

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Science de la Nature et de la Vie

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie



Toxicité aigüe et activité antalgique des feuilles *Zizyphus lotus. L* «*in vivo*»



Le : 23/09/2021 à Constantine

Présenté par : ATROUS ROUMEISSA

BENSOUYEDE NOURHENE

Jury d'évaluation :

Présidente :	MOSBAH Asma	MCA UFM Constantine 1
Encadreur :	MAAMERI Zineb	MCA UFM Constantine 1
Examinatrice :	MADI Aicha	MCB UFM Constantine 1

Année universitaire
2020 / 2021

Remerciements

*Au bon **Dieu** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a éclairé notre chemin tout au long de nos études, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail,*

*On tient à exprimer nos vifs remerciements à notre promotrice le Docteur **MAAMERI ZAINEB**, Maitre de Conférences « A », Université Frères Mentouri Constantine1, Pour avoir accepté de nous encadrer et qui a toujours été disponible malgré ses nombreuses occupations, et dont les encouragements et les conseils judicieux nous furent d'une très grande utilité.*

*Nos profonds remerciements aux membres du jury docteur **MADI AICHA**, et docteur **MASBAH ASMA** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseignés et qui par leurs compétences nous ont soutenus dans la poursuite de nos études.

Enfin, nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.





Dédicace

JE DEDIE CE MODESTE TRAVAIL A :

Avant tout chose, je dédie le DIEU, le tout puissant pour m'avoir donné la force et la patience

A tous les personnes qui m'aident et m'encouragent toujours aux moments difficiles :

*Ma mère **Benhamoude Zehira** Pour m'avoir donnée la vie et la joie de vivre j'espère que par ce travail, je vous rends un peu de sentiments et de fierté que j'éprouve d'être votre fille (je t'aime).*

*Mon cher frère **Atrous Ahmed** et Sa femme **Bensaid Razika***

A mes frères et mes sœurs à leurs fils et filles :

Imen, Raounek, Rayem Chaima, Moatez, Ayemen, Anis

*A Toute la famille **Atrous et Benhamoude** de petit à grand.*

*Mes chères copines : **Cherouna Khaoula , Anter Abir.***

*Mon amie d'étude et binôme de travail : **Bensouyed Nourhene***

A Mes tous amis.

Atrous Roumeissa





Dédicaces

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous mes parents mon cher papa BOUBAKER le roi de ma vie ma mère NADJETTE la lumière de ma vie, la source de tendresse et qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. , vous m'avez donné la meilleure éducation, vous m'avez toujours soutenus et motivé dans mes études. Ce travail est le fruit de vos sacrifices

À mes perles, mes trésors, mes chères sœurs : la jolie RAYENE et ma petite princesse DJIHENE

À mes très chères copines, amis, cousines, camarades qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre démarche.

Mon amie d'étude et mon binôme en travail Atrous Roumeissa Et à tous ceux qui nous sont chers

J'espère que ces quelques mots suffiront pour vous démontrer l'attachement que j'ai envers vous et l'importance de vos présences dans ma vie.

Qu'Allah vous préserve

♥ NOURHENE ♥

Liste des tableaux

Tableau 01 : Caractéristiques de quelques espèces voisines au <i>Zizyphus lotus L</i>	6
Tableau 02 : La description botanique de <i>Zizyphus lotus. L</i>	9
Tableau 03 : Pourcentage des compositions primaires des <i>Zizyphus lotus. L</i>	11
Tableau 04 : Composition en métabolites secondaires des différents organes du <i>Zizyphus lotus</i>	12
Tableau 05 : Propriétés médicinales de <i>Zizyphus lotus</i>	15
Tableau 06 : Rendement, couleur et aspect de l'extrait sec de la plante étudiée	36
Tableau 07 : Evolution du poids corporels des animaux en (g*)	37
Tableau 08 : Variation des gains du poids corporel des animaux	38
Tableau 09 : Effets de l'extrait sur la réponse de la ratte vis-à-vis la température de bain marie (55°C)	39
Tableau 10 : Effets de l'extrait sur la réponse de la ratte vis-à-vis la température de la plaque chauffante (55°C)	41
Tableau 11 : Effet analgésique de l'extrait sur le nombre de crampes et le pourcentage d'inhibition (%)	43
Tableau 12 : Résultats de 1er jour de la toxicité aigüe chez les 4 lots des rattes après le traitement	46
Tableau 13 : Résultats de la toxicité aigüe pendant 7 jours	47
Tableau 14 : Evolution de poids corporel au cours de la toxicité aigüe	48
Tableau 15 : Variation du gain	49
Tableau 16 : Mortalité des rattes en fonction de la dose administrée	49

Listes des figures

Figure 01 : Image représentative du <i>Zizyphus lotus</i>	3
Figure 02 : <i>Zizyphus lotus</i> arbrisseau	7
Figure 03 : Fleurs de <i>Zizyphus lotus</i> L	7
Figure 04 : Fruits de <i>Zizyphus lotus</i> L	8
Figure 05 : Feuilles et fruits de <i>Zizyphus lotus</i>	8
Figure 06 : Répartition géographique des espèces de la famille de la Rhamnacée	10
Figure 07 : Aire de répartition du <i>Zizyphus lotus</i> en Afrique du Nord	10
Figure 08 : Evolution de l'inflammation aiguë	17
Figure 09 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	19
Figure 10 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens	20
Figure 11 : Feuilles de <i>Zizyphus lotus</i> L : a) feuilles séché b) après broyage	25
Figure 12 : Rattes blanches de la souche <i>Wistar Albinos</i> dans les cages	26
Figure 13 : Macération (photo originale)	27
Figure 14 : Filtration du macérât (photo originale)	27
Figure 15 : Evaporation du filtrat (photo originale)	28
Figure 16 : La décantation d'un mélange hystérogène (photo originale)	28
Figure 17 : Extrait brute mélange (photo originale)	28
Figure 18 : Schéma représente le protocole de préparation de l'extrait	29
Figure 19 : La pesée des rattes (photos originale)	30
Figure 20 : Répartition des rattes (photo originale)	31
Figure 21 : La méthode de gavage	31
Figure 22 : Test de Tail Flick (photo original)	32
Figure 23 : Test de la plaque chauffante (photo original)	33
Figure 24 : L'injection intra-péritonéale (photo originale)	34
Figure 25 : Évolution du poids corporel	37
Figure 26 : Evaluation des moyennes de temps de réaction de test de tails-flick	39
Figure 27 : Evaluation des moyennes de temps de réaction de test de la plaque chauffante	41
Figure 28 : Evolution du pourcentage d'inhibition de test de torsion	43
Figure 29 : Evolution de poids corporel au cours de la toxicité aiguë	48

Liste des abréviations

± : Ecartype

°C : Degré Celsius

(-) : Négative

(+) : Positive

% : Pourcentage

AS : Acide acétylsalicylique

ACTH : Adrénocorticotrophin

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdienne

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdienne

BaCl₂ : Chlorure de baryum

Ccv : Composé complexe des vitamines

Cm : Centimètre

COX : Cyclo-oxygénase

DL 50 : Dose Létale

g : Gramme

GR α : Récepteurs des glucocorticoïdes

h : Heure

H₂O : L'eau distillée

I.A.S.P. : International Association for the Study of Pain

J : Jour

KCl : Chlorure de potassium

Kg : Kilogramme

MeOH : Méthanol

Mg : Milligramme

ml : Millilitre

min : Minute

NC : Nombre de Contorsions

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PI : Pourcentage d'inhibition

R : Rendement

ROS : Réactive Oxygène Species

S : Seconde

S-L : Saponins of Leaves

S-RB : Saponins of Root Bark

T : Témoin

TOF-RB : Total Oligomers Flavonoids of Root Bark

TOF-L : Total Oligomers Flavonoids of Leaves

Z. lotus : *Zizyphus lotus*

Tableau de matières

Remerciements	II
Dédicaces	III
Liste des tableaux	V
List des figures	VI
Liste des abréviations	VII
Introduction générale	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre I : présentation de <i>Zizyphus lotus</i> L	
I.1. <i>Zizyphus lotus</i> L (Sedra)	3
I. 2. Origine	3
I.3. Etymologie	4
I.4. Dénominations internationales	4
I.5. Taxonomie	4
I.6. Étude botanique	6
I.7. Description botanique	7
I.8. Répartition géographique	9
I.8.1. Dans le monde	9
I.8.2 En Algérie	10
I.9. Exigence climatiques de <i>Zizyphus lotus</i> L	11
I.10. Composition biochimique du <i>Zizyphus lotus</i> L	11
I.10.1. Métabolites primaires	11
I.10.2. Métabolites secondaires	12
I.11. Activités biologiques du <i>Zizyphus lotus</i> L	12
11.1. Activités anti-inflammatoires et analgésiques	13
11.2. Activités antiulcérogènes	13
11.3. Action antispasmodique	13
11.4. Activités antimicrobiennes	13
11.5. Activité antioxydante	13
11.6 Autres activités	13
I.12. Différentes utilisations du <i>Zizyphus lotus</i> L.	14
12.1. Utilisations alimentaires	14

12.2. Propriétés médicinales de <i>Zizyphus lotus L</i>	14
12.3. Autres utilisations	15
Chapitre II : Les activités biologiques	
II.1. Inflammation	16
II.1.1. Inflammation aiguë	16
II.1.2. Inflammation chronique	17
II.2. Anti-inflammatoires	17
II.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens	18
II.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	19
II.3. Activité analgésique	21
II.4. Les antalgiques	21
II.4.1. Types antalgiques	21
II.4.2. Evaluation de l'activité antalgique	21
II.5. Utilisation thérapeutiques de <i>Zizyphus lotus</i> sur l'activité anti –inflammatoire	22
II.6. Généralités sur la toxicité	22
Etude expérimentale	
Chapitre I : Matériel et méthodes	
I. Matériel et méthodes	25
I.I. Matériel	25
1.1.1. Matériel végétal	25
1.1.2. Animaux d'étude	26
I.2. Méthodes	27
1.2.1. Préparation des extraits	27
1.2.2. Prise du poids corporel	30
1.2.3. Evaluation de l'effet antalgique de <i>Z. lotus L</i> « <i>in vivo</i> »	30
1.2.4. Test de toxicité aiguë	34
I.3. Etude statistique	35
Chapitre II : Résultats et Discussion	
II. Résultats et discussion	36
II.I. Rendement de l'extraction par méthanol	36
II.2. Etude de l'effet de l'extrait sur le poids corporel	37
II.3. Evaluation de l'activité antalgique « <i>in vivo</i> »	38
II.3.1. Test de tails-flick	39

II.3.2. Test de la plaque chauffante	41
II.3.3. Test de torsion	43
II.4. Test de toxicité aigüe	45
Conclusion et perspectives	50
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumés	

Introduction générale

Introduction générale

La science des plantes médicinales est vieille comme le monde (**Brelet , 2002**) et semble avoir pris naissance en même temps que l'homme. Elle s'est développée parallèlement dans toutes les civilisations avant de se croiser (**Furnham et al ., 2000**).

Les plantes médicinales sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (**Maurice., 1997**). Elles ont toujours eu un rôle de grande importance sur la santé des hommes (**Carillon, 2000**).

Ces plantes renferment une large variété de métabolites secondaires avec des propriétés physico-chimiques très différentes et qui présentent une large variété d'activités biologiques comme les activités anti-allergique, anti-atherogénique, anti-inflammatoire, hépato-protective, antimicrobienne, anti-carcinogénique, anti-thrombotique, cardio-protective et vaso-dilatation citées dans la littérature (**Ksouri, 2007**).

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à étudier le *Zizyphus lotus. L* (jujubier sauvage) est une plante médicinale fruitière épineuse de la famille des Rhamnacées largement utilisée en médecine traditionnelle, cultivée dans des régions tropicales et subtropicales de l'Asie, particulièrement en Chine, en Amérique et en Europe. Sa présence dans le nord-africain est aussi documentée. C'est une espèce polyvalente : ses fruits, ses feuilles et ses racines présentent plusieurs intérêts sur le plan nutritif, cosmétique et médicinal (**Rsaissi et Bouche, 2002**).

C'est une plante largement utilisée dans la médecine traditionnelle comme adoucissant dans le traitement de la gorge et les irritations broncho-pulmonaires, un émollient dans le traitement des furoncles. D'ailleurs, elle possède plusieurs activités thérapeutiques : anti-inflammatoire, analgésique, anti-ulcérogénique, antifongique et antidiabétique (**Djemai, 2009**).

Dans ce contexte que s'inscrit la problématique de notre thème de fin d'études ; qui consiste à évaluer d'activité analgésique, la toxicité aiguë d'extrait méthanoïque des feuilles du *Zizyphus lotus* (Sedra) plante de la flore algérienne *in vivo* chez des rats femelle de la souche *Wistar Albinos*.

Les feuilles du *Zizyphus lotus* possèdent des effets analgésiques attribués à leur contenu en principes actifs ; les flavonoïdes et les saponines, toutes ces activités confirment l'usage

traditionnel de cette plante dans certaines maladies inflammatoires et douloureuses, (**Borgi et al.,2007 ; Borgi et al ., 2008**).

Plusieurs parties de *Zizyphus lotus* ont été utilisées par la médecine traditionnelle et ancestrale. Le fruit a été utilisé comme émollient, et un mélange de feuilles et fruits secs est appliqué par voie topique dans le traitement des furoncles, alors que l'écorce de la racine est connu pour son activité antidiabétique (**Benammar et al ., 2010**).

Ce travail est divisé en deux grands volets. Le premier volet qui regroupe toutes les informations et les renseignements très utiles à notre étude, nous retrouvons les principaux points à savoir :

- * Présentation la plante du *Zizyphus lotus L.*

- * Les activités biologiques

Ensuite, le deuxième volet qui expose :

- * Préparation de l'extrait du *Zizyphus lotus L.*

- * Evaluation des activités biologiques

Une conclusion générale résumera les principaux résultats obtenus et leurs interprétations. Ces derniers pourraient stimuler d'autre travaux de recherche dans le sens de valoriser les principes actifs de nouvelle activités biologiques. Et utiliser les composants biochimiques de la plante jujubier dans le domaine médical.

Synthèse bibliographique

Chapitre I
Présentation de *Zizyphus lotus L.*

I.1. *Zizyphus lotus* L (Sedra)

Zizyphus lotus L est une plante qui appartient à La famille des Rhamnacées. C'est une famille des plantes dicotylédones Ce sont des arbres, des arbustes, des lianes ou des plantes herbacées (Waston *et al.*, 1992; Punt *et al.*, 2003).

Le mot *Zizyphus* vient du grec Zizyphos mais le mot n'apparaît qu'au deuxième siècle, et qui viendrait du nom arabe Zizouf. Elle appelée localement Sedra. (Bonnet, 2001).

Cette famille contient environ 100 espèces principalement dans les régions tropicales et subtropicales de l'Asie et des Amériques, tandis que quelques espèces vivent en Afrique et dans les régions tempérées (Bonnet, 2001).



Figure 01 : Image représentative du *Zizyphus lotus* (Bellakhdar *et al* 1991).

I. 2. Origine

Depuis une forte ancienne époque, vers 2000 ans avant jésus christ, le jujubier arrive de chine en méditerranée (Brosse, 2000). Actuellement, il est répandu en Algérie, Tunisie, en Espagne, dans le sud de l'Italie et dans le midi de l'Europe. En France, on le cultive surtout dans la

Provence et le Languedoc (**Catoire et al., 1999**). Il semble cependant qu'il soit originaire de l'Inde (**Aymonin, 1993 ; Brosse, 2000**).

I.3. Etymologie

Le nom *Zizyphus* vient du latin (**Belouad, 1998 ; Catoire et al., 1999**).

Zizyphus : désignant l'arbre et son fruit.

Lotus : désigne des plantes de la famille des légumineuses (**Couplan, 2000**).

Le *Zizyphus lotus* pousse sur les rives sud de la méditerranée jusqu'au Afghanistan et communément appelé en Algérie « Sedra, azuggwar » (**Espiard, 2002**). C'est le Sedra des Arabes, le Tazoura des Berbères (**Chevallier, 2016**). Il est également évoqué dans le Coran et considéré par des musulmans comme arbre sacré, ou arbre du paradis.

I.4. Dénominations internationales

Français : Jujubier sauvage, jujubier de Berbérie, lotus des anciens, jujubier des Lotophages

Anglais : African jujube, Lote fruit, Lotus tree, lotus jujube, wild jujube

Allemand : Wilde Jujube

Portugais : Acufeifa-menor

Espagnol : Azufaifo africano, Azufaifo ibérico, Arto, Arto blanco, Espina de Cristo

Arabe : Zizouf زيزوف , sedra سدرة , sidr سدر , sidr barri سدر بري

Berbère (Maroc) : âmezmem . (**ghedira, 2013**).

I.5. Taxonomie

🌱 La place de *Zizyphus lotus l* dans la taxonomie botanique selon (**Quézel et Santa, 1962**) est la suivante :

Règne :	Végétal
Embranchement :	Spermaphytes
Sous embranchement :	Angiospermes
Classe :	Dicotylédones
Sous classe :	Dialypétales
Série :	Disciflores
Sous série :	Isostenones
Ordre :	Rozales
Famille :	Rhamnacées

Genre : *Zizyphus*
Espèce : *Zizyphus lotus*

✚ La position systématique de *Zizyphus lotus* selon **Cronquist (1981)** est la suivante :

Règne : Plantae
Sous-règne : Tracheobionta
Division : Magnoliophyta
Classe : Mangnoliopsida
Sous-classe : Rosidae
Ordre : Rhamnales
Famille : Rhamnaceae
Sous-famille : Paliureae
Genre : *Zizyphus*
Espèce : *Zizyphus lotus*

✚ Selon **Jacamon (1992)**, le jujubier est classé comme suit :

Embranchement : Spermaphytes
Sous embranchement : Angiospermes
Classe : dicotylédones
Sous classe : Rosidae
Ordre : Rhamnales
Famille : Rhamnacées
Genre : *Zizyphus*
Espèce : *Zizyphus lotus l.*

✚ Selon (**Bonnet, 2001**), la classification de *Zizyphus lotus* est représentée comme suit :

Règne : Végétal
Embranchement : Spermaphytes
Sous embranchement : Angiospermes
Classe : Dicotylédone
Sous classe : Dialypétales
Série : Isostemones
Ordre : Celastrales

Famille : Rhamnacées
Genre : *Zizyphus*
Espèce : *Zizyphus lotus*.

I.6. Étude botanique

Zizyphus lotus L a été nommé par Linné *Rhamnus lotus* (**Aug chevalier, 1939**), Cette plante en Algérie et en Tunisie, est connu sous le nom de « Sedra » ou « N'beg » (**Benammar et al., 2010**). Elle comprend environ 900 espèces, auprès de 58 genres dans les régions tropicales et subtropicales (**Baba Aissa, 1999**).

Tableau 01 : Caractéristiques de quelques espèces voisines au "*Zizyphus lotus L.*" (**FAO, 1988 ; Edward , 1996**).

Espèce	Nom commun	Origine	Caractéristiques
<i>Zizyphus spina-christi</i>	Epine de Christ	Sahel du Sénégal Moyen Orient	Feuilles : ovales à elliptiques finement dentées. Fleurs : verte jaunâtre. Fruits : jaune à rouge, globuleux jusqu'à 15 mm de diamètre, comestibles.
<i>Zizyphus jujuba</i>	Dattier chinois, Chichourlier	Chine	Feuilles : caduques, ovales, mesurant de 2.5-5 cm et de couleur vert foncé. Fleurs : disposées en grappes et apparaissent en fin de printemps et en début d'été. Fruits : ovales ou ronds de couleur jaune, puis rouges brique à pleine maturité, 5 cm de longueur et comestibles.
<i>Zizyphus mauritania</i>	Jubier tropical, Pomme-surette	Afghanistan, Australie Chine	Feuilles : caduques, persistantes, vernissées, alternes et légèrement dentées. Fleurs : petites, jaunes à jaunes verdâtre et à 5 pétales. Fruits : drupe à aspect de petite pomme, de forme ovoïde à sphérique

I.7. Description botanique

Le jujubier est une plante frutescente de 1,3 à 2,2 m, très ramifiée (**figure. 02**).

Les rameaux sont recourbés vers le bas, flexueux, blanc grisâtre à épines par paires droites ou recourbées (**Ghedira, 2013**).



Figure 02 : *Zizyphus lotus* arbrisseau

Les fleurs sont solitaires ou groupées avec un seul pédicelle court ; à calice en forme d'entonnoir, pentamère ; à petite corolle à cinq pétales ; à cinq étamines épipétales ; à deux styles courts (**figure.0 3**) (**Ghedira, 2013**).



Figure 03 : Fleurs de *Zizyphus lotus L*

Les fruits sont des drupes sphériques dont les noyaux osseux biloculaires, petits et ronds sont recouverts d'une pulpe demi-charnue, très vite sèche, riche en sucre (**Figure. 04**). (ghedire, 2013).

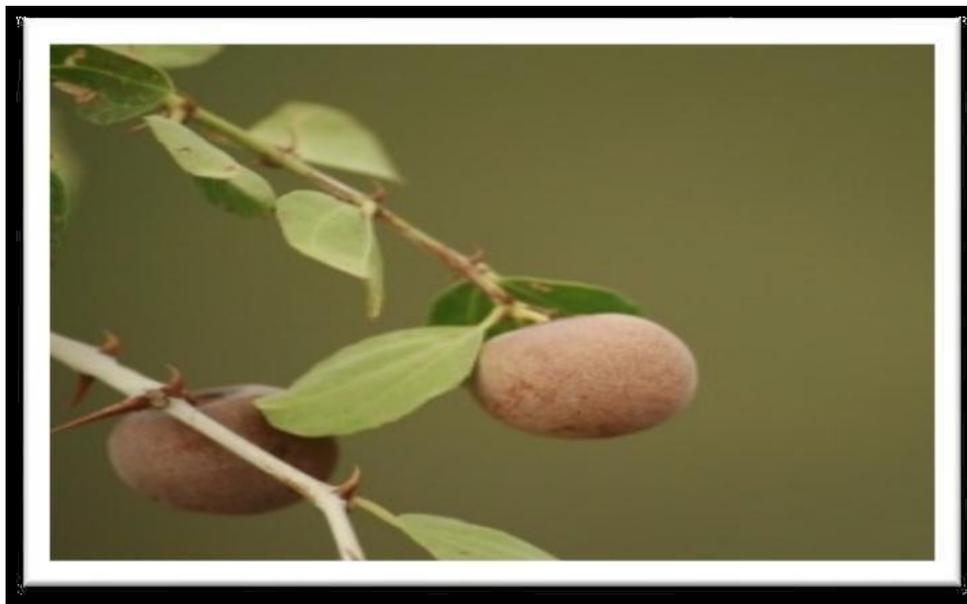


Figure 04 : Fruits de *Zizyphus lotus L*

Les feuilles sont petites, alternes, obtuses, crénelées, à trois nervures, glabres, faiblement rigides, de 7 à 9 mm de large et de 9 à 13 mm de long, à pétiole court (**figure. 05**).



Figure 05 : Feuilles et fruits de *Zizyphus lotus*

La floraison : le *Zizyphus lotus* est en sommeil depuis Octobre à Mars et fleurisse en Mai et Juin et produise des fruits en Août (**Maraghni et al., 2010**).

Tableau 02 : La description botanique de *Zizyphus lotus* (**Arbonnier, 2002**).

Partie de la plante	Description
Rameau	Pubescent devenant glabre, gris ou blanchâtre, avec des entrenoeuds espacés de moins de 1 cm.
Epines	Disposées par deux à l'aisselle des feuilles, plus ou moins droites et effilées. L'une orientée vers le haut, atteint 1.8cm de long, l'autre orientée vers le bas, est un peu plus courts.
Ecorce	Grise a brune, a tranche rose ou rouge.
Pétiole	De 0.1-0.2 cm de long.
Nervation	Palmée à la base a trois nervures basales, puis les deux nervures extérieures portant chacune 4-7 nervure tertiaires saillantes, arquées et plus ou moins parallèles entre elles.
Nflore	Fascicule de 2-3 fleurs solitaires disposées à l'aisselle des feuilles.

I.8. Répartition géographique

I.8.1. Dans le monde

Les Rhamnacées sont présentes dans le monde entier, (**Fekih, 2009**). Elles sont très anciennes (**Dupont et Guignard, 2012**). Le jujubier est un arbuste des zones sahariennes saharo-sahéliennes collines sèches, pierreuses et de préférence sur calcaire (**Bayer et al., 1990**).

Alors, l'espèce *Zizyphus lotus* est spontanée dans le sud d'Espagne et du Portugal, en Sicile, en Grèce (**Bross, 2000**), et aussi dans les steppes désertiques d'Afrique du nord (**Paris et Dillemann, 1960**), (**figure 06**).

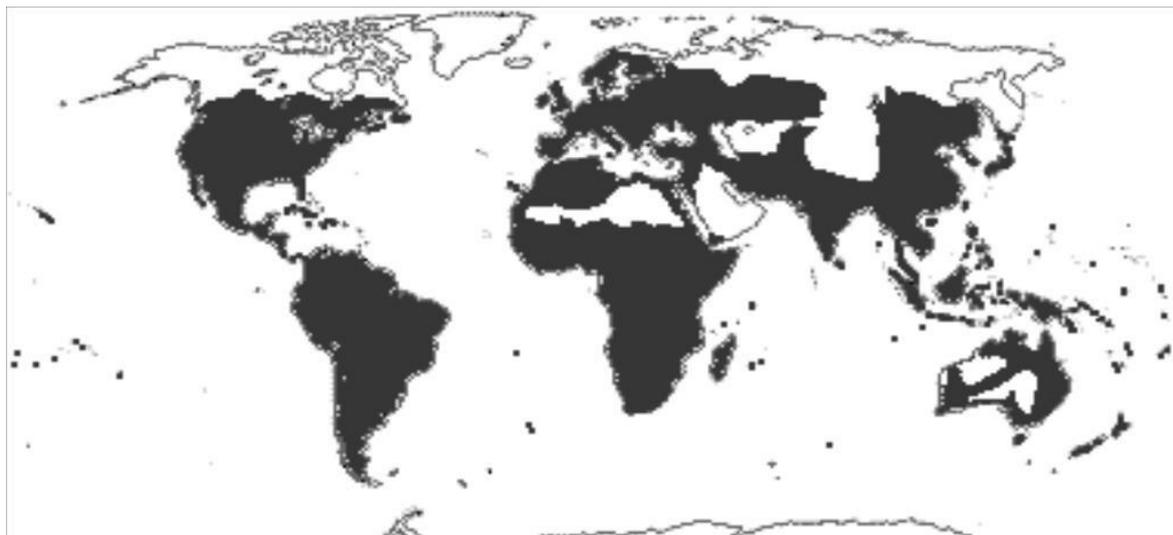


Figure 06 : Répartition géographique des espèces de la famille de la Rhamnacée (Dupont, Guignard, 2012).

I.8.2 En Algérie

Zizyphus lotus. L est très répandu dans les régions arides d’Algérie du Sud, Ain Ouessara et Maessad (willaya de Djelfa) à climat aride, Taghit (wilaya de Bechar) au climat saharien (Saadoudi, 2008)

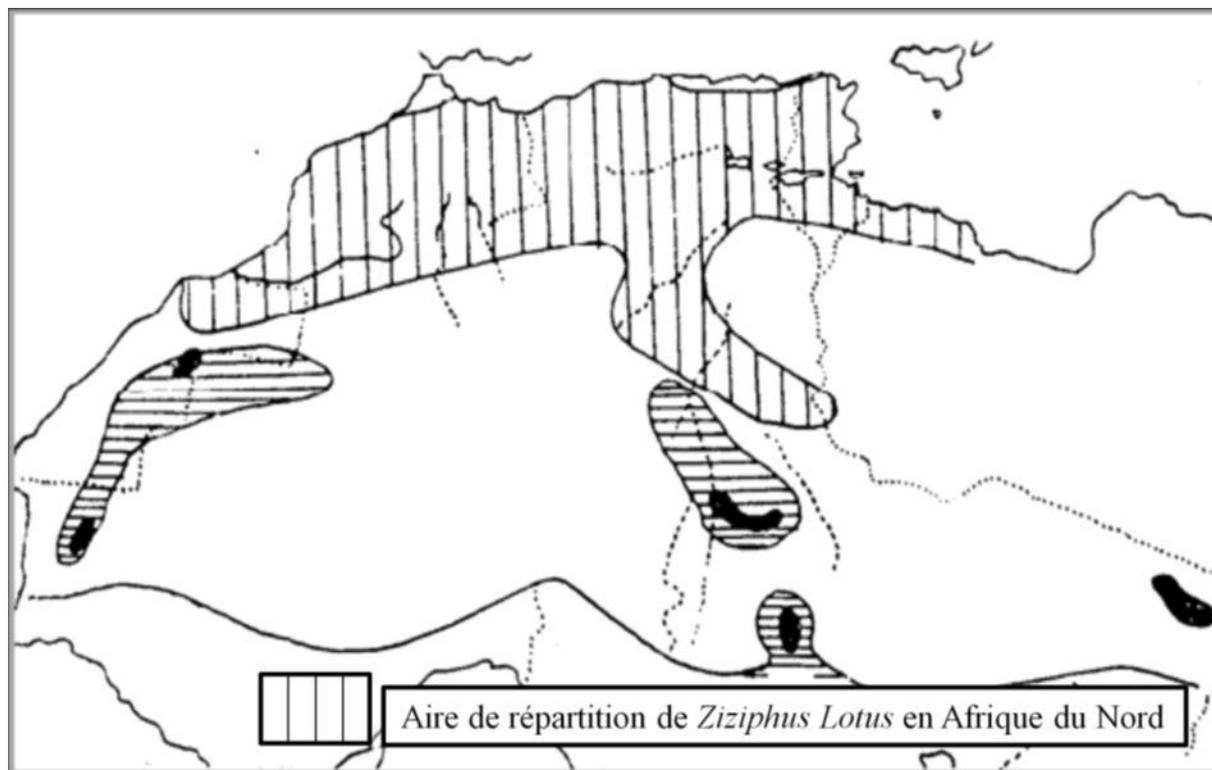


Figure 07 : Aire de répartition du *Zizyphus lotus* en Afrique du Nord (Quézel et Santa, 1962).

I.9. Exigence climatiques de *Zizyphus lotus L.*

Zizyphus lotus L. ; un exemple extraordinaire de plantes pérennes à usages multiples dans les zones arides et semi-arides voire même désertiques de presque tous les continents grâce à leur capacité de résistance à la sécheresse, l'aire naturelle de la majorité des jujubiers se situant entre 20° et 30° de latitude, c'est une zone qui est caractérisée par des climats chauds et secs et où sont localisés la majorité des déserts du globe.

Les jujubiers subsistent bien dans les environnements arides grâce à leurs mécanismes physiologique et morphologique d'adaptation (Reich, 1991 ; Clifford et al., 1998 ; Ardnt et al., 2001; Lamourri et al., 2008). Ils jouent un rôle très important dans la conservation des sols grâce à leurs systèmes racinaires profonds et vigoureux qui permettent une stabilisation des substrats et protègent ceux-ci contre l'érosion. *Z. lotus* aime la chaleur et craint le froid mais il s'est acclimaté dans la région méditerranéenne. Il craint, par contre, les terrains compacts et humides (Aymonin, 1993). Il supporte la sécheresse et l'irradiation (Su et LiuScientia, 2005).

I.10. Composition biochimique du *Zizyphus lotus*

Les études phytochimiques menées sur le *Zizyphus lotus* montrent la présence de métabolites primaires et secondaires. (Catoir et al., 1999).

I.10.1. Métabolites primaires

Le *Zizyphus lotus* contient les différents métabolites primaires

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage des différents métabolites primaires dans le *Zizyphus lotus*.

Tableau 03 : pourcentage de la composition primaires des *Zizyphus lotus* (Chouaibi et al., 2011)

Protéines	19.11%.
Carbohydrates	40,87%
Lipides	32.92%
Sucres	20%
Vitamines	Vitamine A

I.10.2. Métabolites secondaires

Le *Zizyphus lotus* est connu par son contenu en molécules biologiquement actives tels que les polyphénols (flavonoïdes, tanins), les triterpènes, les anthraquinones, les alcaloïdes (cyclopeptides et isoquinolides), les saponosides (**Catoire et al.,1994 ; Borgi et Chouchane, 2006**).

Tableau 04 : Composition en métabolites secondaires des différents organes du *Zizyphus lotus*

Organe végétal	Composition chimique	Références
Fruits	-flavonoïdes, tanins saponines, alcaloïdes	(Borgi et al .,2007 (b))
Feuilles	-flavonoïdes, tanins, alcaloïdes. -saponines de type dammarane : -jujuboside B -jujubogenin glycoside -dérivé sulfaté de jujubasaponine IV	(Borgi et al .,2007 (b)) (Macuek et al .,2004)
Ecorce des racines	-flavonoïdes, saponines de type dammarane. -tanins. -alcaloïde cyclopeptidiques lotusines A-G	(Borgi et al .,2007(a)) (Borgi et al .,2007(b)) (Le crouéour et al., 2002)

I.11. Activités biologiques du *Zizyphus lotus*

Zizyphus lotus L est une plante médicinale utilisée dans la médecine traditionnelle de nombreux pays comme sédatif, tonique et anti_inflammatoire (**Ghedira., 1995 ; Claudine, 2007 ; saadoudi., 2008**). Les différentes espèces du *Zizyphus* sont largement utilisées dans le traitement de certaines maladies comme : les troubles digestives, la faiblesse, les affections du foie, l'obésité, les troubles urinaires, le diabète, les infections cutanées, la fièvre, la diarrhée et l'insomnie (**Abu-Zarga et al., 1995 ; Abdel-Zaher et al., 2005; Suksamrarn et al., 2005**). Cette plante est riche en polyphénols, alcaloïdes cyclopeptides, saponines de dammarane, vitamines, minéraux, acides aminés et acides gras polyinsaturés (**Abdoul-Azize, 2013**). Les recherches actuelles sur les différentes activités pharmacologiques de *Zizyphus lotus* ont ressorti plusieurs effets de grande importance pour la médecine moderne. Parmi ces effets on souligne les plus importants :

11.1. Activités anti-inflammatoires et analgésiques

Les feuilles du *Zizyphus lotus* possèdent des effets analgésiques attribués à leur contenu en principes actifs ; les flavonoïdes et les saponines (**Borgi et al ., 2007 (a). Borgi et al ., 2008**). Toutes ces activités confirment l'usage traditionnel de cette plante dans certaines maladies inflammatoires et douloureuses (**Borgi et al ., 2007(a)**).

11.2. Activités antiulcérogènes

(**Borgi et al., 2008**) ; ont montrés que les extraits aqueux des racines, des feuilles et des fruits de *Zizyphus lotus* L. possèdent une activité anti-ulcérogénique grâce à la présence des tanins et des flavonoïdes connus par leur effet gastro protecteur.

11.3 Action antispasmodique

Des extraits aqueux et méthanoïques de *Zizyphus lotus* sont responsables d'une relaxation de contractions spontanées et produites par divers agents spasmogènes (acétylcholine, BaCl₂ et KCl) sur le duodénum isolé de rat. Cette relaxation est significative comparativement à celles obtenues par l'atropine et la papavérine. (**Ghedira, 2013**).

11.4 Activités antimicrobiennes

Des études faites par (**Ghédira et al., 1995**) ont montré qu'un alcaloïde de cette espèce présente une activité antibactérienne significative. Mais beaucoup de groupes de recherches ont étudié l'activité antimicrobienne des extraits de plantes médicinales telles que *Zizyphus lotus*, ils ont trouvé que ces extraits sont actifs non seulement contre les bactéries mai aussi contre les champignons, les levures et les virus (**Jürgen et al., 2009**).

11.5. Activité antioxydante

La plante *Zizyphus lotus* (L) est riche en composés antioxydants tels que les acides phénoliques et les flavonoïdes (**Mothana, 2011**)

11.6 Autres activités

Cette plante est aussi employée dans le domaine de la nutrition, la santé et la cosmétologie sous plusieurs formes (**Abdoul-Azize, 2013**). Certains extraits du jujubier exercent des propriétés immunes modulatrices sur l'activation des cellules T humaines IL2, et aussi l'expression de l'ARNm (**Abdoul-Azize, 2013 ; Benammar et al., 2014**). Ils ont aussi des effets anticancéreux (résistance au cancer du sein et cancer du côlon) et modulent la rétention

intestinale de plusieurs substances toxiques pour l'alimentation vue sa richesse en acides gras polyinsaturé (l'acide oléique et l'acide linoléique) (Soel *et al.*, 2007 ; Aspenström-Fagerlund *et al.*, 2015).

I.12. Les différentes utilisations de *Zizyphus lotus* L

12.1. Utilisations alimentaires

- Les jujubes se consomment de différentes manières ; ils sont consommés comme aliment frais, conservés, secs, ou utilisés en confiserie et pâtisserie, et leur jus peut être utilisé pour la préparation des boissons rafraîchissantes (Lahlou *et al.*, 2002 ; Adzu *et al.*, 2003).
- Le miel issu du butinage de ses fleurs est un miel de haute qualité nutritive agréable et médicinale (Ghazanfar, 1994).
- En Inde, les fruits mûrs sont utilisés pour la préparation des produits secs semblables à ceux de la datte sèche. Ils sont consommés en hiver comme dessert (Parrek, 2002).
- En Chine, ce fruit est très utilisé pour la fabrication du vin, consommé glacé ou avec du thé (Ghost et Lysias, 2007).
- Les feuilles et les fruits réduits en poudre et mélangés avec de l'eau ou du lait sont utilisés au Sahara central comme emplâtres sur les furoncles. Les feuilles sèches, pulvérisées au mortier, sont utilisées par les malékites, du fait de leurs propriétés saponifiantes, pour laver les morts (Ghedira, 2013).
- La racine écrasée et exprimée laisse couler un jus qui serait efficace dans les cas de leucomes oculaires (Ghedira, 2013).

12.2. Les propriétés médicinales de *Zizyphus lotus*

Zizyphus lotus est une plante très utilisée en pharmacopée traditionnelle. Les principales propriétés citées dans la bibliographie consultée sont indiquées dans le **tableau 05**.

Tableau 5 : Propriétés médicinales de *Zizyphus lotus*.

Organe	Effets	Références
Feuilles	-Soin des furoncles et les abcès (cataplasme).	Bellalhdar 1997
	-Effets analgésiques et une importante activité antiulcérogénique attribués à leur contenu en principes actifs et la présence de tanins et de flavonoïdes connus par leurs effets gastroprotecteurs.	Borgi et al .,2007(a) Borgi et al .,2008
Racines	Traitement du diabète dans la médecine traditionnelle.	Ghedira et al .,1995
	Le jus qui serait efficace dans les traitements de leucomes. -Soins des affections du tube digestif et du foie.	Baba Aissa 1999
	-Activité anti-inflammatoire significative par les flavonoïdes et les saponines.	Borgi et Chouchane 2006
Fruits	-Traitement des irritations broncho-pulmonaires.	Baba Aissa 1999 Borgi et al., 2007
	-Associées aux fruits du jonc, à la lavande, au styles de mais, au chiendent et aux fleurs de figuier de Barbarie, traite les cystites et contre les calculs rénaux.	Bellakhdar 1997

12.3. Autres utilisations

Les rameaux secs et épineux du jujubier sont utilisés pour former des clôtures défensives (**Adzu et al., 2002**). Les feuilles sont employées largement comme une réserve fourragère d'appoint pour les chameaux et les chèvres (**Tripathi et al., 2004**). C'est la seule espèce ligneuse spontanée qu'on rencontre aux limites Nord du désert. En Afrique, le bois du jujubier est utilisé pour la sculpture et la menuiserie (**Epfrain et al., 1998**).

Chapitre II
Les activités biologiques.

II.1. Inflammation

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. Elle peut être déclenchée par un traumatisme, une brûlure, une irradiation ou par la pénétration d'agents pathogènes extérieurs (virus, bactéries, parasites, antigènes) (**Schoroderet, 1992**). C'est un ensemble de réactions dont la finalité peut être :

* utile : réaction de défense de l'organisme pour faire face à une agression.

* nocive : inflammation secondaire à un processus auto-immune (**Moulin, 1998**).

La réaction inflammatoire est habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois elle peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalie de régulation du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Ruslan, 2008**). Il existe deux stades de l'inflammation : l'inflammation aiguë et chronique :

L'inflammation de courte durée dite inflammation aiguë est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui lui permet de retrouver son intégrité physiologique. Alors que l'aspect négatif de l'inflammation intervient quand cette dernière se pérennise et devient une inflammation chronique. Dans ce cas la réaction inflammatoire doit être contrôlée par les médicaments (**Weill et al., 2003**).

II.1.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est une étape initiale de l'inflammation (de l'immunité innée), qui est médiée par l'activation du système immunitaire (**Lin et Karin, 2007**). Elle est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont l'œdème, la douleur, la chaleur et la rougeur. Elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression (**Botting et Botting, 2000**). Elle dure de quelques jours à quelques semaines.

L'inflammation aiguë peut être divisée en trois grandes phases ; une phase vasculaire immédiate (quelques minutes) caractérisée par des modifications de la microcirculation locale

- une phase cellulaire consécutive caractérisée par la mobilisation de nombreuses cellules immunitaires qui permettra l'élimination des microorganismes pathogènes et des tissus lésés,
- une phase de résolution et de cicatrisation qui en quelques jours conduira à la restauration des tissus (**Weill et al., 2003**) (**figure 08**)

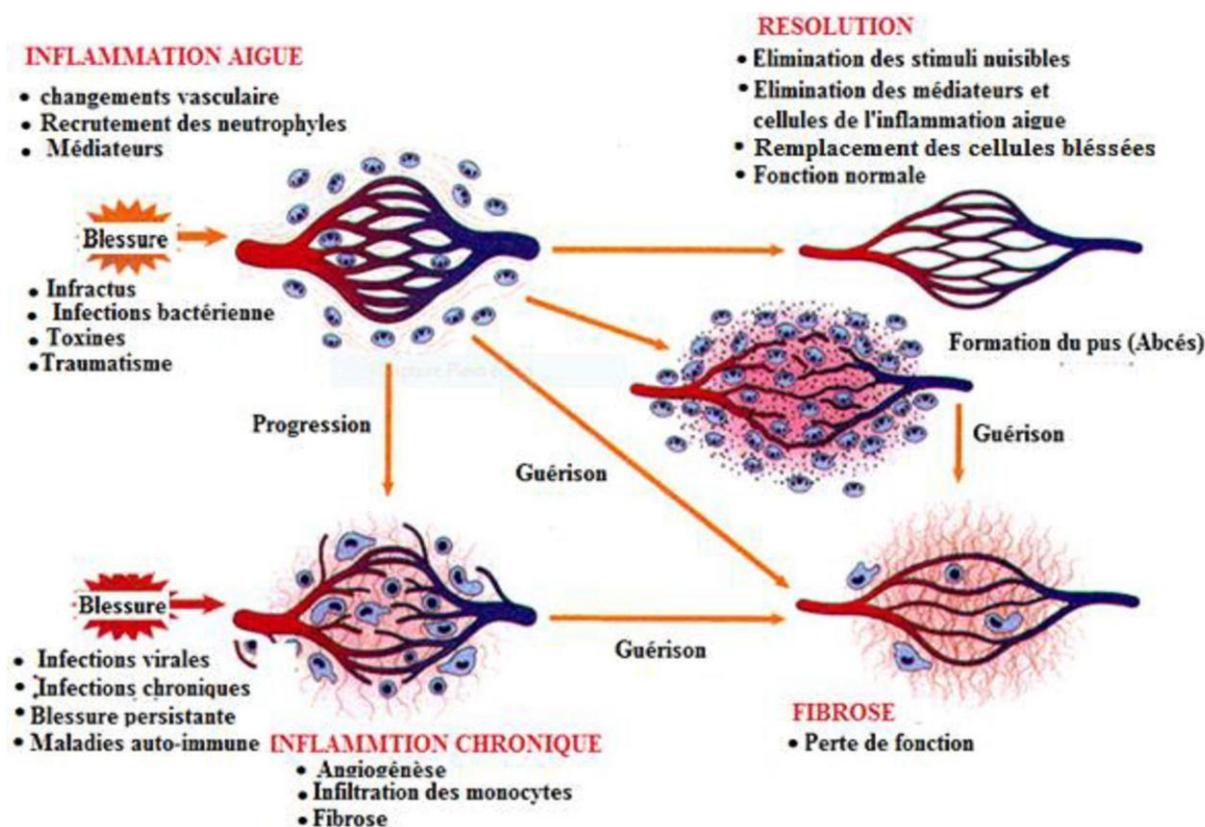


Figure 08 : Evolution de l'inflammation aiguë (Kumar *et al.*, 2007).

II.1.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique se développe dans les conditions où persiste une agression ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, où l'antigène ne peut être éliminé (Rankin, 2004). Elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu (Fauve et Hevin, 1998). Et être à l'origine de nombreuses pathologies, telles que l'arthrite rhumatoïde, et la goutte (Das, 2011).

II.2. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur (Aleth Perdriger, 2015).

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse du type anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou stéroïdien (corticoïdes), (Das, 2011), et appartiennent à des familles de médicaments différents puisqu'on y trouve des analgésiques, des corticoïdes et des antihistaminiques (Trichot et Jouzeau, 2014).

II.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes (Payne et Adcock., 2001).

Mécanisme d'action des AIS

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH sécrétée par l'adénohypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR α) du cytoplasme de la cellule. Une fois le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques (Sibilia, 2003) (Figure 09).

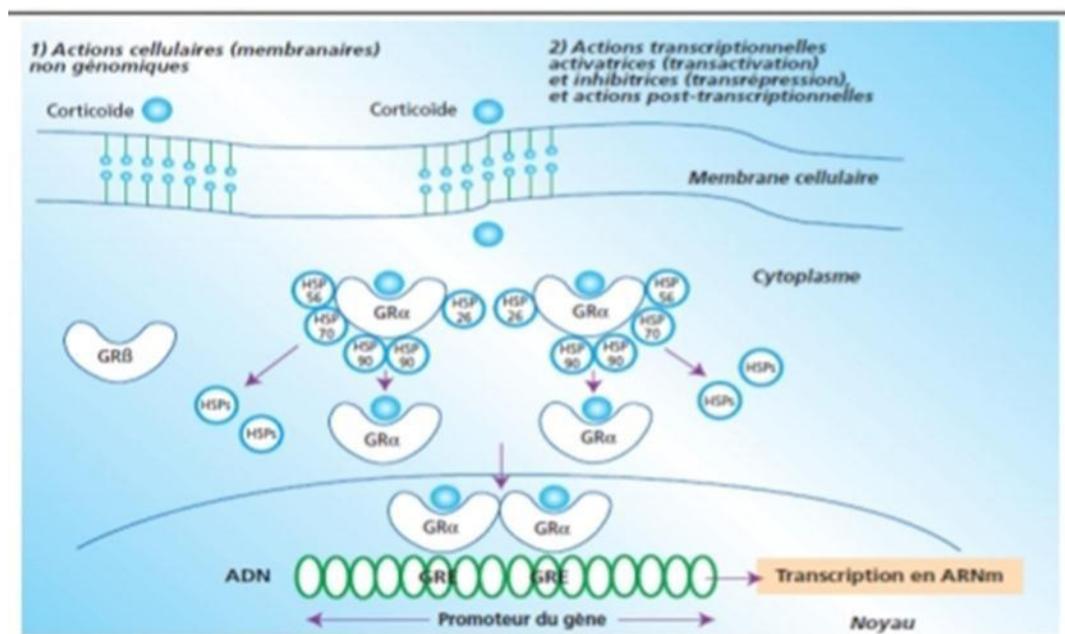


Figure 09 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Sibilia, 2003)

II.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde (Bidaut-Russel, 2001).

✚ Mécanisme d'action des AINS

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (COX). L'inhibition de cette enzyme induit une diminution de la production des prostaglandines (Bidaut-Russell, 2001). Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout générées dans des conditions inflammatoires (Shaikh et al., 2016). (Figure 10).

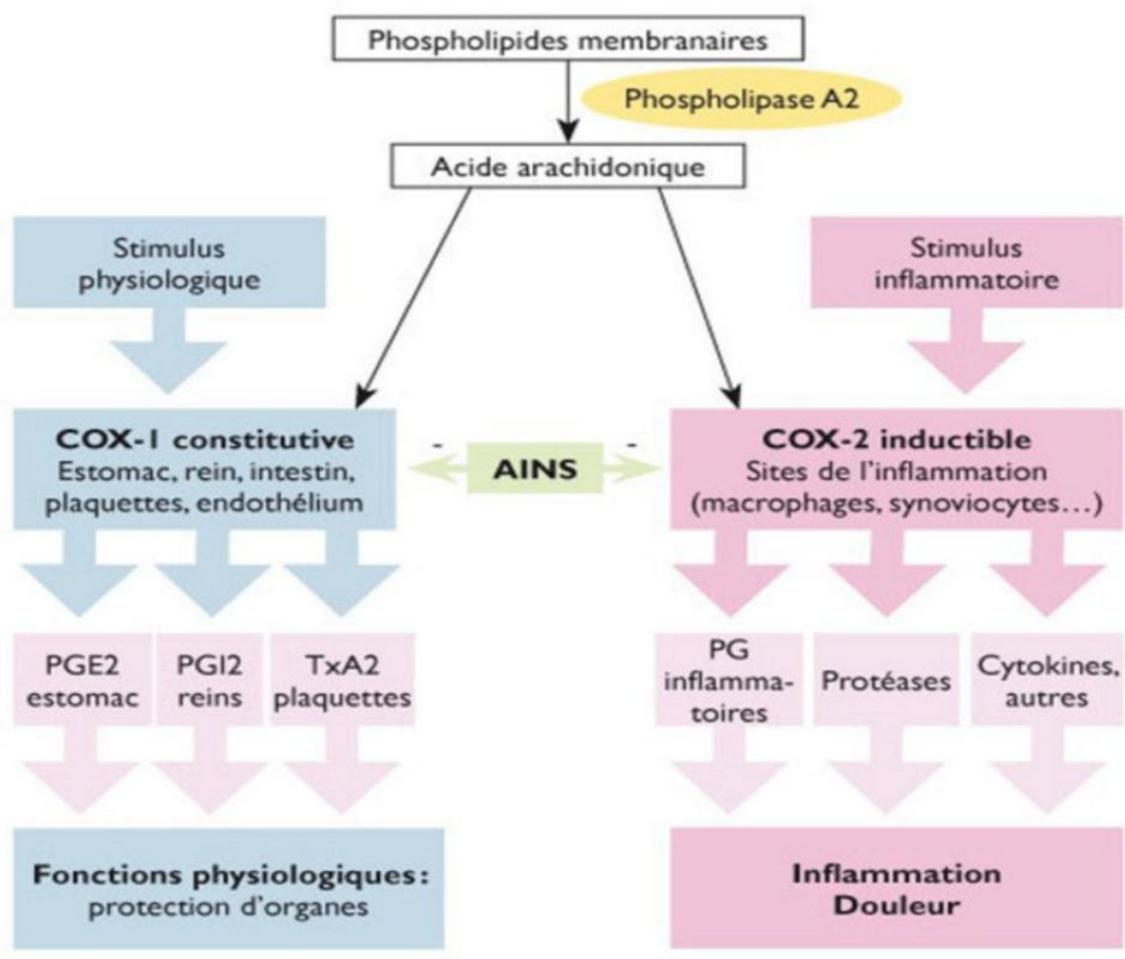


Figure 10 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Demoly, 2007).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont quatre propriétés principales, qui sont :

- L'effet anti-inflammatoire
- L'effet antalgique
- L'effet antipyrétique
- Et l'effet antiagrégant plaquettaire. (Tuccio, 2018).

II.3. Activité analgésique

L'I.A.S.P. (International Association for the Study of Pain) définit officiellement la douleur comme suit : « la douleur est l'expression d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ». (Le Bars et *al.*, 2001).

II.4. Les Antalgiques

Les antalgiques sont des médicaments de la douleur utilisés dans le but de diminuer les sensations douloureuses. Ils sont généralement répartis en deux classes :

* Les analgésiques morphiniques ou narcotiques ou centraux atténuent ou suppriment-la douleur d'une façon globale et leur point d'impact est central (thalamique et cortical).

* Les analgésiques non morphiniques (Aouissa, 2002).

II.4.1. Types d'antalgiques

. Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité et le caractère aigu ou chronique de la douleur. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les substances qui les composent en trois niveaux adaptés à chaque catégorie de douleur :

- Les antalgiques non opioïdes sont utilisés dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique légère à modérée.
- Les antalgiques opioïdes faibles plus à risque tels que la codéine.
- Les antalgiques opioïdes forts dont la morphine fait partie sont indiqués contre les douleurs intenses résistantes aux précédents traitements. (Keff, 2018).

II.4.2. Evaluation de l'activité antalgique

L'évaluation de l'activité antalgique peut être réalisée par plusieurs méthodes (Colot., 1972), en plus du test de la plaque chauffante, test tail-flick et le test de torsion, on cite :

1) Test de Randall et Selitto

Il consiste à soumettre à une pression mesurée la patte du rat qui réagit par un cri, l'animal analgésié ne réagit pas.

2) Test d'Amour et Smith

Il s'agit de focaliser un rayon lumineux calorifique sur la queue de la souris, en moins de 6 secondes la souris déplace la queue. L'animal est considéré analgésié s'il n'y a pas de réponse au bout de 12 secondes.

3) Test de Charpentier

La base de la queue du rat est stimulée électriquement, l'animal présente une réaction de fuite avec cris. Le seuil d'intensité de courant électrique déterminant le cri et sa variation après analgésie sont évalués.

II.5. Utilisation thérapeutiques de *Zizyphus lotus* sur l'activité anti-inflammatoire

Le *Zizyphus lotus* est riche en nombreux composés anti-inflammatoire tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les saponines. Il a été démontré que ces composants réduisent le stress oxydatif et l'inflammation en réduisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Abdoul, 2016).

Le *Zizyphus lotus* inhibe la production de monoxyde d'azote (NO), cette activité apparaît potentiellement avec l'extrait méthanolique de l'écorce des racines qui est la source possible de l'agent anti-inflammatoire dans la réaction de l'hypersensibilité retardée induite par oxazolone (Borgi et al. 2008).

II.6. Généralités sur la toxicité

II.6.1. Définition de la toxicologie

La toxicologie signifie l'étude des poisons du latin *toxicum*, poison (Chavéron ; 1999), ou encore du grec *toxocōn*, arc ou flèche qui présente un toxique. (Chavéron ; 1999 et lauwerys ; 2003). Elle étudie les propriétés des substances chimiques, leurs effets nocifs sur les organismes vivants, et leur mode d'action. (Viala et Botta., 2007).

II.6.2. Effet toxique

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe suit à une interaction entre le toxique et l'organisme. Il est lié à la voie d'absorption, à la gravité, au temps d'apparition, et au type des lésions, et il peut entraîner une série de réaction physiologique et métaboliques. (Chavéron., 1999, Viala et Botta., 2007).

II.6.3. Toxicité

Caractère des substances chimiques qui, au contact ou après pénétration dans un organisme, ont la propriété de causer un dysfonctionnement à l'échelle moléculaire, cellulaire ou organique. (Viau et Tardif., 2003).

Toute substance biologiquement active est susceptible, à fortes ou à faibles doses et pour une administration prolongée de produire des effets indésirables, voire nocifs. C'est le cas particulier des produits végétaux riches en métabolites secondaires. Leurs propriétés principales sont antifongiques et antimycosiques, anti-inflammatoires (Ouedraogo et al. 2001).

II.6.4. Types de toxicité

On distingue classiquement 3 formes de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme (subaiguë et sub-chronique) et la toxicité à long terme (chronique).

1) Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est définie lorsque des effets biologiques surviennent après une période d'exposition à un contaminant ne dépassant pas 24 heures. En pratique, en raison de l'imprécision associée à l'utilisation de ces mots conjointement avec exposition ou avec intoxication, certains auteurs recommandent d'en réserver l'usage pour décrire la nature des effets résultant d'une intoxication (Winder et coll., 1997 ; Lipniak- Gawlik, 1998).

Elle permet de déterminer la dose létale 50 ou la DL50 selon la méthode de karber et Behrens, elle est obtenue par la formule :

$$DL50 = DL100 - (\sum a \times b) / n$$

DL100= la plus petite dose tuant tous les animaux

a= la moyenne de la Somme des morts à deux doses consécutives.

b= la différence entre deux doses successives.

n= nombre d'animaux utilisés par lot.

\sum = Somme. (Adjoungoua et al., 2008).

2) Toxicité subaigüe

La toxicité subaigüe est la mise en évidence d'effet toxique après l'administration répétée d'une substance à tester et d'établir les conditions d'apparition de l'altération en fonction de la posologie (**Derache., 1986**).

Elle permet de déceler les troubles de croissance, d'alimentation, les troubles biochimiques et histologiques secondaires à l'administration continue d'une substance (**Diezi., 1992**).

3) Toxicité chronique

La toxicité chronique est définie comme étant la mise en évidence d'effets toxiques après l'administration répétée d'une dose de la substance à tester, pendant une période de temps longue, supérieure à 90 jours. (**Derache., 1986, Reichl, 2004, Max. et al, 2006**).

II.6.5. Toxicologie expérimentale animale

L'intoxication aiguë concerne une seule dose d'une ou de plusieurs substances administrées sur une période n'excédant pas 24 heures. L'intoxication chronique concernera une exposition répétée de l'animal pendant une période de six mois ou plus. L'exposition de durée intermédiaire, généralement 13 semaines, déterminera l'intoxication subchronique. Il semble approprié d'utiliser les mêmes intervalles de temps pour définir le type d'intoxication subi par une population, même si la durée de vie moyenne des humains est de loin supérieure à celle des animaux de laboratoire. (**Viau et Tardif., 2003**).

Etude expérimentale

Chapitre I
Matériel et méthodes.

I. Matériel et méthodes

Notre travail a été réalisé au laboratoire de recherche pharmacologie toxicologie à l'Institut des Sciences Vétérinaire el Khroub, Université Frères Mentouri Constantine-1-.

I.I. Matériel

Le matériel biologique utilisé dans notre étude se divise en :

1.1.1. Matériel végétal

La plante utilisée dans notre étude expérimentale est une espèce appartenant à la famille des Rhamnacées ; *Zizyphus lotus L*, les feuilles de cette plante ont été récoltées de la région de Constantine (Ain Smara- oulad sallam-) en octobre 2020.

Les feuilles ont été bien nettoyées, puis mise à bien sécher à l'abri de la lumière solaire et à l'obscurité et humidité, à une température ambiante jusqu'à l'utilisation.

La partie aérienne (feuilles) a été broyée traditionnellement à l'aide d'un mortier pour obtenir une poudre fine de 500 g pour qu'elle soit prête à l'utilisation.



Figure 11 : Feuilles de *Zizyphus lotus L* : a) feuilles séchées, b) après broyage (**photo originale**)

1.1.2 Animaux d'étude

Notre étude a été réalisée sur des rats femelles adultes (25 rattes) du genre (*Wistar*), espèce (*Wistar Albinos*). Ayant un poids entre 105 et 160 g au début de l'expérience Ces animaux sont issus de l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Constantine -1- .

Ces rattes sont bien adaptées dans des conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie de laboratoire de recherche pharmacologie toxicologie à l'institut des Sciences Vétérinaire-El Khroub, Université des Frères Mentouri, Constantine-1-.

Elles sont gardées pendant 45 Jours à une température ambiante 25 °C, un taux d'humidité 55% et une photopériode de 12 heures jours et 12 heures nuits.

Les rattes sont logées dans des cages en plastiques chacun porte 5 rattes et ont un accès libre à l'eau et à la nourriture par un régime standard {Luzerne, Soja, Mais, Orge, Ccv (composé complexe des vitamines)}.

La litière utilisée est la sciure, renouvelée un jour sur deux avec le lavage des cages pour assurer le bon état hygiénique des animaux.



Figure 12 : Rattes blanches de la souche *Wistar Albinos* dans les cages (photo originale)

- Les produits tels que le méthanol, éther de pétrole, le chloroforme et les équipements utilisés dans notre travail (voir annexe)

1.2 .Méthodes

1.2.1. Préparation des extraits

La méthode d'extraction est faite selon le protocole de **Laghari *et al.*, (2013)**.

1.2.1.1. Préparation de l'extrait hydro alcoolique

Le matériel végétal sec (500 g) à subir une macération dans un mélange (MeOH / H₂O, 70 ; 30) pendant 24h après utilisation d'un ultrason (RAYPA) pendant 2h à une température ambiante 30°C ; la macération est répétée 3 à 4 fois avec renouvellement du système solvant.



Figure 13 : Macération (photo originale)

Le macérât est filtré à l'aide d'un entonnoir et papier filtre, et nous obtenons le filtrat



Figure 14 : filtration du macérât (photo originale)

Après filtration, les divers extraits récupérés sont ensuite réunis et évaporés à l'aide d'un rota vapore (BUCHI) dans une température de 45 °C pour la récupération du méthanol.



Figure 15 : Evaporation du filtrat (photo originale)

1.2.1.2. Préparation de l'extrait de l'éther de pétrole

Dans cette méthode et après l'évaporation, la solution obtenue a subi des séparations liquide-liquide dans une ampoule à décanter avec un solvant extracteur (éther de pétrole), qui repose sur le principe de la décantation (**élimination de la chlorophylle et les différents graisses**) .

Après la décantation, nous récupérons l'extrait sous forme d'une pâte dans une boîte de pétri, puis la mettre dans une étuve à 40 °C pour le séchage.



Figure 16 : La décantation d'un mélange hystérogène (photo originale)

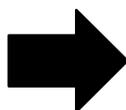


Figure 17 : Extrait brute mélange (photo originale)

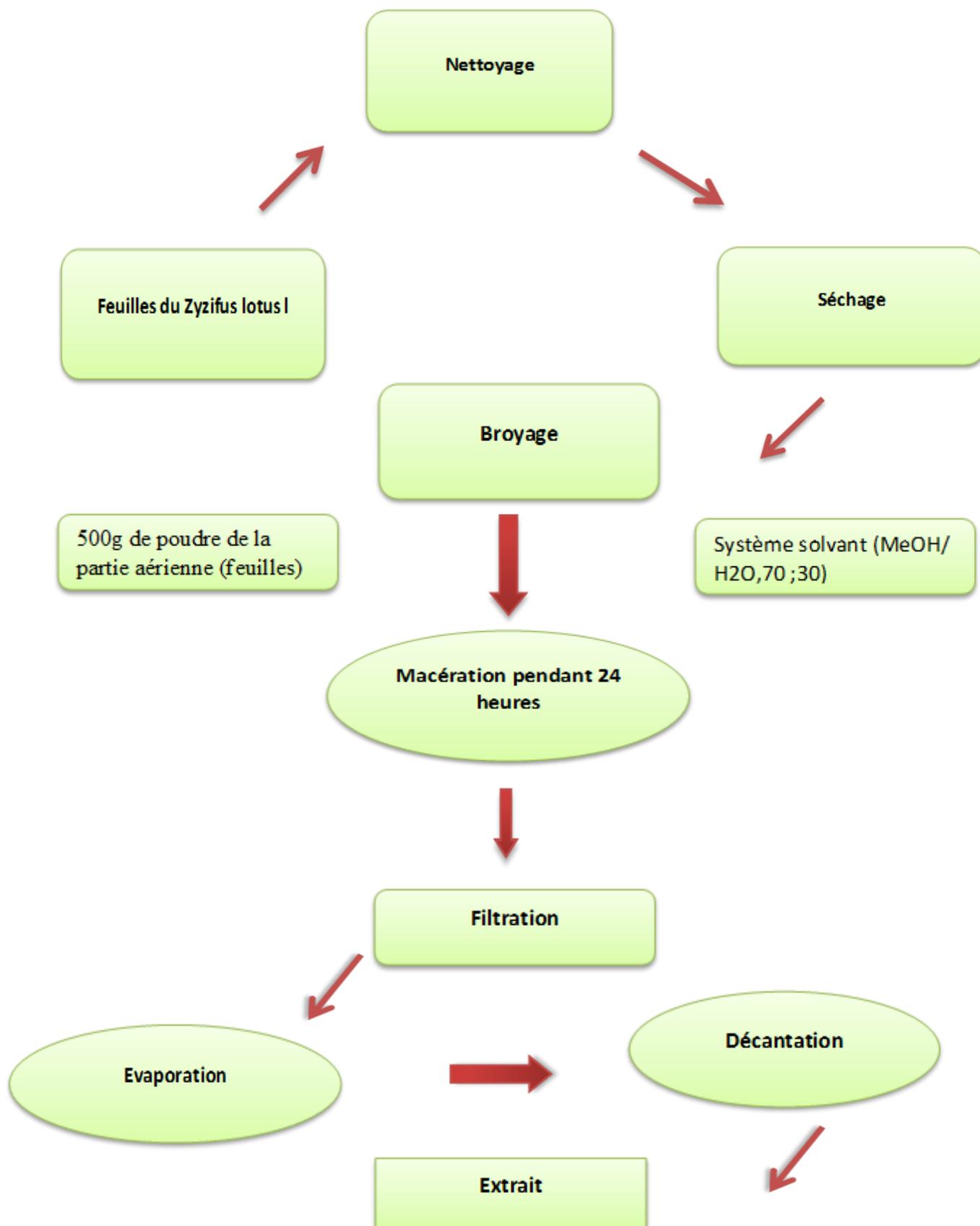


Figure 18 : schéma représente le protocole de préparation de l'extrait

I.2.2. Prise du poids corporel

Les rattes sont pesées une fois par semaines tout long de l'évaluation expérimentales pour suivre l'évolution de leur poids.



Figure 19 : la pesée des rattes (photos originale).

I.2.3. Evaluation de l'effet antalgique de *Z. lotus L* « in vivo »

L'activité analgésique de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Zizyphus lotus L* a été évaluée par trois (03) testes différents qu'il s'agit : tail-flick , plaque chauffante, et le teste de torsion . Selon la méthode de **Colot (1972)**.

Avant d'appliquer chaque test on laisse les rattes à jeun pendant 15 h.

1.2.3.1. Protocol opératoire

Après la période d'adaptation, les rattes femelles étaient réparties en 5 lots selon l'homogénéité de leur poids, 5 rattes chacun. Et sont marquées par des traits au niveau de la queue.

Le gavage a été fait à l'aide d'une sonde gastrique par voie orale, dont chaque'un des lots reçoit comme suit :

Lot 1 : rattes traitées par l'extrait à dose de 100mg/kg de poids corporel.

Lot 2 : rattes traitées par l'extrait, à dose de 300mg/kg, de poids corporel.

Lot 3 : rattes traitées par l'extrait à dose de 500 mg/kg, de poids corporel.

Lot témoin (-) : rattes traitées par l'eau distillée à raison de 1 ml/Kg de poids corporel.

Lot de référence (+) : rattes traitées par l'acide acétylsalicylique à la dose de 100 mg/ kg de poids corporel.



Lot 1=100mg/kg, Lot 2=300mg/kg, Lot 3=500mg/kg témoin (-) témoin (+)

Figure 20 : Répartition des rattes (photo originale)

A chaque test, nous préparons un 1 ml de l'extrait hydro alcoolique de feuilles de *Zizyphus lotus L* reconstitué à l'eau distillé pour les 3 lots traitées à différents doses et l'acide acétylsalicylique pour le témoin (+) et l'eau distillée pour le témoin (-) et l'administrée par gavage.

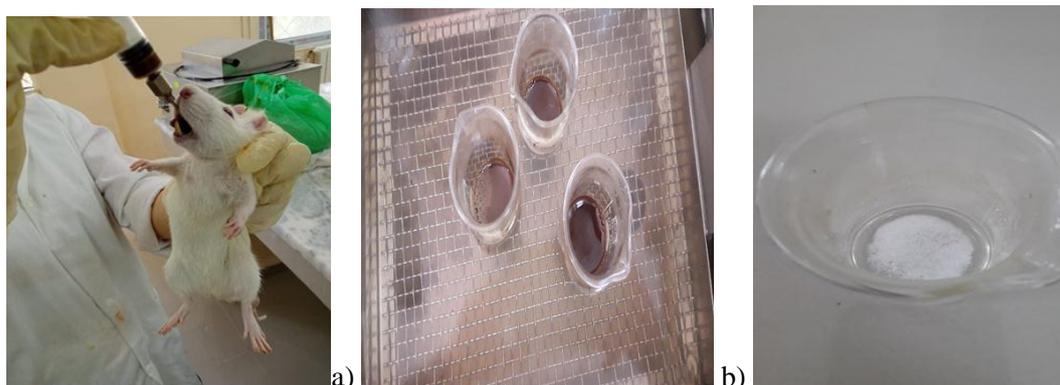


Figure 21 : la méthode de gavage de : a) l'extrait à différents doses b) l'acide acétylsalicylique

I.2.3.2. Principe de chaque test

Une demi-heure après l'administration orale de l'extrait hydro alcoolique de feuilles de *Zizyphus lotus L* à différentes doses pour les lots traités, l'eau distillée pour le lot témoin, et l'acide acétylsalicylique pour le lot de référence.

1) Test de tail-flick

La queue de chaque animal est placée dans l'eau chaude maintenue à 55°C. Le temps que met l'animal pour retirer sa queue est mesuré et considéré comme temps de réaction. (Al-Sobarry et al., 2013).



Figure 22 : Test de Tail-flick

2) Test de la plaque chauffante

Ce test consiste à déposer l'animal sur une plaque chauffante réglée à 55°C, le chronomètre est déclenché dès que les pattes de rat touchent la plaque. Les seules réponses à considérer chez le rat sont le léchage des pattes, les sauts réalisés par le rat sur la plaque et ses réactions à vouloir quitter la plaque chauffante. D'autres types de comportements ne sont pas pris en compte.

Le temps de réaction est mesuré au moment où la ratte est maintenue sur la plaque chauffante pendant une durée de 30 seconds maximums. Ces temps de réaction des animaux traités sont comparés à ceux des animaux ayant reçu uniquement de l'eau distillée (Vaz et al., 1996, Le Bars et al., 2001).



Figure 23 : Test de la plaque chauffante (photo original)

Remarque : Ceci a été répété après 30 min, 1 h et 2 h, 3 h exacte donnée. La moyenne des temps de latence a été déterminée à partir des trois rats dans chaque lot. (Qamruzzama-Ansari et Sayye , 2012).

3) Test de torsion

Les expériences ont été réalisées sur un modèle de douleur induit par l'acide acétique chez des rats mis à jeun 15 heures avant l'expérimentation. L'injection intrapéritonéale d'acide acétique à 1% chez le rat provoque un syndrome douloureux qui se manifeste par des contorsions caractéristiques avec étirement des pattes postérieures et de la musculature dorso-ventrale. Le nombre d'étirements est comptabilisé 20 minutes après injection de l'acide acétique (Sy et al., 2009).

Une heure après le gavage de l'extrait de feuilles de *Zizyphus lotus* L à différentes doses, une solution d'acide acétique à 1% (0.5 ml acide acétique + 50 ml eau distillées), est injectée par voie intra-péritonéale aux rats, et le nombre de contorsions (NC) pour chaque rat a été compté, sur une durée de 20 minutes.

Les moyennes de contorsions dans les groupes traités ont été comparées au groupe témoin, et le pourcentage d'inhibition (PI) de la douleur a été obtenu à partir de la formule suivante :

$$\text{PI \%} = \frac{\text{NCTe} - \text{NCTr}}{\text{NCTe}} \times 100$$

Avec :

NCTe : nombre moyen des contorsions dans le lot témoin.

NCTr : nombre moyen des contorsions dans le lot traité.



Figure 24 : l'injection intra-péritonéale (photo originale)

I.2.4. Test de toxicité aigüe

Cette étude consiste à déterminer la toxicité aigüe de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Zizyphus lotus L* administré par voie orale. Le but recherché est de déterminer l'éventuelle toxicité de *Zizyphus lotus L* sur les rattes en fonction de la dose administrée (exprimée en ml/kg). Cette toxicité aigüe est matérialisée par la dose létale (DL 50) qui correspond à la dose qui provoque 50% de mortalité des rattes traitées.

I.2.4.1. Protocole

Les rattes femelles *Wistar Albinos* ont été répartis en 4 lots de 5 rattes chacun et mis à jeun pendant 24 heures. Ces groupes ont reçu par voie orale les extraits reconstitués dans de l'eau distillée des doses de 1000 et 1500 et 2000 mg/kg de poids corporel et de l'eau distillée pour le lot témoin de poids allante de 160 et 210 g, élevés à l'animalerie du laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie de l'Institut des Sciences Vétérinaires, Université Frères Mentouri, Constantine-1-.

I.2.4.2. Principe

Les rattes ont été ensuite observées durant les deux premières heures suivant l'administration des extraits. Puis, elles ont reçu l'eau et l'alimentation ad libitum. L'observation des animaux s'est poursuivie pendant 7 jours à la recherche d'éventuels signes de toxicité retardée.

Pendant cette période d'observation on note le nombre de morts ainsi que les troubles symptomatologiques observés après l'administration des extraits, (Nene *et al.*, 2008).

Ce suivi des signes cliniques de la toxicité inclue l'observation de l'évolution de poids chez les rattes des différents lots expérimentaux tout au long de la période de la toxicité aigüe (Adjougoua *et al.*, 2008).

Dans notre cas, nous avons adopté la méthode de KABBER et BERHENS (Adjougoua *et al.*, 2008) pour le calcul de la DL50.

$$DL50 = DL100 - (\sum a*b) / n$$

DL50 : dose donnant 50% de morts.

DL100 : dose donnant 100% de morts.

a : moyenne des morts entre deux doses successives.

b : différences entre deux doses successives.

n : moyennes des animaux utilisés.

I.3. Etude statistique

Tous les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. L'analyse statistique est réalisée par le logiciel Microsoft Office professionnel plus 2013.

Chapitre II
Résultats et discussion.

II. Résultats et discussion

II.I. Rendement de l'extraction par méthanol

Le rendement d'extrait hydro alcoolique a été calculé en fonction de la matière végétale sèche de la partie aérienne (les feuilles) de la plante *Zizyphus lotus L.* par la formule suivante :

$$R\% = (PEB/PMV) * 100$$

Où :

R : est le rendement en %

PEB : Poids de l'Extrait Brut (g)

PMV : Poids de Matière Végétale (g) (Falleh et al., 2008)

Le poids de l'extrait brut est : 30,211 (g)

Le poids de matière végétale est 500 (g)

$$R \% = (30,211 / 500) * 100 = 6,04 \%$$

Ce rendement est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 06 : Rendement, couleur et aspect de l'extrait sec de la plante étudiée

Caractéristiques de l'extrait brut	Rendement	Couleur	Aspect
	6.04 %	Marron	Pâteux

Selon le résultat obtenu, nous remarquons que la plante à un rendement en extrait brut 6.04% avec une couleur marron et un aspect pâteux.

II.2. Etude l'effet de l'extrait sur le poids corporel

L'évolution du poids corporel des animaux traités et témoins est enregistrée le long de la période de l'expérience d'évaluation de l'activité antalgique (14 jours). (**Tableau 07**)

Tableau 07 : Evolution du poids corporels des animaux en (g*).

lots \ jours(J)	J1	J7	J14
Témoin	221,25 ±3	223,75 ±3	228,75 ±3.5
Lot traité 100 mg/kg	182 ±4.67	210 ±6.67	200 ±6.67
Lot traité 300 mg/kg	201.67 ± 4.76	205.83 ± 3.81	197.5 ± 3.05
Lot traité 500 mg/kg	194 ± 4.33	207 ±6	178 ±8.67

* : valeur exprimée en moyenne ± Ecartype.

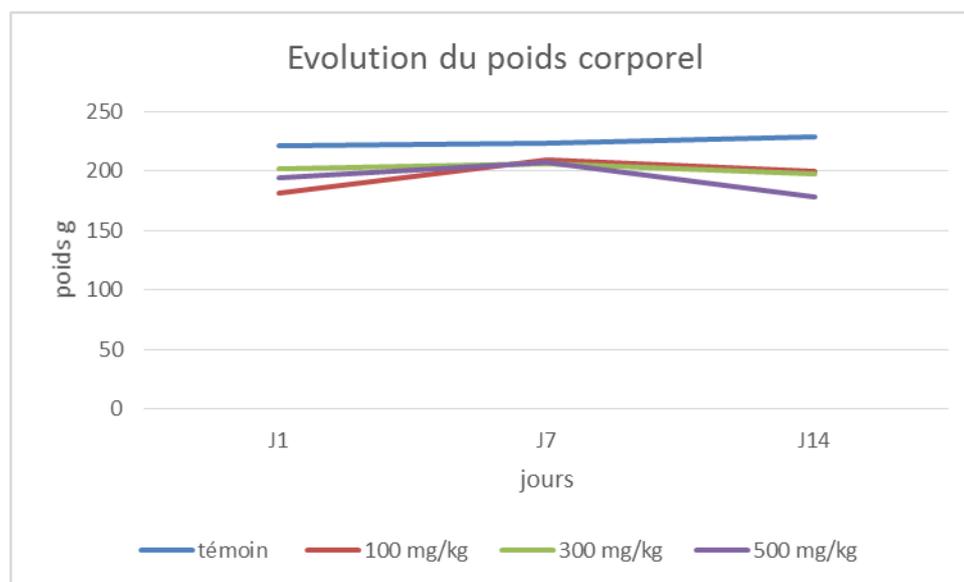


Figure 25 : Évolution du poids corporel.

Le gain du poids est calculé pour chacun des lots, qui sont présenté par la différence entre la moyenne du poids final et la moyenne du poids initial de chaque lot. (**Tableau 08**).

Tableau 08 : Variation des gains du poids corporel des animaux.

Lots Poids (g)	Témoin	Lot traité 100 mg/kg	Lot traité 300 mg/kg	Lot traité 500 mg/kg
Poids initial (1J)	221.25	182	201,67	194
Poids final (14J)	228.75	200	197,5	178
Gain du poids	7.5	18	-4.17	-16

Nos résultats ont montré une variation des gains du poids corporel des rattes, il y a une augmentation du poids corporel des rattes du lot témoin et de lot traité 100 mg/kg, et une diminution dans les lots traités de 300 et 500 mg /kg.

Au cours de l'étude expérimentale (14 jours), les rattes du lot témoin recevant seulement l'eau distillée présentent un gain de 7,5 g. et les trois lots traités recevant l'extrait des feuilles du *Zizyphus lotus. L* :

- Les rattes du lot traité 100 mg/kg présentent un gain de 18 g du poids corporel par rapport le témoin qui a un gain de 7,5 g.
- Les rattes traités à la dose 300 mg/kg avaient un gain décroissant et hétérologue (-4,17 g) par rapport au témoin 7.5 g.
- Et les rattes de lot traité 500 mg/kg ont un gain très décroissant et hétérologue (-16 g) par rapport au témoin 7.5 g.

Les lots traité 300 et 500 mg/kg ont une perte du poids (- 4.17 et -16 g) respectivement probablement à cause de stress pendant l'évaluation.

II.3. Evaluation de l'activité antalgique « *in vivo* »

L'effet antalgique de l'extrait hydro alcoolique de la partie aérienne (Feuilles) de la plante *Zizyphus lotus L* a été évalué par les trois tests (tail-flick, test de la plaque chauffante, et le test de torsion).

Les résultats obtenus pour le témoin négatif (l'eau distillée), le témoin positif traité par l'acide acétylsalicylique (AS) et les lots traités par les différentes doses (100, 300 et 500 mg/kg) de l'extrait de *Zizyphus lotus. L*. Dans les tableaux (9,10 et 11) et les figures (26, 27 et 28)

II.3.1. Test de tail-flick

L'extrait hydro-alcoolique de *Z. lotus L* a été évalué par trois doses 100 mg/kg, 300mg/kg, et 500mg/kg.

Les résultats sont exprimés dans le tableau 09.

Tableau 9 : Effets de l'extrait sur la réponse de la ratte vis-à-vis la température de bain marie (55 °C)

Lots	Doses (mg/kg)	Temps (S)			
		30 min	1 h	2 h	3 h
Témoin négatif	Eau distillée	5,28±0,43	5,00±0,48	5,56±0,57	5,27±0,57
Témoin positif	100 (AS)	4,88±0,25	5,25±0,40	4,41±0,52	3,42±0,96
Lot 01	100	4,00±0,89	5,42±0,67	5,81±0,21	5,52±0,39
Lot 02	300	5,00±0,58	5,81±0,45	5,50±0,62	4,97±0,32
Lot 03	500	5,12±0,82	6,38±1,03	5,61±0,84	5,05±0,21

AS : acide acétylsalicylique

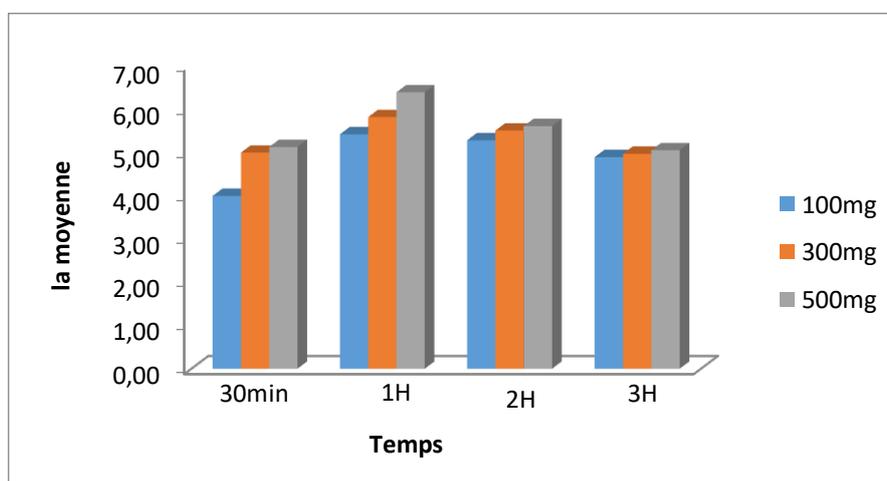


Figure 26 : Evaluation des moyennes de temps de réaction de test **de tail-flick**

Dans cette expérience, on enregistre la réponse des rattes vis-à-vis la température de bain marie réglée à 55°C dans un intervalle de temps définit.

❖ Après 30 min et 1 heures :

Le temps de résistance augmente au cours de 2 heures chez les rattes traitées par l'extrait du *Zizyphus lotus* à différentes doses (100,300 et 500 mg/kg).

Le temps de résistance pour les lots 100 et 300 mg / kg ($5,42 \pm 0,67$ et $5,81 \pm 0,45$ respectivement) est presque le même que le temps de résistance pour le lot positif ($5,25 \pm 0,40$), donc ils ont un effet antalgique semblable

Le lot traité par la dose de 500 mg/kg ($6,38 \pm 1,03$) est supérieure par rapport au témoin positif ($5,25 \pm 0,40$) et le témoin négatif ($5,00 \pm 0,48$), et aussi pour les lots 100, 300 mg /kg ($5,42 \pm 0,67$ et $5,81 \pm 0,45$ respectivement.).

Il peut être déduit que cette dose possède un effet antalgique plus important que les autres doses (la dose effective)

❖ Après 2h et 3 heures :

Le temps de résistance diminue après 2 heures chez les rattes traitées par l'extrait du *Zizyphus lotus* à différents doses (100,300 et 500 mg/kg)

Le temps de résistance pour les lots traités 100, 300 et 500 mg/kg ($5,52 \pm 0,39$, $4,97 \pm 0,32$ et $5,05 \pm 0,21$ respectivement) sont restés plus élevés par rapport au témoin positif ($3,42 \pm 0,96$) et le témoin négatif ($5,27 \pm 0,57$).

Donc les lots traités par *Zizyphus lotus* (100, 300, et 500 mg / kg) ont un effet plus efficace que le lot traité par l'acide acétylsalicylique 100 mg/kg.

On remarque qu'il y a une relation croissante entre l'effet et la dose : lorsque la dose est élevée donc l'effet est plus efficace

Extrait 500 mg/kg > Extrait 300 mg/kg > Extrait 100 mg/kg > Acide acétylsalicylique 100 mg/kg.

On peut donc conclure que l'extrait du *Zizyphus lotus* a des propriétés analgésiques et la dose effective est 500 mg/kg.

II.3.2. Test de la plaque chauffante

Ce test est effectué en traitant les animaux par trois doses (100, 300 et 500 mg/kg) de notre extrait, les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Effets de l'extrait sur la réponse de la ratte vis-à-vis la température de la plaque chauffante (55 °C)

Lots	Doses (mg/kg)	Temps (S)			
		30 min	1 h	2 h	3 h
Témoin négatif	Eau distillée	0,93±0,13	0,97±0,04	0,94±0,05	0,90±0,09
Témoin positif	100 (AS)	2,06±0,47	3,03±0,44	2,67±0,21	1,83±0,33
Lot 01	100	3,01±0,63	2,81±0,60	2,51±0,45	1,47±0,20
Lot 02	300	3,27±0,34	2,79±0,54	2,66±0,43	2,17±0,48
Lot 03	500	4,75±0,68	3,29±0,70	2,96±0,69	2,31±0,42

AS : acide acétylsalicylique

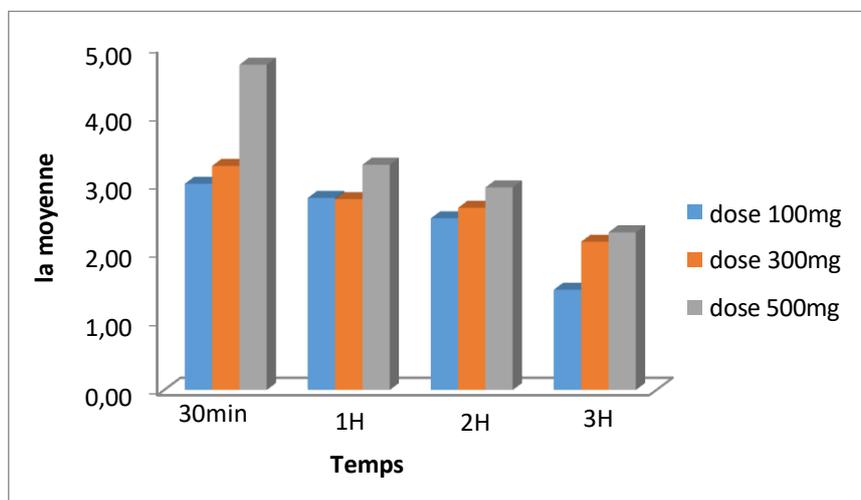


Figure 27 : Evaluation des moyennes de temps de réaction de test de la plaque chauffante

Le lot témoin négatif est gavage par l'eau distillée.

Le témoin positif est traité par Acide acétylsalicylique 100 mg/kg.

❖ Après 30 min et 1 heures :

Le temps de résistance enregistré par le lot positif ($3,03 \pm 0,44$) est beaucoup plus important par rapport au lot témoin négatif ($0,97 \pm 0,04$)

Le temps de résistance enregistré par le lot positif traité par Acide acétylsalicylique 100 mg/kg ($3,03 \pm 0,44$) est moins important par rapport aux lots traités par la plante *zizyphus lotus* (100mg/kg, 300mg/kg, et 500 mg/kg) ($2,81 \pm 0,60$, $2,79 \pm 0,54$ et $3,29 \pm 0,70$ respectivement) peut être par ce que la plante a un effet mieux que celle d'acide acétylsalicylique

Les lots 100mg /kg et 300mg/kg ($2,81 \pm 0,60$ et $2,79 \pm 0,54$ respectivement) possèdent un effet semblable mais moins important que celle qui a traité par la dose 500 mg /kg ($3,29 \pm 0,70$)

❖ Après 2h et 3 heures :

L'effet antalgique produit par le lot 100mg/kg ($1,47 \pm 0,20$) est moins important que le lot 300mg/kg ($2,17 \pm 0,48$) mais l'effet produit par 500mg/kg ($2,31 \pm 0,42$) est plus élevé que celui traité par 100 et 300 mg/kg peut être par ce que la dose est plus élevée que les autres doses ; Donc on peut dire que c'est la dose effective.

Une différence importante entre les lots traités par la plante *zizyphus lotus* (100,300, et 500mg/kg) et le lot témoin négatif

La comparaison des résultats obtenus entre les lots traités et les lots témoins possèdent qu'il existe un effet sur le temps de réaction enregistré

A partir de ces résultats on remarque que les lot1 (100mg/kg), lot 2 (300mg /kg) et lot 3 (500mg/kg) possèdent des temps de réaction respectivement croissante.

On montre que une fois la dose est élevée l'effet est plus efficace.

D'après les résultats obtenus, on peut déduire que l'extrait du *Z. lotus* a un effet antalgique, et permet d'ordonner l'efficacité des doses selon leur effet analgésique :

$500 \text{ mg/kg} > 300 \text{ mg/kg} > 100 \text{ mg/kg} > \text{Acide acétylsalicylique } 100 \text{ mg/kg}$.

II.3.3. Test de torsion

Cette expérience est effectuée des lots traités par l'extrait des feuilles du *Z. lotus L* à différentes doses (100, 300 et 500 mg/kg) est comparée à celui de témoin positif et le témoin négatif.

Les résultats obtenus sont exprimés dans le tableau 11 et la figure 28.

Tableau 11 : Effet antalgique de l'extrait sur le nombre de crampes et le pourcentage d'inhibition (%)

Lots	Dose (mg/kg)	Nbr de crampes	Inhibition %
Témoin négatif	Eau distillée	156.25 ± 9,18	/
Témoin positif	100 (A, AS)	7.5 ± 1.29	95.2
Lot 01	100	34,6 ± 8.23	77.85
Lot 02	300	19.17 ± 2.32	87.73
Lot 03	500	10.6 ± 5.46	93.22

± : écartyp,, % : pourcentage.

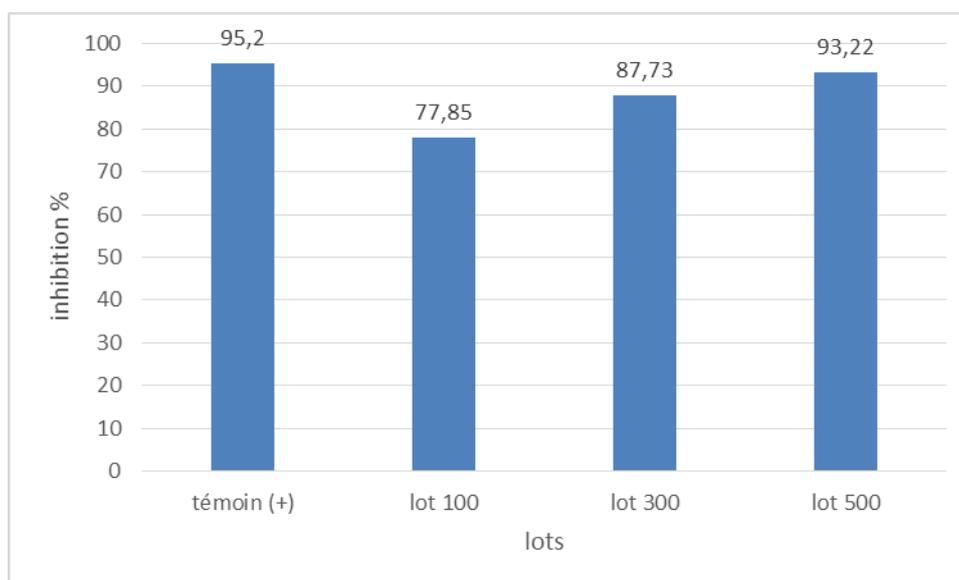


Figure 28 : Evolution du pourcentage d'inhibition de test de torsion

Cette expérience de notre travail compté sur l'injection d'une dose de 1ml/kg de l'acide acétique à 1,2% par voie IP (intra péritonéal) provoque un symptôme douloureux.

Chez les rattes, les douleurs sont manifestées sous formes de crampes abdominales.

Les résultats obtenus des lots traités par l'extrait de *Zizyphus lotus L.* (100, 300 et 500 mg/kg) montrent une différence progressive par rapport au témoin positif.

Le nombre des crampes chez des rattes du témoin positif (7.5 ± 1.29) est trop inférieure par rapport au lot témoin négatif ($156.25 \pm 9,18$).

On trouve que l'acide acétique induit un nombre de torsion (7.5 ± 1.29) qui est trop inférieure par rapport aux lots 100 mg/kg et lot 300 mg/kg ($34,6 \pm 8,23$; et $19,17 \pm 2,37$ crampes) respectivement. Et légèrement inférieure par rapport au lot 500 mg/Kg ($10,6 \pm 5,46$).

Nous observons à partir de nos résultats de pourcentage d'inhibition présente une différence progressivement entre le taux d'inhibition des lots traités (100 mg/kg ; 77,85 %, 300 mg/kg ; 87.73%, 500 mg/kg ; 93.22 %)

On remarque à partir de figure 28 que les lots 100, 300, et 500 mg/k présentent des nombres de contorsion de $34,6 \pm 8,23$; $19,17 \pm 2,37$; $10,6 \pm 5,46$ crampes respectivement. Ceci dénote une relation dose-dépendante vis-à-vis de l'effet mesuré.

On peut déduire que le lot 500 mg/kg (93.22 %) présente le taux d'inhibition le plus important par rapport aux lots 100 et 300 mg/kg (77.85, 87.73 %) respectivement, et donc on peut conclure que l'extrait du *Zizyphus lotus. L* a un effet antalgique.

Les résultats obtenus dans notre étude sont en accord avec une étude précédente effectuée par :

Borgi et son équipe en 2007 sites que : Dans la réponse de contorsion induite par l'acide acétique chez la souris, il a été démontré que l'extrait aqueux d'écorces de racines de *Zizyphus lotus* (50, 100 et 200 mg/kg) possède un effet analgésique significatif par rapport au groupe témoin.

Et aussi selon d'autre étude sur les fractions des flavonoïdes et les saponines de *Z. Lotus* (les feuilles et l'écorce de racine) par **(Borgi et al., 2008)** « Dans les contorsions induites par l'acide acétique chez la souris, les fractions de le TOF-RB (Total Oligomers Flavonoids of Root Bark) et le S-L (Saponins of Leaves) de *Zizyphus lotus. L* (chacune à 200 mg/kg) ont réduit les contorsions de 81 et 88 %, respectivement, alors que le TOF-L (Total Oligomers Flavonoids of Leaves) et le S-RB (Saponins of Root Bark) n'ont inhibé que les contorsions de 27 % et 47 %, respectivement.». Et donc les résultats obtenus dans ce test suggèrent que

l'extrait du *Zizyphus lotus* possède des propriétés analgésiques périphériques, cette activité particulière est probablement sans rapport avec leurs propriétés anti-inflammatoires.

D'après les résultats de notre travail (les 03 tests) et les études précédents ont confirmé que la plante de *Zizyphus lotus. L* a un effet antalgique.

II.4. Tests de toxicité aigue

La partie aérienne (feuilles) de la plante *Zizyphus lotus. L* a été sujet d'une étude toxicologique «*in vivo*». L'évaluation de la toxicité aigüe a été réalisée par voie orale – gavage-.

La toxicité aigüe a été testée sur des rattes regroupées en 4 lots, dont 3 lots ont été testées respectivement par 3 doses de l'extrait hydro alcoolique de *Zizyphus lotus L*, (1000 mg/kg, 1500mg/kg, 2000mg/kg) et le 4ème lot est considéré comme lot témoin, une seule fois à J=1.

La toxicité aigüe permet de connaitre la plus petite dose qui, administrée en une seule prise entraine la mort de 50% des animaux dans les 24 à 48 heures après le traitement, la durée maximale d'observation étant de 15 jours (**Dubick et al., 1993**). Ceci permet de déterminer la dose létale (DL50).

Mais dans notre expérience on a choisi la durée d'observation 7 jours.

Des observations des signes cliniques pendant 7 jours. Tous les lots de rats ont par ailleurs un accès libre à l'eau et la nourriture.

Les résultats des observations des signes cliniques de tous les lots de rats sont reportés dans le tableau 12 (1er jour) et le tableau 13 (2 à 7J).

Les signes cliniques

Les tableaux 12 et 13. Présentent les signes cliniques constatés, respectivement pour J1 et J2 à J7.

Tableau 12 : Résultats de 1er jour de la toxicité aigüe chez les 4 lots des rattes après le traitement

Dose (ml/kg)	Rat	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h
Témoin	1	×	×	×	×	×	×
	2	×	×	×	×	×	×
	3	×	×	×	×	×	×
	4	×	×	×	×	×	×
	5	×	×	×	×	×	×
1000	1	H,Ét, Dé	H, Ét	H, Ét,	As, An	An, As	An, As
	2	H, Sa, Ép	H,Sa,Ét	H	As, An	An, As	An, As
	3	H. Sa	H	H	As, An	An, As	An, As
	4	H. Sa.	H, Ét	H	As, An	An, As	An, As
	5	H, P	H, P	P. As,	As, An	An, As	An, As
1500	1	Sa, H	H, Sa	As,	As, An	An, As	An, As
	2	H, Sa	H, Dé	AS	As, An	As, An	As, An
	3	As, Sa	As	As	As, An	As, An	As, An
	4	Sa, P	H, Dé	As	As, An	As, An	As, An
	5	H	As	As	As, An	As, An	As, An
2000	1	H, Ét, Sa	As	As, An	As, An	As, An	As, An
	2	Dé, Ét	Ét	An	An	An	An
	3	H	H	H, An	An	An	An
	4	An,As	An,As	An,As	An,As	An,As	An,As
	5	Ép, An	An,As	An ,As	An,As	An,As	An,As

Les signes cliniques

Anorexie (An) , Asthénie (As), Épistaxis (Ép), Salivation , Eternuement (Ét), Piloerection (P), Syncope (Sy) , Hypoactivité (H), Démangeaison (D), Tremblement (T), aucun effet signalé (×).

Tableau 13 : Résultats de la toxicité aigüe pendant 7 jours

Dose (ml/kg)	Rat	2J	3J	4J	5J	6J	7J
Témoin	1	×	×	×	×	×	×
	2	×	×	×	×	×	×
	3	×	×	×	×	×	×
	4	×	×	×	×	×	×
	5	×	×	×	×	×	×
1000	1	H, An	H	H	×	×	×
	2	H, An	×	×	×	×	×
	3	H, As, An	H	×	×	×	×
	4	As, An	As	H	×	×	×
	5	An	×	×	×	×	×
1500	1	As, An	H	×	×	×	×
	2	As, An	H	×	×	×	×
	3	An	×	×	×	×	×
	4	As, An	As	H	H	×	×
	5	H, An	×	×	×	×	×
2000	1	H, An	H	×	×	×	×
	2	An	×	×	×	×	×
	3	Sy, An	As, H	As, H	H	H	H
	4	Tn, An,	Tn, An	Tn, An	Tn, An	Tn, An	Tn, An
	5	Tn, An	Tn, An	Tn++, An	Tn++, An	Tn++, An	Tn++, An

Les signes cliniques

Anorexie (An) , Asthénie (As), Épistaxis (Ép), Salivation , Eternuement (Ét), Piloerection (P), Syncope (Sy) , Hypoactivité (H), Démangeaison (D), Tremblement (T), aucun effet signalé (×)

Les deux stades d'observations ; J1 et J2_7, après administration de l'extrait hydro alcoolique à des doses 1000 mg/kg 1500mg/kg et 2000 mg/kg ont montré quelques signes cliniques habituels observés tels que l'asthénie et épistaxis, éternuement, hypoactivité, démangeaisons, salivation, syncope, qui sont réversibles et ont apparus chez les rattes Pendant une courte durée et n'ont aucuns symptômes cliniques graves de souffrance.

Les quelques signes cliniques ont disparus à partir de 4 éme jour.

Au vu de ces résultats, nous pouvons dire que l'extrait de feuilles de *Zizyphus lotus l* ne présente pas de toxicité aiguë dans ces conditions de travail.

L'évolution du poids corporel (tableau 14, figure 27) est enregistrée le long de la période d'essai (7 jours).

Tableau 14 : Evolution de poids corporel au cours de la toxicité aigue

lots \ jours	J1	J4	J7
Témoin	236.25 ±3,5	241,25 ±5	253,75 ±3.5
1000mg/kg	212 ±3.67	213 ±5.33	213 ±7
1500mg/kg	208.33 ±7.14	210 ±7.14	213.33 ±7.62
2000 mg/kg	181 ±9	181 ±10.67	184 ±6

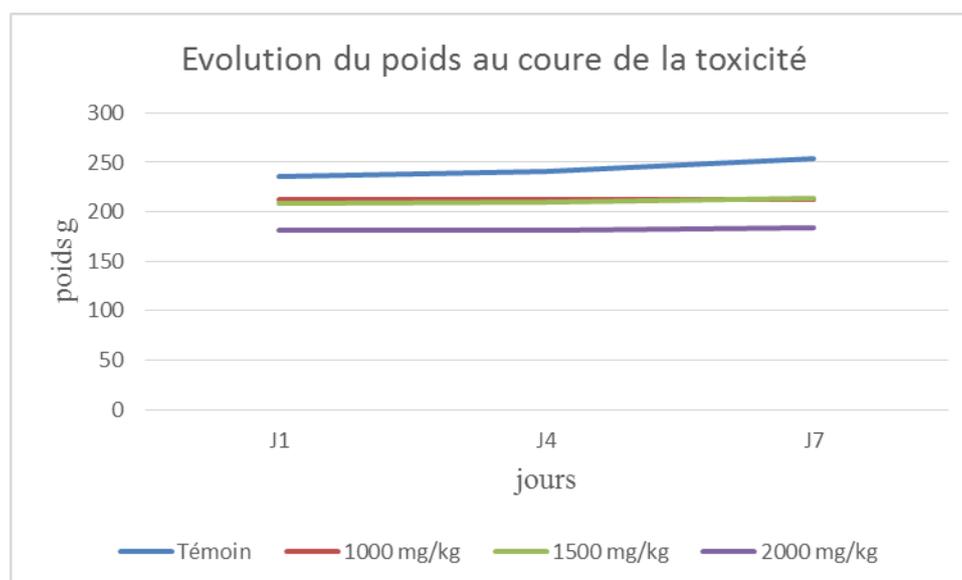


Figure 29 : Evolution de poids corporel au cours de la toxicité aigüe.

Variation du gain

Le gain du poids est calculé pour chacun des lots (**tableau15**).

Tableau 15 : Variation du gain

Lots \ Poids (g)	Témoin	1000 mg/kg	1500 mg/kg	2000 mg/kg
Poids initial	236.25	212	208.33	181
Poids final	253.75	213	213.33	184
Gain du poids	17.5	1	5	3

D'après les résultats des tableaux (14 et 15), et la figure27, on enregistre une légère différence entre le poids des lots traités (1000,1500 et 2000 mg/kg avec des gains : 1, 5 et 3 g) respectivement, et une grande différence par rapport au témoin 17.5 g au cours de 07 jours.

Tableau 16 : Mortalité des rattes en fonction de la dose administrée

Lots	Contrôle	1000mg/ml	1500mg/ml	2000mg/ml
Nombre de rattes	5	5	5	5
Mortalité	0	0	0	0

Au cours de la période d'évaluation de la toxicité aigüe nous n'avons enregistré aucune mort chez les différents lots traités par l'extrait de la plante *Z. lotus L.* On peut déduire que la DL50 est supérieure à 2000mg/kg.

Après la période de surveillance, les rats ont été sacrifiés.

Notre résultats est en accordé avec des études précédentes :

Amira Fatma et son équipe en 2020 sites que : Le test limite a été réalisé à 2000 mg/kg en dose unique ; les animaux n'ont développé aucun signe visible de toxicité, et aucune mortalité à la dose (2000 mg/kg). Par conséquent, la DL50 de l'extrait aqueux de Z lotus pourrait être classée dans le Système général harmonisé de classification des substances et mélanges chimiques (SGH), catégorie de danger 5 avec une DL50 allant de 2000 mg/kg et 5000 mg/kg par voie orale chez le rat.

Conclusion

Conclusion et perspectives

L'Algérie dispose d'une diversité floristique exceptionnelle, plusieurs espèces sont utilisées en pharmacopée traditionnelle comme remède pour soigner les différentes maladies et les infections.

Un grand nombre des plantes médicinales représente une source inépuisable des substances bioactives qui possèdent des propriétés biologiques très importantes.

A titre d'exemple *Zizyphus lotus L* qui pousse à l'état spontané dans la région de Ain Smara – Constantine, cette plante a un profil nutritionnel et thérapeutique très importante.

Notre étude a porté sur l'évaluation de l'activité antalgique par les trois tests (tail-flick, plaque chauffant et torsion) «*in vivo*» d'un extrait hydro alcoolique des feuilles du *Zizyphus lotus. L* et a un but de tester le potentiel toxique (toxicité aigüe) de cet extrait.

Dans notre travail, nous avons déterminé l'effet de l'extrait hydro alcoolique du *Zizyphus lotus. L* sur le poids corporel et les activités biologiques par l'utilisation d'un plan expérimental composé des rats *Wistar* de sexe femelle

Cette étude a montré que l'extrait des feuilles du *Zizyphus lotus. L* possède une forte activité antalgique à travers la diminution significative de nombre d'irritations et de léchages induits chez les rattes par les deux tests de tail-flick et la plaque chauffante avec une dose 500mg/kg, et l'inhibition des spasmes chez les rattes induits par injection de l'acide acétique (teste de torsion).avec un pourcentage de 93.22% et 87.73%, 77.85% respectivement à des doses (500,300 et 100mg/kg).

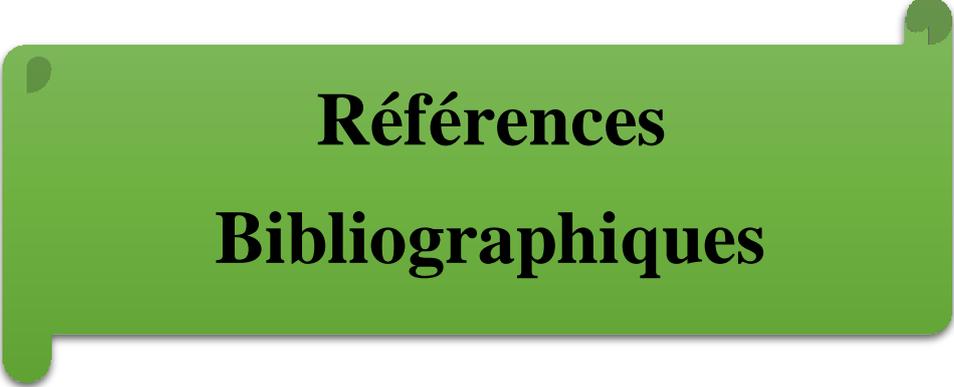
Les résultats obtenus par l'étude antalgique ont montré que l'extrait est doué d'une activité antalgique importante et donc confirmé ses utilisations traditionnelles connues de la plante entant que remède contre la douleur.

L'essai de la toxicité aigüe pratiqué par voie orale à différentes doses a montré que l'extrait hydro alcoolique des feuilles du *Zizyphus lotus. L* est dénué de toxicité chez les rattes aux doses maximales prescrites (1000, 1500, 2000 mg/kg).

Cet essai n'a montré aucune mortalité chez les rattes et aucuns symptômes graves, les résultats ont démontrés l'absence de la toxicité aigüe aux doses présentées précédemment.

En fin, nous envisageons comme perspectives de ;

- Evaluation l'effet de feuilles du *Zizyphus lotus* sur les maladies cardiovasculaire.
- Enrichissement des produits alimentaires par le zizyphus pour développer la qualité nutritionnelle
- Utiliser les composants biochimiques de la plante jujubier dans le domaine médical

A green callout box with a white border and a drop shadow, containing the text 'Références Bibliographiques'. The box has a tab-like shape with rounded corners and a small notch at the top right.

**Références
Bibliographiques**

A

Abdel-Zaher A ., Salim Y-S ., Assaf M-H ., Abdel-hady R-H. (2005). Antidiabetic activity of Zizyphus spina –christi leaves. Journal of Ethnopharmacology, 101:129-138 p.

Abdoul-Azize S., Bendahmane M., Hichami A., Dramane G., Simonin AM., Benammar C., Sadou H., Akpona S., El Boustani Es-S., Khan N. A. (2013). Effects of Zizyphus lotus L. (Desf). Polyphenols on Jurkat cell signaling and proliferation. Int Immunopharmacol, 15 (2) : 364-71.

Abu-Zarga M ., Sabri S ., Al-Boudi A ., Ajaz S ., Sultana N ., Rahman A-U. (1995). New cyclopeptide alkaloids from Zizyphus lotus. Journal of Natural Products, 58:504-511 p.

Adzu B., Amos S., Amizan MB., Gamaniel K. (2003). Evaluation of the antidiarrheal effects of Zizyphus spina-christi stem bark in rats. Acta Tropica , 7: 245-250 p.

Adjoungoua A.L., Koffi A., Traore F., et Diafouka F. (2008). Etude phytochimique et Toxicologique de Zizyphus mauritiana, (RHMNACEAE), une plante Anti-hypertensive .Med .PHARM. Afr, Vol 21, 73-82 p.

Al-Sobarry M., Alwashli A., Cherrah Y., Alaoui K. (2013). Toxicité aiguë et action analgésique d'extrait éthanolique des feuilles d'Aloe perryi, plante endémique du Yémen. Phytothérapie, 11(1), 17-21 p.

Amira Fatma H., Mohamed Z., Nora M., Lynda A., BayaD J. (2020). Evaluation of Anti-inflammatory and Antidiarrhoeal Activity of Leaf Aqueous Extracts of Zizyphus Lotus (L) in Albino Wistar Rats. Bulletin UASVM Veterinary Medicine 1843-5270 p.

Aouissa I. W. R. (2002). Etude des activités biologiques et la toxicité aigüe de l'extrait aqueux des feuilles de Mangifera Indica L. (Anacardiaceae). Thèse de doctorat. Université de Bamako. 128 p.

Arbonnier M. (2002). Livre Arbre, arbuste et lianes des zones sèches d'Afrique de l'ouest, seconde Ed, CIRAD (France), 439 p.

Ardent S.K., Clifford S.C., Popp, M. (2001). Zizyphus- a multipurpose fruit tree for arid regions. In : sustainable land-use in deserts. Breckle S.W., Veste M. and Wucherer W., Springer. Heidelberg, Stuttgart, New York, 388-399 p.

Références bibliographiques

Aspenström-Fagerlun B., Tallkvist J., Ilbäck N. G., et Glynn A. W. (2015). Oleic acid increases intestinal absorption of the BCRP/ABCG2 substrate, mitoxantrone, in mice. doi : 10.1016 /j. toxlet.2015.06.009. Toxicology Letters, 237 (2) : 133-139 p.

Aug-chevalier. (1939). Zizyphus de l'ancien monde et l'utilisation de leur fruits. Revue internationale de botanique appliquée et d'agriculture tropicale. Année 1947, 27 (301) : 470-483 p.

Aymonin G.G. (1993). Guide des arbres et des arbustes. Sélection du Reader's Digest (Ed). Paris, 351 p.

B

Baba Aissa F. (1999). Encyclopédie des plantes utiles, flores d'Algérie et du Maghreb. (Ed) Librairie Moderne. Alger. Rouiba. Copyright librairie. 368 p.

Bayer E., Butter K.P., Finkenzeller X. et Grau J. (2000). Guide de la flore méditerranéenne. Delachaux et Niestlé (Ed). Paris, 287 p.

Bellakhdar J., Claisse R., Fleurentin J. et Younos C. (1991). Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. Journal of Ethnopharmacology, 35 : 123-143 p.

Belouad A. (1998). Etymologie des noms de plantes du Bassin Méditerranéen. OPU (Ed). Alger, 91 p.

Benammar C., Baghdad C., Belarbi M., Subramaniam S., Hichami A., et Khan N. A. (2014). Antidiabetic and antioxidant activities of Zizyphus lotus L aqueous extracts in Wistar rats. doi: 10.4172/2155-9600.S8-004. Journal of Nutrition & Food Sciences.

Benammar C., Hichami A., Yessoufou A., Simonin A.M., Belarbi M., Allal,i H., Khan N.A. (2010). Zizyphus lotus L (Desf) modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. BMC Complement Altern Med, 10 : 54.

Bidaut-Russell M. (2001). Adverse gastrointestinal effects of nsoids: consequences and costs. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 15:739-753 p.

Bonnet J. (2001). Larousse des arbres. Dictionnaire des arbres et des arbustes (Larousse Ed.). Paris. 512 p.

Références bibliographiques

Botting RM, Botting JH (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain : An overview. *Clinical Drug Investigation*, 19, 1-7 p.

Borgi W et Chouchane N. (2006). Activité anti-inflammatoire des saponosides des écorces de racines de *Zizyphus lotus* (L.). *Revue des Régions Arides*, 283-286 p.

Borgi W., Ghedira K., Chouchane N. (2007(a)). Antiinflammatory and analgesic activities of *Zizyphus lotus* root barks. *Fitoterapia*.78 :16-19 p.

Borgi W., Bouraoui A ., Chouchane N.(2007(b)). Antiulcerogenic activity of *Zizyphus lotus* (L.) extracts, *Journal of Ethnopharmacology*, 12:228-231 p.

Borgi W., Recio M. C., Ríos J. L., et Chouchane N. (2008). Anti-inflammatory and analgesic activities of flavonoid and saponin fractions from *Zizyphus lotus* (L) Lam. *South Afr J Bot*, 74 : 320-324 p.

Brelet C. (2002) : Médecines du monde. Histoire et pratiques des médecines traditionnelles, Paris. Editions Robert Laffont, 158 p.

Brosse J. (2000). Larousse des arbres et des arbustes. Larousse (Ed). Canada, 576 p.

C

Catoire C., Zwang H., Bouet C. (1999) Les jujubiers ou le *Zizyphus* Fruits oubliés .article 1.

Chavéron H. (1999). Introduction à la toxicologie Nutritionnelle, Ed TEC& DOC, 04-41 p.

Chevallier A. (1947). «Les Jujubiers ou *Zizyphus* de l'Ancien monde et l'utilisation de leurs fruits », *Revue de botanique appliquée et d'agriculture tropicale*, 27, 470-480 p.

Chouaibi M., Mahfoudhi N., Rezig L., Donsi F., Ferrari G and Hamdi S. (2011). Nutritional composition of *Zizyphus lotus* L. seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 6 : 1171–1177 p.

Claudine R. (2007). Le nom de l'arbre : le gnenadier, le caroubier, le jujubier, le pistachier et l'arbousier. Actes sud le Majan, 1er (Ed). France.45-62 p.

Clifford S-C., Arndt S-K., Corett J-E., Joshi S., Sankhala N., Popp M. (1998). The role of solute accumulation, osmotic adjustment and changes in cell wall elasticity in drought tolerance in *Zizyphus mauritiana* Lamk. *Journal of experimental Botany*, 49: 967-977 p.

Références bibliographiques

- Colot M. (1972).** Notions techniques de pharmacologie générale. Ed Masson.et Cie, 21-22 p.
- Couplan F. (2000).** Dictionnaire Etymologique de Botanique. Delachaux et Nestlé (Ed). Paris, 283 p.
- Cronquist A. (1981)** An integrated system of classification of flowering plants. Colombia University Press, New York, 248-250 p.

D

- Das NU. (2011).** Inflammation. Chapitre 3. In : Molecular Basis of Health and Disease. Springer. New Work. 15-100 p.
- Derache R. (1986).** Toxicologie et Sécurité des Aliments. Ed Lavoisier, paris, 65-85 p.
- Djemai Z, S. (2009).** Etude de l'activité biologique des extraits du fruit de *Zizyphus lotus L.* Mémoire Pour l'obtention du diplôme de Magister En Biochimie Appliquée. Université -EL Hadj Lakhder –Batna. 1 p.
- Dubick M.A., Zaucha G.M., Korte D.W., Wade C., Wade J.R. (1993).** Acute and subacute toxicity of 7,5% hypertonic saline 6% dextran-70 (HSD) in dogs, biochemical and behavioural responses. Journal of. Applied. Toxicology, 13, 49-55 p.
- Dupont F ., Guignard J. L. (2015).** Botanique, Les Familles de Plantes. Ed Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux-16^e Ed.

E

- Edward F.G., (1996).** *Zizyphus jujuba*.Serie of the Environnement Horticulture Department. Florida.
- Epfrain K-D., Osunkwo U-A., Onyeyilli P., Ngulde A., (1998).** Preliminary investigation of the possible antinociceptive activity of aqueous leaf extract of *Zizyphus spina-christi*.Indian journal pharmacol, 30: 271-272 p.
- Espiard E. (2002).** Introduction à la transformation industrielle des fruits. Tec et doc Ed. 360 p.

F

Falleh H., Ksouri R., Chaib K., Karray-bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M., Abdely C. (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus L.* organs, and their biological activities, *C. R. Biologies.* (331) ,372-379 p.

FAO. (1988). Manuel de fixation des dunes. Cahier FAO conservation 18. Rome.

Fauve R.M., Hevin M. (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In : inflammation. Russo-Marie F., Peltier A., Polla B. S. Eds, John Libbey Eurotext (France) 10-19 p.

Fekih, N. (2009). Contribution a l'étude chimique de zizyphus lotus L. Mémoire de magister chimie. Universitaire Abou Baker Belkaid Tlemcen. 57 p.

Furnham A., and Vincent C. (2000). Reasons for using CAM. In : Kelner M and Wellman B (Ed), *Complementary and Alternative Médecine, Challenge and Change.* 61–78. Harwood. Amsterdam.

G

Ghazanfar S-A. (1994). «Handbook of Arabian medicinal plants», CRC Press, Boca Raton, FL, 176 p.

Ghedira K., Chemli R., Caron C., Nuzillard J-M., Zeches M., Le Men-Olivier L. (1995). Four cyclopeptide alkaloids from *Zizyphus lotus*. *Phytochemistry* ,38 :767-772 p.

Ghedira K. (2013). *Zizyphus lotus (L.) Desf. (Rhamnaceae) : jujubier sauvage.* Article de synthèse Ethnobotanique–monographie .*Phytothérapie* 11:149-153 p.

Ghost A., Lysias D.C., (2007). Jujube Fruit : a magic fruit berry for emotion controlling and more. Pure Herb and extract processing and formation.

J

Jacamon M. (1992). Guide de dendrologie. ENGREF (Ed). Nancy, 274 p.

Références bibliographiques

Jürgen R., Paul .S., Ulrike S., and Reinhard S. (2009). Essential Oils of Aromatic Plants with Antibacterial ,Antifungal, Antiviral, and Cytotoxic Properties– an Overview: *Forsch Komplementmed.*16 : 79–90 p.

K

Keff A. (2018). Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge pharmacologique de la douleur non cancéreuse par des antalgiques de prescription médicale facultative. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse.

Ksouri R., Megdiche W., Debez A., Falleh H., Grignon C., Abdely C. (2007). Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiology and Biochemistry* 45 (3-4) : 244-9.

Kumar V, Abul K A, Nelson F, Richard M. (2007). Robbins Basic Pathology, 8th Ed Elsevier, Philadelphia, 20-60 p.

L

Lahlou M ., El Mahi M ., Hamamouchi J. (2002). Evaluation des activités antifongiques et molluscide de *Zizyphus lotus* (L.) Desf. du Maroc. *Journal des annales pharmaceutiques française*, 60: 410-414 p.

Laghari A.Q., Memon S., Nelofar A., & Laghari A.H. (2013). *Tecomella undulata* G.Don : A rich source of flavonoids. *Industrial Crop and Products* 43, 213-217 p.

Lamourri A., Ammar Y., Albouchi A., Sghaier T., Mguis K et Akrimi N. (2008). Comparative study of the root system growth and development of three Tunisian jujube species . *Geo-Eco-Trop*, 32:37– 46 p.

Lauwerys R.R., (2003). Toxicologie Industrielle et Intoxication Professionnelle, 4ième édition, Masson, Paris, (03, 08-24, 83-90 p).

Le Bars D., Gozariu M., Cadden SW. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, (53: 597-652 p).

Références bibliographiques

Le Crouéour G ., Thèpenier P ., Richard B ., Petermann C ., Ghédira K ., Zèches-Hanrot M. (2002). Lotusine G : A new cyclopeptide alkaloid from *Zizyphus lotus*. *Fitoterapia*, 73: 63-68 p).

Lipniak-Gawlik, M. (1998) «Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on the elimination kinetics of pyrene and the urinary excretion profile of 1- hydroxypyrene in the rat», *J Toxicol Environ Health, Part A*, 55, ap. 503-516 p.

Lin W-W, Karin M, (2007). A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer *Journal of Clinical Investigation*, 117:1175–1183 p.

M

Maciuk A ., Lavaud C ., Thépentier P., Jacquier M-J ., Ghédira K ., Zèche-Hanrot. (2004). Four New Dammarane Saponins from *Zizyphus lotus* .*Journal of Natural Products*, 67 :1639-1643 p.

Maraghni M., Gorai, M., Neffati M. (2010). Seed germination at different temperatures and water stress levels, and seedling emergence from different depths of *Zizyphus lotus*. *South African Journal of Botany*, 76(3), 453-459 p.

Moulin, M. (1998). *Pharmacologie*. Masson, Paris, 708 p.

Mothana R. A. A. (2011). Anti-inflammatory, antinociceptive and antioxidant activities of the endemic Soqotraen *Boswellia elongata* Balf. F. and *Jatropha unicostata* Balf. F. in different experimental models. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.079. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (10) : 2594-2599 p.

N

Nene BI, S.A., Traore, F., zahoui, O.S, Soro, T.Y. (2008). Composition chimique d'un extrait aqueux de *Bridelia ferruginea* benth. (euphorbiaceae) et études de ses effets toxicologique et pharmacologique chez les mammifères. *Afrique Science*, 4(2), 287-305 p.

O

Ouedraogo Y., Nacoui MA., Guissou, I.P., Guede, Gulna F. (2001). Evaluation in vivo et in vitro de la toxicité des extraits aqueux d'écorces de tige et de racines de *Mitragyna inermis* (willd).o.ktz (rubiaceae). *Pharmacopée et médecine traditionnelle Africaine*, 11, 13-29 p.

P

Pareek O.P. (2002). Ber-Ziziphus mauritania. Available by International Centre for Underutilized crops, University of Southampton, Southampton.

Paris, R. et Dillemann, G., 1960. Les plantes médicinales des régions arides. Unesco (Ed.). Paris. 99 p.

Payne D.N.R., Adcock I.M. (2001) Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Pediatric Respiratory Reviews* 2:145–150 p.

Punt W., Marks A., and Hoen P. (2003). Rhamnaceae, Review of palaeobotany and palynology, 123:57-66 p.

Q

Qamruzzama-Ansari J.A & Sayye M. (2012). Analgesic and Anti-inflammatory Effect of Ethanolic Extract of *Tabernaemontana divaricata* L. Flowers in Rats. Vol.4, N°5, 1518-1522 p.

Quezel P et Santa S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et régions désertiques méridionales. Tome2. Centre national de la recherche, Paris ,565 p.

R

Rankin J.A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues* 15:3 17 p.

Reich L. (1991). Uncommon fruits worthy of attention. Reading. Mass. Addison-Wesley. 139-146 p.

Reichl F. X., (2004). Guide Pratique de Toxicologie, 1^{ier} édition De Boeck&Larcier, Bruxelles, 03-08 p.

Références bibliographiques

Rsaissi N. et Bouhache M. (2002). La lutte chimique contre le jujubier .Programme National de transfert de Technologie en Agriculture (PNTTA), DERD (Ed) Rabat. (94) : 4 p.

Ruslan M. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454: 428-435 p.

S

Saadoudi M. (2008). Etude de la fraction glucidique des fruits de *Celtis australis* L., *Crataegus azarolus* L., *Crataegus monogyna* Jacq., *Elaeagnus angustifolia* L., et *Zizyphus lotus* L. Mémoire de Magistère en Agronomie. Université de Batna.

Schoroderet M. (1992). Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger), 523-530 p.

Shaikh RU., Pund M., Gacche RN. (2016). Evaluation of anti-inflammatory activity of selected medicinal plants used in Indian traditional medication system in vitro as well as in vivo. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4) : 355-361 p.

Sibilia J. (2003). Les corticoïdes : mécanismes d'action Steroids : mechanisms of action. *La Lettre du Rhumatologue*, n ° 289, 23-31 p.

Soel S. M., Choi O. S., Bang M. H., Yoon Park J. H., et Kim W. K. (2007). Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.10.011. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18 (10) : 650-657 p.

Su P., LiuScientia X. (2005). Photosynthetic characteristics of linze jujube in conditions of high temperature and irradiation .*Horticulturae*, 104 : 339–350 p.

Suksamrarn S ., Suwannapoch N ., Aunchai N ., Kuno M ., Ratananukul P ., Haritakum R., Jansakul C ., Ruchirawat S. (2005).Ziziphine N, O, P, new antiplasmodial cyclopeptide alkaloids from *Zizyphus oenoplia* var. *brunoniana*.*Tetrahedron*, 61 :1175-1180 p.

Sy G.Y., Fall, A.D., Diatta, W., Gueye, M., Badji Bassène, E., Faye, B. (2009). Analgesic and anti-inflammatory activity of aqueous root extract of *Cassia sieberiana* D. C. (*Caesalpinaceae*) *Afr. J. Pharm. Pharmacol*, 651-653 p.

T

Tréchet P, Jouzeau JY. (2014). Bases chimiques et pharmacologiques des AINS : Revue Française d'Allergologie, 54 (3) : 212–217 p.

Tripathi M.K., Santra A., Chaturvedi O.N., Karim S.A., (2004). Effect of sodium (Eds). Paris, 283p. (L.). Trees-Burlin-, 21: 55-63.

Tuccio G. (2018). Automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens étude de terrain en officine et évaluation des risques. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille.Faculté de Pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 31 p.

V

Vaz Z.R., Yunes R.A., Calixto J.B. (1996). Antinociceptive action of 2-(4-bromobenzoyl)-3-methyl-4, 6-dimethoxy benzofuran, a novel xanthoxylone derivative on chemical and thermal models of nociception in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 278(1), 304-312 p.

Viala A., et Botta A. (2007). Toxicologie 2ème édition, Lavoisier, 03-10 p.

Viau C, Tardif R (2003). Toxicologie. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques. 119-143 p.

W

Waston L., and Dallwitz M.J. (1992).The families of flowering plants,. Heart Disease Risk Factor Study. Am J Clin Nutr, 77:133-8.

Weill B., Batteux F., Dhainaut J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), 12-23 p.

Winder C, Col L. (1997). Stacey. «Occupational and Environmental Exposures», dans E. J. Massaro, Handbook of Human Toxicology, CRC Press, Boca Raton. 117-148 p.

Annexes

Annexe 1

I. Matériel utilisé

I.1. Produits utilisés

Tableau 01 : Produits utilisés

Méthanol	
Ether de pétrole	
Chloroforme	
L'eau distillée	
Acide acétique	
Acide acétylsalicylique	
La plante (feuilles broyée)	

I.2. Equipment

Tableau 02 : les appareils utilisé

<p>Ultrason</p>	
<p>Rota vapeur</p>	
<p>Ampoule de décantation</p>	
<p>Etuve</p>	
<p>Bain marie</p>	
<p>Plaque chauffante</p>	

Annexes

Balance	
Balance analytique	
Béchers	
Entonnoir	
Boîte de pétrie	
Seringue médicale (5 ml)	

Annexes

Seringue avec sonde de gavage	
Seringue d'insuline	
Spatule	
Mortier	

Annexe 2

II. Calcule

➤ Les doses étudiées
Pour le test antalgique

100 mg/kg
300 mg/kg
500 mg/kg

➤ Les doses étudiées
Pour la toxicité aigüe

1000 mg/kg
1500 mg /kg
2000 mg/kg

➤ Volume de gavage : 1 ml

➤ Poids moyen = \sum *poids des rats/ nombre des rats*

➤ Préparation des doses (teste antalgique)

100 mg	➔	1000 g
X	➔	poids moyen (g)

➤ Préparation des doses (toxicité aigüe)

1000 mg	➔	1000 g
X	➔	poids moyen (g)

Résumés

Résumé

L'Algérie contient une diversité végétale importante varie entre des arbres et des arbustes. Parmi ces couverts on trouve le *Zizyphus lotus. L.* qu'il est nommé (Sedra) et se trouve dans l'Ouest Algérien

L'objectif de ce travail consiste à évaluer l'activité antalgique et le potentiel toxique (la toxicité aigüe) de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles du *Zizyphus lotus. L.* «*in vivo*» chez des rats femelles de la souche *Wistar Albinos*.

Cet extrait a été obtenu par macération dans le solvant polaire : l'eau et le méthanol. Le rendement respectif est : 30,211g/500g de poudre.

L'étude de l'activité antalgique est réalisée par le test du tail-flick, le test de la plaque chauffante et le test de torsion. Cette étude a montré que l'extrait de *Zizyphus lotus* possède un effet antalgique fort contre la chaleur de bain marie et la plaque chauffante avec la dose 500mg/kg et un effet inhibiteur des crampes abdominales avec un pourcentage de 93,22% et 87,73%, 77,85% avec des doses 500, 300 et 100 mg/kg respectivement pour le test de torsion.

L'évaluation de la toxicité aigüe de notre plante n'a montré aucune mortalité des rattes et aucuns symptômes graves, donc l'extrait hydro alcoolique de *Zizyphus lotus. L.* ne présente aucune toxicité à des doses (1000,1500et 2000mg/kg).

En conclusion, l'étude a révélé que l'extrait hydro méthanolique de *Zizyphus lotus. L.* a des propriétés anti douleur et il est non toxique aux doses étudiées.

Mots clés : *Zizyphus lotus. L.*, extrait hydro alcoolique, activité antalgique et toxicité aigüe.

Abstract

Algeria contains an important plant diversity varying between trees and shrubs. Among these cutleries, we find the *Zizyphus lotus*. L., which it is named (Sedra) and is located in western Algeria.

The objective of this work is to evaluate the analgesic activity and the toxic potential (acute toxicity) of the hydromethanolic extract of *Zizyphus lotus* leaves. L «*in vivo*» in female rats of the Wistar Albinos strain.

This extract was obtained by maceration in the polar solvent: water and methanol. The respective yield is 30,211g/500g of powder.

The study of the analgesic activity is carried out by the tail-flick test, the hot plate test and the torsion test. This study showed that the extract of *Zizyphus lotus* has a strong analgesic effect against water bath heat and the hot plate with the 500mg/kg dose and an inhibitory effect of abdominal cramps with a percentage of 93.22% and 87.73%, 77.85% with doses 500, 300 and 100 mg/kg respectively.

The evaluation of the acute toxicity of our plant shown no deaths of rats and no serious symptoms, so the hydro alcoholic extract of *Zizyphus lotus*. Had no toxicity at concentrations (100.1500 and 2000 mg/kg).

In conclusion, the study found that the hydro methanolic extract of *Zizyphus lotus*. L. has pain-relieving properties and is non-toxic at the doses studied.

Keywords : *Zizyphus lotus*. L, hydroalcoholic extract, analgesic activity and acute toxicity

المخلص:

يتميز الغطاء النباتي في الجزائر بتنوعه الكبير، حيث تنتشر فيه العديد من الأصناف المختلفة من النباتات، حتى أنه يضم بعض الأصناف النادرة عالمياً، ومن بين هذه الأصناف نجد نبتة *Zizyphus lotus l* والتي تعرف باسم السدر، وموطنها الأصلي في الجزائر: الغرب.

الهدف من هذا العمل هو تقييم النشاط المسكن والاحتمالية السمية (السمية الحادة) للمستخلص المائي الميثانولي لأوراق نبات *Zizyphus lotus l* في إناث الفئران من سلالة *Wistar Albinos*. تم الحصول على هذا المستخلص من خلال عملية النقع في المذيبات القطبية: المياه والميثانول، حيث تحصلنا على العائد المعني من المسحوق هو 30.11 غ من 500 غ. يتم إجراء دراسة النشاط المسكن من خلال اختبار الحمام المائي للذيل، واختبار لوحة التدفئة واختبار الإلتواء.

أظهرت هذه الدراسة أن مستخلص السدر له تأثير مسكن قوي ضد حرارة حمام الماء ولوحة التسخين بجرعة 500 مجم/كجم، وتأثير مثبت على تقلصات البطن بنسبة 93.22 % و 87 و 73 % و 77.85 % بجرعات 500، 300 و 100 مجم/كجم على التوالي.

أظهر تقييم السمية الحادة لنباتنا عدم موت الفئران وعدم وجود أعراض خطيرة، لذلك فإن المستخلص المائي الكحولي لنبات السدر لا يحمل أي سمية بتركيزات (1000، 1500 و 2000 مجم/كجم). في ختام هذه الدراسة توصلنا إلى أن المستخلص المائي الميثانولي للسدر، لديه خاصية التسكين الألام وهو غير سام عند الجرعات المدروسة.

الكلمات المفتاحية: مستخلص مائي كحولي، نشاط مسكن، سمية حادة *Zizyphus lotus l*,

Présenté par :

Année universitaire : 2020/2021

Atrous Roumeissa et Bensouyed Nourhene

Toxicité aigüe et activité antalgique des feuilles *Zizyphus lotus. L* «in vivo»

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Résumé

L'Algérie contient une diversité végétale importante varie entre des arbres et des arbustes. Parmi ces couverts on trouve le *Zizyphus lotus. L.* qu'il est nommé (Sedra) et se trouve dans l'Ouest Algérien

L'objectif de ce travail consiste à évaluer l'activité antalgique et le potentiel toxique (la toxicité aigüe) de l'extrait hydroalcoolique des feuilles du *Zizyphus lotus. L* «in vivo» chez des rats femelles de la souche *Wistar Albinos*.

Cet extrait a été obtenu par macération dans le solvant polaire : l'eau et le méthanol. Le rendement respectif est : 30,211g/500g de poudre.

L'étude de l'activité antalgique est réalisée par le test du tail-flick, le test de la plaque chauffante et le test de torsion. Cette étude a montré que l'extrait de *Zizyphus lotus* possède un effet antalgique fort contre la chaleur de bain marie et la plaque chauffante avec la dose 500mg/kg et un effet inhibiteur des crampes abdominales avec un pourcentage de 93,22% et 87,73%, 77,85% avec des doses 500, 300 et 100 mg/kg respectivement pour le test de torsion.

L'évaluation de la toxicité aigüe de notre plante n'a montré aucune mortalité des rattes et aucuns symptômes graves, donc l'extrait hydro alcoolique de *Zizyphus lotus. L* ne présente aucune toxicité à des doses (1000,1500 et 2000mg/kg).

En conclusion, l'étude a révélé que l'extrait hydro alcoolique de *Zizyphus lotus. L.* à des propriétés anti douleur et il est non toxique aux doses étudiées.

Mots clés : *Zizyphus lotus. L.*, extrait hydro alcoolique, activité antalgique et toxicité aigüe.

Laboratoire de recherche : pharmacologie toxicologie à l'institut des sciences vétérinaire-El khroub,
Université des Frères Mentouri, Constantine-1-.

Jury d'évaluations :

Présidente :	MOSBAH Asma	MCA UFM Constantine 1
Encadreur :	MAAMERI Zineb	MCA UFM Constantine 1
Examinatrice :	MADI Aicha	MCB UFM Constantine 1

Date de soutenance :

23 / 09 /2021