typique des plantes qui poussent sur des roches verticales, en particulier sur le calcaire. Leur feuillage est doux au toucher. Ces plantes sont adaptées aux milieux rocheux et éboulis, principalement sur des substrats calcaires, et se rencontrent souvent près des crêtes montagneuses. Elles fleurissent généralement de juin à août et peuvent atteindre une hauteur de 10 à 40 cm (**Petrovic et al., 2018**)

1.2. Origine du nom

Le nom "*Athamanta*" trouve son origine dans la langue grecque. Il y a plusieurs interprétations possibles de l'étymologie de ce nom :

- **Athamas** : Certains pensent que le nom provient d'**Athamas**, une montagne de Crète, d'où on croyait à tort que la plante était originaire.
- **Meum athamanticum** : D'autres sources indiquent que le nom a été formé sur **Meum athamanticum**, le « fenouil » des Alpes, avec Athamas faisant référence à la plaine et à la montagne de Thessalie.
- **Athamas, roi de Thessalie** : Il est également possible que le nom fasse référence à Athamas, le roi de Thessalie, ou bien à une rivière d'Étolie, une autre région grecque (**Fritsch Robert, 2004**)

1.3. Classification du genre *Athamanta*

Règne : *Plantae*

Division : *Magnoliophyta*

Classe : *Magnoliopsida*

Ordre: *Apiales*

Famille: *Apiaceae*

Genre : *Athamanta*



Figure 01: *Athamanta sicula*



Figure 02 : *Athamanta cretensis*

1.4. Répartition géographique

C'est un genre endémique du centre et sud-ouest européen, présente de la Grèce et de l'Autriche, jusqu'en Allemagne, en France et dans le nord-est de l'Espagne. Elle est présente dans l'est et le sud-est de la France, présente dans les massifs montagneux des Vosges, des Alpes, du sud-est du Massif-Central (Grands Causses) et en Bourgogne (Côte-d'Or). (**Lombard, février 2002**)

1.5. Composition chimique

Les plantes du genre *Athamanta*, appartenant à la famille des *Apiaceae*, sont réputées pour leur composition chimique riche et diversifiée. Parmi les composés secondaires présents dans ces plantes, on trouve notamment : les coumarines ; les acides gras ; les terpènes ; les alcaloïdes ; les tanins ; les huiles essentielles ; les flavonoïdes et les acides phénoliques

Tableau 01 : Composition chimique de certaines espèces d'*Athamanta sp*

Espèces	Composition chimique	Exemple	Partie utilisée	Références bibliographiques
<i>Athamanta sicula L</i>	Acides gras (acide linoléique, acide palmitique), composés phénoliques (flavonoïdes et tanins)	Huile essentielle extraite par distillation à la vapeur d'eau	Feuilles fraîches	Bouratoua et al., 2018
<i>Athamanta turbith</i>	Acides gras (acide oléique, acide linoléique), composés phénoliques (acide caféique et quercétine)	Extrait d'hydrolat obtenu par hydrodistillation	Racines séchées	Tomic et al., 2009
<i>Athamanta cretensis</i>	Alcaloïdes (athamantadine), flavonoïdes (rutine et quercétine), huiles essentielles	Infusion aqueuse préparée par décoction	Fleurs séchées	Parreaux et al., 1971
<i>Athamanta densa</i>	Coumarines (bergaptène), terpènes (limonène et pinène)	Extrait éthanolique	Parties aériennes	Ferrarini et al., 1965
<i>Athamanta montana</i>	Alcaloïdes, flavonoïdes (rutine et quercétine)	Extrait éthanolique	Feuilles fraîches	Spalik et al., 2001

1.6. Utilisation Traditionnelle

Athamanta sp a été utilisée traditionnellement dans diverses cultures pour ses propriétés médicinales. Les parties de la plante, telles que les feuilles, les fleurs et les racines, ont été utilisées pour traiter une gamme de problèmes de santé, y compris les troubles digestifs, les affections cutanées et les troubles respiratoires, elles sont souvent infusées pour préparer des tisanes destinées à soulager les maux d'estomac et à améliorer la digestion. Elles sont parfois utilisées en cataplasme pour apaiser les irritations cutanées et favoriser la cicatrisation des plaies. Les racines, quant à elles, sont fréquemment employées en décoction pour traiter les affections respiratoires telles que la toux et les bronchites

Dans certaines traditions, *Athamanta sp* a été utilisée comme remède analgésique pour soulager la douleur, notamment les maux de tête, les douleurs musculaires et les douleurs articulaires.

Les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques supposées de la plante en font un choix populaire pour atténuer diverses formes de douleur. (Hmamouchi *et al.*, 2012)

1.7. Travaux antérieurs sur la plante *Athamanta sp*

Les espèces d'*Athamanta* sont de plus en plus reconnues non seulement pour leur attrait visuel, mais aussi pour leurs propriétés biologiques potentiellement bénéfiques. Cette exploration a pour objectif de présenter un aperçu des différentes activités biologiques de ces plantes, ouvrant ainsi la voie à une meilleure compréhension de leur potentiel thérapeutique et de leurs applications en médecine

Les différentes variétés d'*Athamanta sp* démontrent une diversité d'activités biologiques, comprenant des propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, antiprolifératives, antidiabétiques et antalgiques. Ces découvertes suggèrent que les extraits d'*Athamanta sp* et les huiles essentielles pourraient avoir un potentiel thérapeutique prometteur, notamment dans le traitement des infections, des troubles liés au stress oxydatif, du cancer, du diabète et des maladies neurodégénératives.

Tableau 02 : Travaux antérieurs sur la plante *Athamanta sp*

Activité Biologique	Résultats	Partie Utilisée	Référence
Analgésique	Consiste à soulager la douleur via divers mécanismes agissant sur le système nerveux central ou en périphérie pour réduire l'inflammation. Efficacité dépendante de la nature de la douleur et du type de médicament.	Parties aériennes	Belhimer et al., 2013
Anti-ulcèreuse	Vise à prévenir et traiter les ulcères gastro-intestinaux en réduisant l'acidité gastrique et en protégeant la muqueuse digestive.	Racines	Favé et al., 2002
Antioxydante	Capacité de neutraliser les radicaux libres et de protéger les cellules contre les dommages oxydatifs.	Feuilles	Muanda et al., 2010
Anti-inflammatoire	Réduction de l'inflammation et de ses symptômes, tels que douleur, gonflement et rougeur, en inhibant les enzymes et médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire comme les prostaglandines.	Racines	Belhimer et al., 2013
Antimicrobienne	Élimination ou inhibition de la croissance des micro-organismes pathogènes, incluant bactéries, virus, champignons et parasites.	Fleurs	Di Stefano et al., 2011
Antispasmodique	Capacité à réduire les spasmes musculaires, en particulier ceux des muscles lisses des organes internes comme l'intestin ou l'utérus.	Parties aériennes	Rouibi et al., 2012
Antiproliférative	Capacité à inhiber la croissance et la multiplication des cellules, en particulier des cellules tumorales et cancéreuses.	Racines	Di Stefano et al., 2011
Hypoglycémiant	Capacité à réduire le taux de glucose dans le sang.	Feuilles	Keita et al., 1998

Chapitre 2 : Activités biologiques

Chapitre II : Activités biologiques

1. Toxicité

1.1. Définition

La toxicité est la mesure de la capacité d'une substance à provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé sur toute forme de vie, telles qu'un être humain, une bactérie ou une plante ou une sous-structure de cet organisme telle que le foie , cœur, système nerveux... , la toxicité peut entraîner des effets indésirables pour la santé notamment des irritations et dommages cutanéés , problèmes respiratoires, troubles neurologiques, dommages aux organes internes , cancer ou la mort (**Badary et al., 2003**)

1.2. Types de toxicité

Toxicité aiguë

Elle se manifeste rapidement, voire immédiatement, après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées. C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique ou des substances actives contenues dans le médicament. Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec des déterminations de la létalité et de la DL50. La DL50 est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée (**Oliver., 1986**)

Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë concerne les effets nocifs dus à la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés (**OCDE., 2008**).

Toxicité chronique

La toxicité chronique (long terme) désigne les effets néfastes qui se manifestent après une exposition répétée, sur la longue durée, à une faible concentration de substance. Par exemple,

l'exposition continue à des produits chimiques dans l'environnement ou l'utilisation à long terme de médicaments peut entraîner une toxicité chronique (**Klaassen *et al.*, 2013**)

Toxicité systémique

Cela fait référence à des effets toxiques dus à l'absorption et à la distribution d'une substance qui affecte l'ensemble de l'organisme au lieu d'une région spécifique, à savoir une région à distance de son point d'entrée. La plupart des produits chimiques à l'origine d'une toxicité systémique n'entraînent pas un degré similaire de toxicité sur tous les organes mais sont généralement la cause d'une toxicité majeure sur un ou deux organes. On les appelle les organes cibles de toxicité pour ce produit chimique. (**Malinovsky *et al.*, 2008**)

Toxicité organique spécifique

La toxicité organique spécifique fait référence à l'effet nocif qu'une substance peut avoir sur un organe ou un système d'organes spécifique dans le corps. Par exemple, certains composés peuvent être hépatotoxiques (toxiques pour le foie), néphrotoxiques (toxiques pour les reins), ou neurotoxiques (toxiques pour le système nerveux). La gravité de la toxicité dépend souvent de la dose et de la durée d'exposition à la substance toxique (**Orbach *et al.*, 2003**)

Toxicité génotoxique

Appelée également toxicité génétique représente la capacité de certains agents physiques, chimiques ou biologiques à provoquer l'apparition de dommages à l'ADN qui peuvent conduire à des mutations génétiques si ces lésions ne sont pas réparées. Ces agents sont qualifiés de mutagènes (**Ostling *et al.*, 1984**)

1.3. Formes de toxicité

Toxicité hépatique

L'hépatotoxicité causée par l'exposition à un médicament ou à un autre agent infectieux est une blessure ou des dommages au foie qui peuvent être associés à une déficience de la fonction hépatique (**Zimmerman *et al.*, 1999**)

Toxicité rénale

Se définit comme une détérioration rapide de la fonction rénale due à l'effet toxique des médicaments et des produits chimiques qui peut entraîner des altérations de la fonction rénale, des dommages aux tubules rénaux, une néphrotoxicité (**Gueguen *et al.*, 2012**)

Toxicité cutanée

La toxicité cutanée se réfère à la capacité d'une substance à causer des dommages ou des irritations à la peau lorsqu'elle y entre en contact. Cela peut se manifester par des rougeurs, des démangeaisons, des brûlures ou d'autres réactions cutanées indésirables (**Ladmia et al., 2021**)

Toxicité cardio-vasculaire

La cardiotoxicité un terme utilisé pour définir les substances chimiques qui sont toxiques pour le cœur, provoquant des altérations musculaires ou un dysfonctionnement de l'électrophysiologie cardiaque (**Cardinale et al., 2010**)

Toxicité neurologique

La neurotoxicité peut se définir par la capacité que possède une substance à induire des effets néfastes dans le système nerveux central ou périphérique, la neurotoxicité périphérique de niveau élevé peut se manifester par des paresthésies sévères, des paralysies motrices, des douleurs neurologiques intolérables (**Johnson et al., 1994**)

1.4. Symptômes de toxicité

Selon **Chey & Leontiadis en 2017**, la toxicité peut se manifester par plusieurs symptômes citant :

Douleurs abdominales : Les douleurs abdominales peuvent être légères à intenses et se localiser dans la région de l'estomac.

Nausées et vomissements : Ces symptômes sont fréquents lors d'une toxicité gastrique et peuvent être associés à une sensation de malaise.

Hémorragie gastro-intestinale : Dans certains cas graves de toxicité gastrique une hémorragie peut se produire, entraînant des selles noires et goudroneuses (méléna) ou des vomissements de sang (hématémèse).

Diarrhée : Une diarrhée peut se produire en réponse à une irritation ou à une inflammation de la muqueuse gastrique.

Sensation de brûlure ou d'inconfort à l'estomac : Une sensation de brûlure, de pesanteur ou d'inconfort dans la région de l'estomac peut être ressentie.

Perte d'appétit : Une toxicité gastrique peut entraîner une diminution d'appétit ou un dégoût pour la nourriture

1.5. Types d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique

Comment évaluer un effet toxique ?

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études qualitatives (non mesurables) ou quantitatives (mesurables) adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets d'un toxique. On peut les classer dans quatre catégories :

Les études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus ou les études de cas.

Les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux (ex. : lapin, rat et souris).

Les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules.

Les études théoriques par modélisation (ex. : structure-activité). (National Research, 2007)

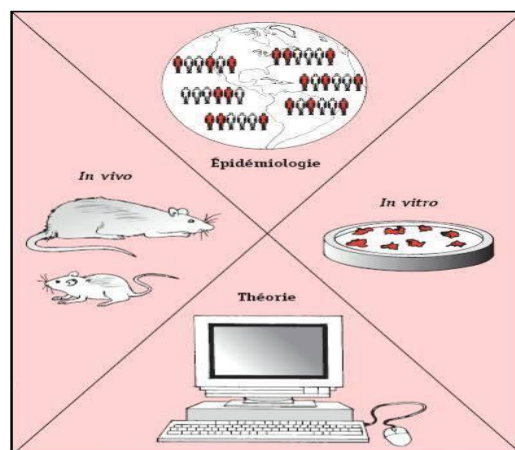


Figure 03 : Différents types d'études d'évaluation de la toxicité

2. Activité antalgique

2.1. Définition

L'activité antalgique d'une plante médicinale fait référence à sa capacité à soulager la douleur lorsqu'elle est utilisée à des fins thérapeutiques. Les plantes médicinales possèdent souvent des composés actifs qui peuvent agir de différentes manières pour réduire la sensation de douleur dans le corps. Ces propriétés antalgiques sont exploitées dans diverses traditions médicales à travers le monde pour traiter une gamme de troubles douloureux, des maux de tête, ou des douleurs articulaires. (Newfel *et al.*, 2021).

2.2. Définition de la douleur

La douleur peut être définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion. Il s'agit d'une expérience subjective qui peut varier en intensité et en caractère, allant d'une sensation de picotement ou d'inconfort à une douleur vive et lancinante (Erwan, 2019).

2.3. Type de la douleur

Les types de douleur peuvent être classés de différentes manières en fonction de divers facteurs, notamment leur cause, leur durée et leur localisation. Voici quelques types courants de douleur :

Douleur Aiguë : La douleur aiguë est généralement de courte durée et est souvent liée à une blessure, un processus pathologique aigu. (Pickering, 2023). La douleur aiguë survient soudainement en réponse à une lésion tissulaire ou une maladie. Elle est généralement de courte durée et disparaît une fois que la cause sous-jacente est traitée ou guérie.

Douleur chronique : La douleur chronique est définie comme une douleur persistante qui dure au-delà de la période de guérison normale, généralement plus de 3 mois. Elle peut être continue ou récurrente, et peut avoir des causes diverses telles que des lésions nerveuses, des maladies chroniques, des troubles musculo-squelettiques, etc. La douleur chronique peut être invalidante et avoir un impact important sur la qualité de vie (Pickering, 2023).

2.4. Physiologie de la douleur

La physiologie de la douleur est un domaine complexe qui implique de nombreux mécanismes et structures dans le corps.

Détection de la douleur

La douleur commence par la détection de stimuli nocifs par des récepteurs spécialisés appelés nocicepteurs. Ces nocicepteurs sont présents dans tout le corps et peuvent être activés par des stimuli tels que la chaleur, le froid, la pression intense ou les produits chimiques irritants. Les nocicepteurs transmettent ensuite les signaux de douleur au système nerveux central. **(Julius & Basbaum, 2001).**

Transmission de la Douleur :

Une fois activés, les nocicepteurs envoient des signaux électriques le long des fibres nerveuses jusqu'à la moelle épinière. Les signaux douloureux sont transmis le long des voies ascendantes jusqu'au cerveau via les neurones spinothalamiques et le faisceau du le ménisque médian. **(Melzack *et al.*, 1965).**

Modulation de la douleur :

La douleur peut être modulée à différents niveaux du système nerveux central. Des mécanismes inhibiteurs peuvent être activés pour réduire la perception de la douleur, tandis que des mécanismes facilitateurs peuvent amplifier la douleur. Ces processus de modulation de la douleur sont influencés par des facteurs psychologiques, émotionnels et contextuels **(Fields, 2005).**

Perception de la Douleur :

Une fois les signaux douloureux parvenus au cerveau, ils sont interprétés et perçus comme une sensation de douleur. Le traitement de ces informations se produit dans différentes régions cérébrales, notamment le cortex cérébral, l'amygdale et le thalamus, où elles sont intégrées pour donner un sens à la douleur et déclencher des réponses comportementales et émotionnelles. **(Melzack *et al.*, 1965).**

2.5. Traitement de la douleur

Selon l'OMS, le traitement de la douleur est classé en trois paliers en fonction de l'intensité de la douleur. Voici les classes de traitement de la douleur selon l'OMS, avec des exemples d'antalgiques associés à chaque classe **(Victorri-Vigneau *et al.*, 2012).**

Analgsiques non opioïdes : Ce sont des médicaments tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène et l'aspirine. Ils sont souvent

utilisés pour traiter la douleur légère à modérée. Exercent des effets analgésiques aux niveaux périphérique et central, affectant divers systèmes, notamment la synthèse des prostaglandines et les voies sérotoninergique (**Bannwarth , 2004**)

Analgésiques opioïdes faibles : Ce sont des opioïdes tels que la codéine et le tramadol. Ils sont généralement utilisés pour traiter la douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non opioïdes ne sont pas suffisamment efficaces. (**Daccache , 2018**)

Analgésiques opioïdes forts : Ce sont des opioïdes puissants tels que la morphine, l'oxycodone et la fentanyl. L'activation exclusive des récepteurs opioïdes périphériques, comme démontré avec le morphine-6-bêta-glucuronide (M6G), peut entraîner une réduction significative de la douleur sans effets sur le système nerveux central. Ils sont utilisés pour traiter la douleur sévère qui ne peut être contrôlée par d'autres moyens et sont généralement réservés aux cas de douleur intense, comme celle associée au cancer ou aux soins palliatifs. Les récepteurs opioïdes périphériques deviennent plus actifs au cours de l'inflammation, ce qui conduit à des stratégies thérapeutiques potentielles axées sur les agonistes opioïdes périphériques pour éviter les effets secondaires centraux (**Sawynok et al., 2001**).

2.6. Méthodes d'évaluation de test antalgique

L'activité antalgique peut être mesurée de différentes manières, notamment en utilisant des échelles de douleur, des questionnaires d'évaluation de la douleur ou des tests physiologiques. Parmi les méthodes couramment utilisées pour évaluer l'activité antalgique, les tests de la queue du rat ("tail flick test"), les tests de la plaque chauffante ("hot plate test") et le test de torsion ("writhing test"), test de Randall et selitto, test d'Amour et Smith, test de charpentier (**Madi, 2018**).

2.6.1. Test de Tail Flick

Le test de Tail Flick (ou test de réflexe de retrait de la queue) est une méthode couramment utilisée pour évaluer la sensibilité à la douleur chez les animaux de laboratoire, notamment les rats et les souris. Le test consiste à exposer la queue de l'animal à une source de chaleur constante et à enregistrer le temps nécessaire pour qu'il rétracte sa queue ce qui est considéré comme une réponse de retrait à une sensation de douleur thermique, douleur, qu'une latence plus longue suggère une réduction de la sensibilité (**Dixon,1980**).

2.6.2. Test de plaque chauffante

Le test antalgique par plaque chauffante, également connu sous le nom de test de latence de léchage de la patte chaude est une méthode couramment utilisée pour évaluer la sensibilité à la douleur chez les animaux de laboratoire. Dans ce test, la patte de l'animal est exposée à une plaque chauffante maintenue à une température constante, et la latence entre le début de l'exposition et le premier léchage de la patte est mesurée comme une mesure de la sensation de douleur (**Abbott *et al.*, 1997**)

2.6.3. Test de torsion

Le test de torsion est une méthode expérimentale utilisée pour mesurer l'effet analgésique des substances chez les rongeurs. Il implique l'injection d'un agent chimique irritant dans la cavité abdominale des animaux, provoquant des contractions abdominales et des étirements caractéristiques (contorsions). La réduction du nombre de ces contorsions après administration d'un composé à tester est utilisée comme indicateur de son potentiel analgésique. (**Koster *et al.*, 1959**)

Ce test est souvent utilisé dans la recherche préclinique pour évaluer l'efficacité des médicaments analgésiques et des interventions visant à soulager la douleur. Il peut être utilisé pour évaluer la sensibilité à la douleur aiguë et chronique, ainsi que pour étudier les mécanismes neurobiologiques de la douleur chez les rongeurs.

2.6.4. Test de Randall et Selitto

Le test de Randall et Selitto, également connu sous le nom de test de pression mécanique, évalue la sensibilité à la douleur en appliquant une pression mécanique progressive sur une zone spécifique du corps de l'animal. Le test est généralement réalisé sur la patte postérieure des rats ou des souris (**Randall & Selitto, 1957**).

Ce test permet d'évaluer l'effet antalgique d'une substance en mesurant l'augmentation de la force nécessaire pour provoquer une réponse de retrait de réflexe après l'administration de la substance. Une augmentation de la force nécessaire indique un effet antalgique potentiel.

2.6.5. Test d'Amour et Smith

Implique un rayon lumineux calorifique sur la queue de la souris, pendant 6 secondes la souris bougera sa queue. Si l'analgésique est absent s'il n'y a pas de réponse au bout de 12 secondes (**Madi & Belkhiri, 2018**).

2.6.6. Test de charpentier

Stimulée la base de la queue d'un rat électriquement, l'animal réagit par fuit avec cris. Le seuil d'intensité de courant électrique déterminant le cri et sa variation après analgésie sont évalués (Madi & Belkhiri, 2018)

3. Activité gastrique

3.1. Définition

L'activité gastrique désigne les processus biochimiques et physiologiques qui se produisent dans l'estomac pour décomposer les aliments et faciliter leur digestion. Cela inclut la sécrétion de sucs gastriques contenant de l'acide chlorhydrique et des enzymes digestives telles que la pepsine, ainsi que la motilité gastrique qui mélange les aliments avec les sucs gastriques pour former le chyme (Benabdelkader *et al.*, 2017).

3.2. Définition de l'estomac

L'estomac est une partie du tube digestif qui fait suite à l'œsophage et précède le duodénum (la première partie de l'intestin grêle). Il est responsable du stockage temporaire des aliments ingérés et de leur fragmentation mécanique et chimique. L'estomac sécrète des sucs gastriques contenant de l'acide chlorhydrique, des enzymes digestives telles que la pepsine, et des hormones comme la gastrine (Standring *et al.*, 2005).

3.3. Anatomie de l'estomac

L'estomac est divisé en plusieurs parties, dont les principales sont : (Moore *et al.*, 2014).

Cardia : Cette partie de l'estomac se situe immédiatement après l'œsophage et est caractérisée par la présence du sphincter cardiaque, également appelé sphincter gastro-œsophagien inférieur. Ce sphincter contrôle le passage des aliments de l'œsophage vers l'estomac et empêche le reflux gastro-œsophagien.

Fundus : Le fundus est la partie supérieure et arrondie de l'estomac, située au-dessus de la ligne cardiaque. Il est souvent utilisé pour stocker les aliments ingérés avant qu'ils ne soient progressivement acheminés vers d'autres parties de l'estomac pour la digestion.

Corps : Le corps de l'estomac constitue la partie principale et la plus étendue de l'organe. Il s'étend entre le fundus et l'antra pylorique. Cette région est impliquée dans le broyage et la

digestion des aliments grâce à la sécrétion de sucs gastriques, d'enzymes digestives et de mucus protecteur.

Antre pylorique : L'antre pylorique est la partie distale de l'estomac, située près du pylore. Le pylore est une structure musculaire qui agit comme une valve, régulant le passage du chyme gastrique de l'estomac vers le duodénum, la première partie de l'intestin grêle.

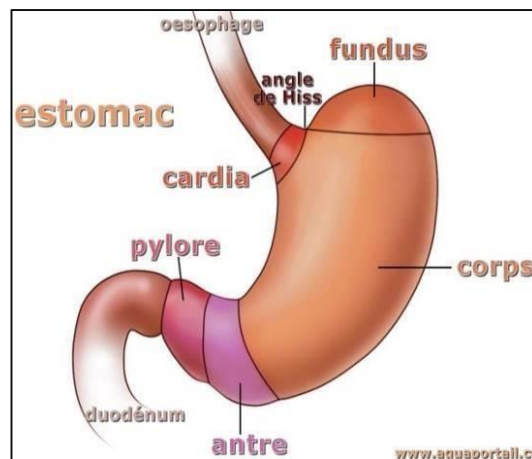


Figure 04 : Anatomie d'estomac

3.4. Histologie gastrique

L'histologie gastrique étudie la structure microscopique des tissus qui composent l'estomac. Les principales couches histologiques de l'estomac comprennent (**Young et al., 2013**) :

Muqueuse gastrique : La muqueuse gastrique est la couche interne de l'estomac et est composée de plusieurs types de cellules, notamment les cellules épithéliales, les cellules pariétales et les cellules principales.

Sous-muqueuse : La sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif qui se trouve sous la muqueuse gastrique et contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes gastriques.

Musculeuse : La musculature est la couche musculaire de l'estomac, qui est responsable des contractions permettant le mélange et le brassage des aliments. Elle est composée de deux couches de muscles : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe.

Séroser : La séroser est la couche externe de l'estomac et est constituée de tissu conjonctif recouvert d'un épithélium séreux.

3.5. Physiologie gastrique

La physiologie gastrique se concentre sur les processus et les fonctions de l'estomac liés à la digestion des aliments. Certains aspects importants de la physiologie gastrique incluent (Johnson & Gerwin, 2007).

Sécrétion gastrique : L'estomac sécrète des sucs gastriques contenant de l'acide chlorhydrique, des enzymes digestives telles que la pepsine, et des hormones comme la gastrine.

Motilité gastrique : La motilité gastrique est le mouvement des muscles de l'estomac qui permet le brassage et le mélange des aliments, ainsi que leur vidange contrôlée dans le duodénum.

Régulation hormonale et nerveuse : La sécrétion et la motilité gastriques sont régulées par des mécanismes hormonaux et nerveux complexes, impliquant des hormones gastro-intestinales telles que la gastrine, la sécrétine et la motiline, ainsi que le système nerveux autonome.

3.6. Ulcère gastrique

3.6.1. Définition

Ulcère de l'estomac (également appelé ulcère gastrique UG), est une plaie ouverte, caractérisée par une perte macroscopique de substance d'un épithélium cutané ou d'une muqueuse atteignant en profondeur de la musculature d'une part, et d'autre part par une réaction inflammatoire profonde et qui a pour particularité de ne pas avoir tendance à cicatrifier spontanément. Il est à différencier des érosions et abrasions (muqueuse) et ulcérations (sous-muqueuse) qui sont plus superficielles et n'atteignent donc pas la musculature et ne laissent pas de cicatrice en guérissant. Il s'agit d'une affection chronique qui évolue par poussées, symptomatiques ou non, elle est aussi récidivante (Gibson *et al.*, 2014).

3.6.2. Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique

L'intégrité de la muqueuse gastrique est maintenue par un processus dynamique de la prolifération et la mort cellulaire, parmi les différents facteurs impliqués dans les lésions de la muqueuse gastrique, les dommages oxydatifs et l'apoptose provoquée par divers ulcérogènes

La muqueuse gastrique est continuellement exposée à des facteurs d'agression

Acide chlorhydrique (HCL) : Cet agent est considéré comme un facteur agressif important dans l'estomac et est connu pour son induction de dommages gastriques lorsqu'il est introduit

de manière exogène en quantité excessive dans l'estomac normal. Le HCl endogène dénature les protéines dans la membrane plasmique et catalyse les groupements polysaccharidiques des protéoglycanes dans la couche de la muqueuse protectrice recouvrant la surface luminale de l'estomac induisant la fragilité de la muqueuse. Le HCl exogène quant à lui provoque de graves dommages nécrotiques par action nécrosante directe sur la muqueuse

Pepsinogènes : c'est un précurseur enzymatique inactif transformé par l'acidité gastrique en une enzyme protéolytique active, la pepsine, cette dernière ne permet cependant pas une décomposition complète des protéines alimentaires mais laisse simplement subsister des morceaux grossiers

Alcool : L'alcool est un puissant agent ulcérologique, sa consommation excessive provoque des lésions hémorragiques aiguës, l'exfoliation de l'épithélium, infiltration de cellules inflammatoires et des érosions gastriques. En outre, l'éthanol provoque des ulcères gastriques par abaissement des facteurs de protection de la muqueuse gastrique

Stress : qui entraîne une vagotonie conduisant à la diminution du flux sanguin de la muqueuse gastrique, et à l'augmentation de la sécrétion de pepsinogène et d'acide (**Malfertheiner et al., 2016**)

3.6.3. Symptômes

Les symptômes courants d'un ulcère gastrique comprennent des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une perte de poids non intentionnelle et des selles noires ou sanglantes (**Chey & Leontiadis, 2017**).

3.6.4. Traitement de l'ulcère de l'estomac

a. Traitement par substances chimiques

Agents cryoprotecteurs : Le misoprostol est un médicament qui agit en protégeant la muqueuse gastrique et en favorisant la production de mucus protecteur.

Antisécrétoires : La cimétidine, la famotidine et la ranitidine sont des antagonistes des récepteurs H₂ qui réduisent la sécrétion d'acide gastrique.

Antiacides : Les antiacides, tels que l'hydroxyde d'aluminium et le carbonate de magnésium, neutralisent l'acide gastrique et soulagent temporairement les symptômes.

b. Traitement par substances biologiques

La phytothérapie, qui utilise des plantes médicinales à des fins thérapeutiques, peut être utilisée comme approche complémentaire dans le traitement de l'ulcère gastrique. Cependant, il est important de noter que l'utilisation de la phytothérapie en tant que substitut complet du traitement chimique conventionnel pour l'ulcère gastrique n'est généralement pas recommandée. La prise de décision concernant le traitement devrait être basée sur l'évaluation d'un professionnel de la santé qui peut tenir compte de la gravité de l'ulcère et des antécédents médicaux.

3.6.5. Type d'études permettant d'évaluer les effets d'un agent gastro-toxique

Il existe plusieurs types d'études utilisés pour évaluer l'activité gastrique

Études *in vitro*: Utilisent des modèles cellulaires ou des tissus isolés pour étudier les effets d'une substance ou d'un médicament sur l'activité gastrique (**Tannock, 2001**).

Études *in vivo*: Utilisent des animaux de laboratoire pour évaluer l'activité gastrique dans des conditions physiologiques (**Pang et al., 2020**).

Études cliniques : Effectuées sur des sujets humains pour évaluer l'activité gastrique et ses variations dans différents états de santé ou en réponse à des traitements (**Hayes & Kruger, 2014**).

Études pharmacologiques : Évaluent les effets de médicaments ou de composés spécifiques sur l'activité gastrique (**Katzung et al., 1991**).

Partie Pratique

Chapitre 1 : Matériel et méthodes

Chapitre 1 : Matériel et méthodes

Ce travail a été réalisé au niveau de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université des frères Mentouri, Constantine 1, Algérie.

1. Matériel

1.1. Matériel végétal

Cette étude a été réalisée sur la partie aérienne d'une plante de la famille des *Apiaceae* appelée *Athamanta sp*, récoltée à la région de Constantine.



Figure 05 : Extrait de la plante *Athamanta sp*

1.2. Matériel animal

Le matériel animal utilisé dans l'évaluation de la toxicité aiguë et l'étude des activités antalgiques et gastro protectrices de la plante médicinale *Athamanta sp* comprenait des rats blancs femelles adultes de souche *albinos Wistar* d'une masse corporelle comprise entre 180 et 220g. Ces rats ont été classés en fonction de leur poids. Puis placés dans des cages fermées à l'intérieur du laboratoire avec libre accès à l'eau et à la nourriture et acclimatés aux conditions d'élevage de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université des frères Mentouri Constantine 1. La température de l'animalerie est comprise entre 20 et 25°C avec un taux d'humidité de 55% et une photopériode de 12/24 heures, les animaux sont alimentés par des granules ONAB.



Figure 06 : Rats dans leur cage

2. Méthodes

2.1. Extraction

Une quantité de 1,5 kg de parties aériennes d'*Athamanta sp* a été pulvérisée et séchée à l'air, puis macérée quatre fois avec une solution d'éthanol à 70 %. Ensuite, ce mélange a été traité par ultrason pendant 2 heures à température ambiante (30 °C). La solution obtenue a été filtrée à l'aide d'un entonnoir et de papier filtre pour obtenir le filtrat. Après filtration, la solution aqueuse a été successivement extraite trois fois avec du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle et du n-butanol. Les extraits récupérés ont ensuite été évaporés à l'aide d'un évaporateur rotatif à une température de 45 °C. La solution obtenue a subi des séparations liquide-liquide dans une ampoule à décanter pour éliminer la chlorophylle et les différentes graisses. À la fin, l'extrait butanolique a été récupéré sous forme d'une pâte, puis placé dans une boîte de Pétri pour séchage à 40 °C. Ensuite, ces boîtes ont été conservées dans un réfrigérateur (**Khalfallah et al., 2013**)

2.2. Étude de l'évolution de poids corporel de rats

L'objectif principal de cette évaluation du poids des rats est de s'assurer que les rats s'adaptent correctement à leur environnement et que leur croissance se situe dans les normes attendues de leur espèce et leur âge. Cette étude a été effectuée dans une période de 12 jours selon les étapes suivantes :

Chaque rat a été pesé précisément à la même heure de jour en utilisant une balance précise, les poids de départ ont été enregistrés.

La pesée suivante est prévue après chaque 3 jours, durant cet intervalle, les rats resteront dans leur cadre habituel, avec une nourriture bien équilibrée et d'une quantité suffisante d'eau. L'étude s'est déroulée de façon continue, avec des pesées régulières jusqu'à jour 12.



Figure 07 : Pesée des rats

2.3. Toxicité aiguë

Dans cette étude de toxicité aiguë, Trois groupes (Lots) ont été établis avec des doses spécifiques de l'extrait de la plante *Athamanta sp.* Les groupes ont administré l'extrait par voie orale et à l'aide d'une sonde d'alimentation (gavage gastrique) (Zeghad *et al.*, 2020) , selon les doses suivantes :

Le premier lot a reçu une dose de **250 mg/kg.**

Le deuxième lot a reçu une dose de **750 mg/kg.**

Le troisième lot a reçu une dose de **1500 mg/kg.**

Le quatrième lot a reçu uniquement de l'eau distillée.

Après l'administration de l'extrait, les rats ont été surveillés chaque une heure, jusqu'à 8h, 24 h et 48h.

2.4. Activité antalgique de l'extrait de la plante *Athamanta sp*

Pour étudier les effets antalgiques de l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp*, plusieurs tests ont été menés sur des groupes expérimentaux distincts. Trois types de tests ont été utilisés : le test de réaction à la queue (tail-flick), le test de plaque chauffante et le test d'acide acétique (test de torsion).

Les 6 lots ont été soumis à des traitements variés : les doses d'extrait administrées étaient de **150 mg/kg** pour le lot 1, **300 mg/kg** pour le lot 2, **500 mg/kg** pour le lot 3, **750 mg/kg** pour le lot 4, le lot 5 est un témoin négatif qui a reçu uniquement de l'eau distillée, tandis que le lot 6 témoin positif, a été traité avec **100 mg/kg** de paracétamol. Suite à la période de traitement, nous avons procédé à l'évaluation des propriétés antalgiques des différentes doses sur chaque groupe de rats.

Chaque lot de rats a été traité de manière suivante :

Lot 1 : chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **150 mg/kg** de poids corporel (une faible dose).

Lot 2 : chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **300 mg/kg** de poids corporel.

Lot 3 : chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **500 mg/kg** de poids corporel.

Lot 4 : chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **750 mg/kg** de poids corporel (une forte dose).

Lot 5 : (témoin négatif) : chaque rat a reçu une administration orale de 1 ml de l'eau distillée.

Lot 6 : (témoin positif) : chaque rat a reçu 1 ml de paracétamol dilué dans l'eau distillée avec une dose de **100 mg/kg** de poids corporel.

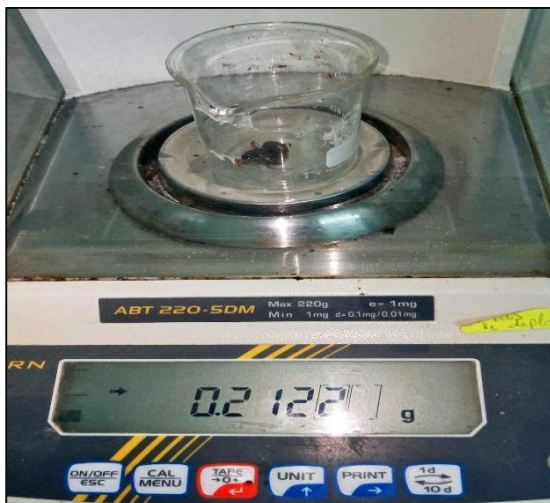


Figure 08 : Préparation des doses



Figure 09 : Gavage gastrique

2.4.1. Test de tail flick (test d'immersion de la queue)

Ce test est basé sur la mesure de réflexe de retrait de la queue d'un rat qui est soumise à un flux thermique constant et calibré et pour évaluer les propriétés analgésiques et antalgiques de la plante *Athamanta sp.*

Après **0.5 h, 1h, 2h** et **3h** du gavage gastrique de l'extrait butanolique de la plante la queue de chaque rat est laissée immerger dans l'eau chaude (bain marie) sous une température de **55°C**, la durée prise par le rat pour retirer sa queue en réponse à la sensation de chaleur après son exposition a été chronométrée. (Abbott *et al.*, 1997)

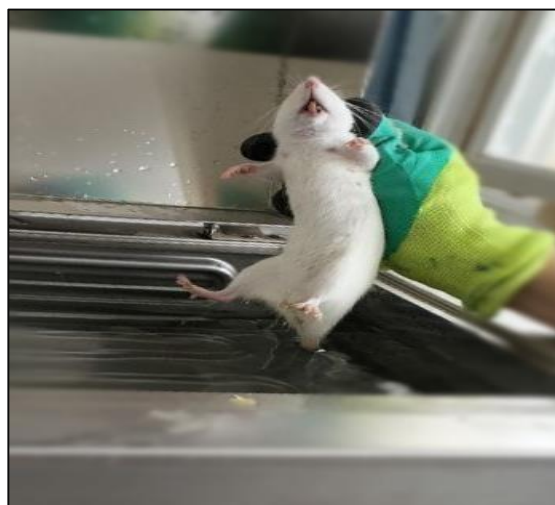


Figure 10 : Test de tail flick

2.4.2. Test de plaque chauffante

Le but principal de ce test est basé de mesurer la sensibilité de l'animal (rats ou souris) à la douleur résultant de l'exposition à la chaleur (la plaque chauffante).

Après **0.5 h, 1h, 2h** et **3h** de traitement par l'administration orale (gavage gastrique) de l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* le rat a été exposé à la chaleur sous une température de **55°C** et testée en le plaçant sur la surface de la plaque chauffante et on démarrant le chronomètre où il réagit (léchage de pattes) (Benyamina *et al.*, 2018)



Figure 11 : Test de plaque chauffante

2.4.3. Test de torsion (acide acétique)

La méthode utilisée est décrite par (Koster *et al.*, 1959), cette étude a pour but d'évaluer l'activité antalgique de l'extrait brut obtenus à partir de la plante *Athamanta sp.*

Après 30 min de l'administration orale (gavage gastrique) de l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp.* Une injection intrapéritonéale (IP) de l'acide acétique (1%) d'un volume égal à 0.5 ml. Cette injection induit une sensation de douleur qui se manifeste chez les rats par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorsoabdominale, appelés crampes abdominales. L'effet analgésique est apprécié par le dénombrement de ces crampes pendant 20 min après l'injection.

Chaque lot a été traité de manière suivante :

Lot 1 : Chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **150 mg/kg** de poids corporel.

Lot 2 : Chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **300 mg/kg** de poids corporel.

Lot 3 : Chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **500 mg/kg** de poids corporel.

Lot 4 : Chaque rat a reçu 1 ml de l'extrait de la plante *Athamanta sp* par une administration orale (gavage gastrique) avec une dose de **750 mg/kg** de poids corporel.

Lot 5 : (Témoin négatif) : Chaque rat a reçu une administration orale de 1 ml de l'eau distillée.

Lot 6 : (Témoin positif) : Chaque rat a reçu un traitement de paracétamol dilué dans l'eau distillée avec une dose de **100 mg/kg** de poids corporel, 1ml est la quantité administré pour chaque rat de lot.

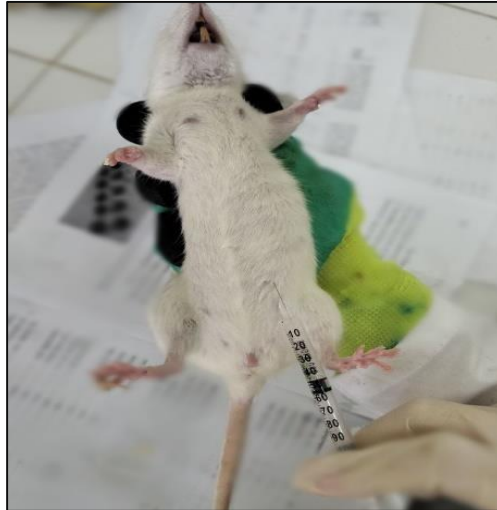


Figure 12 : Injection intrapéritonéale

2.5. Activité gastro protectrice de l'extrait de la plante *Athamanta sp*

Cette activité repose sur l'induction des ulcères gastriques chez des rats blancs femelles adultes de souche albinos *Wistar*, pour ce faire une solution d'agent ulcérogène qui composée d'acide chlorhydrique (HCl) et d'éthanol à un ratio de 20/80 (v/v) a été administré oralement par gavage gastrique les rats ont été préalablement jeûnés pendant deux jours avant le lancement de l'expérience, tout en ayant accès à l'eau potable jusqu'à deux heures avant le gavage pour garantir un estomac vide. Les lots ont été soumis aux protocoles expérimentaux suivants :

Quatres lots ont été traités avec des doses variées de l'extrait d'*Athamanta sp* respectivement de **300 mg/kg, 700 mg/kg, 1000 mg/kg** et **1500 mg/kg**

Un lot a été traité avec le médicament Lomac d'une dose de **100 mg/kg** dilué dans l'eau distillée.

Un témoin positif a été exposé à l'agent ulcérogène qui est responsable à l'induction des ulcères.

Un témoin négatif qui a reçu uniquement de l'eau distillée.

Après une période de 1h 30min, tous les rats ont été anesthésiés à l'aide de chloroforme et ensuite disséqués, les estomacs ont été prélevés puis ouverts le long de la grande courbure. Pour préserver la couche de mucus présente à la surface de l'estomac, ils ont été délicatement lavés avec de l'eau distillée. Cette précaution visait à ne pas altérer la couche protectrice de mucus et ainsi faciliter l'observation des lésions (**Hamedi et al., 2015 ; Sobreira et al., 2017 ; Sofi et al., 2020**). Après la dissection des rats, les estomacs ont été prélevés, lavés avec l'eau distillée puis plongés immédiatement dans une solution de formol à 10%.



Figure 13 : Dissection du rat

2.6. Détermination de l'effet gastroprotecteur d'*Athamanta sp*

Des échantillons d'estomac ont été photographiés et enregistrés pour évaluer comment l'extrait influence les ulcères, après leur prélèvement les estomacs ont été disposés dans une boîte de Pétri pour être dessinés, puis les contours ont été transférés sur un papier transparent avec coloration de la zone ulcéreuse. Par la suite, les dessins ont été transposés du papier transparent au papier millimétrique. En reportant la forme de l'estomac sur le papier millimétrique, les surfaces des ulcères ont été calculées en fonction des carrés du papier millimétrique, où les petits carrés équivalaient à 0.25 cm² (1 mm²) et les résultats de cette analyse ont permis de quantifier l'effet protecteur de l'extrait de la plante.

La formule suivante a été utilisée pour calculer le pourcentage de protection contre les ulcères chaque lot traité de cette façon

$$\text{Protection (\%)} = ((\text{USc} - \text{USt}) / \text{USc}) * 100$$

USc : représente la surface ulcérée du lot témoin positif (contrôle positif).

USt : représente la surface ulcérée du test (**Sobreira *et al.*, 2017**).

Chapitre 2 : Résultats et discussions

Chapitre 2 : Résultats et discussions

1. Évolution du poids corporel des rats

L'évolution du poids corporel des rats traités et témoins a été suivie périodiquement et calculé en moyenne tout au long de l'expérimentation. Les variations du poids corporel des rats par rapport au 1er jour sont exprimées dans le tableau suivant :

Tableau 03 : Moyennes de poids corporel des rats en Kg

LOTS	LOT 1	LOT 2	LOT 3	LOT 4
1^{er} Jour	0,175 ± 0,003	0,187 ± 0,001	0,193 ± 0,002	0,209 ± 0,005
3^{eme} Jour	0,178 ± 0,007	0,187 ± 0,002	0,197 ± 0,001	0,205 ± 0,005
6^{eme} Jour	0,176 ± 0,005	0,190 ± 0,002	0,196 ± 0,001	0,203 ± 0,003
9^{eme} Jour	0,185 ± 0,005	0,192 ± 0,000	0,195 ± 0,000	0,205 ± 0,012
12^{eme} Jour	0,188 ± 0,005	0,195 ± 0,002	0,214 ± 0,010	0,229 ± 0,008

*Tous les lots ont mis dans des conditions de la nourriture égale (nourriture + eau).

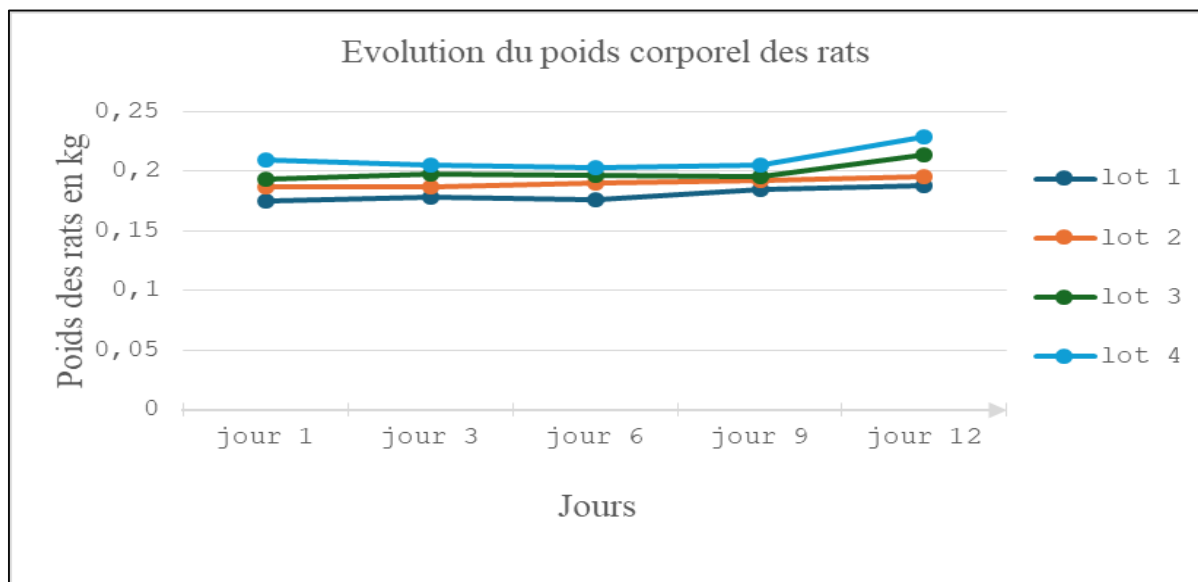


Figure 14 : Evolution du poids corporel des rats (kg).

Les résultats présentés dans illustration ci-dessus indiquent que le poids corporel des rats dans les différents lots évolue de manière sémi-laire

Les lots 1 et 2 ont présenté une légère augmentation du poids pendant 12 jours avec un gain de 13 g pour le lot 1 et 8 g pour le lot 2.

Pour les lots 3 et 4 le poids corporel des rats a connu une augmentation notable entre le 9^{ème} et le 12^{ème} jour avec un poids corporel passant de 195 g à 214 g pour le lot 3 et de 205 g à 229 g pour le lot 4.

Les résultats obtenus indiquant que les rats aient reçu une nourriture standard avec une quantité suffisante de l'eau favorisant un développement conforme aux normes attendus.

L'augmentation du poids observée indique que les rats disposent des mécanismes d'adaptation très efficace avec une bonne nourriture et l'appétit des animaux

Ces résultats sont en accord avec les études de **Bouanani et son équipe en 2010** qui ont trouvé une augmentation importante du poids

2. Évaluation des résultats de la toxicité aiguë

Une étude toxicologique *in vivo* a été effectuée sur la plante *Athamanta sp*, pour évaluer la toxicité aiguë. La technique de l'administration orale par gavage gastrique était utilisée. La toxicité de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* était évaluée sur des rats vivants en administrant des doses **250 mg/kg, 750 mg/kg et 1500 mg/kg**. Après le gavage de l'extrait, les rats sont replacés dans leurs cages où ils pouvaient avoir accès renouvelé à la nourriture, ils étaient sous observation chaque 1 heure pendant 8 heures, 24h et 48h pendant cette période les observations suivantes ont été enregistrés :

Comportement : Les rats ont démontré un comportement normal, sans signes de stress ou d'anomalies comportementales, indiquant une bonne tolérance aux doses administrées.

Santé physique : Aucun changement physique apparent n'a été noté, et les rats ont maintenu un bon état de santé générale avec un poids corporel stable tout au long de l'étude.

Alimentation : Les rats ont maintenu une consommation régulière et stable de leur alimentation, sans manifester de comportements d'aversion, cela suggère que la nourriture était bien acceptée et appétissante pour eux.

L'état respiratoire : Les rats n'ont été détectés aucune anomalies ou signes anormales dans le rythme de la respiration indiquant une absence d'effet toxique sur le système respiratoire.

Coexistence : Les observations relatives à la coexistence des rats ont révélé une dynamique sociale inchangée et positive, les interactions entre les rats, telles que le toilettage mutuel et les jeux, sont restées constantes, indiquant une absence d'impact négatif de l'extrait testée sur le comportement social des rats.

D'après les données précédentes, il est affirmé que l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* ne manifeste pas de toxicité aiguë vu qu'aucun effet nocif ou toxique été observé avec une dose létale (DL50) supérieure de **1500 mg/kg**.

Les résultats obtenus concernant l'extrait de la plante *Athamanta sp* sont conformes à ceux obtenus par les travaux de **Bouzidi en 2018**. Dans leur étude, ils ont déterminé que l'extrait butanolique de la plante *Eryngium campestre* qui appartient à la même famille du genre *Athamanta (Apiaceae)* ne présente aucun signe de toxicité ou de mortalité avec une dose létale (DL50) supérieure à **2000 mg/kg**.

3. Évaluation de résultats de l'activité antalgique d'*Athamanta sp*

3.1. Test de tail-flick (immersion de la queue)

L'effet analgésique de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* a été évalué par 4 doses **150mg/kg, 300mg/kg, 500mg/kg et 750 mg/kg**.

Les résultats obtenus pour le lot témoin négatif, témoin positif (Paracétamol avec une dose de 100 mg/kg) et les 4 lots traités par différentes doses sont exprimés dans le tableau suivant :

Tableau04 : Moyennes de temps de réaction de test tail-flick d'*Athamanta sp*

Dose / Heurs	150 mg/kg	300 mg/kg	500 mg/kg	750 mg/kg	T+	T-
0,5 h	4,14 ± 0,18	4,35 ± 0,31	5,20 ± 0,21	6,77 ± 0,29	3,35 ± 0,13	3,99 ± 0,08
1h	5,5 ± 0,14	6,39 ± 0,07	7,48 ± 0,07	7,83 ± 0,24	5,27 ± 0,09	3,74 ± 0,01
2h	4,33 ± 0,5	4,47 ± 0,05	4,05 ± 0,60	4,18 ± 0,04	5,36 ± 0,06	3,70 ± 0,04
3h	3,01 ± 0,01	4,17 ± 0,1	3,40 ± 0,07	3,81 ± 0,12	5,36 ± 0,33	3,72 ± 0,95

Valeur exprimé en moyenne +/- écart type

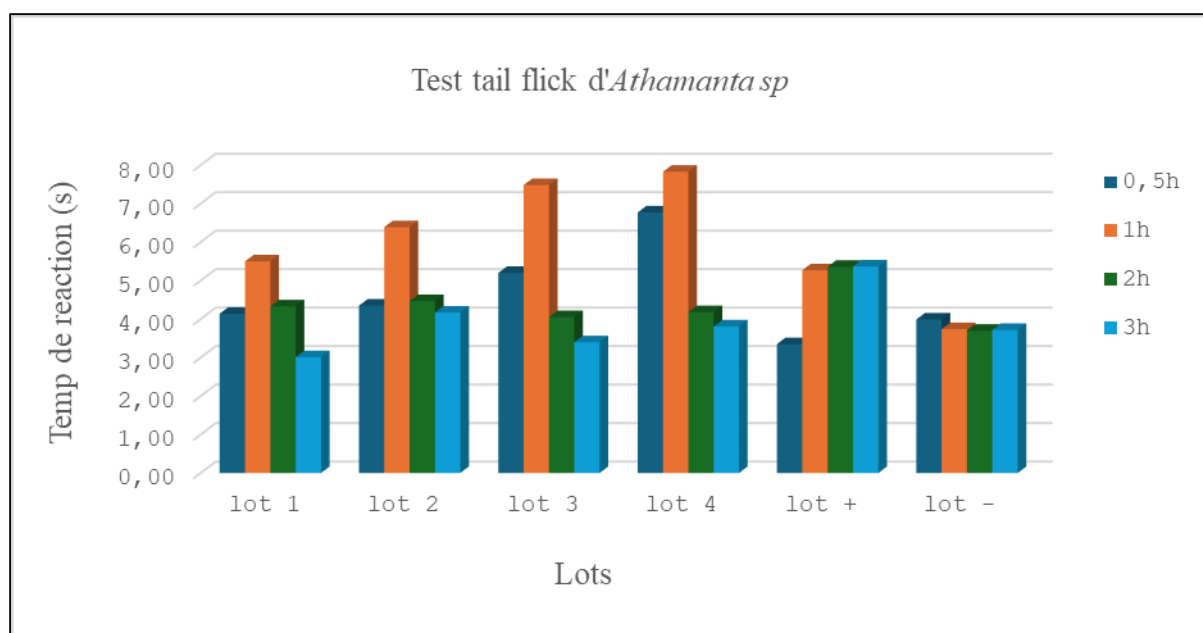


Figure 15: Temps de réaction de test tail-flick d'*Athamanta sp*

Les résultats obtenus par les lots traités par l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* (150, 300, 500, 750 mg/kg) et paracétamol (100mg/kg) comparés au lot témoin négatif montrent que les moyennes enregistrées par le lot traité de la dose 750 mg/kg (3.81 ± 0.12 à 7.83 ± 0.24) sont supérieures à celle obtenus par les lots témoins négatif et positif ensemble. Ces derniers ont présenté une moyenne entre (3.35 ± 0.13) et (5.36 ± 0.33) pour le témoin positif et entre (3.70 ± 0.04) et (3.99 ± 0.08) pour le témoin négatif après 0.5 h, 1h, 2h et 3h du gavage gastrique. Ces résultats déduisent que la dose 750 mg/kg possède un effet antalgique plus important que les autres doses traitées.

- **Après 0.5 h de gavage**

Les différents lots (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg) traités par l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* ont présenté un effet antalgique supérieur aux lots témoins d'une moyenne de (4.14 ± 0.18 , 4.35 ± 0.31 , 5.20 ± 0.21 , 6.77 ± 0.29) respectivement et pour les témoins positifs et négatifs ont présenté une moyenne de (3.35 ± 0.13) et (3.99 ± 0.08) L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 0.5h de gavage est : **Extrait (750 mg/kg) > extrait (500 mg/kg) > extrait (300 mg/kg) > extrait (150 mg/kg) > paracétamol d'une dose de 100 mg/kg.**

- **Après 1 h de gavage**

Une 1h après l'administration une augmentation significative de l'effet antalgique pour toutes les doses (150, 300, 500, 750 mg/kg) traitées par l'extrait d'*Athamanta sp* comparativement aux

résultats obtenus après 0.5 h. Les différents lots traités (lots 1, 2, 3, 4) présentent un temps de réaction plus élevés (5.5 ± 0.14 , 6.39 ± 0.07 , 7.48 ± 0.07 , 7.83 ± 0.24).

Les résultats indiquent que les lots traités par différentes doses de l'extrait ont montré une efficacité antalgique supérieure à celle du lot qui a reçu le paracétamol (**100 mg/kg**) qui a enregistré un temps de réaction moyen de (5.27 ± 0.07).

La dose la plus forte qui donne l'effet le plus efficace est la dose **750 mg/kg** avec un temps de réaction de (7.83 ± 0.24) et les doses inférieures de **500 mg/kg**, **300 mg/kg** et **150 mg/kg** avec les moyennes (7.48 ± 0.07), (6.39 ± 0.07) et (5.5 ± 0.14) respectivement. Ces résultats confirment une relation positive entre la quantité de substance administrée et le temps de réponse antalgique caractéristique d'une relation dose-dépendant

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 1h de gavage est : **Extrait (750 mg/kg) > extrait (500 mg/kg) > extrait (300 mg/kg) > extrait (150 mg/kg) > paracétamol d'une dose de 100 mg/kg**

- **Après 2 h de gavage**

Les résultats du tableau indiquent une réduction de l'effet antalgique de l'extrait par rapport à une heure après l'administration. Les lots de 1 à 4 montrent tous une diminution de l'effet antalgique avec de temps de réactions de (4.33 ± 0.5 , 4.47 ± 0.05 , 4.05 ± 0.60 et 4.18 ± 0.04) respectivement.

Ces résultats sont inférieurs à ceux obtenus avec le paracétamol à **100 mg/kg** qui a enregistré un temps de réaction de (5.36 ± 0.06) ce qui indique que l'effet antalgique de l'extrait diminue progressivement dans l'organisme.

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 2h de gavage est : **Paracétamol d'une dose 100 mg/kg > extrait (300 mg/kg) > extrait (150 mg/kg) > extrait (750 mg/kg) > extrait (500 mg/kg)**

- **Après 3h de gavage**

Trois heures après l'administration, une diminution de l'effet antalgique a été observée dans tous les lots par rapport au témoin positif avec une moyenne de (5.36 ± 0.33) et les résultats de 2 heures après le gavage, les temps de réactions enregistrés pour les lots des doses de **150 mg/kg**, **300 mg/kg**, **500 mg/kg** et **750 mg/kg** sont de (3.01 ± 0.01 , 4.17 ± 0.1 , 3.40 ± 0.07 et 3.81 ± 0.12) respectivement

Les résultats précédents suggèrent que l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* manifeste son effet maximal d'efficacité antalgique 1 heure après l'administration avec une réduction notable de cet effet à partir de la 2ème heure, ces résultats sont cohérentes avec les études menée par **Madi et son équipe en 2023** qui ont démontré que l'effet antalgique de l'extrait de la plante *Paronychia argentea* est une dose-dépendant avec un effet thérapeutique effectif entre 30 minutes et 1 heure

3.2. Test de plaque chauffante

L'effet antalgique de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* a été évalué par 4 doses **150mg/kg, 300mg/kg, 500mg/kg et 750 mg/kg**.

Les résultats obtenus pour le lot témoin négatif, témoin positif (Paracétamol avec une dose de **100 mg/kg**) et les 4 lots traités par différentes doses sont exprimés dans le tableau suivant :

Tableau05 : Moyennes de temps de réaction de test plaque chauffante d'*Athamanta sp*

Dose / Heure	150mg	300mg	500mg	750mg	T+	T-
0.5 h	5,20±0,12	6,96±0,15	10,03±0,03	10,51±0,09	9,44±0,18	4,85±0,45
1h	7,25±0,19	12,42±0,15	14,61±0,08	17,67±0,01	11,78±0,31	4,91±0,21
2h	9,26±0,08	15,39±0,15	15,51±0,30	19,56±0,23	17,64±0,14	4,59±1,02
3h	3,02±0,24	6,19±0,14	9,63±0,17	12,14±0,16	12,11±0,28	4,39±0,77

Valeur exprimée en moyenne +/- ET

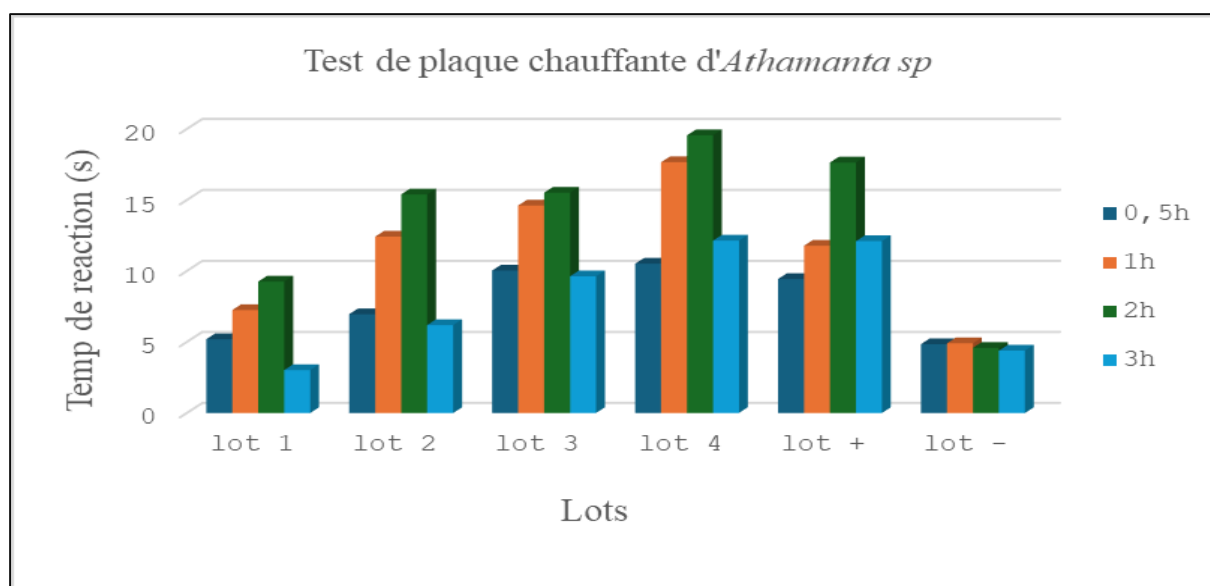


Figure 16 : Temps de réactions du test plaque chauffante d'*Athamanta sp*

Les résultats obtenus par les lots traités par l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* (150, 300, 500 et 750 mg/kg) et paracétamol (100mg/kg) comparés au lot témoin négatif montrent que les moyennes enregistrées par le lot traité de la dose 750 mg/kg (10.51 ± 0.09 à 19.56 ± 0.23) sont supérieures à celle obtenus par les lots témoins négatif et positif ensemble. Ces derniers ont présentés une moyenne entre (9.44 ± 0.18) et (17.64 ± 0.14) pour le témoin positif et entre (4.39 ± 0.77) et (4.91 ± 0.21) pour le témoin négatif après 0.5 h, 1h, 2h et 3h du gavage gastrique.

Ces résultats déduisent que la dose 750 mg/kg possède un effet antalgique plus important que les autres doses traités.

- **Après 0.5 h de gavage**

Après 0,5 heure d'administration, les lots (2, 3 et 4) présentent un effet antalgique supérieur au témoin positif et négatif avec les moyennes ($6,96 \pm 0,15$, $10,03 \pm 0,03$ et $10,51 \pm 0,09$) respectivement et avec les moyennes ($9.44 \pm 0,18$ et $4.85 \pm 0,45$) pour les lots témoins (positif et négatif)

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 0.5h de gavage est :

Extrait (750 mg/kg) > extrait (500 mg/kg) > paracétamol d'une dose de 100 mg/kg > extrait (300 mg/kg) > extrait (150 mg/kg).

- **Après 1h de gavage**

Après 1h d'administration orale une augmentation notable de l'effet antalgique pour toutes les doses (**150, 300, 500 et 750 mg/kg**) traitées par l'extrait d'*Athamanta sp* comparativement aux résultats obtenus après 0.5 h, les différents lots traités (lots 1, 2, 3, 4) présentent un temps de réaction plus élevées (**7.25 ± 0.19 , 12.42 ± 0.15 , 14.61 ± 0.08 et 17.67 ± 0.01**) respectivement, **$11,78 \pm 0,31$** pour le témoin positif et **$4,91 \pm 0,21$** pour le témoin négatif

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 1h de gavage est : **Extrait (750 mg/kg) > extrait (500 mg/kg) > extrait (300 mg/kg) > paracétamol d'une dose de 100 mg/kg > extrait (150 mg/kg).**

- **Après 2h de gavage**

Les résultats du tableau indiquent une efficacité de l'effet antalgique de l'extrait une heure après l'administration. Les lots de 1 à 4 montrent tous une augmentation de l'effet analgésique avec un temps de réaction de **9.26 ± 0.08 , 15.39 ± 0.15 , 15.51 ± 0.30 et 19.56 ± 0.23** respectivement.

Les résultats montrent une augmentation du temps de réaction dans le lot témoin positif avec un temps de réaction égal à **$17.64 \pm 0,14$** . Le lot témoin négatif enregistre un temps de réaction de **4.59 ± 1.02** qui est presque similaire à celui enregistré auparavant.

L'effet le plus efficace a été observé dans le lot recevant la dose de **750 mg/kg** avec une moyenne de **19.56 ± 0.23** . Cette dose s'est avérée être la plus efficace parmi toutes les doses testées.

Ces résultats confirment une relation positive entre la quantité de substance administrée et le temps de réponse antalgique caractéristique d'une relation dose-dépendant.

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 2h de gavage est : **Extrait (750 mg/kg) > paracétamol d'une dose 100 mg/kg > extrait (500 mg/kg) > extrait (300 mg/kg) > extrait (150 mg/kg).**

- **Après 3h de gavage**

L'effet antalgique était plus faible après 3 heures d'administration dans tous les lots traités avec différentes doses. L'effet de la dose de **750 mg/kg** reste toujours le plus efficace par rapport aux autres doses.

Le lot 4 (**750 mg/kg**) présente un effet plus élevé (**12.14 ± 0,16**) que les lots (1, 2, 3) et au témoin positif qui ont des temps de réaction de (**3,02 ± 0.24 ; 6.19 ± 0.14 ; 9,63 ± 0,17 et 12.11 ± 0.28**) respectivement.

À partir de la 3^{ème} heure d'administration de l'extrait, l'effet devient progressivement plus faible et moins efficace, jusqu'à disparition complète de l'organisme du l'animal, en particulier pour les doses faibles.

L'ordre des moyennes de réaction en fonction de la dose, tel qu'indiqué dans le tableau, est le suivant : **Extrait (750 mg/kg) > Paracétamol à la dose de (100 mg/kg) > Extrait (500 mg/kg) > Extrait (300 mg/kg) > Extrait (150 mg/kg).**

Selon les résultats, il ressort que l'effet de l'extrait d'*Athamanta sp* dépend de la dose, et que l'effet est optimal à la dose de **750 mg/kg**. Ces résultats sont confirmés par les travaux de **Madi et son équipe en 2023**, qui ont démontré que l'effet antalgique de l'extrait de la plante *Paronychia argentea* est un effet dose-dépendant avec un effet thérapeutique effectif entre 1 heure et 2 heures.

3.3. Test de torsion (Acide acétique)

Concernant le test de torsion, l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* a montré une protection importante des crampes provoquées l'acide acétique, les résultats évalués sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 06 : Résultats de test de torsion (acide acétique) d'*Athamanta sp*

Crampes	150 mg/kg	300 mg/kg	500 mg/kg	750 mg/kg	T +	T-
Moyenne	56 ± 2,71	43,75 ± 3,40	28,33 ± 3,51	7,67 ± 0,58	32,25 ± 1,71	74,25 ± 3,40
Pourcentage d'inhibition	24,58 %	41,08 %	61,85 %	89,68 %	56,57 %	/

*Valeur exprimée en moyenne +/- ET.

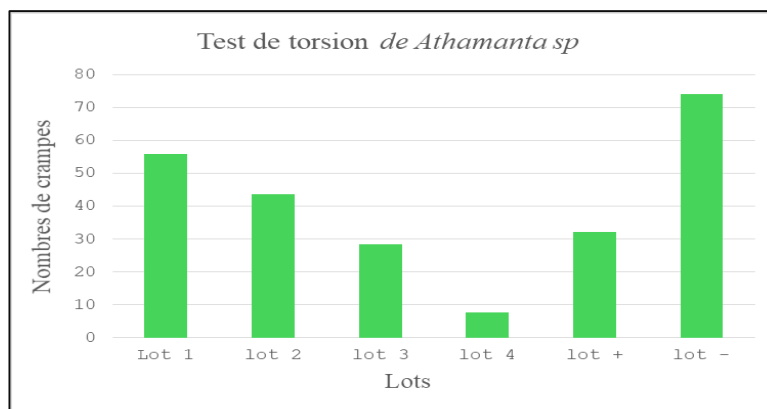


Figure 17: Nombres de crampes de test de torsion d'*Athamanta sp*

Les résultats du tableau (N°06) montrent l'effet de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* sur la douleur induite par l'acide acétique. L'injection intrapéritonéale de l'acide acétique chez le lot témoin négatif qui a reçu uniquement l'eau distillée a induit (**74,25 ± 3.40**) crampes en 20 minutes



Figure 18 : Crampe

Le témoin positif a montré une réduction significative du nombre de crampes avec une moyenne de (**32.25 ± 1.71**), ce qui confirme l'efficacité antalgique du paracétamol.

Pour les autres lots (1, 2, 3 et 4) traités avec les doses (**150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg**), ils présentent un nombre de torsions variables en fonction de la dose administrée. Les résultats obtenus sont comme les suivants :

Pour la dose **150 mg/kg** montrent une augmentation élevée de crampes par rapport aux autres lots traités au même temps une réduction modérée par rapport au témoin négatif avec une moyenne de (**56 ± 2.71**) crampes.

Le 2ème lot de la dose **300 mg/kg** présente une diminution notable par rapport au premier lot avec une moyenne de **(43,75 ± 3.40)**.

Le 3ème lot de la dose **500 mg/kg** montre une diminution importante par rapport aux 2 premiers lots et même pour le témoin positif avec une moyenne de **(28,33 ± 3.51)**.

Le 4ème lot de la dose **750 mg/kg** la plus forte dose présente une diminution radicale avec une moyenne de **(7.67 ± 0.58)**. Cela démontre que cette dose de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* est la plus efficace pour un effet analgésique.

A la suite des observations précédentes, l'extrait de la plante *Athamanta sp* possède des propriétés antalgiques significatives avec un potentiel performant d'une réduction notable des nombres de torsions induites par l'acide acétique, cette diminution est observée de manière dose-dépendante qui démontre l'efficacité de l'extrait pour moduler la douleur.

Ces résultats sont conformes avec les travaux de **Ouedraogo (2012)** ; **Ochieng (2013)**, ainsi que les travaux de **Zeghad et son équipe (2016-2020)**, **Halmi et ses collaborateurs (2022)**, **Madi et son équipe (2023)** qui prouvent que l'effet antalgique par le test de torsion est un effet dose-dépendant.

Les résultats obtenus ressortent que l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* a montré une activité antalgique périphérique et centrale importantes, cela est interprété par une inhibition des crampes induites par une injection d'acide acétique et une augmentation du temps de réaction à un stimulus thermique, respectivement. Le mécanisme d'action peut être assuré par des substances naturelles bioactives parmi eux, les alcaloïdes comme la berbérine, reconnus pour leurs effets anti-inflammatoires et analgésiques. , les terpènes, notamment les sesquiterpènes, offrent également des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, enfin, les flavonoïdes tels que les flavonols se distinguent par leurs capacités antioxydantes et antalgiques.

Ces composés peuvent agir de manière similaire aux médicaments conventionnels, mais avec des effets secondaires plus faibles et une toxicité plus faible (**Rajan et al., 2011**) . Ces substances capables aussi d'inhiber les médiateurs de la douleur, avec cette manière elles peuvent inhiber la production de prostaglandine par blocage des enzymes spécifiques telles que les cyclooxygénases impliquées dans la genèse de la douleur (**Zeghad et al., 2016** ; **Zeghad et al., 2020**).

4. Évaluation de l'effet gastroprotecteur d'extrait de la plante d'*Athamanta sp*

Le but de cette activité est d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* grâce à une analyse macroscopique qui a été réalisée et qui s'intéressera qu'aux lésions ulcéreuses externes observables provoquées par le mélange HCl/éthanol sur des rats traités, l'effet de l'extrait est comparé avec le médicament commercial Lomac.

Les résultats qui donnent l'impact de l'extrait et du médicament après un traitement préventif sont présentés dans le tableau et les figures ci-dessous :

Tableau 07 : Réduction des ulcères induits par HCl/éthanol chez les rats

Lots	Affectation	Surface ulcérée (mm ²)	Effet gastroprotecteur (%)
Témoin +	HCl + éthanol (20/80, v/v)	454,66 ± 39,51	/
Lot 1	L'extrait d' <i>Athamanta sp</i> (300 mg/kg)	325 ± 13,23	28,52
Lot 2	L'extrait d' <i>Athamanta sp</i> (700 mg/kg)	243,33 ± 11,72	46,59
Lot 3	L'extrait d' <i>Athamanta sp</i> (1000 mg/kg)	102 ± 5	77,57
Lot 4	L'extrait d' <i>Athamanta sp</i> (1500 mg/kg)	0.00±0.00	100
Lot 5	Médicament commercial Lomac	136 ± 133,46	70,79

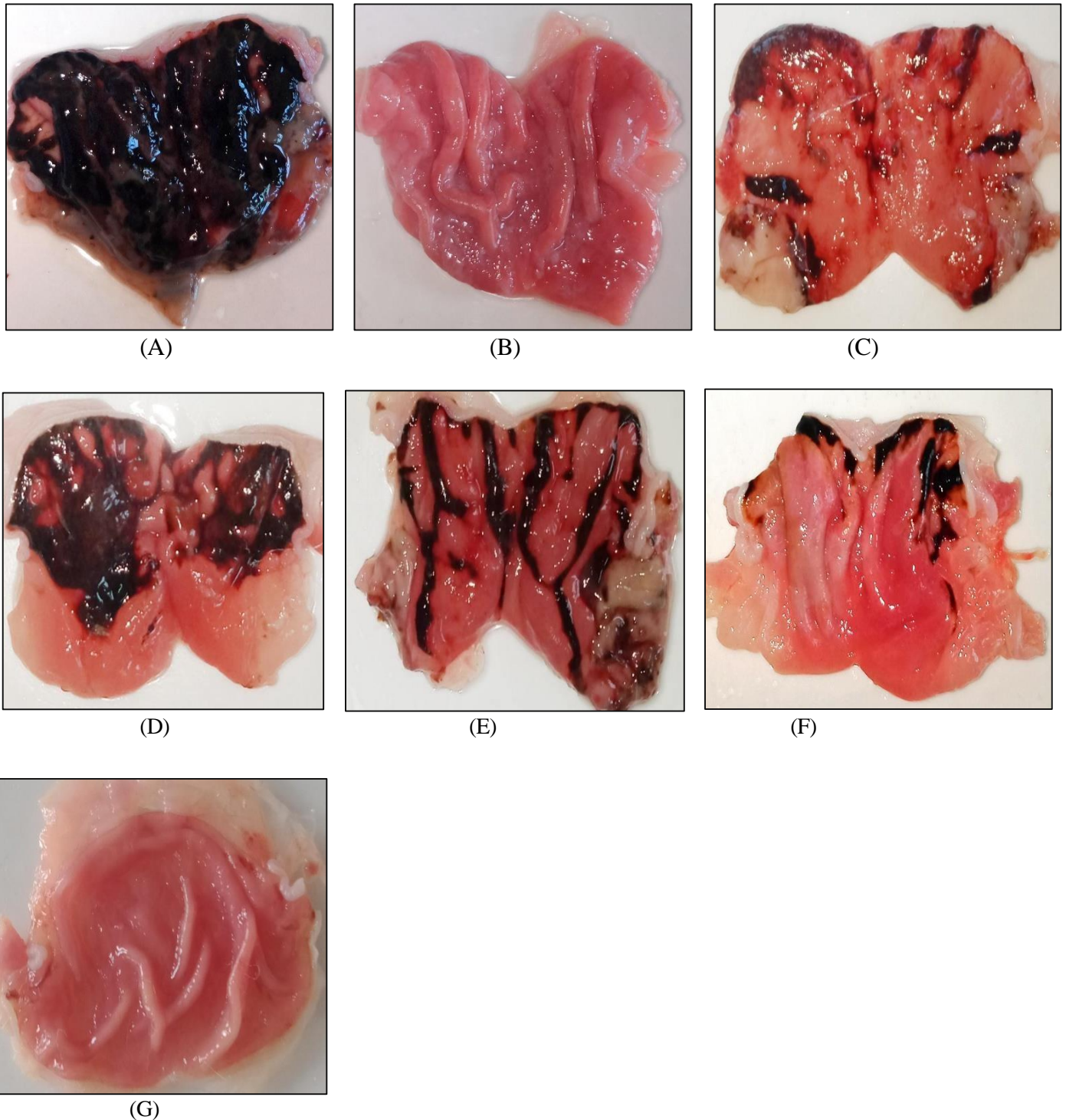


Figure 19 : Analyse macroscopique des ulcères induits par HCl/éthanol, les estomacs provenant par des rats traités de différents lots : (A) : Rats exposés uniquement à l'agent ulcérogène (témoin +), (B) : rats recevant uniquement l'eau distillée (témoin -), (C) : rats traités avec le médicament commercial Lomac avec une dose de 100 mg/kg, (D) : rats administrés l'agent ulcérogène avec l'extrait de *Athamanta sp* d'une dose de 300 mg/kg, (E) : rats administrés l'agent ulcérogène avec l'extrait de *Athamanta sp* d'une dose de 700 mg/kg, (F) : rats administrés l'agent ulcérogène avec l'extrait de *Athamanta sp* d'une dose de 1000 mg/kg, (G) : rats administrés l'agent ulcérogène avec l'extrait de *Athamanta sp* d'une dose de 1500 mg/kg.

Dans cette étude, le témoin positif soumis à l'agent ulcérogène HCl/éthanol dans un rapport de 20/80 v/v a montré une surface ulcérée très grande pratiquement c'est toute l'estomac qui est couverte avec l'ulcère (**454,66 ± 39,51mm²**). Le témoin négatif recevant uniquement l'eau distillée ne présente aucune lésion ulcéreuse. Cela confirme que l'agent ulcérogène est bien actif.

L'étude a démontré que l'extrait de *Athamanta sp* administré à des doses de (**300, 700 , 1000 et 1500 mg/kg**) réduit la taille des ulcères gastriques, avec des surfaces ulcérées de (**325 ±13,23 mm², 243,33 ± 11,72 mm² , 102 ± 5 mm² et 0,00±0,00 mm²**) respectivement, tandis que le lot traité avec le médicament Lomac a présenté une surface ulcérée de (**136 ± 133,46mm²**). Ces résultats indiquent un effet protecteur de l'extrait qui est proportionnel à la dose traitée, ce qui confirme les propriétés gastroprotectrices de manière dose-dépendante, les pourcentages de protection gastro-protectrice observés pour les mêmes doses de l'extrait étaient de **28.52 % , 46,59 % , 77,57 % , 100 %** respectivement et **70.79%** pour le lot traité avec Lomac.

Les résultats obtenus dans le test gastro-protection indique que *Athamanta sp* possède une activité anti-ulcéreuse dose-dépendante. Les meilleurs résultats sur la protection gastrique étant obtenus avec la dose de **1000 mg/kg** qui montre une efficacité supérieure par rapport au médicament Lomac avec un pourcentage d'inhibition de **77,57 %**.

De plus, la dose de **1500mg/kg** a montré un effet très important que la dose de **1000 mg/kg** qui a éliminé complètement l'ulcère avec un taux d'inhibition de **100%**.

Ces résultats soulignent le potentiel d'*Athamanta sp* comme traitement anti-ulcéreux, avec une efficacité dose-dépendante qui augmente proportionnellement avec la dose administrée.

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de l'étude réalisée par **Madi et son équipe en 2023**, ils ont démontré que l'effet gastroprotecteur de l'extrait *Rhamnus alaternus* est également dose-dépendant qui augmente avec la dose administrée.

L'effet protecteur contre les ulcères est probablement dû aux composés bioactifs naturels identifiés dans les parties aériennes de la plante *Athamanta sp* Selon (**Devhare et al., 2023**), des substances telles que les flavonoïdes (kaempférol, apigénine), les tanins et les terpénoïdes ont été mis en évidence par des analyses phytochimiques. Ces composés sont reconnus pour leurs propriétés thérapeutiques bénéfiques contre les ulcères

Les études de **Moghaddam et ses collaborateurs en 2013 et 2014**, ainsi que celles de **Soliman Mohamed et Bakr Mabrok en 2022**, ont exploré les propriétés de la peau de

grenade *Punica granatum* . Ces recherches ont révélé que des composants tels que les flavonoïdes, les tanins et les terpénoïdes offrent une forte capacité à neutraliser les radicaux libres. Ainsi que **Soliman Mohamed et Bakr Mabrok (2022)** ont montré la capacité de ces substances naturelles bioactives à prévenir les lésions de la muqueuse gastrique produite par l'agent ulcérogène (Acide/Alcool), et augmenter la production de glycoprotéines neutres dans la muqueuse (dont l'éthanol conduit à une hémorragie, un œdème, une accumulation massive de calcium, la production des radicaux libres) et inhibition de la synthèse des Prostaglandines.

Conclusion

Conclusion

La médecine traditionnelle repose principalement sur l'utilisation des plantes médicinales pour découvrir leur potentiel pharmacologique et examiner leurs propriétés thérapeutiques. Les caractéristiques curatives et préventives dues aux métabolites secondaires contenus dans leurs extraits, font de l'*Athamanta sp* le sujet d'étude pour cette recherche

L'objectif principal de cette étude est de valoriser le patrimoine algérien et les ressources biologiques utilisées par les populations dans la cadre de la médecine traditionnelle. Pour cela et pour atteindre cet objectif une évaluation expérimentale du potentiel de cette plante était mise en évidence commençant par la toxicité aiguë, l'effet analgésique et l'activité gastroprotectrice de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp* menée sur des rats *Wistar albinos*.

Initialement, une évolution du poids corporel des rats de souche *Wistar albinos* était effectuée pendant 12 jours pour but de garantir une croissance optimale et une bonne adaptation des rats au milieu expérimental.

Ensuite, une toxicité aiguë a été réalisée *in vivo* avec les doses traitées de **250 mg/kg, 750 mg/kg** et **1500 mg/kg**, et qui n'ont présenté aucun signe de toxicité.

D'autre part, une évaluation de l'effet antalgique de cette plante était réalisée par trois tests différents : **Test de tail-flick (immersion de la queue), Test de plaque chauffante et Test de torsion (Acide acétique)** avec 4 doses traités **150 mg/kg, 300 mg/kg, 500mg/kg et 750 mg/kg**.

Concernant l'évaluation de l'activité gastroprotectrice au niveau de l'estomac, l'expérience était réalisée sur des rats traités par l'extrait d'*Athamanta sp* à des doses de **300 mg/kg, 700mg/kg, 1000 mg/kg et 1500 mg/kg**

Les résultats obtenus au cours de cette étude ont montré que l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* possède des propriétés analgésiques. Il a été démontré que la dose **750mg/kg** est la dose la plus efficace induisant une réponse antalgique maximale.

Entre une heure et 2 heures suivant l'administration de l'extrait est le temps effectif pour une meilleure action antalgique.

La plante *Athamanta sp* a montré une activité gastroprotectrice significative offrant une protection notable contre les ulcères induits chez les rats. Les études suggèrent que l'extrait de cette plante peut réduire efficacement les lésions ulcéreuses.

En conclusion, les plantes médicinales comme *Athamanta sp* sont valorisées grâce à leurs composés chimiques qui ont la capacité d'agir de manière synergique entre eux et avec plusieurs composés, ce qui peut contribuer à plusieurs effets thérapeutiques parmi eux l'effet antalgique et gastroprotecteur. Ces effets peuvent être dose-dépendants et nécessitent une administration optimale pour réaliser des bénéfices thérapeutiques.

Références bibliographiques

- **Abbott, F. V., & Bonderovic, C. (1997).** The tail flick test is sensitive to hypnotic drugs in rats. *Canadian Journal of Anesthesia*, 44(5 Pt 1), 467-471.
- **Badary, O. A., Taha, R. A., Gamal El-Din, A. M., & Abdel-Wahab, M. H. (2003).** Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug and chemical toxicology*, 26(2), 87-98.
- **Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008).** Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475
- **Bannwarth, B. (2004).** Les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. *Revue du rhumatisme*, 71(6), 534-538.
- **Belhimer, N., Boulhdid, N., Latioui, S., & Kebieche, M. E. (2013).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire et antalgique des extraits polyphénoliques de quelques plantes chez la souris (Doctoral dissertation, université de jijel).
- **Benabdelkader, H., & Merabet, M. (2017).** Étude de l'activité anti-ulcère gastrique du *Cytisus triflorus*. Jarvis, C. E., & Knees, S. G. (1988). Linnaean names in the genus *Athamanta* L.(Umbelliferae: Apioideae) and their typification. *Taxon*, 37(2), 472-477.
- **Benyamina, A., Toumi, F., & Soltani, Y. (2018).** Toxicité aiguë et activité anti-inflammatoire et analgésique des feuilles de *Tetraclinis articulata* (Vahl) Mast. in vivo. *Phytothérapie*, 16(1), 17-21.
- **Bouanani, S., Henchiri, C., Migianu-Griffoni, E., Aouf, N., & Lecouvey, M. (2010).** Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 129(1), 38-45
- **Bouratoua ép Lebied, A., & Kabouche, A. (2018).** Etude phytochimique et évaluation des activités biologiques des espèces algériennes *Athamanta sicula* L. et *Ferula longipes* Coss. ex Bonnier et Maury (Apiaceae) (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1)
- **Bouzidi, S. (2018).** Evaluation des activités biologiques des extraits de deux plantes: *Eryngium campestre* L. et *Paronychia capitata* L (Doctoral dissertation, Université de Batna 2)
- **Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomi, G., ... & Cipolla, C. M. (2010).** Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213-220.

- **Daccache, G. (2018).** Hyperalgésie induite par les opioïdes: intérêt du monitoring du tonus parasympathique chez l'homme et étude des mécanismes moléculaires de désensibilisation et de tolérance in vitro et chez la souris (Doctoral dissertation, Normandie Université).
- **Dejos, C. (2014).** Caractérisation des propriétés antiprolifératives d'une substance naturelle et rôle de la signalisation calcique dans la différenciation des photorécepteurs (Doctoral dissertation, Poitiers).
- **Devhare, L. D., & Gokhale, N. (2023).** In silico anti-ulcerative activity evaluation of some bioactive compound from *Cassia tora* and *Butea monosperma* through molecular docking approach. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 14(2), 1000-08
- **Di Stefano, V., Pitonzo, R., & Schillaci, D. (2011).** Antimicrobial and antiproliferative activity of *Athamanta sicula* L.(Apiaceae). *Pharmacognosy magazine*, 7(25), 31.
- **Dixon, W. J. (1980).** Efficient analysis of experimental observations. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 20(1), 441-462.
- **Erwan, T. (2019).** La douleur du cancer, d'hier à aujourd'hui... elle persiste Mais pourquoi, *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement*, 20(2), 55-58.
- **Favé, G., Coste, T. C., Gleize, B., Pieroni, G., & Armand, M. (2002).** Régulation de l'activité de la lipase gastrique humaine par les phospholipides et les acides gras libres. 4èmes Journées Francophones de Nutrition
- **Ferrarini, E. (1965).** Nuova specie del genere «*Athamanta*» sulle Alpi Apuane. *Webbia*, 20(1), 331-342.
- **Fields, H. L. (2005).** Central nervous system mechanisms of pain modulation. *Wall and Melzack's textbook of pain*, 125-142.
- **Fritsch Robert - L'athamante de Crète, *Athamanta cretensis* L. - 2004.06, p. 31- 41 - Départ./Région : Savoie, Bulletin de la Société d'Histoire Naturelle de Savoie, 1, N°356**
- **Ghimi W. (2015).** Étude phytochimique des extraits de deux Euphorbiaceae: *Ricinus communis* et *Jatropha curcas*. Évaluation de leur propriété anti-oxydante et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acétylcholinestérase. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.

- **Gibson, P. R., Vaizey, C., Black, C. M., Nicholls, R., Weston, A. R., Bampton, P., ... & Fan, T. (2014).** Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(7), 598-606.
- **Gueguen, Y., Rouas, C., & Leblond, F. A. (2012).** Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & thérapeutique*, 8(3), 146-155.
- **Hamedi S., Arian A. A. & Farzaei M. H. (2015).** Gastroprotective effect of aqueous stem bark extract of *Ziziphus jujuba* L. against HCl/ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *J Trad Chin Med*. 35(6): 666-670
- **Hayes, A. W., & Kruger, C. L. (Eds.). (2014).** Hayes' principles and methods of toxicology. Crc Press
- **Hmamouchi, I., Rachidi, M., Abourazzak, F. E., Khazzani, H., Bennani, L., Bzami, F., ... & Hajjaj-Hassouni, N. (2012).** Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales marocaines en rhumatologie. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, 22, 52-56.
- **Johnson, G. L., Limon, L., Trikha, G., & Wall, H. (1994).** Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. *Annals of Pharmacotherapy*, 28(4), 460-463.
- **Johnson, L. R., & Gerwin, T. A. (Eds.). (2007).** Gastrointestinal physiology. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
- **Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001).** Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.
- **Kang J, Khan M, Park N, Cho J, Fujii H, Hong Y. 2008.** Antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities of the seaweed *Sargassum fulvellum* and *Sargassum thunbergii* in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 116 : 187–190.
- **Katzung, B. G., Trevor, A. J., & Pacheco, M. D. R. C. (1991).** *Farmacologia. El Manual Moderno*
- **Keita, A., Mariko, E., & Haidara, T. K. (1998).** Etude de l'activité hypoglycémiant des feuilles de *Sclerocarya birrea* (A. Rich) Hochst.(Anacardiaceae): action de la fraction butanolique de l'extrait aqueux. *Pharm Med Trad Afr*, 10, 16-25.
- **Khalfallah, A., Karioti, A., Berrehal, D., Kabouche, A., Lucci, M., Bilia, A. R., & Kabouche, Z. (2014).** A new flavonol triglycoside and other flavonol glycosides from *Astragalus armatus* Willd.(Fabaceae). *Records of Natural Products*, 8(1), 1

- **Klaassen, C. D., & Amdur, M. O. (2013).** Casarett & Doull's Toxicology—The Basic Science of Poisons, McGraw-Hill. New York, NY.
- **Koster, R., & Anderson, M. (1959).** deBeer EJ. Acetic acid for analgesic screening. In Fed Proc (Vol. 18, p. 412)
- **Koster, R., Anderson, M., & De Beer, E. J. (1959).** "Acetic acid for analgesic screening." Federation Proceedings.
- **Ladmia, C. H. O. R. F. I., & Nada, M. E. S. N. A. D. I. (2021).** Etude Sur La Toxicité Cutané et Respiratoire des alcools dans les Produits Hydro alcoolique des hygiènes des mains (Doctoral dissertation, Université laarbi tebessi tebessa).
- **Lombard, février 2002.** Athamanta cretensis L., 1753. In Muséum national d'Histoire naturelle [Ed]. 2006. Conservatoire botanique national du Bassin parisien
- **Madi, A., & Belkhiri, A. (2018).** Caractérisation phytochimique et évaluation des activités biologiques de Cleome arabica (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- **Madi, A., Maameri, Z., Halmi, S., Zaghed, N., Noui, A., Belkhiri, A. (2023).** Phytochemical Investigation of Algerian Ceratonia siliqua L. Leaves Extract, by Evaluation of Antioxidants, and Analgesic Effects. Egyptian Journal of Chemistry, 66(3),519-528
- **Malfertheiner, P., Megraud, F., O'morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., ... & El-Omar, E. M. (2016).** Management of Helicobacter pylori infection—the
- **Malinovsky, J. M., Mazoit, J. X., Sztark, F., Estèbe, J. P., Capdevila, X., Samii, K., ... & Weinberg, G. (2008).** Toxicité systémique des anesthésiques locaux et solutions lipidiques: une alternative supplémentaire intéressante. In Annales francaises d'anesthésie et de réanimation (Vol. 2, No. 27, pp. 132-134).
- **Melzack, R., & Wall, P. D. (1965).** Pain mechanisms: A new theory. Science, 150(3699), 971-979.
- **Moghaddam G., Sharifzadeh M., Hassanzadeh G., Khanavi M. & Hajimahmoodi M. (2013).** Anti-Ulcerogenic Activity of the Pomegranate Peel (Punicgranatum) Methanol Extract. Food & Nutr Sci. 4: 43-48.
- **Moghaddam G., Sharifzadeh M., Hassanzadeh G., Khanavi M. Dolatshahi F., Sadeghi N., Reza Oveisi M. & Hajimahmoodi M. (2014).** Anti-Ulcerative potential

of *Punica granatum* L. (Lythraceae) hydroalcohol fruit peel extract. *Trop J Pharm Res.* 13(7) 1093-1097

- **Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2014).** *Clinically Oriented Anatomy* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- **Muanda, F. N. (2010).** Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Université Paul Verlaine-Metz, 238.
- **Najjaa H, Abderrabba M, Marongiu B, Piras A, Rosa A, 2020.** Anticancer and gastroprotective activities of Tunisian *williamsii* C. Koch essential oil, *Toxicology Reports*, Volume 7
- **National Research Council. (2007).** *Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy.* National Academies Press
- **Newfel, K. H. I. A. T., & Aya, M. E. T. R. O. U. H. (2021).** Etude de l'effet analgésique d'une plante médicinale du genre *Thymus* chez un modèle biologique (Doctoral dissertation, Université Larbi Tébessi Tébessa).
- **OCDE. (2008).** Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In : Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris : OCDE. P. 1-14
- **Ochieng, C. O., Ishola, I. O., Opiyo, S. A., Manguro, L. A., Owuor, P. O., & Wong, K. C. (2013).** Phytoecdysteroids from the stem bark of *Vitex doniana* and their anti-inflammatory effects. *Planta medica*, 79(01), 52-59.
- **Oliver J. A. (1986).** Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In *Chemicals Testing and Animal Welfare* (The National Chemicals Inspectorate). Sweden : Solna. P. 119-142.
- **Orbach, D., Brisse, H., & Doz, F. (2003).** Toxicité neurologique centrale des chimiothérapies: état des connaissances actuelles. *Archives de pédiatrie*, 10(6), 533-539.
- **Ostling, G., & Johanson, K. J. (1984).** Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 123(1), 291-298.
- **Ouédraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A. E., Koudou, J., ... & Guissou, I. P. (2012).** Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et

antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir.(Fabaceae). *Phytothérapie*, 10(5), 286-292.

- **Pang, L., Antonisamy, P., Esmail, G. A., Alzeer, A. F., Al-Dhabi, N. A., Arasu, M. V., ... & Kim, H. J. (2020).** Nephroprotective effect of pigmented violacein isolated from *Chromobacterium violaceum* in wistar rats. *Saudi journal of biological sciences*, 27(12), 3307-3312.
- **Parreaux, M. J. (1971).** Etude du nombre chromosomique de quelques espèces xérophile du Jura. In *Actes du Colloque sur la flore et la végétation des chaînes Alpine et Jurassienne* (Vol. 125, pp. 113-126).
- **Petrović, G. M., Stamenković, J. G., Mitić, V. D., Stojanović, G. S., Zlatković, B. K., & Jovanović, O. Č. (2018).** Chemical Composition and Antioxidant Activity of the *Athamanta turbith* ssp. *haynaldii* Volatiles. *NaturalProduct Communications*, 13(6), 1934578X1801300634.
- **Pickering, G. (2023).** Spécificités de la prise en charge de la douleur chez la personne âgée. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. powder against gastric ulcer in rats. *Biointerface Res in App Chem*. 12(4)
- **Rajan S., Mahalakshmi S., Deepa V.M., Sathya S. & Thirunalasundari T. (2011).** Antioxydant potentiels of *Punica granatum* fruit rind extracts. *Inter J Pharm and pharmac Sci*. 3(03) :82-88.
- **Randall, L. O. (1957).** A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 111, 409-411.
- **Rouibi, A., Chabane, D., Saidi, F., & Azine, K. (2012).** Étude comparative de l'activité antispasmodique de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* L. et de l'ibuprofène chez les souris. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 8(2).
- **Sawynok, J., Esser, M. J., & Reid, A. R. (2001).** Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(1), 21.
- **Sihem, H., Aicha, M., Radia, C., Nadia, Z., & Katiba, B. (2022).** Phytochemical characterization, Antioxidant and Analgesic potentials of Aerial Parts of *Eruca vesicaria*. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 12(5)
- **Sobreira F., Hernandes L. S., Vetore-Neto A., Díaz I. E. C., Santana F. C. D., Mancini-Filho J. & Bacchi E. M. (2017).** Gastroprotective activity of the

hydroethanolic extract and ethyl acetate fraction from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. *Braz J Pharm Sci.* 53(1).

- **Sofi S. H., Nuraddin S. M., Amin Z. A., Al-Bustany H. A. & Nadir M. Q. (2020).** Gastroprotective activity of *Hypericum perforatum* extract in ethanol-induced gastric mucosal injury in Wistar rats: A possible involvement of H⁺/K⁺ ATPase α inhibition. *Heliyon*, 6(10), e05249.
- **Soliman Mohamed M. & Bakr Mabrok H. (2022).** Protective effect of pomegranate
- **Spalik, K., Wojewódzka, A., & Downie, S. R. (2001).** Delimitation of genera in Apiaceae with examples from Scandiceae subtribe Scandicinae. *Edinburgh Journal of Botany*, 58(2), 331-346.
- **Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P., & Wigley, C. (2005).** Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American journal of neuroradiology*, 26(10), 2703.
- **Tannock, I. F. (2001).** Tumor physiology and drug resistance. *Cancer and Metastasis Reviews*, 20, 123-132.
- **Tomić, A., Petrović, S., Pavlović, M., Trajkovski, B., Milenković, M., Vučićević, D., & Niketić, M. (2009).** Antimicrobial and antioxidant properties of methanol extracts of two *Athamanta turbit* subspecies. *Pharmaceutical Biology*, 47(4), 314-319.
- **Veeraraghavan, V. P., Hussain, S., Balakrishna, J. P., & Mohan, S. K. (2020).** A Critical Comprehensive Review on its Diverse Medicinal Potential and Future as Therapeutics. *Pharmacognosy Journal*, 12(5)
- **Victorri-Vigneau, C., Bronnec, M., Guillou, M., Gérardin, M., Wainstein, L., Grosclaude, C., & Jolliet, P. (2012).** Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opiacés. *Douleur et analgésie*, 1-4.
- **Young, B., Woodford, P., & O'Dowd, G. (2013).** Wheater's functional histology E-Book: a text and colour atlas. Elsevier Health Sciences
- **Zeghad N., Ahmed E., Madi A., Halimi S. & Belkhiri, A. (2020).** Acute Toxicity and Analgesic Activity of the Aerial Parts of *Ajuga reptans* (L.) Schreb. Grow in East of Algeria. *FABAD J Pharm Sci.* 45(1): 1-7.
- **Zeghad N., Maameri Z., Madi A., (2022).** Evaluation of the analgesic and gastroprotective effect of *Punica bark granatum* L. in Wistar rats. 45(1) : 1-7

- **Zeghad N., Madi A., Helmi S. & Belkhiri A. (2016).**In vivo analgesic activity and safety assessment of (*Vitis vinifera* L) and (*Punica granatum* L) fruits extracts. *Trop J Pharm Res.* 15(9) : 1915-1921
- **Zimmerman HJ. 1999.** Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drug and Other Chemicals on the Hepatic, 2nd edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, Chapters 4, 5 and 16.

Résumé

Résumé

Athamanta est un genre de plantes de la famille des *Apiaceae*, connu pour ses espèces adaptées à régions méditerranéennes. Ces plantes ont une grande importance dans la contribution à la biodiversité et à la stabilisation des sols dans les écosystèmes alpins et calcaires. Elles sont appréciées pour leurs propriétés aromatiques et médicinales, jouant un rôle important dans la médecine traditionnelle.

L'objectif de cette étude vise à évaluer la toxicité aiguë, l'effet analgésique et l'activité gastroprotectrice de l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* sur des rats *albinos Wistar*.

L'évaluation de la toxicité aiguë montre que l'extrait d'*Athamanta sp* ne présente aucun signe de toxicité à la plus forte dose testée qui est **1500mg/kg**, suggérant que la dose létale (DL50) de la plante est supérieure de **1500 mg/kg**.

L'effet antalgique était réalisé par trois tests différents : **test d'immersion de la queue, de la plaque chauffante et de l'acide acétique**. Les lots sont traités avec les doses de **150, 300, 500** et **750mg/kg** par administration orale, avec un lot traité par le paracétamol à la dose de **100mg/kg** comme témoin positif. Les résultats obtenus indiquent que l'extrait d'*Athamanta sp* a démontré une capacité importante à réduire les douleurs plus précisément à la dose **750mg/kg** qui montre une relation dose-dépendante.

Concernant l'effet gastroprotecteur, les rats ont été traités par 4 doses **300 mg/kg, 700 mg/kg, 1000 mg/kg** et **1500 mg/kg**, les résultats obtenus montrent une diminution notable de l'ulcère gastrique. Cela indique que l'extrait de la plante possède des propriétés gastroprotectrices avec une efficacité qui semble meilleure que le médicament Lomac.

Les résultats obtenus de cette étude indiquent le potentiel performant de l'extrait d'*Athamanta sp* comme un agent analgésique et surtout gastroprotecteur.

Mots clés : *Athamanta sp*, *Apiaceae*, Toxicité aiguë, Extrait butanolique, Activité antalgique, Activité gastroprotectrice.

Abstract

Athamanta is a genus of plants in the Apiaceae family, known for its species adapted to Mediterranean regions. These plants play a significant role in contributing to biodiversity and soil stabilization in alpine and calcareous ecosystems. They are valued for their aromatic and medicinal properties, playing an important role in traditional medicine.

The objective of this study is to evaluate the acute toxicity, analgesic effect, and gastroprotective activity of the butanolic extract of the *Athamanta sp.* plant in *albino Wistar* rats.

The evaluation of acute toxicity shows that the *Athamanta sp.* extract does not present any signs of toxicity at the highest tested dose, which is **1500 mg/kg**, suggesting that the lethal dose (LD50) of the plant is greater than **1500 mg/kg**.

The analgesic effect was assessed using three different tests: **the tail immersion test, the hot plate test, and the acetic acid test**. Groups were treated with doses of **150, 300, 500, and 750 mg/kg** by oral administration, with a group treated with paracetamol at a dose of **100 mg/kg** as a positive control. The results indicate that the *Athamanta sp.* extract demonstrated a significant capacity to reduce pain, particularly at the dose of **750 mg/kg**, showing a dose-dependent relationship.

Regarding the gastroprotective effect, the rats were treated with four doses: **300 mg/kg, 700 mg/kg, 1000 mg/kg, and 1500 mg/kg**. The results show a notable reduction in gastric ulcers. This indicates that the plant extract possesses gastroprotective properties with an efficacy that appears to be better than the drug Lomac.

The results of this study indicate the potent potential of the *Athamanta sp.* extract as an analgesic agent and, especially, as a gastroprotective agent.

Keywords: *Athamanta sp*, *Apiaceae*, Butanic extract, Analgesic activities, Gastro protective activities, Low toxicity

ك

ع

ا

م

ل

م

س

ك

ن

الملخص

Athamanta هو جنس من النباتات التابعة لعائلة الخيمية *Apiaceae*، وهو معروف بأنواعه المتكيفة مع المناطق المتوسطة. هذه النباتات تلعب دورًا كبيرًا في المساهمة في التنوع البيولوجي واستقرار التربة في النظم البيئية الجبلية والجيرية. كما تُقدّر خصائصها العطرية والطبية، ولها دور مهم في الطب التقليدي.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم السمية الحادة، التأثير المسكن والفعالية الوقائية للجهاز الهضمي لمستخلص بيوتانيك من نبات أتامانتا على فئران ألبينو ويستار.

تظهر تقييمات السمية الحادة أن مستخلص *Athamanta* لا يظهر أي علامات سمية عند أعلى جرعة تم اختبارها وهي **1500 ملغم/كغم**، مما يشير إلى أن الجرعة القاتلة للنصف (LD50) للنبات تزيد عن **1500 ملغم/كغم**.

تم تقييم التأثير المسكن من خلال ثلاثة اختبارات مختلفة: اختبار غمر الذيل، اختبار الصفيحة الساخنة واختبار حمض الخليك. تم معالجة المجموعات بجرعات 150، 300، 500 و **750 ملغم/كغم** عن طريق الفم، مع مجموعة عولجت بالباراسيتامول بجرعة **100 ملغم/كغم** كمجموعة شاهدة إيجابية. تشير النتائج إلى أن مستخلص أتامانتا أظهر قدرة كبيرة على تقليل الألم، وخاصة عند جرعة 750 ملغم/كغم التي أظهرت علاقة تعتمد على الجرعة.

فيما يتعلق بالتأثير الوقائي للجهاز الهضمي، تمت معالجة الفئران بأربع جرعات **300 ملغم/كغم**، **700 ملغم/كغم**، **1000 ملغم/كغم** و **1500 ملغم/كغم**. أظهرت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في قرحة المعدة، مما يشير إلى أن مستخلص النبات يمتلك خصائص وقائية للجهاز الهضمي بفعالية تبدو أفضل من دواء لومك.

تشير نتائج هذه الدراسة إلى الإمكانيات العالية لمستخلص *Athamanta* كعامل مسكن وخصوصاً كعامل وقائي للجهاز الهضمي .

الكلمات المفتاحية : *Apiaceae, Athamanta* : مستخلص بوتانولي ، نشاط مسكن للألم، نشاط محمي للمعدة ، سمية

Année universitaire : 2023-2024

Présenté Par : Djouablia Touaiba Douaa
Ghoumazi Aya

Étude *in vivo* de l'effet antalgique et anti ulcère gastrique de l'extrait butanolique d'*Athamanta sp*

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et biothérapie

Athamanta est un genre de plantes de la famille des *Apiaceae*, connu pour ses espèces adaptées à régions méditerranéennes. Ces plantes ont une grande importance dans la contribution à la biodiversité et à la stabilisation des sols dans les écosystèmes alpins et calcaires. Elles sont appréciées pour leurs propriétés aromatiques et médicinales, jouant un rôle important dans la médecine traditionnelle.

L'objectif de cette étude vise à évaluer la toxicité aiguë, l'effet analgésique et l'activité gastroprotectrice de l'extrait butanolique de la plante *Athamanta sp* sur des rats *albinos Wistar*.

L'évaluation de la toxicité aiguë montre que l'extrait d'*Athamanta sp* ne présente aucun signe de toxicité à la plus forte dose testée qui est **1500 mg/kg**, suggérant que la dose létale (DL50) de la plante est supérieure de **1500mg/kg**.

L'effet antalgique était réalisé par trois tests différents : **test d'immersion de la queue, de la plaque chauffante et de l'acide acétique**. Les lots sont traités avec les doses de **150, 300, 500 et 750mg/kg** par administration orale, avec un lot traité par le paracétamol à la dose de 100mg/kg comme témoin positif. Les résultats obtenus indiquent que l'extrait d'*Athamanta sp* a démontré une capacité importante à réduire les douleurs plus précisément à la dose **750 mg/kg** qui montre une relation dose-dépendante.

Concernant l'effet gastroprotecteur, les rats ont été traités par 4 doses **300mg/kg, 700mg/kg, 1000 mg/kg et 1500 mg/kg**, les résultats obtenus montrent une diminution notable de l'ulcère gastrique. Cela indique que l'extrait de la plante possède des propriétés gastroprotectrices avec une efficacité qui semble meilleure que le médicament Lomac.

Les résultats obtenus de cette étude indiquent le potentiel performant de l'extrait d'*Athamanta sp* comme un agent analgésique et surtout gastroprotecteur.

Mots clés : *Athamanta sp*, *Apiaceae*, Extrait butanolique, Toxicité aiguë, Activité antalgique, Activité gastroprotectrice

Laboratoire de recherche : l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie **Université Frères Mentouri, Constantine1.**

Président de jurys : GHORRI Sana
Encadrant : MADI Aicha
Examineur(s) : HALMI Sihem

MCA Université frère Mentouri Constantine 01
MCA Université frère Mentouri Constantine 01
MCA Université frère Mentouri Constantine 01