

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



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

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : *Toxicologie*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

L'étude ethnobotanique et l'effet protecteur d'une plante médicinale vis-à-vis
d'une toxicité induite par un médicament anti tuberculeux (Isoniazide).

Présenté par : DIABI Abir

Le 21/06/2023

CHERAITI Rayhan

NEZZAL Marwa

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	MOURI Fouzia	MCA	Université Frères Mentouri Constantin 1
Encadrant :	ZAMA Djamila	Prof	Université Frères Mentouri Constantin 1
Examinatrice :	TEHAMI Soumia	MCA	Université Salah Boubnider Constantine 3

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme ZAMA Djamilia, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons remercier Dr, MOURI Fouzia, pour l'honneur qui nous a fait d'avoir accepté de présider le jury et examiner notre mémoire.

Nous tenons remercier Dr, TEHAMI Soumia membre examinatrice du jury pour l'honneur qui a fait d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs et la famille de la toxicologie pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Aussi bien, Nous tenons remercier la doctorante ZOUIOUECHE Kaouther, Dr, LARABA Meriem et Dr, BEHRI Laid pour leurs aides pratique et soutiens moral et ses encouragements durant la réalisation de ce mémoire.

A tous ceux qui nous ont soutenus d'une manière ou d'une autre et dont les noms n'ont pu être cités. Retrouvez ici notre profonde gratitude et reconnaissance.

Dédicaces

Dieu (Allah) merci, pour me donner toute la force, la patience et la santé pour mener à bien ce travail.

Je dédie cette réalisation à l'âme de mon grand-père qui a quitté ce monde. J'espère que cet humble geste vous parviendra en signe de gratitude envers votre petite-fille qui prie toujours pour vous.

A ma chère mère *SALHA* et à mon cher père *SALIM*, qui n'ont ménagé aucun effort pour me encourager et soutenir tout au long de mes études que dieu les protège et les bénisse.

A ma chère grand-mère *FATMA* qui me comble toujours de ses prières

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, a mes sœurs *LINA* et *KAOUTHER* et mes frères *YACINE* et *MOUHAMMED*, et a tous mes oncles sous amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui

A tous mes amis *OUUMERMA*, *MALAK*, *ZAYNEB*, *AMINA* et mes collègues, pour leur soutien moral, patience et compréhension.

Merci

Abir

Dédicaces

A ma chère mère,

À la perle qui orne ma vie, Les mots ne peuvent exprimer ce que je ressens dans mon cœur envers vous « d'amour, d'appréciation, de respect et de toute gratitude ». Toutes les lettres de la langue ne peuvent pas remplir votre droit. Merci pour votre soutien et pour tous les sacrifices que vous avez faits pour arriver là où je suis aujourd'hui., Que Dieu vous protège vous et vos bergers et vous garde une couronne sur nos têtes

*A tous les membres de ma **famille**, proche ou loins. et **A toutes personnes** qui nous ont encouragés ou aidés à la long des jours et des années de nos études. Nous n'oublions pas nos chères amies Je vous dédie ce travail, encore je vous remercie pour tous les souvenirs que nous avons passé, et pour tout le bonheur que vous me procurez.*

Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte leur fruit.

Rayhan

Dédicaces

A ma chère maman ...

A mon cher père ...

A mes sœurs...

A tout la famille NEZZAL ...

A mes amis et mes collègues ...

A mes enseignants ...

A tous ceux qui m'aiment et qui les aime ...

Je dédie ce travail ...

MRAWA

L'étude ethnobotanique et l'effet protecteur d'une plante médicinale vis-à-vis d'une toxicité induite par un médicament anti tuberculeux (Isoniazide).

Résumé

Malgré le développement des nouveaux médicaments, de nombreux patients souffrant de maladies chroniques, incurables et même infectieuses utilisent les plantes médicinales ou la médecine traditionnelle

Afin de savoir et connaître les bénéfices de l'utilisation des plantes médicinales, une étude épidémiologique et statistique a été menée sur 93 patients diabétiques, 44 patients cancéreux et 10 patients atteints de la tuberculose dans certains hôpitaux et cliniques de la wilaya de Constantine, et 147 témoins sains. L'étude s'est poursuivie pendant deux mois (Avril et Mai 2023) où les informations ont été récoltées et rassemblées à base des questionnaires désignés pour chaque catégorie. En plus un autre questionnaire destiné aux 28 herboristes afin d'obtenir une liste des différentes plantes médicinales les plus demandées par les patients pour l'utilisation dans le traitement de ces trois cas pathologiques.

D'autre part, l'utilisation des médicaments est nécessaire pour traiter la maladie de la tuberculose et en raison de la longue durée du traitement, les médicaments antituberculeux ont de nombreux effets toxiques sur divers organes vitaux. Dans ce but, nous avons mené une étude sur quatre groupes de rats *Albinos Wistar* pour évaluer le rôle protecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante de la famille de Fabaceae vis-à-vis d'une toxicité induite par l'isoniazide. Cette partie a pour but d'étudier l'hémo toxicité et la toxicité dans les tissus du cerveau, cœur, testicules et la moelle osseuse. Un traitement à l'isoniazide pendant une durée de 21 jours a entraîné une augmentation du pourcentage de MDA ; une diminution de GSH, ainsi qu'une diminution de l'activité de la GPx dans la plupart des organes étudiés. Ce qui indique la survenue d'un stress oxydatif associé à ce médicament. Le frottis de la moelle osseuse a montré une diminution du nombre de cellules.

Les résultats de cette étude montrent que l'extrait *n*-butanol de la plante à modifier et ajuster le pourcentage de MDA dans tous les tissus étudiés, et il a restauré les niveaux normaux de GSH dans les tissus cérébraux et a amélioré l'activité de l'enzyme GPx dans les tissus cardiaques et testiculaires, alors qu'aucune amélioration a été observée dans le nombre de cellules de la moelle osseuse.

En conclusion, les résultats obtenus dans cette étude révèlent que l'extrait *n*-butanol de la plante étudiée peut être considéré comme une source naturelle pour prévenir la toxicité induite par l'isoniazide.

Mots clés : Isoniazide, étude épidémiologique, stress oxydatif, plantes médicinales, Fabaceae.

الدراسة الانتونباتية والتأثير الوقائي لنبات طبي ضد السمية التي يسببها عقار مضاد للسل (Isoniazide)

ملخص

بالرغم من تطور الأدوية الحديثة إلا أن العديد من المرضى الذين يعانون من أمراض مزمنة، مستعصية وحتى معدية يعتمدون على العلاج بالنباتات الطبية.

من أجل معرفة فوائد استخدام النباتات الطبية، تم إجراء دراسة وبائية وإحصائية على 93 مريض بالسكري، 44 مريض بالسرطان و10 مرضى يعانون من السل في بعض مستشفيات وعيادات ولاية قسنطينة، بالإضافة إلى 147 شاهد لا يعانون من أي مرض.

استمرت هذه الدراسة لمدة شهرين (أبريل ومايو 2023) حيث تم جمع المعلومات ومقارنتها بناءً على استبيانات مخصصة لكل فئة بالإضافة إلى استبيان آخر مخصص لـ 28 معالجًا بالأعشاب من أجل الحصول على قائمة النباتات الطبية الأكثر طلبًا واستخدامًا في علاج هذه الحالات المرضية الثلاث.

من جهة أخرى يعد استخدام الأدوية ضرورياً لعلاج مرض السل ونظراً لطول مدة العلاج فإن مضادات السل يترتب عنها العديد من الآثار السامة في مختلف الاعضاء الحيوية، من أجل ذلك أجرينا دراسة على أربع مجموعات من الجرذان *Albino Wistar* لتقييم الدور الوقائي لمستخلص *n-butanol* لنبات من العائلة البقولية اتجاه السمية التي يسببها *isoniazide* في أنسجة الدماغ، القلب، الخصيتين ونخاع العظم. حيث أدت المعاملة بواسطة *isoniazide* لمدة 21 يوماً إلى ارتفاع نسبة الـ *MDA*، انخفاض الـ *GSH* وكذلك انخفاضاً في نشاط أنزيم *GPx* في معظم الاعضاء المدروسة. مما يدل على حدوث اجهاد تأكسدي مرتبط بهذا الدواء، كما أظهرت مسحة نخاع العظم انخفاضاً في عدد الخلايا.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن المستخلص البيوتانولي للنبات أدى إلى تعديل نسبة الـ *MDA* في جميع الانسجة المدروسة واستعادة المستويات الطبيعية للـ *GSH* في أنسجة الدماغ وتحسين نشاط انزيم الـ *GPx* في كل من أنسجة القلب و الخصيتين بينما لم يلاحظ أي تحسن في عدد خلايا نخاع العظم.

في الختام، أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة أن المستخلص البيوتانولي للنبات المدروس يمكن اعتباره مصدرًا طبيعيًا للوقاية من السمية التي يسببها *isoniazide*

الكلمات الاستدلالية : دراسة وبائية وإحصائية، اجهاد تأكسدي، النباتات الطبية، البقولية ، *Isoniazide*.

The ethnobotanical study and the protective effect of a medicinal plant against toxicity induced by an anti-tuberculosis drug (Isoniazid).

Abstract

Despite the development of modern medicines, many patients suffering from chronic, incurable and even infectious diseases depend on the use of medicinal plants.

In order to identify and know the benefits of using medicinal plants, an epidemiological and statistical study was conducted on 93 patients with diabetes, 44 patients with cancer and 10 patients with tuberculosis in some hospitals and clinics in the state of Constantine, in addition to 147 healthy as controls, who did not suffer from any disease.

The study continued during the months of April and May, when information was collected by means of designated questionnaires for each category. In addition, and another questionnaire for twenty-eight herbalists, in order to obtain a list of the various medicinal plants most commonly requested and used by patients in the treatment of these three pathological cases.

On the other hand, the use of drugs is necessary to treat the disease of tuberculosis and due to the long duration of treatment, anti-tuberculosis drugs have many toxic effects on various vital organs. For this purpose, we conducted a study on four groups of Albino Wistar rats to assess the protective role of the *n*-butanol extract of a plant of the Fabaceae family against toxicity induced by isoniazid. This part aims to study hematotoxicity and toxicity in the brain, heart, testicles tissues and bone marrow. Treatment with isoniazid for 21 days resulted in an increase in the percentage of MDA; a decrease in GSH, as well as a decrease in the activity of GPx in most of the organs studied. This indicates the occurrence of oxidative stress associated with this drug. The bone marrow smear showed a decrease in the number of cells.

The results of this study show that the *n*-butanol extract of the plant modified and adjusted the percentage of MDA in all the tissues studied, and it restored the normal levels of GSH in the brain tissues and improved the activity of the GPx enzyme in heart and testicular tissues, while no improvement was observed in bone marrow cell numbers.

In conclusion, the results obtained in this study reveal that the *n*-butanol extract of the plant studied can be considered as a natural source for preventing isoniazid-induced toxicity.

Key words: Isoniazid, epidemiological study, oxidative stress, medicinal plants, Fabaceae.

Liste des abréviations

A549 : La lignée cellulaire de cancer du poumon humain

AChE : L'acétylcholinestérase

AcHz : Acetylhydrazine

AcINH : N-acétylisoniazide

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AKT : Protéine kinase B

ApoE : Apolipoprotéine E

ARE : Antioxydant reponse element

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ASK1: Apoptosis signal-regulating kinase 1

ATP : Adénosine triphosphate

ASP : Acide aspartique

A β : Le peptide β -amyloïde

BAX: Bcl-2-associated X protein

BCG : Vaccin bacille de Calmette-Guérin

BM : Butea monosperma

CaMKII : Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II

CAT : Catalase

CDs : Cluster of differentiation

CYP2E1 : Cytochrome P450 2E1

DCF-DA : Dichlorofluorescein Diacetate

DPPH : Diphénylpicryl β hydrazyl

ERK1 : Extracellular signal-regulated kinases

FADH : La flavine adénine dinucléotide d'hydrogène

FCR : Le Folin-Ciocalteu

FFQ : Food frequency questionnaire

GABA : Acide gamma-amino-butyrique

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion

GSSG : Glutathione disulfide

GST π : Glutathion S-transférase π

INH : Isoniazide

IR : Insuffisance rénale

IRA : Insuffisances rénales aiguës

JNK: c-jun N-terminal kinas

katG : Tuberculosis catalase-peroxidase enzyme

Keap1 : Kelch-like ECH-associated protein 1

KPNB1: La karyophérine β 1

LLA : La leucémie lymphoblastique aiguë

LMA : La leucémie myéloïde aiguë

MCF-7 : La lignée cellulaire du cancer du sein

MDA: Malondialdehyde

MGG: May-Grünwald-Giemsa

MLK3 : Mixed-lineage protein kinase 3

MO : Moringa oleifera

Mtb : Mycobacterium tuberculosis

NAD : Nicotinamide adénine dinucleotide

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

NAT 2 : N-acétyltransférase

NFATC3: Nuclear factor of activated T cells 3

NFT : Neurofibrillary tangles

NF- κ B : Nuclear factor-kappa B

NP : La neuropathie périphérique

NRF1 : Le facteur respiratoire nucléaire 1

Nrf2 : Facteur de transcription

NTx : La néphrotoxicité

OMS : Organisation mondiale de la santé

PGC1 α : Les proliférateurs de peroxysomes 1 α

Pi3k : Phosphatidylinositol-3 kinase

PKC δ : La phosphorylation de la protéine kinase C δ

PLP : Le pyridoxal5-phosphate

PRCA : L'aplasie pure des globules rouges

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SIRT1 : Le régulateur silencieux de l'information 1

SOD : Superoxyde dismutase

STZ : La streptozotocine

TB : La tuberculose

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

$\Delta\Psi_m$: Potentiel de membrane mitochondrial

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
01	Estimation des taux d'incidence de la tuberculose en 2020	03
02	La structure de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	04
03	La génétique, la phylogénie, la physiologie et les mécanismes de pathogenèse de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sont présentés	06
04	La structure chimique de l'isoniazide	08
05	Le mécanisme d'action de l'isoniazide (INH)	09
06	Structures chimiques et voie métabolique de l'INH et de ses métabolites	10
07	Les mécanismes des lésions de stress oxydatif causées par l'INH	12
08	Les mécanismes du dysfonctionnement mitochondrial induit par l'INH	13
09	Effets inhibiteurs des processus métaboliques liés à l'isoniazide et à la pyridoxine	15
10	Mécanisme de stress oxydatif et la détérioration des ovocytes induit par l'INH	17
11	Mécanisme de l'hyperglycémie conduisant au diabète et effet du <i>moringa</i> sur la progression du diabète	21
12	La plante <i>Butea monosperma</i>	23
13	Le mécanisme d'action de l'effet anticancéreux de <i>S. grandiflora</i>	24
14	Le mécanisme potentiel schématisé de l'effet anti-diabétique des graines de fenugrec (<i>T. foenum-graecum L.</i>)	25
15	La plante de <i>Pithecellobium dulce</i>	26
16	Les Effets neuroprotecteurs de la génistéine	27
17	Fruits et graines de caroubier (<i>Ceratonia siliqua L.</i>)	28
18	Présentation géographique de la région d'étude Wilaya de Constantine	31
19	Préparation du frottis sanguin et frottis de la moelle osseuse	35
20	Les étapes et les méthodes de l'expérience <i>in vivo</i>	37
21	Fréquence d'usage des plantes médicinales par les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux	38
22	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux selon le sexe	39
23	Répartition de l'usage des plantes chez les diabétiques selon le niveau d'instruction	40
24	Répartition de l'usage des plantes chez les cancéreux selon le niveau d'instruction	41
25	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les tuberculeux selon le niveau d'instruction	41
26	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon l'âge	42
27	Répartition de l'usage des plantes chez les cancéreux selon l'âge	43
28	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les tuberculeux selon l'âge	43

29	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon les types	44
30	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon les types	45
31	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les tuberculeux selon les types	46
32	Répartition des herboristes selon le niveau d'instruction.	46
33	L'influence de l'administration de l'isoniazide (75 mg/kg) et l'extrait <i>n</i> -butanol (100mg/kg) de la plante sur les variations du poids des rats <i>Albinos Wistar</i> pendent 21 jours	51
34	L'influence de l'administration de l'isoniazide (75 mg/kg) et l'extrait <i>n</i> -butanol (100mg/kg) de la plante sur les variations de la consommation d'eau et nourritures des rats <i>Albinos Wistar</i> pendent 21 jours	52
35	L'influence de l'administration de l'isoniazide (75 mg/kg) et l'extrait <i>n</i> -butanol (100mg/kg) de la plante sur la variation du poids relatif des organes des rats <i>Albinos Wistar</i> pendent 21 jours	53
36	Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin chez des rats <i>Albinos Wistar</i> sains (témoins) (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40)	54
37	Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin chez des rats <i>Albinos Wistar</i> traités par une dose de (75mg/kg) de l'isoniazide pendant 21 jour (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40)	54
38	Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin après la co-administration d'une dose de (75mg/kg) de l'isoniazide et une dose de (100mg/kg) de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante a des rats <i>Albinos Wistar</i> pendant 21 jour (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40)	55
39	Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin après l'administration d'une dose de (100mg/kg) de l'extrait <i>n</i> -butanol a des rats <i>Albinos Wistar</i> pendant 21 jours (Coloration de MayGrünwald Giemsa (MGG), x40)	55
40	L'effet protecteur de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) sur le taux d'MDA dans le cerveau, les testicules et le cœur chez des rats traités par INH (75 mg/kg).	57
41	L'effet protecteur de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) sur le taux de GSH dans le cerveau, les testicules et le cœur chez des rats traités par INH (75 mg/kg)	59
42	L'effet protecteur de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) sur l'activité de l'enzyme GPX dans le cerveau, les testicules et le cœur chez des rats traités par INH (75mg/kg).	60

Liste des Tableaux

Tableau 1: Les différents types de tuberculose extra-pulmonaire .	4
Tableau 2: Posologie et effets secondaires des médicaments antituberculeux de première ligne.	7
Tableau 3: Classement des plantes médicinales antidiabétiques les plus demandées et utilisées par les diabétiques et conseillées par les herboristes	47
Tableau 4: Classement des plantes médicinales anticancéreuses les plus demandées et utilisées par les cancéreux et conseillées par les herboristes.....	49
Tableau 5: Classement des plantes médicinales antituberculeuses les plus demandées et utilisées par les tuberculeux et conseillées par les herboristes	50

Sommaire

Remerciements

Résumé

Liste abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

La première section : Synthèses bibliographiques

Chapitre I : La tuberculose et l'isoniazide.

I. La tuberculose et l'isoniazide 3

I.1 La Tuberculose..... 3

I.1.1 Définition du la tuberculose 3

I.1.2 Les types de la tuberculose 4

I.1.3 La pathogénèse de la tuberculose 5

I.1.4 Le traitement de la tuberculose 6

I.2 L'isoniazide (INH) 7

I.2.1 Le mode d'action de l'isoniazide (INH) 8

I.2.2 Relation structure-activité 9

I.2.3 La pharmacocinétique de L'INH 9

I.2.4 Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'INH..... 10

I.2.5 La toxicité de l' INH 11

I.2.5.1 L'hépto-toxicité induite par l'INH 11

I.2.5.2 La néphro-toxicité induite par l'INH 14

I.2.5.3 La neurotoxicité induit par l'INH 14

I.2.5.4 L'hématotoxicité induite par l'INH 16

I.2.5.5 L'infertilité et la toxicité sur le système reproducteur induit par l'INH 16

I.2.5.6 La cardiotoxicité induite par l'INH..... 17

Chapitre 2 Les plantes médicinales et la famille Fabaceae

II. Les plantes médicinales et la famille de Fabaceae 18

II.1 Les plantes médicinales.....	18
II.1.1 Composition des plantes	18
II.1.2 la phytothérapie	19
II.1.2.1 Les différents types de la phytothérapie	19
II.1.3 L'effet protecteur des plantes médicinales	20
II.2 La famille de Fabaceae	21
II.2.1 Définition et taxonomie	21
II.2.2 Les propriétés pharmacologiques des différentes espèces de Fabaceae.....	22
II.2.3 L'effet protecteur des plantes de la famille de Fabaceae.....	22

La deuxième section Matériels et Méthodes

Matériels et Méthodes	30
I. Étude ethnobotanique: inventaire des plantes médicinales anti diabétiques et anticancéreuses et anti tuberculose	30
I.1 Matériels et Méthodes	30
I.1.1 Le but de l'étude	30
I.1.2. Population de l'étude	30
I.1.3 Présentation et localisation de la zone d'étude	31
I.1.4 La collection des données	31
I.1.5 Analyse des données	32
II. Etude <i>in vivo</i>.....	32
II.1 Matériels.....	32
II.1.1 Matériels végétaux.....	32
II.1.2 Réactifs	33
II.1.3 Les animaux.....	33
II.2 Méthodes	33
II.2.1 Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes	34
II.2.2 Préparation d'homogénat et de cytosol	34
II.2.3 Préparation des frottis de la moelle osseuse et les frottis sanguins	34
II.2.4 Mesure des paramètres du stress	36
II.2.5 Les analyses des données	37

La troisième section Résultats et discussion

I. L'étude ethnobotanique	38
--	-----------

I.1 Répartition des cas selon les caractères sociodémographiques chez les patients diabétiques, cancéreux et de tuberculeux selon le sexe, l'âge, et le niveau d'instruction	38
I.1.1 La fréquence d'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux	38
I.1.2 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le sexe chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux	39
I.1.3 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le niveau d'instruction chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux	40
I.1.4 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon l'âge chez les diabétiques, cancéreux et tuberculeux	42
I.1.5 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le type chez les diabétiques, cancéreux et tuberculeux	44
I.2 Les Herboriste	46
I.2.1 Le niveau d'instruction de l'herboriste	46
I.2.2 Classement des plantes médicinales les plus demandées et utilisées par les diabétiques, les cancéreux et les tuberculeux conseillés par les herboristes	47
II. Etude expérimentale <i>in vivo</i>	51
II.1 Evaluation de la variation du poids, l'eau et la nourriture consommée et le poids relatif des organes	51
II.1.1 L'influence de l'administration de l'extrait et l'INH sur les variations du poids	51
II.1.2 L'influence de l'administration de l'extrait et l'INH sur les variations de la consommation de nourriture et de l'eau	52
II.1.3 l'influence de l'administration l'extrait et d'INH sur les variations du poids relatif	53
II.2 L'observation microscopique des frottis	53
II.3 L'influence de l'administration de l'extrait et l'isoniazide sur les paramètres du stress oxydatif	56
II.3.1 Variation du taux d'MDA-au niveau du tissu cérébral, testiculaire et cardiaque	56
II.3.2 L'évaluation du taux du GSH et de l'activité du GPx au niveau du tissu cérébral, testiculaire et cardiaque	59
Conclusion générale et perspectives	62
Références bibliographiques	64



Introduction



Introduction

La tuberculose (TB) est un grave problème de santé dans le monde entier. Elle constitue la principale cause de décès provoqué par un seul agent infectieux. Le traitement de TB est long et n'est pas dépourvu d'effets indésirables. En raison de la lourdeur de ce traitement et de sa toxicité, la non-observance n'est pas rare (**Locht, 2016**).

Parmi les médicaments antituberculeux, l'isoniazide qui est l'un des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement de la tuberculose. Cependant, les effets secondaires associés peuvent être très néfastes pour la santé humaine, ce qui nécessite une surveillance attentive de la concentration du médicament dans l'organisme (**Qian et al., 2021**). L'hépatotoxicité est l'un des effets indésirables les plus fréquents, mais plusieurs études ont montré que l'INH a été associé à d'autres effets indésirables graves dans plusieurs organes vitaux, tels que la cardiotoxicité (**Ni et al., 2020**), la neurotoxicité (**Ahadpour et al., 2016**), la toxicité du système reproducteur (**Ezeuko & Ataman, 2020**) et rarement des troubles hématologiques (**Loulergue & Mir, 2007**).

Avec l'émergence croissante d'effets secondaires des médicaments, une attention accrue a été accordée aux effets protecteurs des antioxydants naturels vis-à-vis des toxicités induites par les médicaments, en particulier lorsque la génération de radicaux libres est impliquée. Les antioxydants naturels se trouvent dans de nombreux composés classés comme métabolites secondaires des plantes, par exemple les polyphénols (acides phénoliques et flavonoïdes) et les terpénoïdes (caroténoïdes), et la consommation d'aliments contenant ces composés semblent jouer un rôle important dans la prophylaxie de nombreuses maladies (**Abou Seif, 2016**).

En Algérie, la phytothérapie fait partie intégrante de la culture locale ; la population dispose d'un important savoir aux cours des générations. Sa situation géographique et sa diversité climatique ont permis le développement d'une flore très riche et très diversifiée, utilisée depuis des temps immémoriaux pour traiter plusieurs maladies (**Bouasla & Bouasla, 2017**). Elle est célèbre pour sa richesse en plantes médicinales, dont beaucoup sont utilisées dans le traitement du diabète (**Hamza et al., 2019**) et du cancer (**Taïbi et al., 2020**).

L'une des familles de plantes sahariennes connues en Algérie est la famille de Fabaceae qui est une grande famille de plantes à fleurs, importante sur le plan économique, communément appelée famille des légumineuses. Cette famille possède des caractéristiques extrêmement diverses qui en font l'un des groupes de plantes les plus importants (**Asfaw & Abebe, 2021**).

De nombreuses légumineuses sont utilisées à des fins nutraceutiques et pharmaceutiques, tandis que d'autres contiennent des substances phytochimiques médicalement importantes (métabolites primaires ou secondaires) ayant des effets thérapeutiques potentiels (**Hasanuzzaman et al., 2020**). Des études pharmacologiques ont montré que certaines espèces présentent de puissantes activités anticancéreuses, antioxydantes, antimicrobiennes et antidiabétiques (**Maroyi, 2023**).

Dans ce cadre, nous voulons réaliser deux études en parallèle : premièrement une étude épidémiologique statistique visant à identifier les plantes médicinales les plus utilisées qui ont un rôle protecteur contre le diabète, le cancer et la tuberculose, ainsi qu'à connaître le pourcentage de plantes médicinales appartenant à la famille des Fabaceae les plus utilisées pour traiter ces trois maladies.

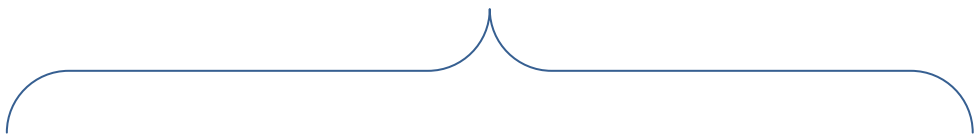
Deuxièmement une étude expérimentale *in vivo* qui vise à évaluer l'effet protecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante appartenant à la famille des Fabaceae vis-à-vis la neurotoxicité, cardiotoxicité et toxicité testiculaire induite par l'isoniazide sur des rats *albinos Wistar* en suivant un protocole bien précis.

La réalisation de ce modeste travail fait intervenir à nos esprits plusieurs questions, notamment :


Quel est le mécanisme d'action moléculaire par lequel l'isoniazide exerce sa toxicité, et quels sont les organes cibles de ce médicament ?

Est-ce que le traitement avec l'extrait *n*-butanol de la plante a un effet protecteur vis-à-vis de la toxicité induite par l'isoniazide ?

Est-ce que l'activité protectrice de l'extrait a un rapport avec le stress oxydatif ?



Synthèses
Bibliographiques



I. La tuberculose et l'isoniazide

I.1 La Tuberculose

La tuberculose (TB) demeure un problème de santé publique pour une grande partie de la population mondiale. Il s'agit de la deuxième cause de décès par maladies infectieuses après l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) (Majid *et al.*, 2015), en 2020, cette maladie a été responsable de 1,5 million de décès dans le monde, comparable aux 1,8 million de décès causés par le COVID-19 (Fernandes *et al.*, 2022).

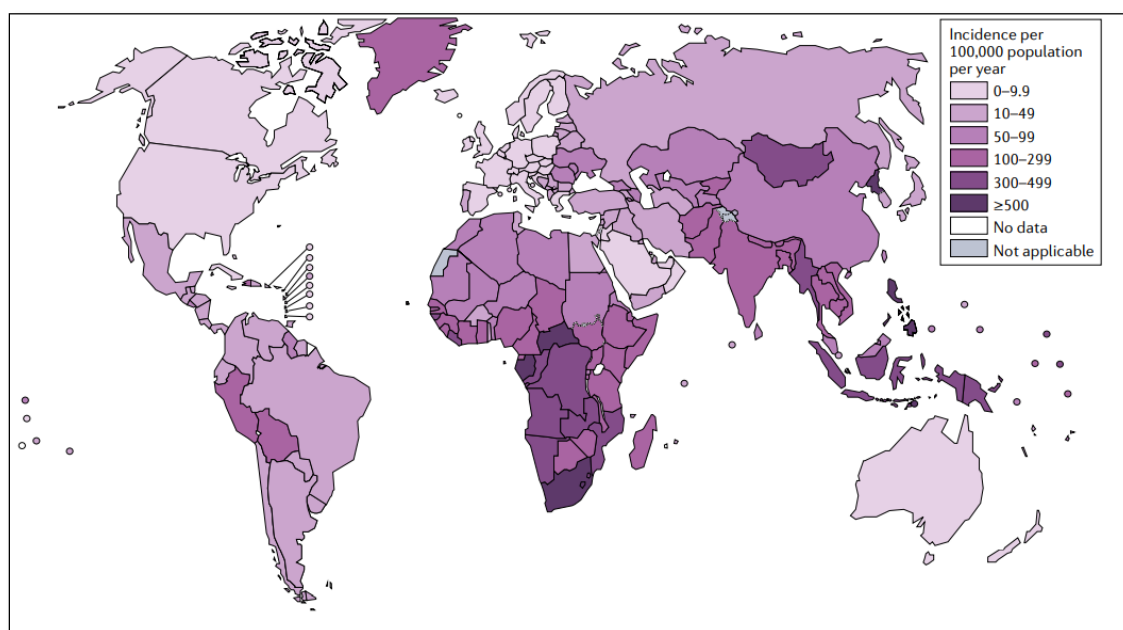


Figure 1: Estimation des taux d'incidence de la tuberculose en 2020 (Dartois *et al.*, 2022).

I.1.1 Définition de la tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse causée par des bactéries appartenant au *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (Dupont *et al.*, 2019). L'infection se transmet essentiellement par voie aérienne à partir d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire, bronchique ou de la sphère orolaryngée. Lorsque le patient tousse ou éternue, il émet des particules infectantes. Il s'agit des « gouttelettes de Flugge » qui peuvent rester en suspension dans l'air et qui sont susceptibles d'être inhalées par les sujets contacts, ces gouttelettes contiennent des bacilles infectants qui persistent jusqu'à 9 heures (Toujani *et al.*, 2015).

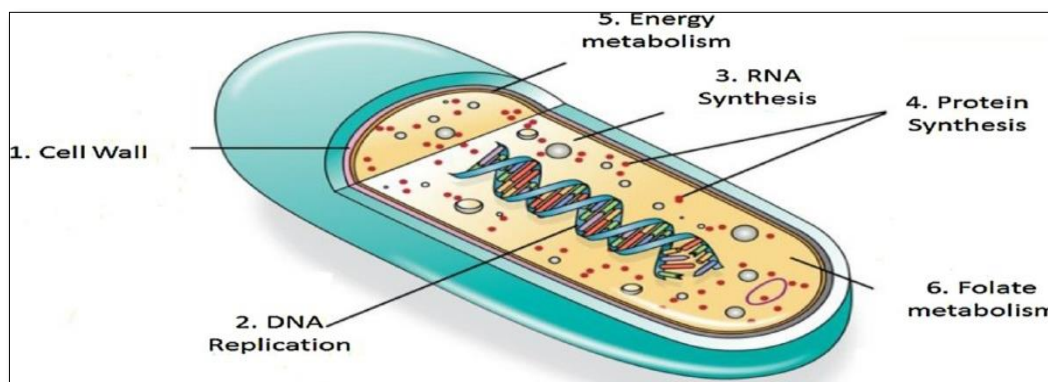


Figure 2: La structure de *Mycobacterium tuberculosis* (Bhat *et al.*, 2018).

I.1.2 Les types de la tuberculose

La tuberculose peut se développer en dehors des poumons, c'est habituellement due à une dissémination hémotogène, tous les organes peuvent être touchés avec une prédilection pulmonaire. La tuberculose extra-pulmonaire, qui se définit classiquement par l'atteinte d'un organe autre que les poumons, peut être isolée ou associée à une atteinte pulmonaire, elle présente 30 % à 45 % des cas de tuberculose identifiés en Algérie (Derrar *et al.*, 2022).

Tableau 1: Les différents types de tuberculose extra-pulmonaire (Nardell, 2022).

Le type de Tuberculose	Caractéristiques de chaque type
Tuberculose miliaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Appelée aussi (tuberculose hémotogène) se développe lorsqu'une lésion tuberculeuse s'érode dans un vaisseau sanguin ● disséminant des millions de bacilles tuberculeux dans le flux sanguin et dans l'organisme ● Les poumons et la moelle osseuse sont le plus souvent touchés, bien que d'autres organes puissent être atteints.
Tuberculose génito-urinaire	<ul style="list-style-type: none"> ● L'infection du rein peut se présenter sous la forme d'une pyélonéphrite. ● L'infection se propage généralement à la vessie et, chez l'homme, à la prostate, aux vésicules séminales ou à l'épididyme.
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> ● (méningite tuberculeuse) apparaît souvent en l'absence d'infection sur d'autres sites extra-pulmonaires.

méningée	<ul style="list-style-type: none"> ● c'est la forme la plus grave de tuberculose. ● C'est la seule forme de tuberculose dont on a montré qu'elle était prévenue dans l'enfance par la vaccination par BCG.
Tuberculose péritonéale	<ul style="list-style-type: none"> ● (péritonite tuberculeuse) L'infection péritonéale correspond à la propagation depuis les ganglions abdominaux ou à partir d'une salpingite ou d'une atteinte ovarienne. ● La péritonite est particulièrement fréquente chez les sujets présentant un trouble de la consommation d'alcool qui ont une cirrhose.
Tuberculose péricardique	<ul style="list-style-type: none"> ● (péricardite tuberculeuse) L'infection péricardique peut se développer à partir de foyers situés dans les ganglions médiastinaux ou à partir d'une tuberculose pleurale. ● est une cause fréquente d'insuffisance cardiaque.
Lymphadénite tuberculeuse	<ul style="list-style-type: none"> ● (écrouelles) implique généralement les ganglions lymphatiques au niveau des chaînes cervicales et sus-claviculaires postérieures. ● L'infection dans ces zones est supposée être due à une propagation par contiguïté depuis les lymphatiques intrathoraciques ou d'une infection amygdalienne et les végétations adénoïdes.
Tuberculose cutanée	<ul style="list-style-type: none"> ● (scrofulodermie) résulte de l'extension directe d'un foyer de tuberculeux sous-jacent à la peau sus-jacente, formant des ulcères et des voies sinusales.

I.1.3 La pathogénèse de la tuberculose

La pathogénicité de MTB repose principalement sur la capacité des bacilles à reprogrammer les macrophages de l'hôte après la primo-infection, empêchant ainsi sa propre élimination et la formation de granulomes, dans lesquels le pathogène survit en équilibre avec la défense de l'hôte et le contrôle du ralentissement du métabolisme central et de la réplication

de la bactérie, caractérisant l'état dit dormant dans lequel MTB résiste aux défenses de l'hôte et à la thérapie (Miggiano *et al.*, 2020).

La transmission de Mtb est essentiellement interhumaine et se fait quasi exclusivement par voie aérienne. Les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires matures et seront le plus souvent détruits. Cependant, les bacilles qui échappent à cette destruction vont se multiplier à l'intérieur des macrophages jusqu'à la mort de ces cellules. Cette mort par nécrose et/ou apoptose permet à la fois la prise en charge des débris cellulaires par les CD et la libération de facteurs solubles comme les chimiokines et cytokines nécessaires à la mise en place d'une réponse inflammatoire (Haoues *et al.*, 2012).

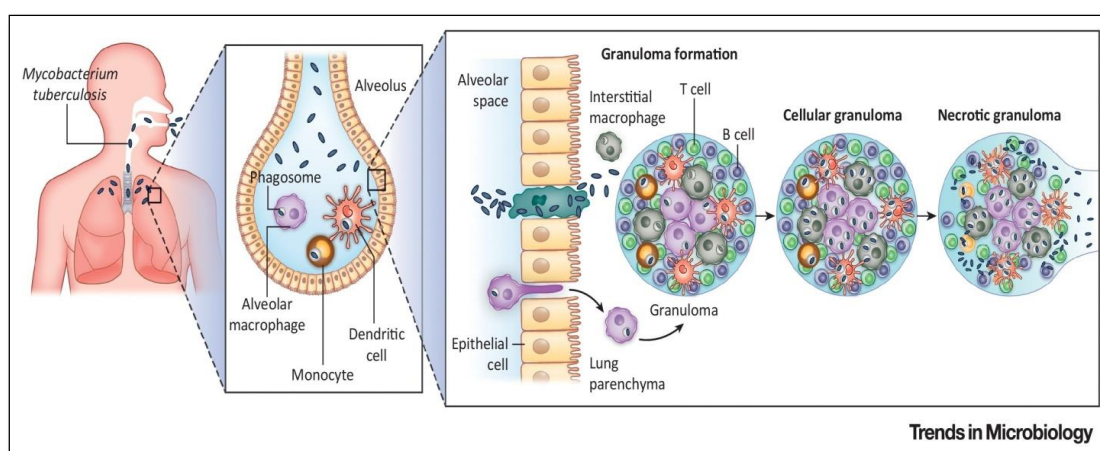


Figure 3: La génétique, la phylogénie, la physiologie et les mécanismes de pathogénèse de *Mycobacterium tuberculosis* (Koch *et al.*, 2018).

I.1.4 Le traitement de la tuberculose

La plupart des patients atteints de tuberculose suivront l'un des schémas thérapeutiques antituberculeux standard recommandés par l'OMS ou par des sociétés savantes et selon la catégorie de malade. Tous ces schémas sont composés d'une association de quatre médicaments essentiels appelés « antituberculeux du premier groupe » : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. La streptomycine peut remplacer dans certains cas l'éthambutol. Cette phase initiale de traitement intensif est suivie d'une phase de consolidation prolongée sur plusieurs mois. Les médicaments doivent être administrés le matin à jeun une heure avant le repas. Le traitement de l'infection tuberculeuse latente est un volet important dans les programmes de lutte car il permet de réduire l'évolution vers la tuberculose active (Amar *et al.*, 2015).

Tableau 2: Posologie et effets secondaires des médicaments antituberculeux de première ligne (Del Puppo *et al.*, 2016).

Médicament	Administration quotidienne adultes (mg / kg)	Effets secondaires
isoniazide (H)	5 (4-6) max 300	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Neuropathie périphérique • Vertiges et léthargie • Eruption cutanée • Douleurs abdominales, anorexie, nausées
Rifampicine (R)	10 (8-12) max 600	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Coloration orange des liquides corporels • Eruption cutanée • Insuffisance rénale aiguë • Syndrome grippal • Douleurs abdominales, anorexie, nausées • Purpura
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Eruption cutanée • Hyperuricémie • Arthralgies
Ethambutol (E)	15 (15-20)	Névrite optique rétrobulbaire

Parmi ces médicaments antituberculeux on a choisie l'isoniazide pour une étude détaillé

I.2 L'isoniazide (INH)

L'isoniazide (INH) est l'un des médicaments les plus importants utilisé pour le traitement de la tuberculose (TB) depuis des décennies. Le médicament a été découvert en 1952; par la suite, l'INH a été associé à d'autres agents antituberculeux pour lutter contre la tuberculose et la résistance aux médicaments. Malgré sa large utilisation, la dose optimale pour traiter la tuberculose n'a pas été établie (Hong *et al.*, 2020), (INH) et également connu sous le nom d'isonicotinyl hydrazine (isonicotinic acide hydrazide) est un composé organique utilisé

comme médicament de première ligne dans le traitement de la tuberculose, avec une structure contenant deux composants essentiels nécessaires à la haute activité contre le MTB, c'est-à-dire un cycle pyridine et un groupe hydrazide. Ce composé a été synthétisé pour la première fois au début du 20th (Jena *et al.*, 2014).

Formula: C₆H₇N₃O

Mol. Wt.: 137.139 g/mol (Jena *et al.*, 2014).

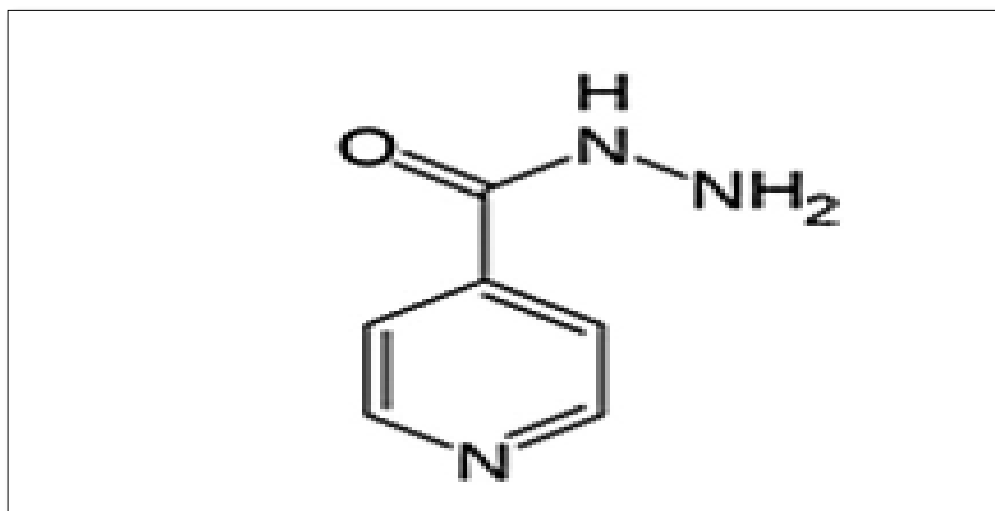


Figure 4: la structure chimique de l'isoniazide (Jena *et al.*, 2014).

I.2.1 Le mode d'action de l'isoniazide (INH)

L'INH étant une prodrogue, activé par KatG pour former le complexe INH-NAD qui inhibe l'activité de l'enzyme InhA, ce qui entraîne une altération de la biosynthèse de l'acide mycolique qui provoque la mort cellulaire (Abbad *et al.*, 2018).

Le mécanisme moléculaire de l'activité antibactérienne de l'INH implique l'oxydation enzymatique de l'INH par la catalase-peroxydase bactérienne KatG pour former des radicaux isonicotinoyloxy, qui à leur tour forment un complexe chimique avec le nicotinamide adénine dinucléotide (INH-NAD). Cet adduit est un puissant inhibiteur de l'énoyl acyl-porteur-protéine réductase, une enzyme essentielle à la biosynthèse de l'acide mycolique de la paroi cellulaire de Mtb, entraînant la mort bactérienne (Khan *et al.*, 2019).

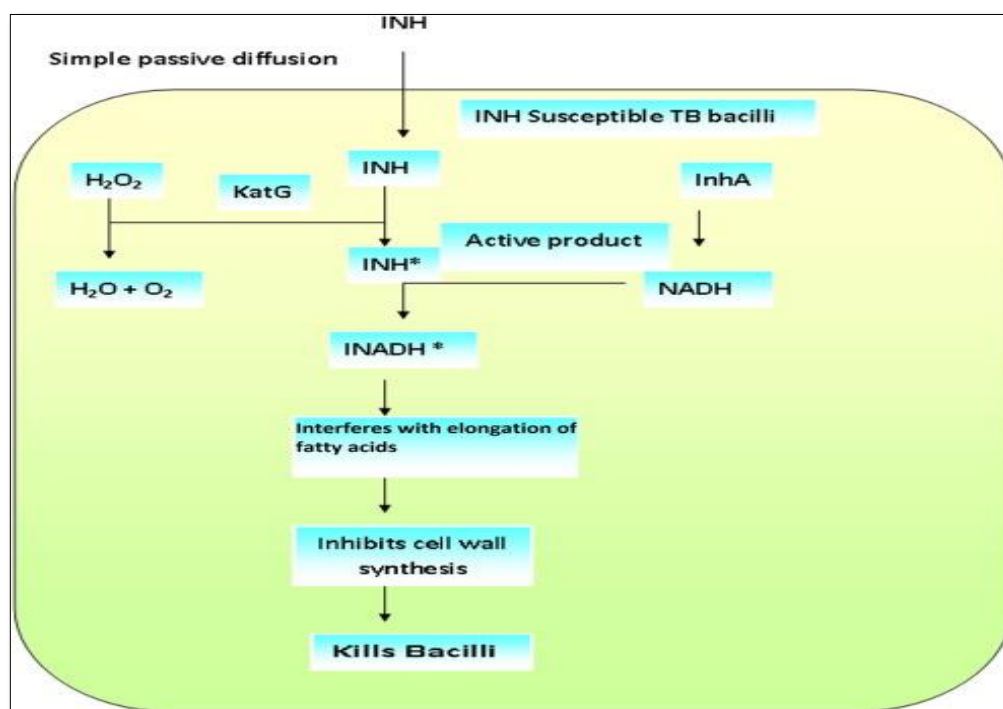


Figure 5: Le mécanisme d'action de l'isoniazide (INH) (Unissa *et al.*, 2016).

I.2.2 Relation structure-activité

Les études de relation structure-activité ont été établies *in vivo* chez l'animal. Celles-ci permettent d'établir que L'entité 4-pyridine hydrazide constitue le substrat indispensable à l'induction de l'activité antituberculeuse. Le remplacement de la cétone hydrazide en C4 de l'Isoniazide par un groupement carbothioamide conduit aux thionamides également antituberculeux (Coulibaly, 2018).

I.2.3 La pharmacocinétique de L'INH

❖ Absorption

L'isoniazide est facilement absorbé lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale. Des concentrations plasmatiques maximales de 3 à 5 µg/ml se développent une à deux heures après l'ingestion orale d'une dose de 300 mg chez l'adulte (Mukherjee *et al.*, 2019).

❖ Distribution

Après avoir subi un certain métabolisme de premier passage dans le foie, l'INH est distribué dans tous les tissus et fluides corporels, y compris le placenta. En raison de sa petite taille, l'INH peut diffuser passivement dans les cellules macrophages et Mtb (Erwin *et al.*, 2019).

❖ Métabolisme

L'isoniazide est acétylé en son principal métabolite, le N-acétylisoniazide (AcINH), par l'action de la N-acétyltransférase hépatique 2 (codée par le gène NAT2). L'AcINH est ensuite rapidement hydrolysé en acétyl-hydrazine, qui est également acétylée en diacétyl-hydrazine, par l'action de NAT2. L'acétylhydrazine accumulée peut être oxydée pour former d'autres métabolites potentiellement hépatotoxiques.

De plus, l'isoniazide accumulé peut être métabolisé par une voie alternative, dans laquelle il est d'abord hydrolysé en hydrazine. Ce dernier est impliqué dans des lésions hépatiques, avant l'acétylation en acétyl-hydrazine, encore, par NAT2 (Mthiyane *et al.*, 2020).

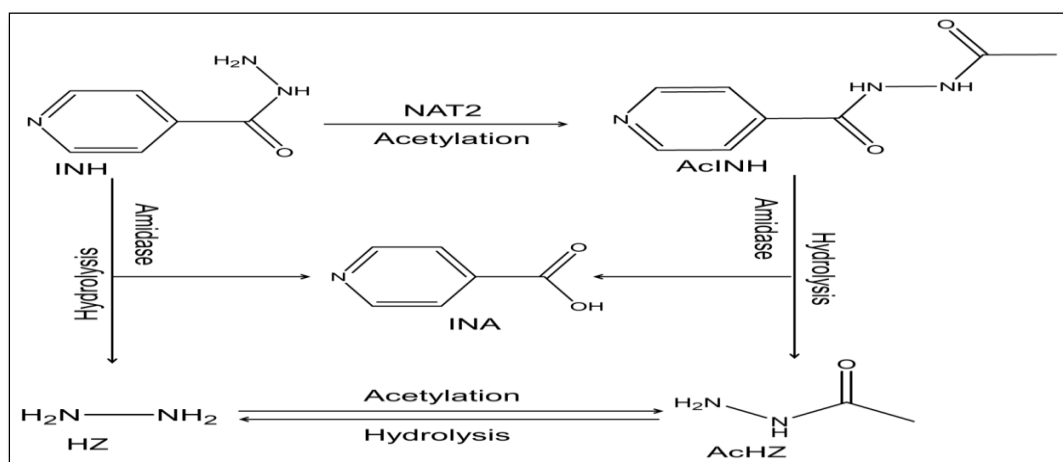


Figure 6 Structures chimiques et voie métabolique de l'INH et de ses métabolites (Ky Anh *et al.*, 2022).

❖ Élimination

L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination (environ 80 %) de la plupart des métabolites de l'INH (AcINH, AcHZ, diacétylhydrazine) ; il peut être excrété sous forme de métabolite acide libre ou d'espèce conjuguée à la glycine (isonicotinyl glycine). Moins de 10 % de la dose orale d'INH est excrétée dans les fèces (Klein *et al.*, 2016).

I.2.4 Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'INH

- ❖ Biodisponibilité : 100 %.
- ❖ Pic plasmatique : 1 à 2h
- ❖ Concentrations maximales (2H) : 3-6 µg/ml
- ❖ Liaison protéique : Faible
- ❖ Demi-vie de l'élimination :
 - Acétylateurs rapides : 35 à 110 minutes

- Acétyleurs lents : 110 à 440 minutes (selon l'état de fonction hépatique et rénale de patient) (El Bouazzi, 2020).

I.2.5 La toxicité de l' INH

Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont devenues la principale cause de maladie hépatique aiguë et ont donc posé un défi réglementaire et clinique potentiel au cours des dernières décennies et ont attiré beaucoup d'attention. Il reste également la cause la plus fréquente d'échec des médicaments lors des essais cliniques. Dans 50% de tous les cas d'insuffisance hépatique aiguë, l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse est le principal facteur et 5% de toutes les admissions à l'hôpital (Mohi-Ud-Din *et al.*, 2019).

I.2.5.1 L'hépatotoxicité induite par l'INH

La majorité des effets indésirables associés aux médicaments antituberculeux sont légers à modérés, mais parfois, il peut avoir des effets toxiques graves sur les hépatocytes, Le mécanisme exact des lésions hépatiques associées à l'INH n'est pas bien étudié, mais il est rapporté que les métabolites des médicaments favorisent la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et augmentent les dommages oxydatifs cellulaires, l'inflammation et l'apoptose des hépatocytes (Anwer *et al.*, 2023).

A) Les métabolites de l'INH et le stress oxydatif

L'isoniazide et ses intermédiaires réactifs produits au cours de son métabolisme dans le foie perturbent les voies métaboliques cellulaires dans les organites comme les mitochondries, les microsomes et les peroxysomes, provoquant une libération excessive de radicaux libres entraînant un stress oxydatif (Sanjay *et al.*, 2021).

L'hydrazine est un métabolite hydrolytique majeur de l'INH est considérée comme l'un des principaux acteurs contribuant à l'hépatotoxicité. L'hydrazine n'est pas seulement un agent réducteur puissant, mais a également été impliquée dans l'interférence avec le métabolisme énergétique. Par exemple, l'hydrazine épuise l'ATP dans les hépatocytes et provoque la formation de méga-mitochondries dans le foie de rat (Boelsterli *et al.*, 2014).

L'acétyl INH est hydrolysé en acétylhydrazine et ensuite acétylé par NAT2 en diacétylhydrazine non toxique. En cas de faible activité NAT2, l'acétylhydrazine est principalement oxydée par le CYP2E1 conduisant à une hépatotoxicité accrue. L'hydrazine est le principal métabolite hépatotoxique de l'INH et sa quantité est liée au taux d'acétylation de NAT2.

Les hépatocytes peuvent être détruits par les métabolites des médicaments antituberculeux. Les métabolites réactifs se lient aux protéines plasmatiques des hépatocytes qui agissent comme des haptènes, interférant avec l'homéostasie cellulaire ou déclenchant une réponse immunologique (Khan *et al.*., 2019).

✓ Voie des lésions hépatiques induites par l'accumulation de ROS

❖ L'activation des voies de signalisation du NF-κB

Les ROS stimulent la protéine inhibitrice NF-κB (IκB) en produisant une réponse inflammatoire, et des lésions hépatiques. Les ROS activent la (JNK) par l'intermédiaire de l'apoptose (ASK1), de la kinase Src, de (GSTπ) et de (MLK3). La JNK activée peut stimuler davantage de ROS, ce qui entraîne une explosion de ROS, et augmentation de l'expression de la protéine apoptotique Bax (Zhuang *et al.*, 2022).

❖ Inhibition compensatoire du système de stress antioxydant Nrf2/ARE

L'INH peut induire la phosphorylation de (PKCδ) pour séparer Nrf2 de Keap1, réduire la phosphorylation de la protéine kinase 1 régulée par (ERK1) et donc inhiber la phosphorylation de Nrf2 ou bien réduire le niveau de (KPNB1) et bloquer ainsi l'entrée de Nrf2 dans le noyau, ce qui empêche l'activation de l'ARE (Zhuang *et al.*., 2022).

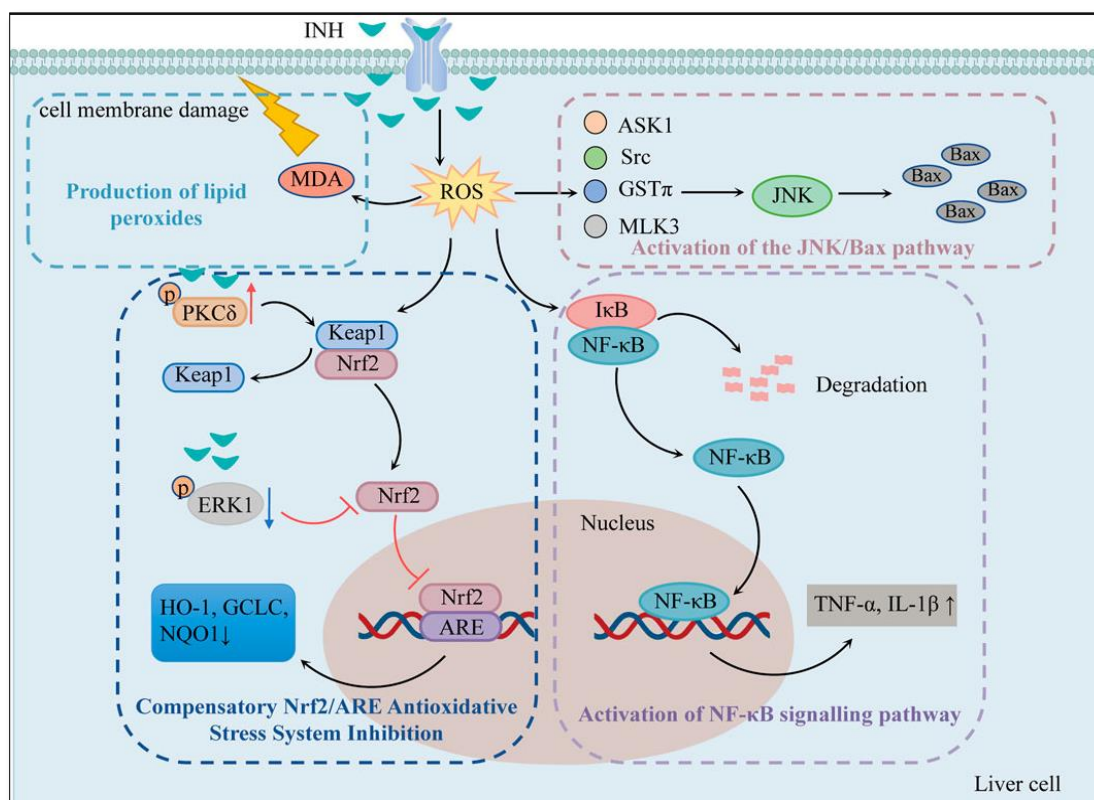


Figure 7: Les mécanismes des lésions de stress oxydatif causées par l'INH (Zhuang *et al.*., 2022).

B) L'INH et la dysfonction mitochondriale

L'INH réduit l'activité du NADH et du FADH dans la chaîne respiratoire mitochondriale qui transmet les électrons et les protons, ce qui affecte le cycle de l'acide tricarboxylique dans les mitochondries, réduisant la synthèse d'ATP et interférant avec l'homéostasie énergétique (Lee *et al.*, 2019).

L'INH induit la surexpression de BAX, en augmentant la perméabilité de la membrane pour induire l'apoptose. Des études ont suggéré que l'INH peut augmenter l'acétylation de SIRT1, qui par la suite ne parvient pas à initier la transcription de PGC1 et NRF1, à endommager la biogenèse mitochondriale, à perturber l'homéostasie mitochondriale et à induire une rupture mitochondriale $\Delta\Psi_m$ réduction et l'apoptose (Zhuang *et al.* , 2022) (Figure 8).

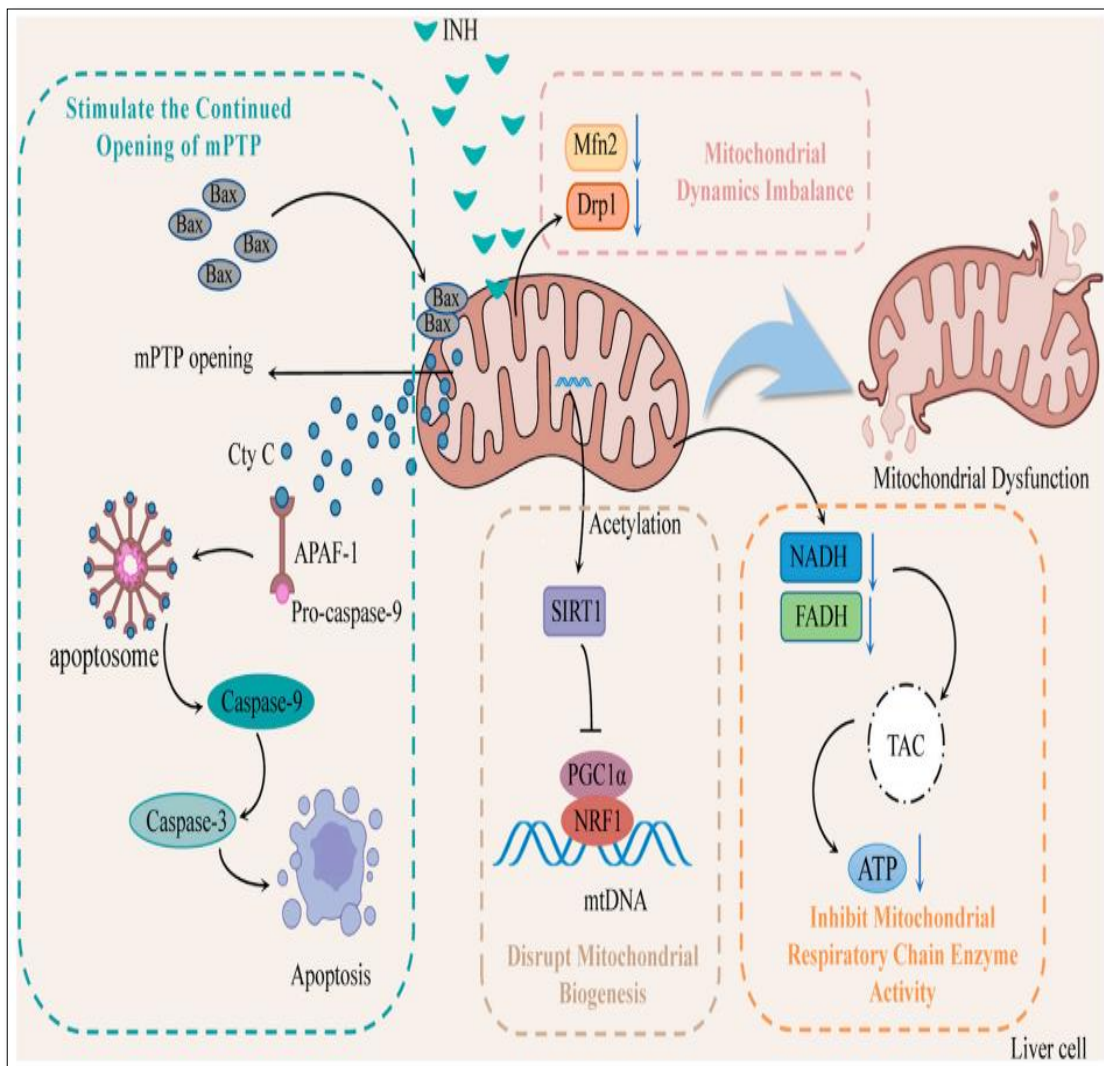


Figure 8: Les mécanismes du dysfonctionnement mitochondrial induit par l'INH (Zhuang *et al.* , 2022).

I.2.5.2 La néphro-toxicité induite par l'INH

La néphrotoxicité (NTx) médicamenteuse demeure un problème médical fréquent, d'expression clinique variée, allant d'un simple trouble ionique à l'insuffisance rénale (IR) sévère (incidence des lésions rénales de 60 %). Pour exemple, 17 à 33 % des insuffisances rénales aiguës (IRA) intra-hospitalières sont dues à des agents néphrotoxiques (**Izzedine, 2018**). Les reins sont vulnérables aux dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène en raison de l'abondance d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans la composition de leurs lipides membranaires (**Hussein et al., 2016**).

L'administration d'isoniazide a provoqué une augmentation significative de la concentration d'urée, l'augmentation de la créatinine sérique ce qui conduit à un dysfonctionnement rénal (**Apalowo et al., 2018**).

I.2.5.3 La neurotoxicité induit par l'INH

La toxicité du système nerveux avec la pharmacothérapie antituberculeuse actuelle est relativement rare, bien que la fréquence de l'utilisation de la thérapie antituberculeuse exige que les médecins soient conscients de cette toxicité. Le traitement antituberculeux manifeste à la fois des effets sur le système nerveux central et périphérique, ce qui peut compromettre l'observance du patient (**Kass et al., 2010**). La neurotoxicité due à l'INH se manifeste généralement par des convulsions, une encéphalopathie et/ou une neuropathie périphérique. L'ataxie cérébelleuse due à l'INH est rare. Une cérébellite peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique en raison d'une clairance réduite de l'INH (**Garg et al., 2016**).

❖ Le mécanisme de la neurotoxicité induite par l'INH

Le mécanisme de la neurotoxicité induite par l'isoniazide est lié à l'interruption du métabolisme de la pyridoxine, avec une réduction de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) et des dommages oxydatifs ultérieurs de la gaine de myéline (**D'Amico et al., 2022**). L'isoniazide et d'autres hydrazines inhibent la conversion de la pyridoxine en PLP, entraînant une diminution du GABA, une augmentation de l'acide glutamique et, par la suite, des convulsions (**Kennedy et al., 2017**).

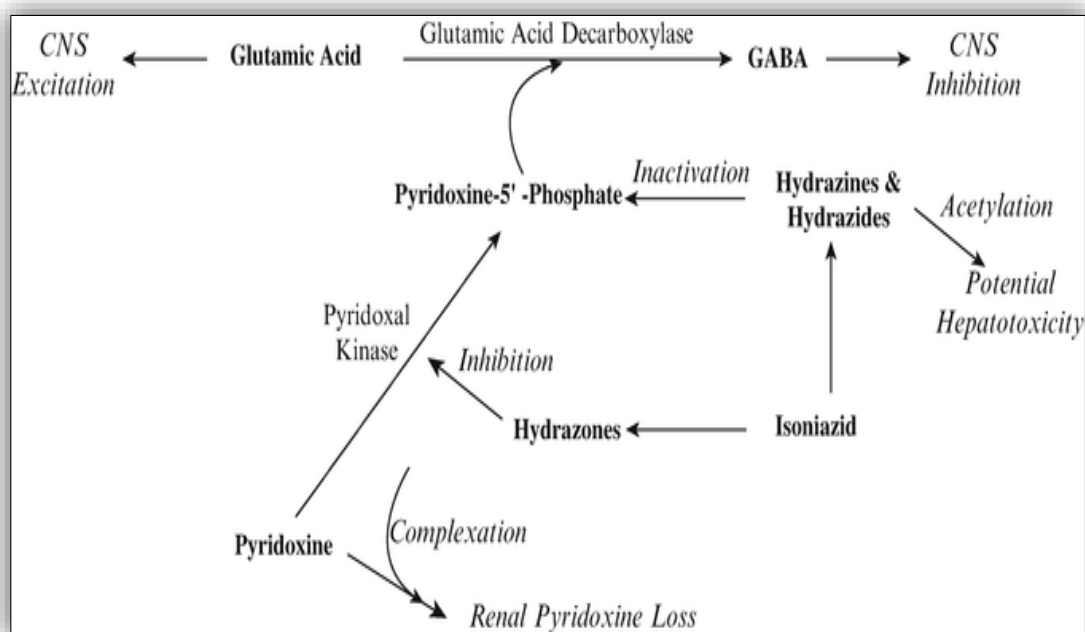


Figure 9: Effets inhibiteurs des processus métaboliques liés à l'isoniazide et à la pyridoxine (Kennedy *et al.*, 2017).

❖ La neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique (NP) est une altération affectant les nerfs à l'extérieur du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Il est courant chez les patients tuberculeux (TB) (Shvets *et al.*, 2020). La neuropathie périphérique dose-dépendante de l'isoniazide est principalement située dans les membres inférieurs (polynévrite) (Rhizlane *et al.*, 2020).

La neuropathie périphérique associée à l'isoniazide se développe à la suite d'un antagonisme de la pyridoxine lié à l'isoniazide. Cet antagonisme provoque une dégénérescence axonale affectant à la fois les fibres myélinisées et non myélinisées (Kass *et al.*, 2010).

❖ Le stress oxydatif et lésions cérébrales par l'INH

Des études antérieures ont montré que le stress oxydatif médié par les ROS joue un rôle important dans la toxicité induite par l'INH. L'administration d'INH à des rats a entraîné une augmentation significative de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les mitochondries cérébrales. Une production excessive de ROS peut entraîner une dénaturation des protéines, des dommages aux acides nucléiques, une peroxydation des lipides membranaires, et ils pourraient altérer le système nerveux et altérer la fonction neuronale (Çelik *et al.*, 2020).

I.2.5.4 L'hématotoxicité induite par l'INH

Les effets secondaires hématologiques de l'isoniazide sont beaucoup moins fréquents. PRCA, anémie hémolytique, agranulocytose et anémie sidéroblastique font partie des anomalies hématologiques importantes causées par l'isoniazide (**Azhar et al., 2020**).

❖ L'aplasie pure des globules rouges induite par l'INH

L'aplasie pure des globules rouges (PRCA) est un syndrome défini par l'anémie, la réticulocytopénie et la réduction marquée ou l'absence de progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse (**Kawakami et al., 2022**). Dans de très rares cas, l'isoniazide peut entraîner une suppression pure des précurseurs des globules rouges. Le phénomène immunologique, par exemple, la cytotoxicité ciblée par les lymphocytes la perturbation ponctuelle de la synthèse de l'ADN, les dommages médiés par les anticorps aux précurseurs des globules rouges ou à l'érythropoïétine et la suppression toxique de la moelle osseuse sont les mécanismes postulés (**Azhar et al., 2020**).

I.2.5.5 L'infertilité et la toxicité sur le système reproducteur induit par l'INH

A) La toxicité de l'INH sur les testicules

Certains médicaments agissent comme des perturbateurs endocriniens et altèrent la fertilité masculine par un mécanisme hormono-dépendant en supprimant l'axe hypothalamo-hypophysotesticulaire. Dans le même temps, certains exercent leurs effets via un mécanisme indépendant des hormones (**Akhigbe et al., 2021**).

Certaines études indiquent que l'INH a une toxicité testiculaire. L'INH induit l'expression de l'ARNm du CYP2E1 et l'activité enzymatique dans les testicules, Le CYP2E1 peut agir comme un déclencheur dans la génération d'espèces réactives de l'oxygène et d'autres métabolites toxiques qui provoquent par la suite des dommages à l'ADN, des troubles de la spermatogenèse et une altération de la capacité de fécondation masculine (**Shayakhmetova et al., 2015**).

B) La toxicité de l'INH sur les ovocytes

Les ROS jouent un rôle essentiel dans l'activité physiologique de l'ovaire en tant que messenger secondaire pour la signalisation cellulaire et sont impliqués dans la régulation du cycle ovarien, notamment dans la méiose et l'ovulation (**Liang et al., 2023**).

Le traitement à l'INH provoque un stress oxydatif en induisant l'inhibition de la maturation des ovocytes, la fécondation, le développement ultérieur de l'embryon et la fertilité. Ces effets négatifs s'aggravaient progressivement avec l'augmentation de la dose. Le traitement à l'INH a augmenté le niveau d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et activé la voie de réponse au stress oxydatif, Keap1-Nrf2. Il a également provoqué l'apoptose des ovocytes et un dysfonctionnement mitochondrial (Qiao *et al.*, 2021).

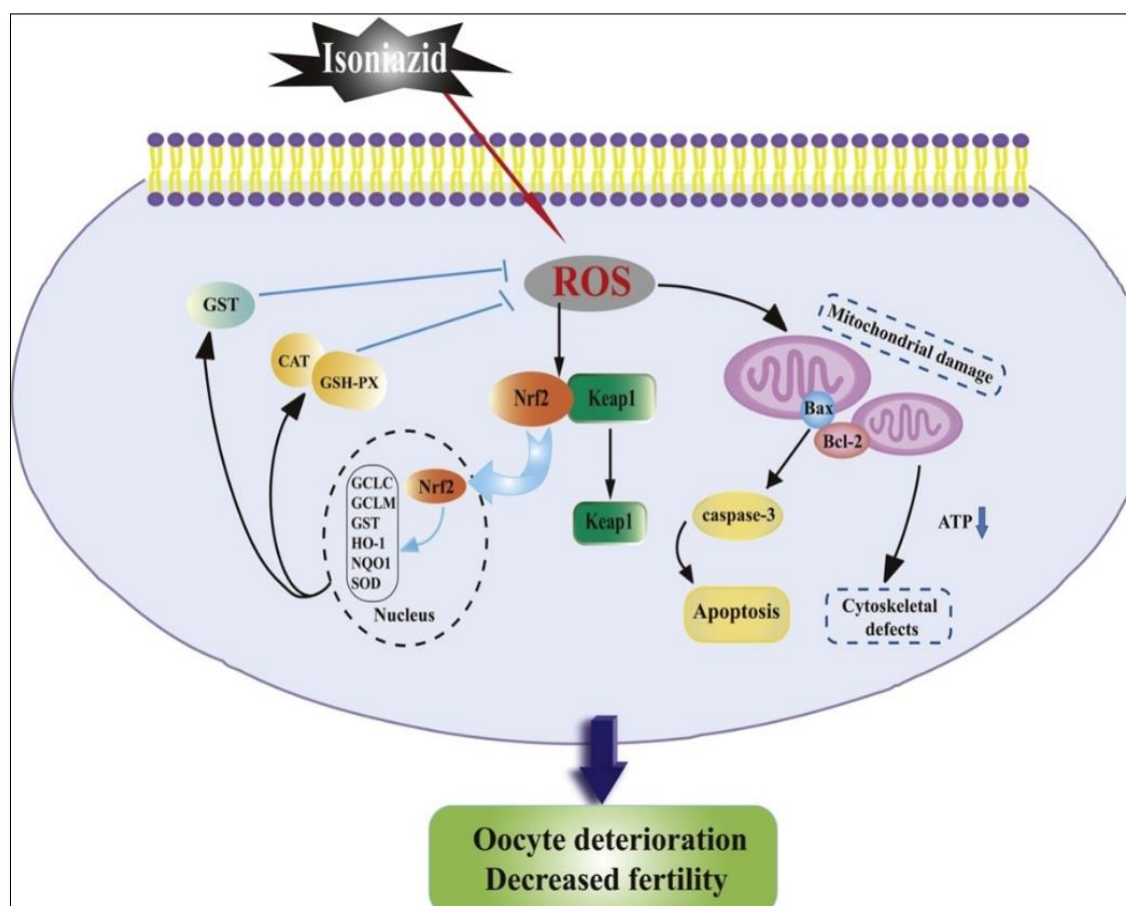


Figure 10: Mécanisme de stress oxydatif et la détérioration des ovocytes induit par l'INH (Qiao *et al.*, 2021).

I.2.5.6 La cardiotoxicité induite par l'INH

Le stress oxydatif a été induit par l'isoniazide dans les cardiomyocytes, où il a provoqué une diminution de l'activité de l'enzyme SOD et de la CAT en raison d'une production excessive de radicaux libres ROS. L'isoniazide entraîne une perturbation de la boucle cardiaque en régulant à la baisse les facteurs de transcription cardiaques spécifiques et en induisant l'apoptose des cardiomyocytes (Wang *et al.*, 2019).

II. Les plantes médicinales et la famille de Fabaceae

II.1 Les plantes médicinales

A travers l'histoire, les plantes issues des pharmacopées traditionnelles ont été sources de traitements et de principes actifs qui ont contribué à la lutte contre les maladies (**Haidara et al., 2020**).

Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurales et urbaines en Afrique et représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent. Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement, L'inventaire réalisé par l'OMS, vers la fin des années 1970 a estimé que le nombre des espèces ayant des propriétés médicinales était de l'ordre de 21 000 espèces dans le monde (**Kouider et al., 2019**).

II.1.1 Composition des plantes

D'après (**Létard et al., 2015**), les plantes fabriquent des hydrates de carbone, elles éliminent de l'oxygène et elles comportent :

- **Les phénols**, composés organiques aromatiques (acide salicylique, caféique, Esther phénolique, coumarine...) dont le rôle est antiseptique, antibactérien et anti helminthique.
- **La coumarine** (odeur de foin) plutôt antimicrobien et antispasmodique.
- **Les tanins**, le plus gros sous-groupe des poly phénols, astringents et asséchants.
- **Les anthraquinolones** entraînant une teinture jaune et aux effets laxatifs.
- **Les flavonoïdes** qui donnent la couleur jaune, orange et rouge aux fruits et aux fleurs Antioxydants, ils protègent les vaisseaux et le cœur ;
- **Le groupe des terpènes** avec **les sesquiterpènes** qui donnent le goût amer. Leur action est anti-inflammatoire et antimicrobienne. Les principes amers de façon générale stimulent aussi les sécrétions digestives, sont sédatifs et relaxants.
- **Les huiles volatiles et fixes** riches en acides gras saturés, monoinsaturés, poly-insaturés et essentiels fondamentaux pour la croissance cellulaire (parois cellulaires).
- **Des polysaccharides** ou **grands sucres** : fructose, lactose, cellulose incluant gommés, mucilages et fructosane (immunostimulant, anti-inflammatoire et antitumorale).

- **Les alcaloïdes** riches en azote et source de toxicité : belladone (atropine), pavot somnifère (morphine), digitale (digitaline), caséine, éphédrine, quinine, strychnine, pipérine, nicotine, codéine.

II.1.2 la phytothérapie

La phytothérapie est l'usage thérapeutique des plantes médicinales. Étymologiquement, le terme provient du grec phyton, « plante », et therapein, « soigner ».

La phytothérapie est la plus ancienne des disciplines médicales: les plantes médicinales sont employées depuis la nuit des temps par les hommes, c'est la plus ubiquitaire, car elle est présente partout dans le monde. En effet, sous toutes les latitudes, les humains ont utilisé et utilisent encore les ressources du monde végétal environnant pour se soigner (**Morel, 2020**).

II.1.2.1 Les différents types de la phytothérapie

A) La Phytothérapie traditionnelle

Elle relève du concept philosophique voire de l'idéologie pour certains, ou trouve sa justification dans l'empirisme pour d'autres, c'est la forme de phytothérapie la plus controversée (**Jorite, 2015**).

L'herboristerie correspond à la méthode de la phytothérapie la plus classique et la plus ancienne, elle se sert de la plante fraîche ou sèche soit entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruit fleur). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélules de poudre de plante sèche que le sujet avale (**Besançon, 2012**).

B) La phytothérapie clinique (moderne)

C'est une médecine de terrain dans laquelle une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet. De nos jours, la phytothérapie est basée sur les avancées scientifiques et les recherches des extraits actifs des plantes. Une fois identifiés ces derniers sont standardisés. (**Radjah, 2020**).

Parmi les types de phytothérapie clinique, on note :

❖ Aromathérapie

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie, basée sur les plantes aromatiques pour leurs essences, constituées de molécules volatiles de faible poids moléculaire et principalement lipophiles (**Rombaux-Gilleron, 2021**).

❖ Gemmothérapie

Le terme « gemmothérapie » provient du latin *gemmae* qui signifie à la fois bourgeon et pierre précieuse, et du grec *thérapie*, qui veut dire soin. C'est donc une thérapie par les bourgeons végétaux (**Foury, 2019**).

❖ Phytothérapie pharmaceutique

Utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats...etc (**Strang, 2006**).

II.1.3 L'effet protecteur des plantes médicinales

a- L'effet anti cancéreux

❖ *Le ginseng*

Le *ginseng* (*Panax ginseng*) membre de la famille des Araliacées, est une plante médicinale importante qui comporte plus de 15 espèces (**koo et al., 2023**).

Il a un goût sucré, est capable de maintenir le corps au chaud et a des effets protecteurs sur les cinq viscères (c'est-à-dire le cœur, les poumons, le foie, les reins et la rate) (**Kim & Kim, 2015**).

La plupart des études pharmacologiques et médicales sur le ginseng se sont concentrées principalement sur les ginsénosides. Ces composés ont des activités pharmacologiques multiformes en raison de leur structure stéroïdienne. Ils peuvent interagir avec les canaux ioniques liés à la membrane, les membranes cellulaires et les récepteurs extracellulaires et intracellulaires et, par conséquent, provoquer des altérations au niveau de la transcription. Ils présentent diverses activités anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes, antivirales et antifongiques (**Ratan et al., 2021**).

Les ginsénosides limitent non seulement la viabilité cellulaire mais induisent également l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire et l'autophagie dans les lignées cellulaires du cancer (**Hong et al., 2021**).

b- L'effet antidiabétique

❖ *Moringa oleifera*

Moringa oleifera (Moringaceae) est un arbre à bois tendre à croissance rapide originaire des régions sub-himalayennes du nord de l'Inde (**Leone et al., 2016**).

Les parties les plus utilisées de la plante sont les feuilles qui sont riches en vitamines, caroténoïdes, polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes. Les feuilles de MO ont été utilisées pour le traitement de diverses maladies, de la malaria à la fièvre typhoïde, en passant par l'hypertension et le diabète (**Vergara-Jimenez et al., 2017**).

Une étude a montré que les extraits aqueux de *M. oleifera* peuvent guérir le diabète de type 1 induit par la streptozotocine (STZ) et le diabète de type 2 résistant à l'insuline. Il est supposé que les flavonoïdes du Moringa piègent les ROS libérés par les mitochondries, protégeant ainsi les cellules bêta et maintenant l'hyperglycémie sous contrôle (**Gopalakrishnan et al., 2016**).

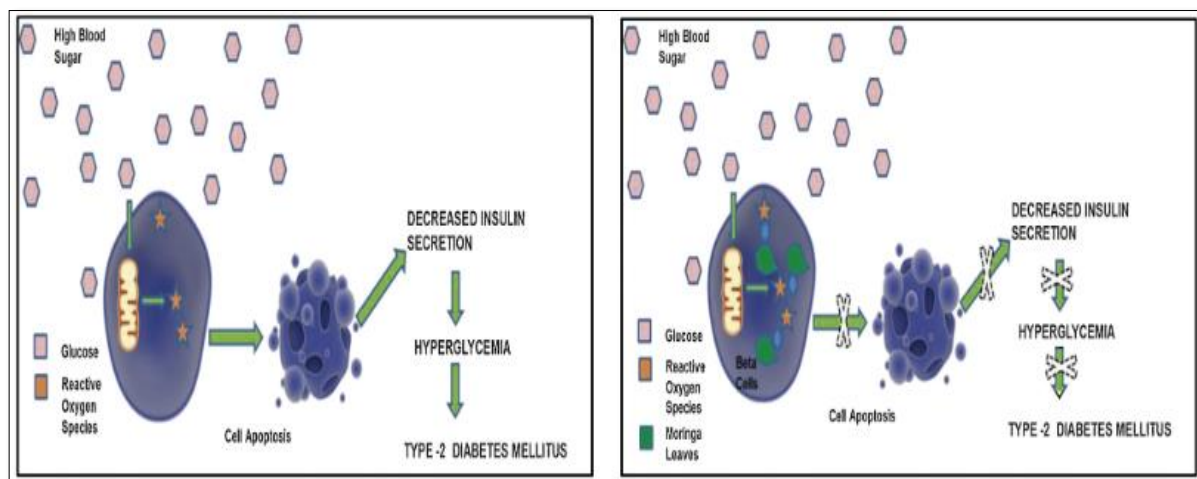


Figure 11: Mécanisme de l'hyperglycémie conduisant au diabète et effet du *moringa* sur la progression du diabète (**Gopalakrishnan et al., 2016**).

II.2 La famille de Fabaceae

II.2.1 Définition et taxonomie

Environ 5 % des espèces végétales sont membres de la grande famille des Fabaceae (Leguminosae) qui produisent leurs graines riches en protéines à l'intérieur de simples fruits secs

déhiscent, botaniquement connus sous le nom de légumineuses (communément appelées gousses). La famille des Fabaceae comprend 770 genres et près de 20 000 espèces réparties dans le monde entier. Les fleurs des légumineuses se caractérisent par cinq pétales qui ont évolué vers une large gamme de tailles, de formes et de couleurs caractéristiques. Les espèces de légumineuses peuvent être autogames, allogames ou les deux (Vasconcelos *et al.*, 2020).

Une nouvelle classification des sous-familles divise les légumineuses en six sous-familles : Papilionoideae, Caesalpinioideae, Dialioideae, Detarioideae, Cercidoideae et Duparquetioideae (Hughes *et al.*, 2017).

II.2.2 Les propriétés pharmacologiques des différentes espèces de Fabaceae

Les espèces de Fabaceae sont utilisées comme plantes médicinales et alimentaires caractérisées par des nutriments qui sont importants pour la santé animale et humaine. La majorité des espèces ont plusieurs activités pharmacologiques prouvées telles que l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase et des effets anticancéreux, antidiabétiques, anti fertilité, anthelminthiques, anti-inflammatoires, antimicrobiens, antioxydants, antiparasitaires, cytotoxiques, hépato-protecteurs, hypoglycémiques et immunomodulateurs (Maroyi, 2023).

II.2.3 L'effet protecteur des plantes de la famille de Fabaceae

a- Différentes espèces de la famille fabaceae a effet anti cancéreux

- *Vigna unguiculata*

Vigna unguiculata (L.) est une légumineuse comestible Originaire d'Afrique (Addy *et al.*, 2020).

Ses feuilles entières et les graines contiennent des métabolites secondaires tels que des flavonoïdes, des alcaloïdes, des tanins, des stérols, des sucres réducteurs, des terpénoïdes et des acides phénoliques. *Vigna unguiculata* a été considéré comme une source appropriée pour la production de L asparginase (Nafessa *et al.*, 2017).

La L-asparaginase est utilisée pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et le lymphome non hodgkinien. L'asparaginase, catalyse la conversion de la L-asparagine en acide aspartique et en ammoniac. Cela prive la cellule leucémique d'asparagine circulante, ce qui entraîne la mort cellulaire (Sebastian *et al.*, 2020).

- *Butea monosperma*

Butea monosperma (BM), communément appelé arbre à flammes, appartient à la sous-famille des Caesalpinioideae. Sa fleur est inodore et rougeâtre pendant la saison de floraison, au printemps, et ses feuilles sont trifoliées. La plante possède de nombreuses propriétés médicinales telles que l'apéritif, le laxatif, l'anthelminthique et l'aphrodisiaque, etc (Tiwari *et al.*, 2019).



Figure 12: La plante *Butea monosperma* (Sahu & Padhy, 2013).

Les extraits de fleurs de *Butea monosperma* présentent une activité anticancéreuse potentielle grâce à ses flavonoïdes tels que la butine, la butéine, la butrine, l'isobutrine, la palasitrine, la coreopsine, l'isocoreopsine, la sulfurine, le monospermoside et l'isomonospermoside. Le nouveau glucoside isocoreopsin de *Butea monosperma* a montré une meilleure activité de piégeage des radicaux libres et une activité anticancéreuse. (Kamble *et al.*, 2015). Les travaux de (Banu & Jayakar, 2011) ont confirmé l'activité antiproliférative de la lignée cellulaire du cancer du sein MCF-7 et un effet dépendant de la dose de l'extrait floral de cette plante.

- *Sesbania grandiflo*

Sesbania grandiflora appartient à la famille des Fabaceae. Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de divers troubles aigus et chroniques (Arfan *et al.*, 2016).

Des études phytochimiques qualitatives ont révélé la présence d'alcaloïdes, d'hydrates de carbone, de phytostérols, de saponines, de tanins et de flavonoïdes dans *S. grandiflora* (Alahakoon & Ganegoda, 2019).

Des travaux sur les propriétés anticancéreuses des feuilles de *S. grandiflora* réalisés par (Pajaniradje *et al.*, 2014), ont montré que sa fraction méthanolique s'est avérée exercer de puissants effets antiprolifératifs, en particulier sur la lignée cellulaire de cancer du poumon humain, par l'activation de caspase3 dans les cellules A549, entraînant ainsi la mort cellulaire par apoptose. Les niveaux élevés de ROS intermédiaires, mis en évidence par la coloration DCF-DA, pourraient avoir joué un rôle dans l'induction apoptotique. Une diminution des niveaux de cycline D1 et une diminution de l'activation de NFκB ont été observées dans les cellules A549, ce qui donne une indication sur le mécanisme d'action possible.

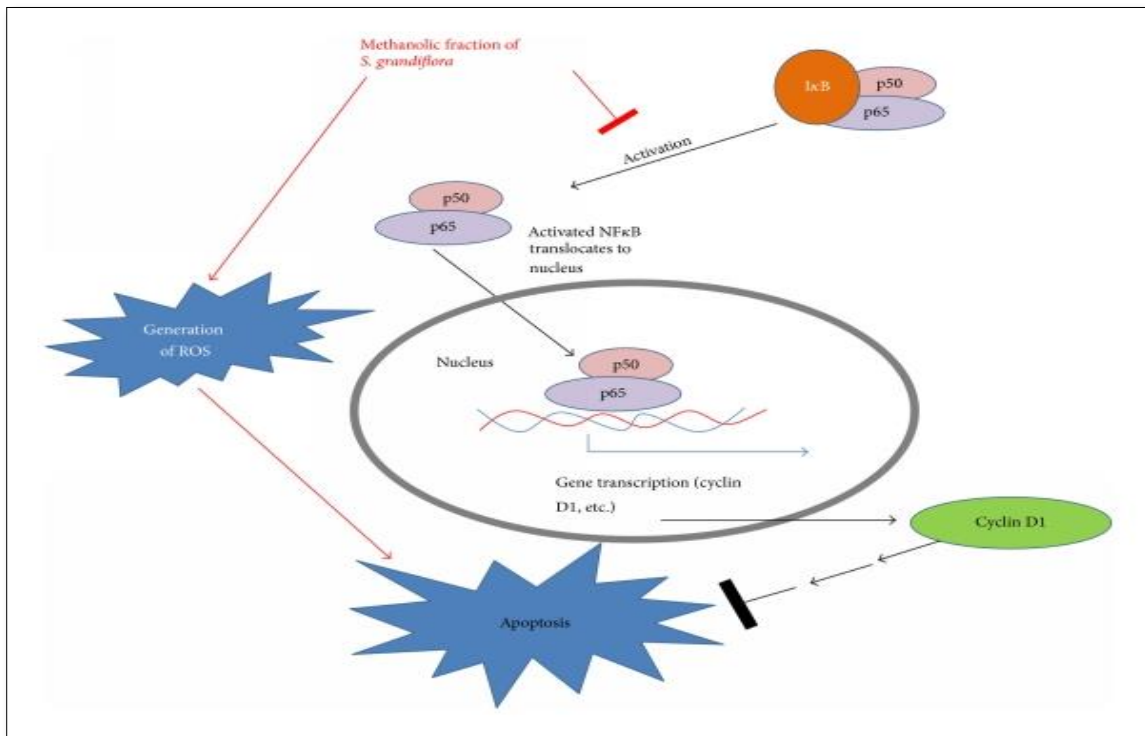


Figure 13 :Le mécanisme d'action de l'effet anticancéreux de *S. grandiflora* (Pajaniradje *et al.*, 2014).

b- Différentes espèces de la famille Fabaceae a effet anti diabétique

- *Trigonella foenum-graecum L*

Trigone lla foenum-graecum est une plante annuelle, herbacée, du nom arabe l'helba. Sa semence est nommée graine joyeuse (Rahmani *et al.*, 2015).

Trigonella foenum-graecum est un riche réservoir d'alcaloïdes, d'acides aminés, d'acides gras, de vitamines, de flavonoïdes, d'acides phénoliques, de polysaccharides, de triterpénoïdes, de fibres, d'huiles fixes, de coumarines et de saponines stéroïdiennes (Singh *et al.*, 2022).

Dans une étude, une hypoglycémie importante a été constatée après la prise de graines de fenugrec. Deux voies sont proposées pour expliquer les effets anti-hyperglycémiques des graines de fenugrec : la première est contournée par les enzymes du métabolisme du glucose et implique la répression des activités de l'amylase et de la maltase et le renforcement de celle de la 6-phosphofructo-1-kinase dans la muqueuse intestinale et le foie. La seconde voie comprend la stimulation de la sécrétion d'insuline et la liaison à son récepteur, et diminue ainsi la résistance à l'insuline Figure 14 (Ben-Nasr *et al.*, 2018).

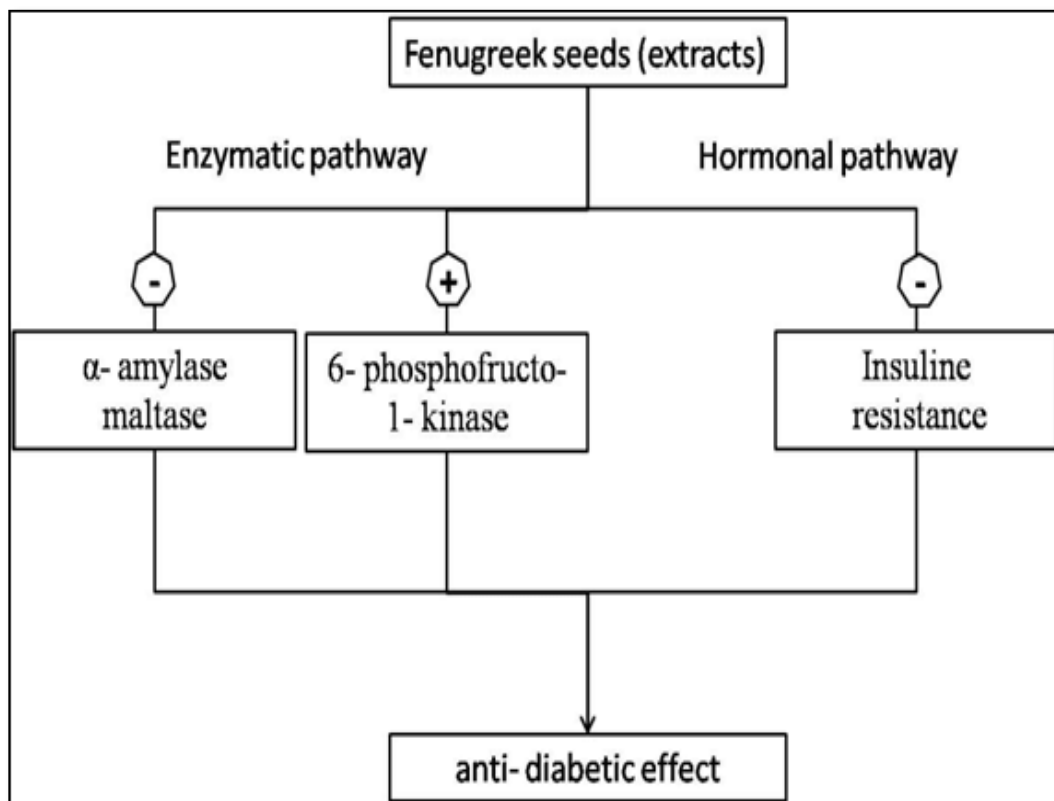


Figure 14 : Le mécanisme potentiel schématisé de l'effet anti-diabétique des graines de fenugrec (*T. foenum-graecum* L.) (Ben-Nasr *et al.*, 2018).

- *Pithecellobium dulce*

Pithecellobium dulce (Roxb) appartient à la famille des Légumineuse, est un arbre à feuilles persistantes (Kumari, 2017).

Plusieurs parties de l'arbre sont utilisées principalement pour traiter les troubles gastro-intestinaux. Les composés phénoliques et la capacité antioxydante de cette plante sont largement responsables des effets bénéfiques sur la santé qui lui sont attribués (Vargas-Madriz *et al.*, 2020).

L'administration répétée d'extraits de feuilles de *P. dulce* pendant 21 jours réduit de manière significative le niveau de glucose dans le sang. Dans une étude antérieure, l'extrait de *P. dulce* administré à des rats diabétiques réduit le niveau de glucose dans le sang. Les extraits pourraient produire leur activité antidiabétique en augmentant la production ou la libération d'insuline par le pancréas ou en réduisant la résistance à l'insuline (Mule *et al.*, 2016).



Figure 15 : La plante de *Pithecellobium dulce* (Swaminathan & Kochhar, 2019).

c - Différentes espèces de la famille de Fabaceae à effet neuro-protecteur

- *Dalbergia sissoo*

Dalbergia sissoo est un membre de la famille des Fabaceae. Il est également connu sous le nom de bois de rose indien. Selon les rapports, *Dalbergia sissoo* est un stimulant utilisé dans la médecine et les cures traditionnelles (Hossen *et al.*, 2023).

Les effets neuroprotecteurs de l'extrait éthanolique des feuilles de *Dalbergia sissoo* ont été évalués en vérifiant le poids du cerveau, les niveaux d'antioxydants, les études histopathologiques et la coloration TTC dans l'ischémie cérébrale induite chez les rats. Il a été observé que ce traitement a nettement inversé le poids du cerveau, les niveaux d'antioxydants et a rétabli les niveaux normaux par rapport au contrôle négatif. L'extrait éthanolique a atténué de manière significative les altérations comportementales, les dommages oxydatifs, le dysfonctionnement mitochondrial et les dommages striataux / hippocampiques chez les rats traités à l'acide 3-nitropropionique (Al-Snafi *et al.*, 2019).

- *Glycine max* (soja)

Glycine max, communément appelé soja, est une espèce de légumineuse originaire d'Asie de l'Est (Naresh *et al.*, 2019). Les constituants fonctionnels du soja comprennent les flavonoïdes, les isoflavonoïdes, les tanins, les acides phénoliques et les proanthocyanidines. (Archoo *et al.*, 2022).

La génistéine passe la barrière hémato-encéphalique, elle est largement utilisée dans l'étude du traitement des maladies neurodégénératives. Des études récentes se sont concentrées sur son effet sur les troubles de la mémoire où la génistéine protège contre les troubles de la mémoire en réduisant la production de la protéine β -amyloïde ($A\beta$). En plus en prévenant la neuro-inflammation par l'inhibition des cellules B activées par le facteur nucléaire (NF- κ B), en inhibant l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE). En suite en diminuant l'hyperphosphorylation de la protéine (tau) pour prévenir l'enchevêtrement des fibres neuronales (NFT), en augmenter l'activité de l'apolipoprotéine E (ApoE) pour réduire le dépôt d' $A\beta$. Et enfin et en exerçant ses propriétés antioxydantes et réduire le stress oxydatif en éliminant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Figure 16) (Fuloria *et al.*, 2022).

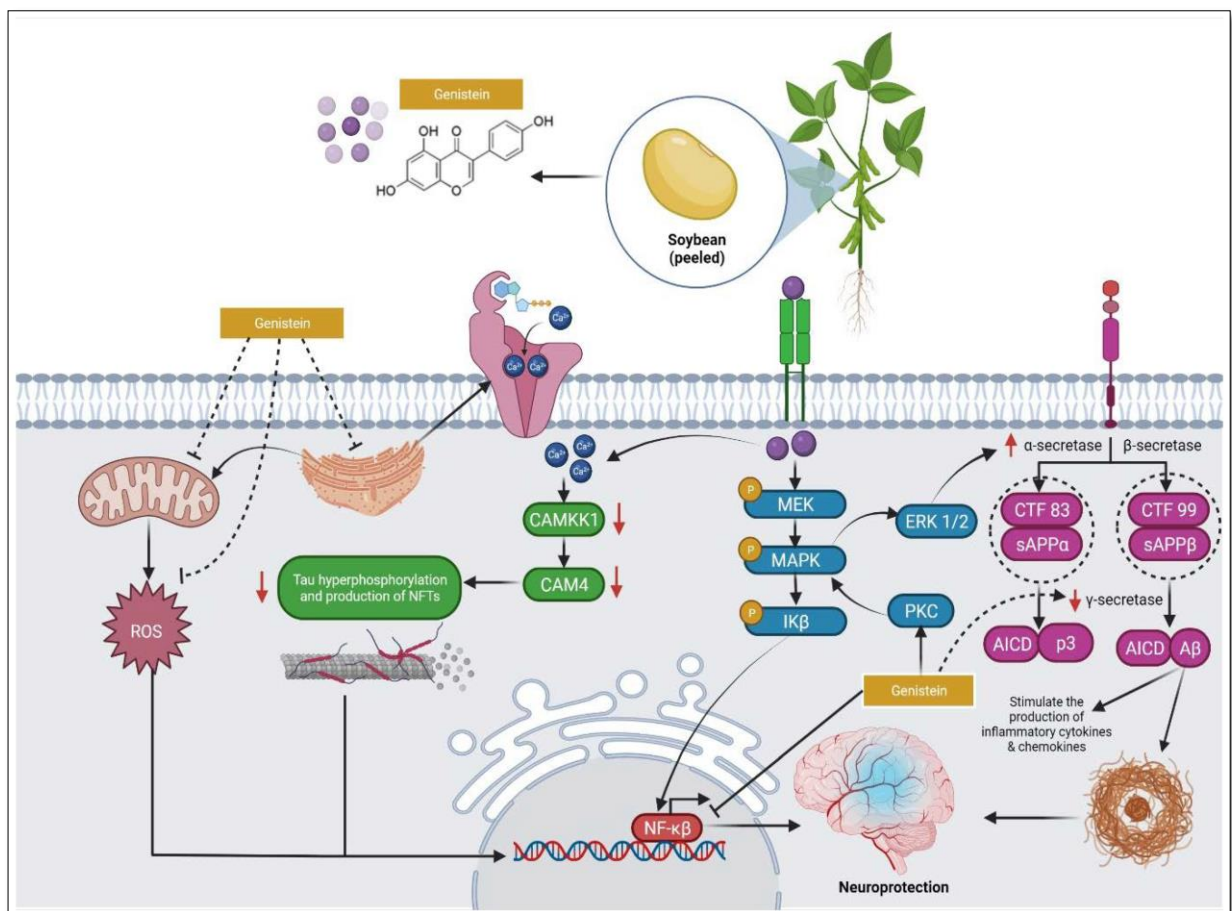


Figure 16 : Les Effets neuroprotecteurs de la génistéine (Fuloria *et al.*, 2022).

d- Différentes espèces de la famille de Fabaceae à effet cardio-protecteur

- Le genre *Astragalus*

Le genre *Astragalus* est le genre le plus important chez les plantes à fleurs. Il comporte environ 3270 espèces. Il est caractérisé par son fort taux de diversification morphologique (Chouana, 2017).

L'ASP est l'extrait actif de l'*Astragalus*, qui est largement utilisé dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Citant comme exemple : la cardiomyopathie et la cardiotoxicité induites par la doxorubicine, l'ASP protège le cœur endommagé en agissant principalement sur les voies de signalisation ROS-p-38 et PI3K/Akt pour améliorer la fonction cardiaque. Dans le myocarde hypertrophique induit par l'isoprotérénol, l'ASP supprime l'hypertrophie cardiaque en inhibant la signalisation calcineurine/NFATc3 et CaMKII médiée par le calcium (Liu *et al.*, 2018).

e- Différentes espèces de la famille de Fabaceae a effet protecteur sur l'appareil génital

- *Ceratonia siliqua*

Ceratonia siliqua L. est un arbre à feuilles persistantes cultivé ou poussant naturellement dans la région méditerranéenne, appelé le caroubier Les graines de *C. siliqua* sont une grande source de composés bioactifs tels que les fibres, les polyphénols (Ait Ouahioune, 2022).

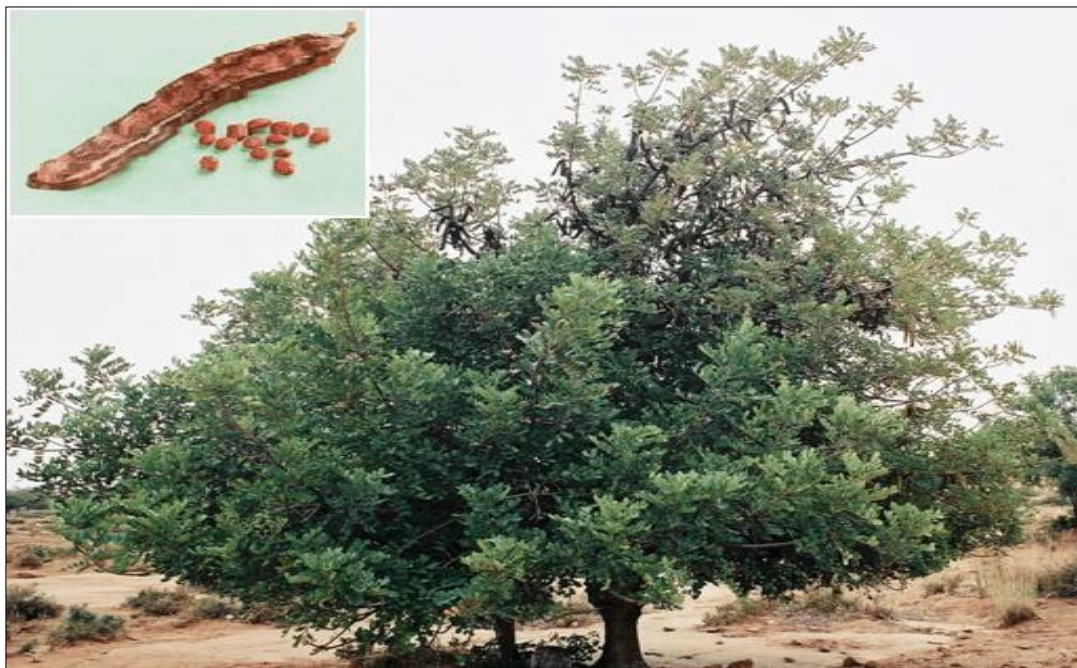


Figure 17 : Fruits et graines de caroubier *Ceratonia siliqua* L. (Aziz & Hicham, 2014)

Des études ont montré que l'extrait de *C. siliqua* peut avoir des effets bénéfiques sur la quantité des spermatozoïdes chez les lapins. Il a été rapporté que la quantité et la motilité des spermatozoïdes étaient augmentées dans les groupes recevant *C. siliqua* et que le stress oxydatif et les facteurs inflammatoires étaient diminués (**Khani et al., 2020**).

L'augmentation du taux de testostérone résulte de l'effet direct de l'extrait de *C. siliqua* sur les cellules de Leydig, La génistéine est un composé important présent dans les graines de *C. siliqua*, qui améliore la spermatogenèse en augmentant la formation de lactate et les enzymes antioxydantes induites par l'insuline. C'est pourquoi ce composé peut corriger le dysfonctionnement testiculaire induit par le diabète de type 2 chez la souris. En outre, l'administration de génistéine peut améliorer la qualité des spermatozoïdes et prévenir les effets secondaires induits par la morphine sur les paramètres spermatiques. Enfin, il a été rapporté que la génistéine réduit les lésions testiculaires induites par les rayons gamma en exerçant une activité anti apoptotique et en remodelant la spermatogenèse (**Khani et al., 2020**).

f- Différentes espèces de la famille des Fabaceae à effet antimicrobien

- *Albizia coriaria*

Welw ex. Oliver (*A. coriaria*) est une espèce végétale appartenant au genre *Albizia* qui comprend plus de 140 arbres et arbustes (**Omara et al., 2021**).

Albizia coriaria Welw ex. est l'une des plantes utilisées par les herboristes pour préparer des remèdes calmants les symptômes de la tuberculose. La bioactivité observée des extraits d'acétone et de méthanol indique que les composés très polaires sont responsables de l'inhibition de la croissance des espèces mycobactériennes. Il est également possible que certains des composés de l'extrait végétal multi composant aient un effet antagoniste qui diminue l'activité antimycobactérienne de l'extrait brut total. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à rapporter l'activité antimycobactérienne in vitro d'*A.coriaria* (**Obakiro et al., 2022**).



Matériels

Et

Méthodes



I. Étude ethnobotanique : inventaire des plantes médicinales anti diabétiques et anticancéreuses et anti tuberculose

I.1 Matériels et Méthodes

I.1.1 Le but de l'étude

L'objectif de la présente étude est de déterminer les facteurs de risque des personnes atteintes des maladies (cancer, diabète et tuberculose) et identifier les différentes plantes utilisées en médecine traditionnelle afin de lutter contre ces trois pathologies.

I.1.2. Population de l'étude

A) Les témoins

Notre groupe témoin était composé de 147 personnes avec une moyenne d'âge estimée à (35,34 ±13,95) ce groupe a été sélectionné selon plusieurs critères :

- Personnes en bonne santé (ne souffrant d'aucun problème de santé ou maladie, ni diabète, ni cancer, ni tuberculose ni d'autre pathologie).
- Personnes qui vivent dans la même zone géographique que les patients.
- La moyenne d'âge des témoins dans le même intervalle d'âge chez les malades.

B) Les cas

Une étude épidémiologique statistique qui comprennent des échantillons représentatifs de la wilaya de Constantine, pendant une période de deux mois (Avril et Mai), une étude des cas diagnostiqués de diabète, de cancer et de tuberculose dans les cliniques et les hôpitaux de Constantine.

A la fin de l'étude, le groupe d'échantillons étudié était composé de 93 patients diabétiques avec une moyenne d'âge (49,64 ±17,88), et 44 patients atteints de différents types de cancer, avec une moyenne d'âge (46,84 ± 15,87) et 10 patients atteints de tuberculose, avec une moyenne d'âge (46,2 ± 7,55).

I.1.3 Présentation et localisation de la zone d'étude

La Wilaya de Constantine est une région de plaines et de massif montagneux, qui s'étend sur une superficie de 222 910 hectares. Elle est située au nord-est de l'Algérie, sur l'Atlas tellien (Foughali *et al.*, 2019).



Figure 18 : Présentation géographique de la région d'étude Wilaya de Constantine (Google Maps, 2023).

I.1.4 La collection des données

La collecte des données a été réalisée au moyen des questionnaires de la fréquence des aliments (FFQ : Food frequency questionnaire). Ces questionnaires sont bien étudiés et structurés avec le but de l'étude et sont destinés aux patients diabétiques, cancéreux et aux patients atteints de la tuberculose. Ils ont été préparés après la réalisation d'une vaste recherche bibliographique et la détermination des principaux facteurs de risques et de prévention probables de ces trois maladies (diabète, cancer et tuberculose) cités par différentes études sur différentes populations.

Le questionnaire est divisé en plusieurs parties :

- ❖ **La première partie** du questionnaire renferme des informations personnelles (date et lieu de naissance, adresse, poids, taille, travail ou anciens travail et niveau d'éducation).

D'autre part, le questionnaire pour les patients contient une partie spécifique qui contient des informations liées à la maladie : diabète, cancer ou tuberculose (le type de maladie, l'âge de diagnostic de la maladie, stade de la maladie, traitement médicamenteux, ...).

- ❖ **La deuxième partie** du questionnaire contenait des questions liées au régime et les habitudes alimentaires, elle se composait de plusieurs questions sur la consommation de différents

produits alimentaires (la quantité de poisson et viande consommés au cours d'une semaine ou un mois, les pâtes et même les pâtes traditionnelles, la quantité des produits laitiers ...).

Des questions sur les antécédents familiaux de cancer, diabète et tuberculose et les habitudes toxiques (alcool et tabac).

Le questionnaire contient également une partie importante des questions représentées dans la consommation des plants médicinales et leur mode d'utilisation (infusion ou application cutanées), le nombre de tasse consommé par jour, et la durée de consommation.

Un autre questionnaire est destiné aux herboristes ou vendeur des plantes médicinales qui se trouvent au niveau de la wilaya de Constantine. Ce questionnaire a pour but d'avoir la liste des différentes plantes médicinales les plus demandés et utilisés dans le traitement de ces trois maladies et le pourcentage des différentes plantes médicinales de la famille des Fabacées utilisées pour lutter contre ces trois maladies.

I.1.5 Analyse des données

Le traitement et l'analyse des données collectées en utilisant des questionnaires ont été effectués par un logiciel.

II. Etude *in vivo*

II.1 Matériels

II.1.1 Matériels végétaux

A. Préparation de l'extrait *n*-butanol

L'extraction ou les différentes étapes de la préparation des phases chloroformique, acétate d'éthyle, éther de pétrole et *n*-butanol de la partie aérienne de la plante sont réalisées au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques, Faculté des Science Exactes, Université Frères Mentouri Constantine 1.

L'extraction est réalisée selon un protocole bien défini et détaillé de l'unité de recherche. Les parties aériennes (feuilles, tiges et fleurs) de la plante ont été coupées en petits morceaux et mises en macération dans un mélange méthanol-eau (7 : 3). Les différentes étapes de l'extraction ont été réalisées par la doctorante Zouioueche Kaouther. Les trois phases organiques récupérées ont

été séchées, concentrées sous pression réduite à sec et pesées. La phase *n*-butanol obtenus de cette plante a été utilisée dans cette étude.

II.1.2 Réactifs

Les solvants organiques utilisés dans les différents compartiments de cette étude sont de grade analytique (Le méthanol, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, l'éther de pétrole et le *n*-butanol).

Les différents acides sont : Le Trichloroacide Acétique (TCA), l'acide sulfurique et le TBA.

Les réactifs chimiques sont : le DPPH diphenylpicryl β hydrazyl, le Folin-Ciocalteu (FCR).

Les sels sont : Bicarbonate de sodium, Chlorure de Sodium (NaCl), potassium Phosphate dibasique (K₂HPO₄), Phosphate de potassium monobasique (KH₂PO₄).

D'autres produits chimiques utilisés : Chlorure de potassium (KCl), sodium phosphate monobasic (NaH₂PO₄) et TRIS .

II.1.3 Les animaux

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche Wistar Albinos, pesant entre 180 et 250g (au début de l'expérimentation), issus d'un élevage au niveau de l'animalerie de la Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Frères Mentouri Constantine 1, logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable où chaque cage regroupe 6-9 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture. Avant leur utilisation les rats ont subi une période d'adaptation de deux semaines au niveau de l'animalerie à une température constante (22 \pm 2) °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique.

Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent.

II.2 Méthodes

Pour évaluer l'effet protecteur de l'extrait *n*-BuOH de la plante sur les rats durant 21 jours. Les rats sont répartis en quatre groupes de la manière suivante :

Groupe témoin : reçoit l'eau distillée quotidiennement par gavage pendant 21 jours, le volume dépend du poids corporel de chaque rat

Groupe extrait 100 mg/kg : reçoit l'extrait quotidiennement par gavage à la dose 100 (mg/kg) pendant 21 jours.

Groupe toxique INH: reçoit quotidiennement par gavage une dose de l'isoniazide (INH à 75mg/kg) pendant 21 jours.

Groupe toxique INH-extrait 100 mg/kg : reçoit l'extrait quotidiennement par gavage à la dose (100 mg/kg). Puis après 2h, de l'isoniazide (INH à 75 mg/kg) pendant 21 jours.

La mesure du poids des rats est effectuée à jeun, de façon régulière ; à partir du premier jour de traitement jusqu'au jour du sacrifice (21jours).

La dose de l'extrait *n*-BuOH de la plante a été choisie sur la base des observations *in vivo* et des recherches menées dans notre laboratoire sur l'effet de différents extraits de plantes sur la toxicité hépatique induite par des xénobiotiques (**Zama *et al.*, 2007 ; Latreche *et al.*, 2016 ; Djebbari *et al.*, 2017 ; Lahnech *et al.*, 2017 ; Laraba *et al.*, 2022**), tandis que la dose de toxine a été choisie sur la base d'études antérieures.

II.2.1 Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes

Après les différents traitements, les rats sont anesthésiés en utilisant le chloroforme

II.2.2 Préparation d'homogénat et de cytosol

Après le sacrifice des rats, une perfusion aura lieu avec une solution froide de NaCl (0.9%) afin de drainer tout le sang restant dans les organes. En suite les organes sont coupés en petits morceaux, pesés, homogénéisés pour doser l'MDA, le GSH et l'activité enzymatique de GPx.

II.2.3 Préparation des frottis de la moelle osseuse et les frottis sanguins

❖ Prélèvement du sang et de la moelle osseuse

a- Le sang

Le frottis sanguin est réalisé immédiatement après le prélèvement du sang dans des tubes héparinés. Ces derniers sont agités délicatement pendant quelques minutes à la main pour remettre en suspension tous les éléments cellulaires. La préparation de frottis se fait par dépôt d'une petite goutte de sang à l'aide d'une pipette à environ 1 cm sur l'extrémité d'une lame puis placer une deuxième lame devant la goutte, en formant un angle d'environ 45° avec la première lame. Après, la lame est reculé pour toucher la goutte de sang qui s'étale alors par capillarité sur toute la

largeur de la première lame et déplacer la lame d'un mouvement rapide vers l'avant, en la faisant glisser sur la première lame en fin laisser sécher le frottis sanguin à l'air avant sa coloration.

b- Moelle osseuse

Un fémur de chaque rat est prélevé, par ponction de la moelle osseuse, les deux extrémités de l'os ont été coupées en enlevant l'épiphyse proximale, puis la moelle a été aspirée du canal à l'aide d'une aiguille de la seringue de 2ml et 0,1 ml de solution NaCl , puis déposée sur une lame et étalée par une lamelle avec la même technique de sang pour obtenir un frottis.

❖ Coloration du frottis

La coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG) fait partie des colorations polychromes dites « de Romanowsky » avec celles de Leishman, de Giemsa et de Wright.

La méthode panoptique consiste à faire agir successivement deux colorants neutres, le mélange de May-Grünwald (1902) et le mélange de Giemsa (1904). Sur des préparations fixées par dessiccation rapide, la méthode de Pappenheim colore les cellules de façon très nuancée, mettant particulièrement en évidence le caractère basique ou acide des cytoplasmes et les granulations des leucocytes (Piaton *et al.*, 2015).

La technique utilisée est la coloration par recouvrement qui consiste à :

Couvrir le frottis avec 1 ml de May-Grünwald pendant 3 à 10 minutes, puis éliminer l'excès de colorant. En fin Couvrir le frottis avec la solution de Giemsa et laisser la lame sécher 10 a 20 min. (Krishna & Hayashi, 2000), puis allez à l'observation microscopique.

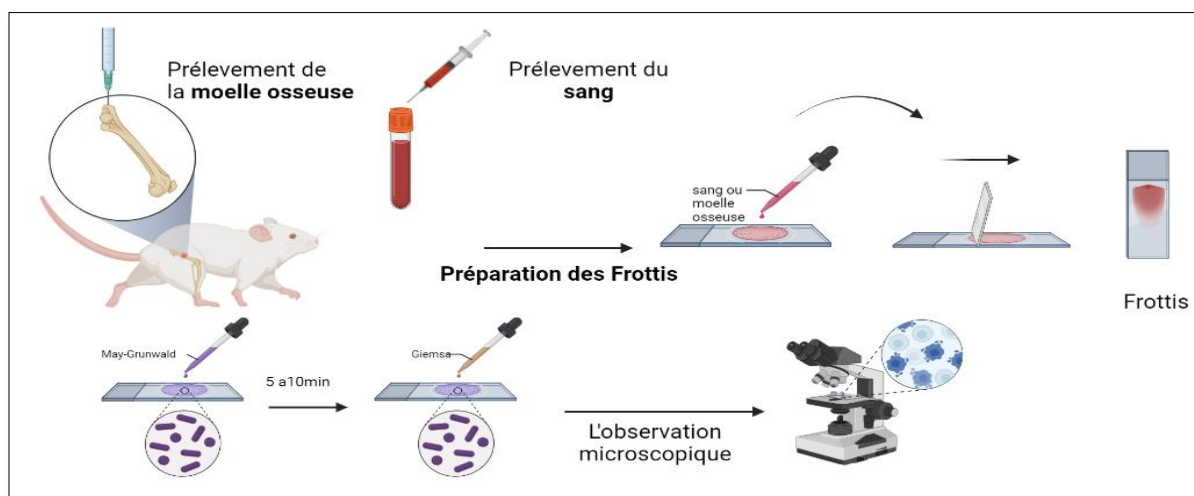


Figure 19 : Préparation du frottis sanguin et frottis de la moelle osseuse

II.2.4 Mesure des paramètres du stress

a- Dosage de MDA au niveau d'homogénat

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

La densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nmol/gramme de tissu de chaque organe.

b- Dosage de glutathion (GSH)

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

La lecture de la densité optique est effectuée après 5 minutes à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 10%.

c- Evaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence du GPx. La densité optique a été mesurée à 412 nm et l'activité de l'enzyme GPx a été exprimée en µmol GSH / mg protéine).

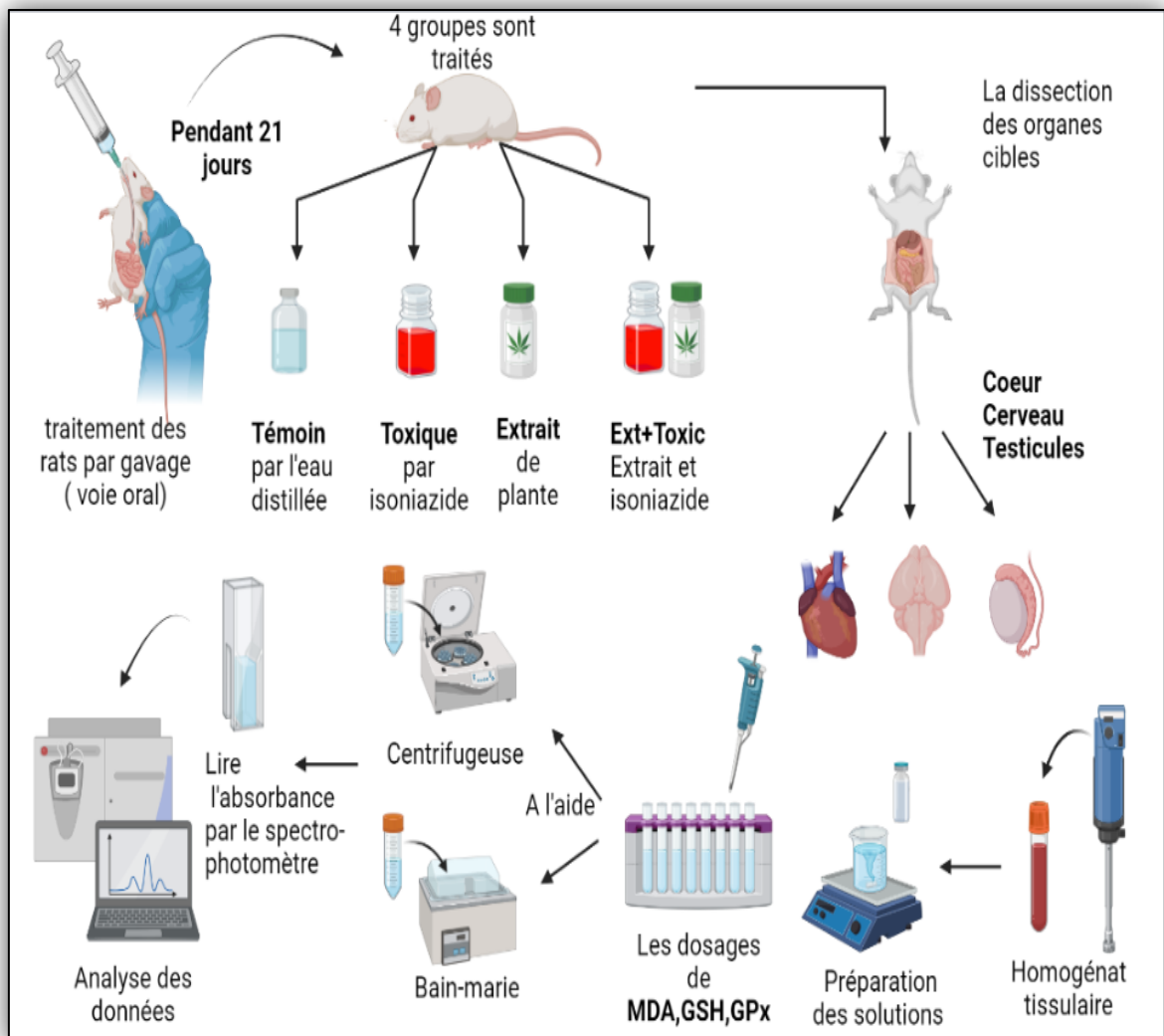


Figure 20 : Les étapes et les méthodes de l'expérience *in vivo*.

II.2.5 Les analyses des données

Le traitement et l'analyse des données de l'étude *in vivo* ont été effectués par le logiciel Graph Pad Prism version 5. Les résultats sont exprimés en moyenne écart type sous forme des histogrammes.



Résultats

Et

Discussion



Résultats et discussion

I. L'étude ethnobotanique

I.1 Répartition des cas selon les caractères sociodémographiques chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux selon le sexe, l'âge, et le niveau d'instruction

I.1.1 La fréquence d'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux

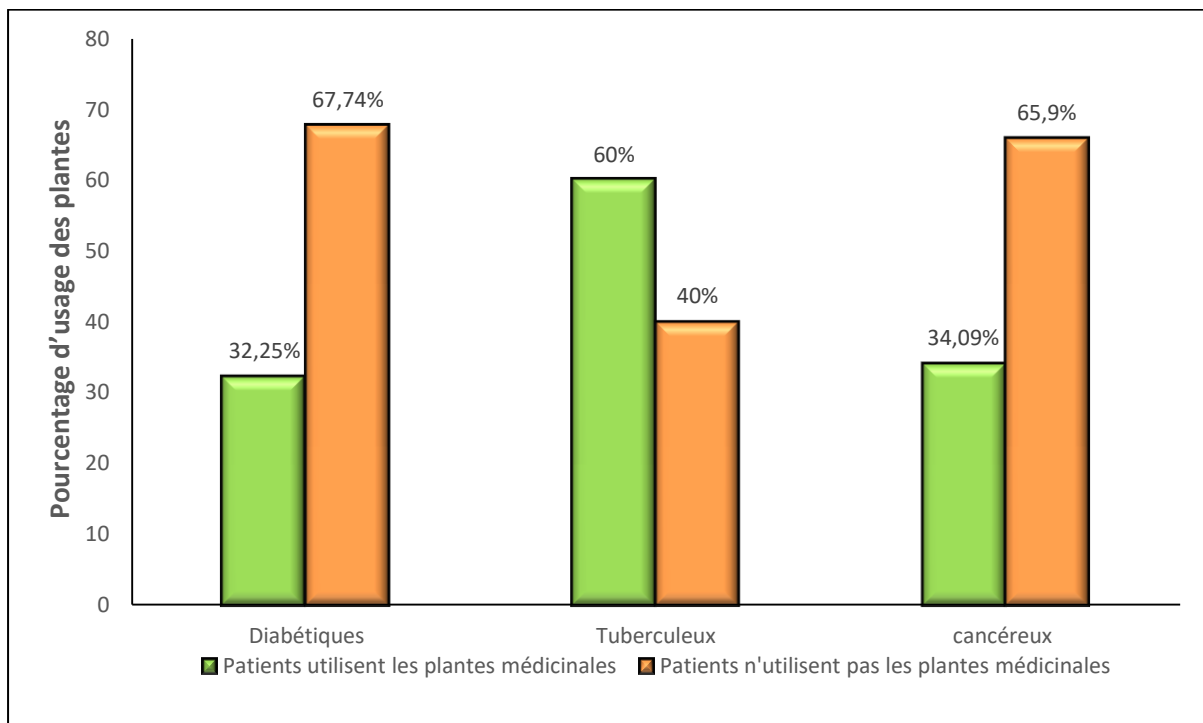


Figure 21 : Fréquence d'usage des plantes médicinales par les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux.

Les résultats obtenus de cette étude statistique ont montré que le plus grand pourcentage de patients diabétiques (67,74%) et de patients cancéreux (65,9%) n'utilisent pas de plantes médicinales, alors que seuls (32,25%) des patients diabétiques et (34,09%) des patients cancéreux utilisent plantes médicinales. Ces résultats ont montré une similitude avec ceux publiés par (Ksira *et al.*, 2014) dans une étude liée à l'utilisation de plantes médicinales pour les patients diabétiques, tandis qu'une autre étude de Chebat et ses collaborateurs ont déclaré que le pourcentage de patients cancéreux qui n'utilisent pas de plantes médicinales est supérieur au pourcentage d'utilisateurs de plantes dans le traitement du cancer (Chebat *et al.*, 2015).

D'autre part, nos résultats ont montré que (60%) des patients tuberculeux utilisent des plantes médicinales, par rapport (40%) des patients qui n'utilisent pas de plantes médicinales. Ces résultats ne coïncident pas avec l'étude de (Diop *et al.*, 2018).

Nous pensons que les patients cancéreux et diabétiques n'ont pas recours aux plantes médicinales pendant leur traitement en raison des risques des interactions entre les effets des plantes et les médicaments (Navarette, & Saussays, 2011). Au contraire, les patients tuberculeux peuvent préférer utiliser des herbes médicinales pour réduire les effets indésirables potentiels des médicaments antituberculeux en raison de la longue durée du traitement (Mangwani *et al.*, 2020).

I.1.2 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le sexe chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux

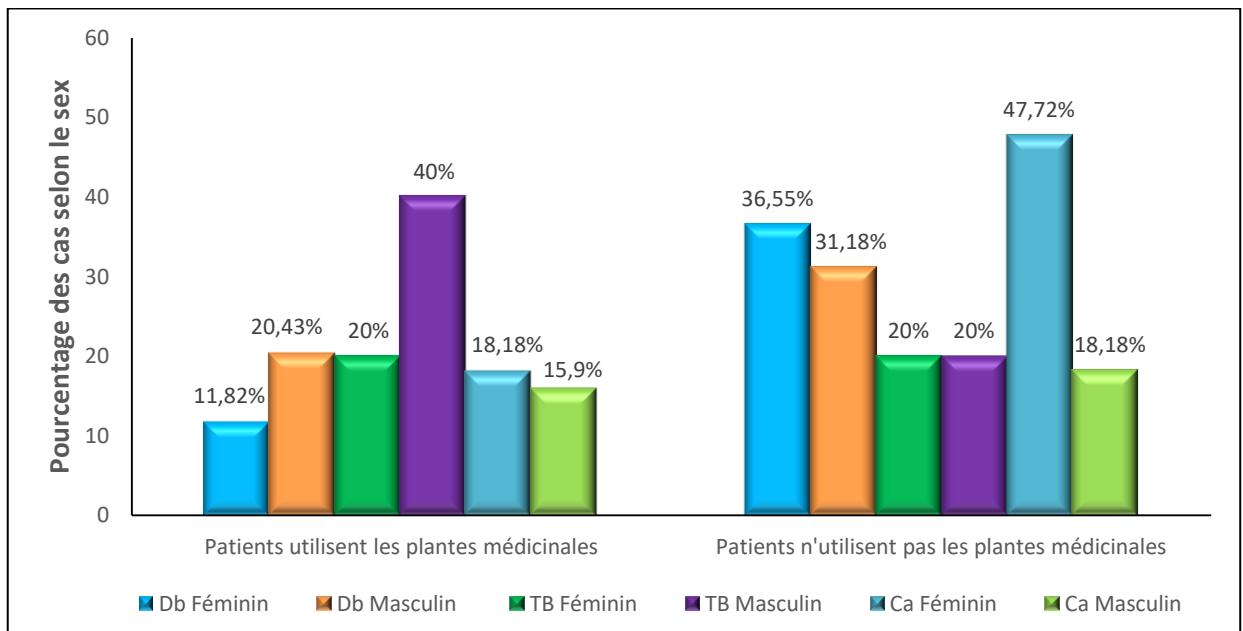


Figure 22 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux selon le sexe.

Les résultats ont montré que les hommes utilisaient les plantes médicinales plus que les femmes dans le traitement du diabète, avec des taux estimés à (20,43%) pour les hommes diabétiques par rapport à (11,82%) chez les femmes, ces résultats sont à l'opposé de ce qui a été trouvé dans l'étude de (Othman *et al.*, 2013). D'autre part nous avons trouvé que (40%) des hommes tuberculeux utilisent les plantes médicinales plus que les femmes (20%). Par contre, nous avons constaté que les femmes cancéreuses (18,18%) utilisent plus fréquemment les plantes médicinales que les hommes (15,9%), ces résultats sont similaires à ceux obtenus par (Asiimwe *et al.*, 2021; Allegra *et al.*, 2023).

Certaines études, suggèrent que les femmes ont généralement une meilleure connaissance des plantes médicinales que les hommes à différentes échelles (Torres-Aviles *et al.*, 2016).

Cependant, cette hypothèse n'exclut pas les hommes aient également une connaissance approfondie de la phytothérapie, étant donné que la majorité des vendeurs d'herbes et les herboristes sont du sexe masculin.

I.1.3 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le niveau d'instruction chez les patients diabétiques, cancéreux et tuberculeux

A) La phytothérapie et le niveau d'instruction chez les patients diabétiques

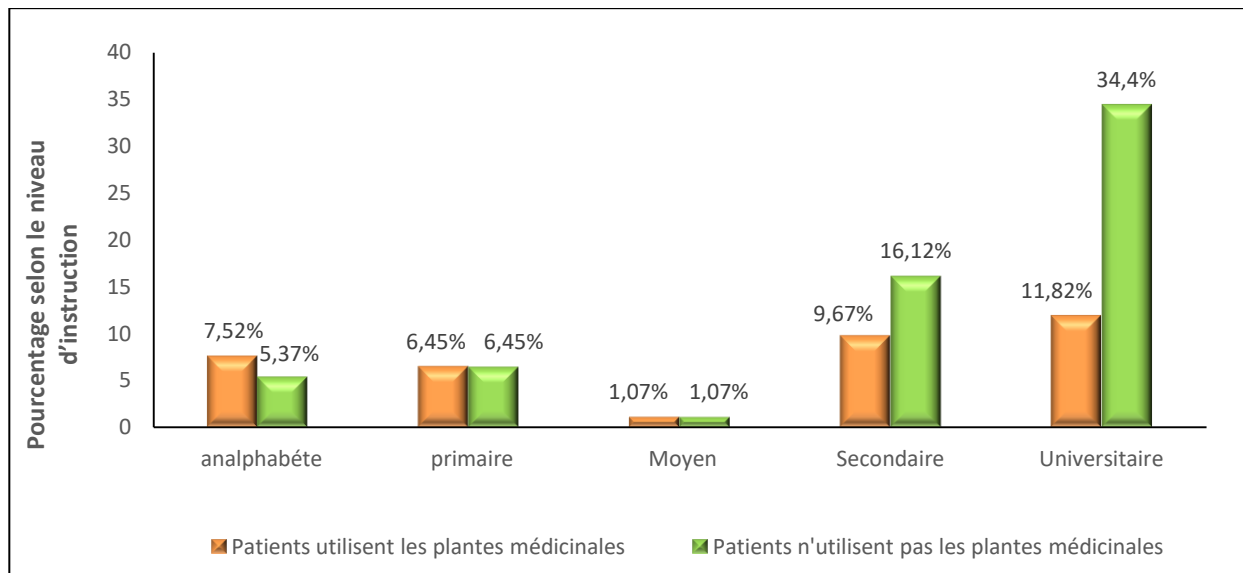


Figure 23 : Répartition de l'usage des plantes chez les diabétiques selon le niveau d'instruction.

Nous avons remarqué que les diabétiques analphabètes qui utilisent les plantes médicinales (7,52 %) plus que ceux qui n'utilisent pas les plantes (5,37 %) dans cette catégorie.

Ces proportions commencent à s'inverser progressivement avec l'évolution du niveau d'études, ou le pourcentage le plus élevé de personnes qui n'utilisent pas de plantes médicinales a été observé dans la catégorie des patients universitaires (34.4%) par rapport à (11,82%) qui utilise les plantes.

Dans une étude de (Ogbera *et al.*, 2010 ; Ghourri *et al.*, 2013), il a été constaté que la plupart des patients diabétiques qui utilisent des plantes médicinales sont des analphabètes.

B) La phytothérapie et le niveau d'instruction chez les patients cancéreux

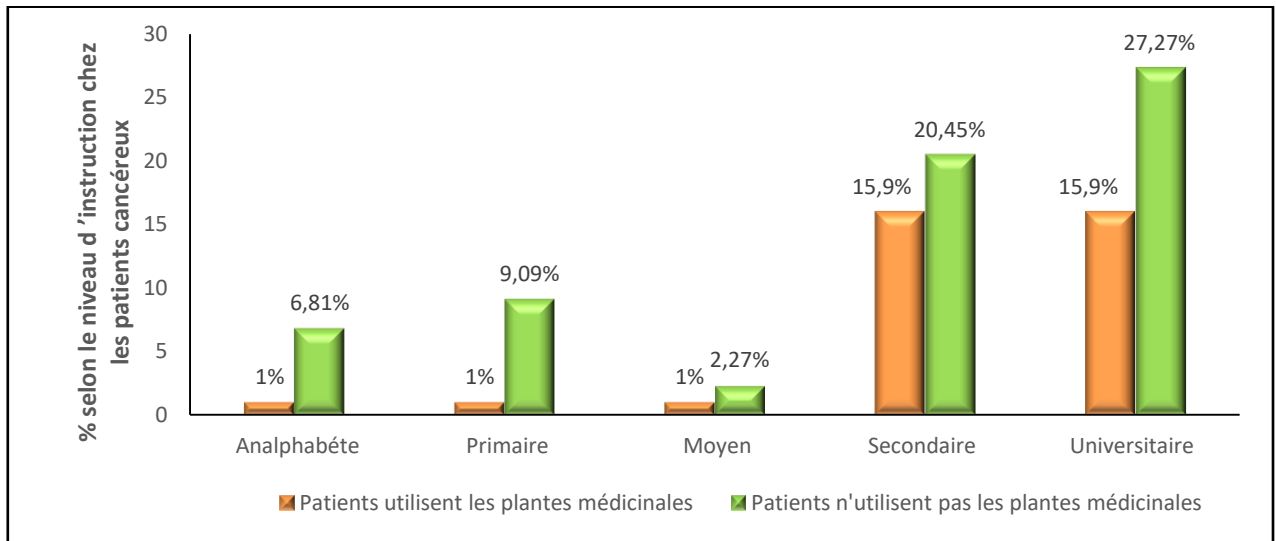


Figure 24 : Répartition de l'usage des plantes chez les cancéreux selon le niveau d'instruction.

En ce qui concerne les cancéreux, le pourcentage de patients qui n'utilisent pas les plantes médicinales était supérieur à celui qui utilise des plantes à toutes les catégories des niveaux d'instruction. Le pourcentage le plus élevé a été observé chez les universitaires estimés à (27,27%) par rapport à (15,9%) de ceux qui utilisent les plantes médicinales.

C) La photothérapie et le niveau d'instruction chez les patients tuberculeux

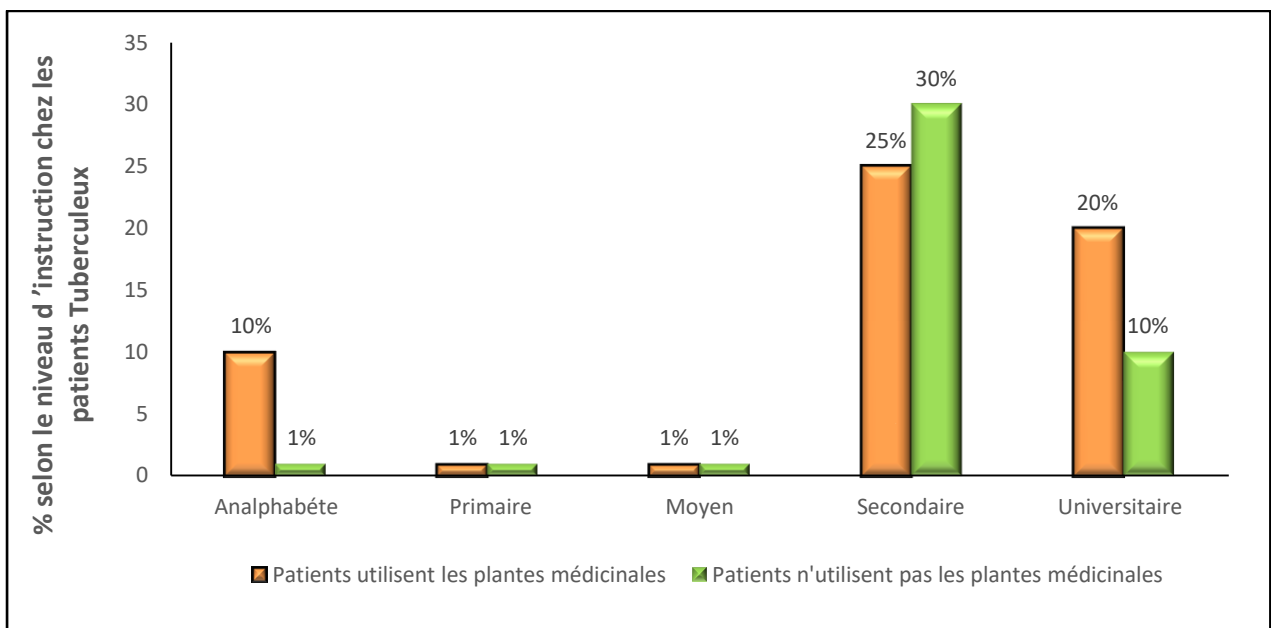


Figure 25 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les tuberculeux selon le niveau d'instruction.

Nos résultats ont montré que les patients tuberculeux analphabètes et universitaires qui utilisent Les plantes médicinales sont plus que ceux n'utilisaient pas les plantes de ces deux catégories, (10%) par rapport à (1%) seulement chez les analphabètes et (20%) par rapport à (10 %) de ceux qui n'utilisaient pas les plantes chez les patients universitaires. Alors que (30%) étaient considérés comme le pourcentage le plus élevé des patients tuberculeux qui n'utilisent pas les plantes médicinales dans la catégorie ayant un niveau secondaire.

A grande majorité des usagers des plantes médicinales sont des analphabètes qui possèdent des informations considérables sur l'usage des plantes médicinales. Ces informations sont héritées de leurs ancêtres et se transmettent à travers les générations (Jdidi & Hasnaoui *et al.*, 2016). D'autre part, les universitaires peuvent avoir une connaissance de la phytothérapie et les effets protecteurs des plantes médicinales contre la toxicité des médicaments modernes, notamment les antituberculeux.

I.1.4 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon l'âge chez les diabétiques, cancéreux et les tuberculeux

A) La phytothérapie et l'âge chez les patients diabétiques

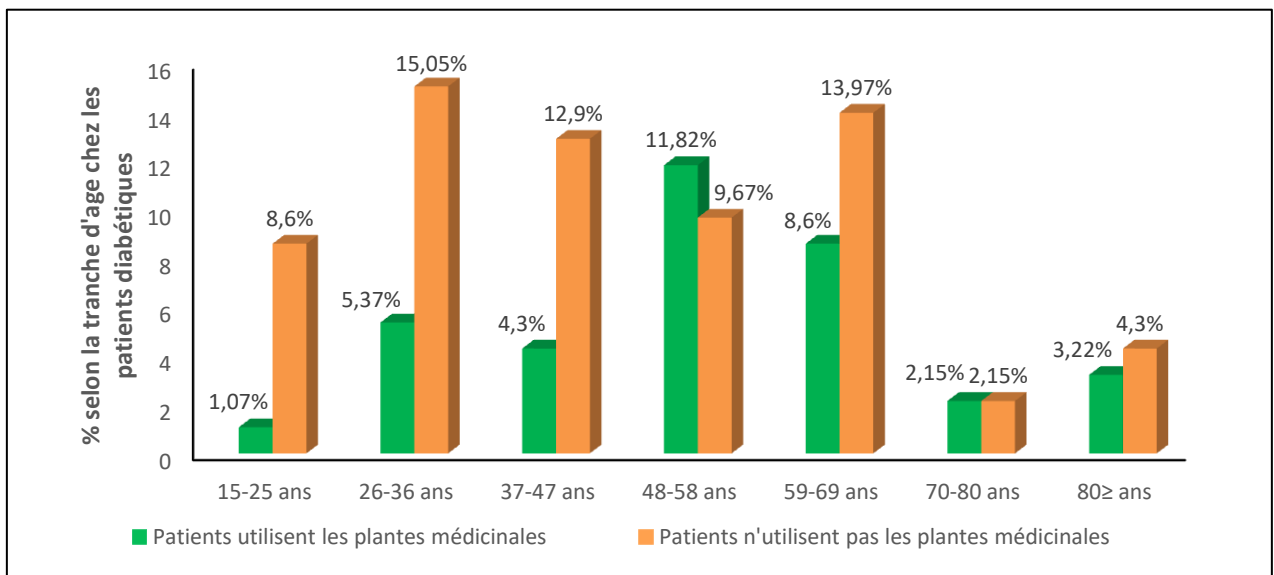


Figure 26 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon l'âge.

Les résultats illustrés dans la figure 26 indiquent que les fréquences les plus élevées chez les diabétiques qui utilisant les plantes appartenant à la tranche d'âge (48-58 ans). Alors que le pourcentage le plus faible d'utilisation des plantes dans la tranche d'âge (15-25 ans). Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Wazaify *et al.*, 2011).

Les patients âgés de (26-36 ans) représentent la catégorie la plus importante qui n'utilise pas les plantes médicinales.

B) La phytothérapie et l'âge chez les patients cancéreux

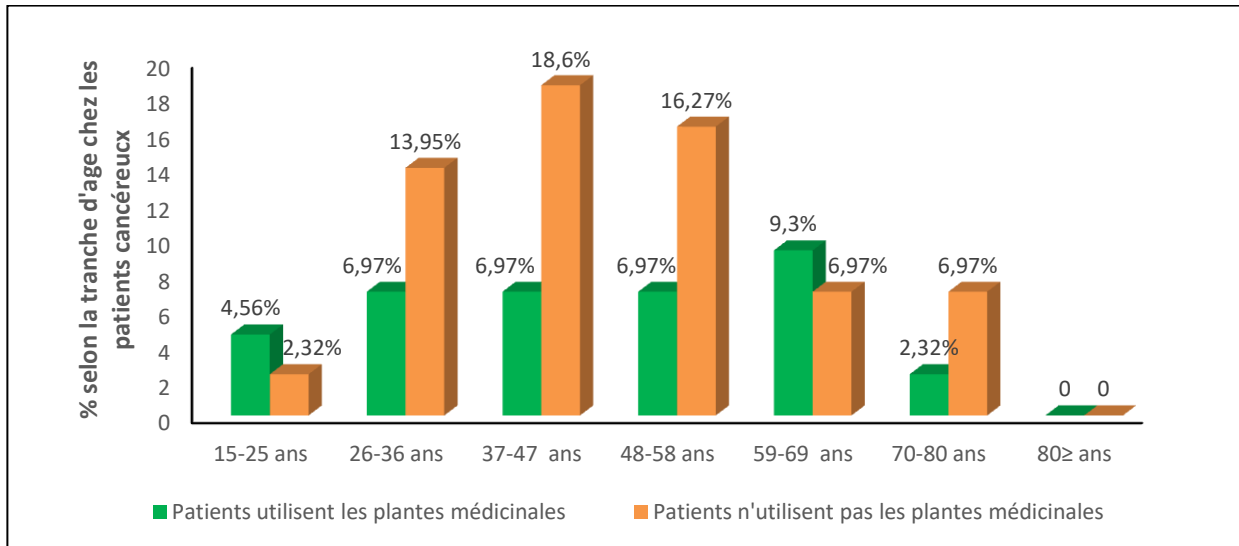


Figure 27 : Répartition de l'usage des plantes chez les cancéreux selon l'âge.

Les résultats statistiques pour les patients cancéreux figure 27, nous avons remarqué que la tranche d'âge la plus consommatrice des plantes médicinales se situait entre (59-69 ans). Alors que le pourcentage le plus élevé des patients qui n'utilisent pas les plantes a été observé chez des patients âgés de (37-47 ans). Ces résultats coïncident avec celle obtenus par les études de (Damery et al., 2011 ; Ali et al., 2021).

C) La phytothérapie et l'âge chez les patients tuberculeux

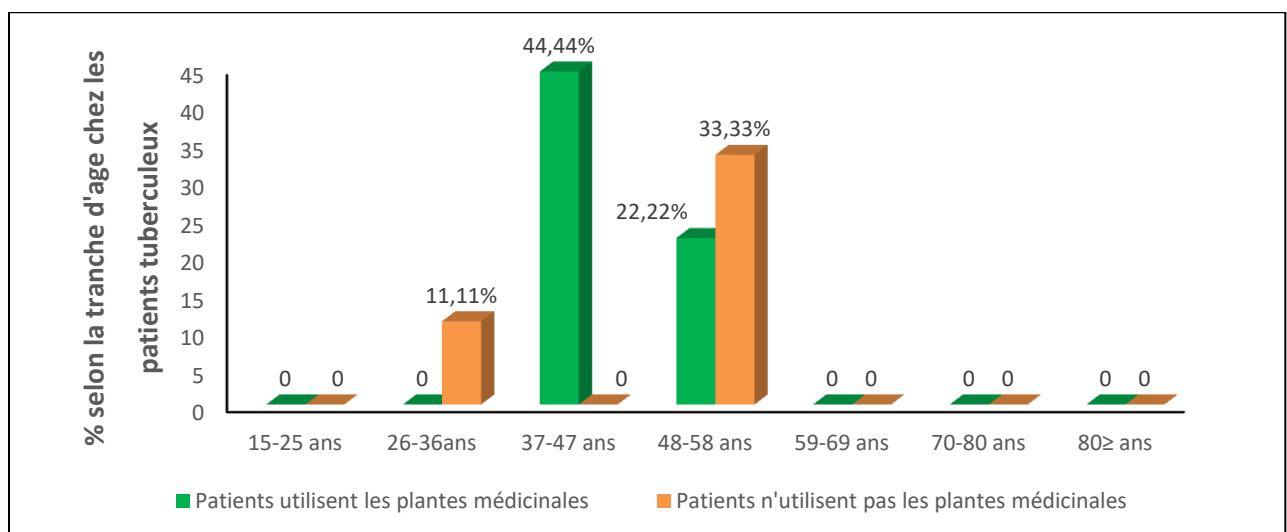


Figure 28 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les tuberculeux selon l'âge.

La fréquence la plus élevée a été observées chez les tuberculeux utilisant les plantes appartenant à la tranche d'âge (37 - 47 ans) qui représente (44,44%). D'autre part, nous avons observé que (33,33%) des tuberculeux qui n'utilisent pas de plantes appartiennent à la tranche d'âge (48-58 ans).

Les résultats de l'étude de Hmamouchi et ses collègues montrent effectivement que les personnes appartenant à la classe d'âge de 40 à 55 ans ont plus de connaissances en plantes médicinales par rapport aux autres. Cependant, pour les personnes les plus âgées, l'utilisation des plantes médicinales ne représente pas un grand intérêt thérapeutique (Hmamouchi *et al.*, 2012).

I.1.5 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le type chez les diabétiques, cancéreux et les tuberculeux

A) La phytothérapie et les types chez les patients diabétiques

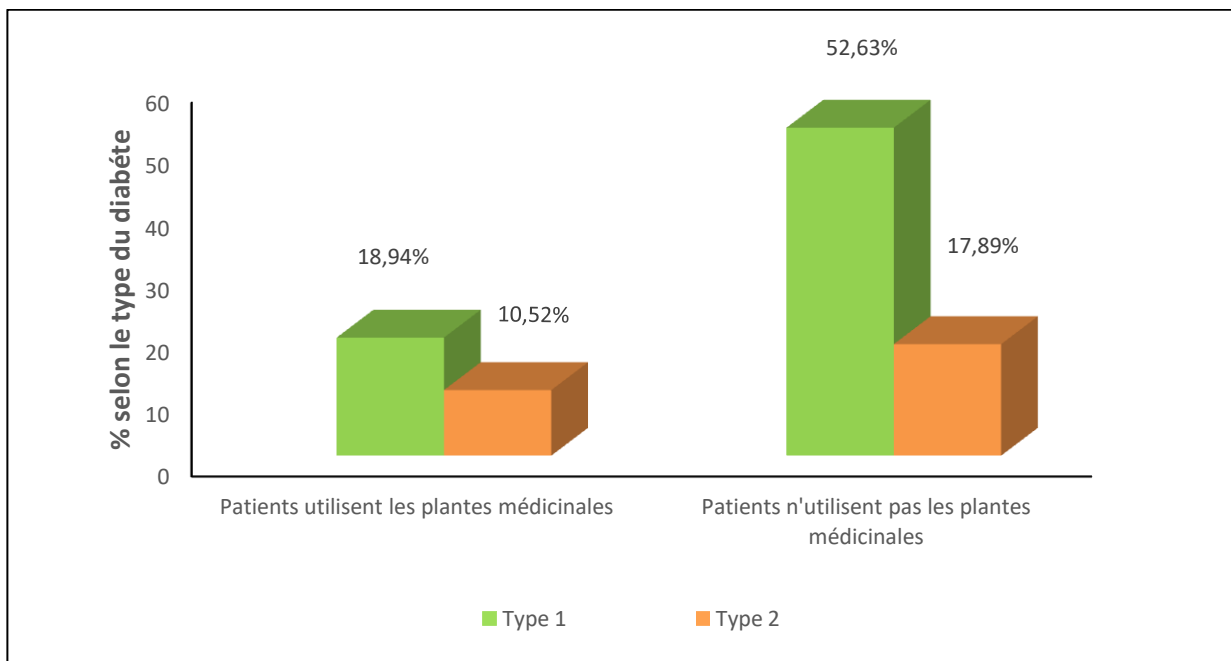


Figure 29 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon les types.

Dans les résultats de notre étude, il a été montré que le pourcentage des diabétiques de type 1 qui n'utilisent pas les plantes médicinales (52,63%) supérieur à ceux qui utilisaient des plantes (18,94%), ainsi que les de type 2 de (17,89 %) non utilisateurs par rapport à (10,52 %) utilisateur. Dans une autre étude il était montré que la prévalence de l'utilisation des médecines alternatives chez les patients diabétiques du type 2 était plus élevé que chez les patients du type 1 (Alfian *et al.*, 2016).

B) La phytothérapie et les types chez les patients cancéreux

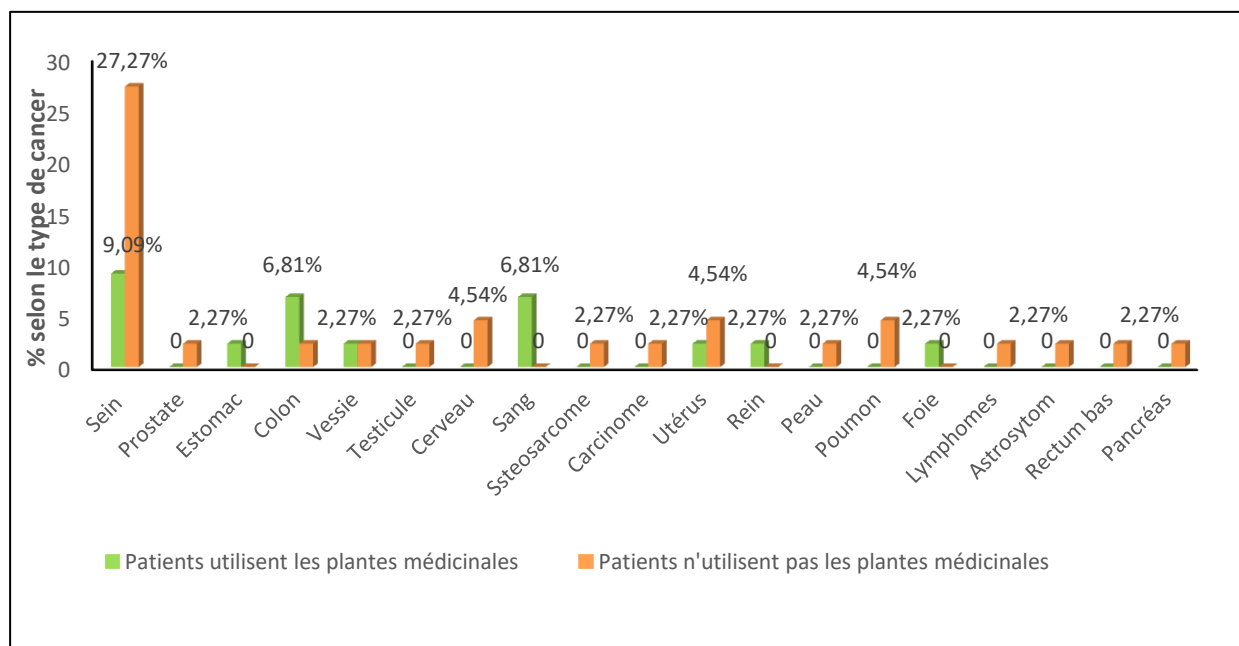


Figure 30 : Répartition de l’usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon les types.

Parmi les 19 types de cancer qui ont été étudiés, le cancer du sein est la plus grande catégorie avec un pourcentage de (36,36%) par rapport au nombre total de patients. (27,27%) d'entre eux n'utilisent pas de plantes médicinales contre (9,09%) qui utilisent des plantes.

D'autre part, nous avons remarqué que l'utilisation des plantes médicinales était entièrement dans les catégories de patients atteints de cancer (estomac, sang, reins et foie). Alors que les catégories de malades du cancer (prostate, testicules, ostéosarcome carcinome, peau, poumon, lymphomes, astrocytom, rectum-bas, pancréas) n'utilisaient pas du tout les plantes médicinales.

Nous pensons que ces résultats sont dus au fait que les études les plus récentes visent à connaître précisément les effets préventifs et anticancéreux de diverses plantes médicinales, notamment au niveau du foie et des reins. Cette information peut être transmise entre les patients atteints ces types de cancer.

Dans nos résultats précédents, où les hommes représentent la catégorie la plus faible qui utilise les plantes médicinales dans le traitement du cancer. Ce pourcentage peut être lié à l'absence d'utilisation des plantes médicinales chez les patients qui ayant le cancer des testicules et de la prostate.

C) La phytothérapie et les types chez les patients tuberculeux

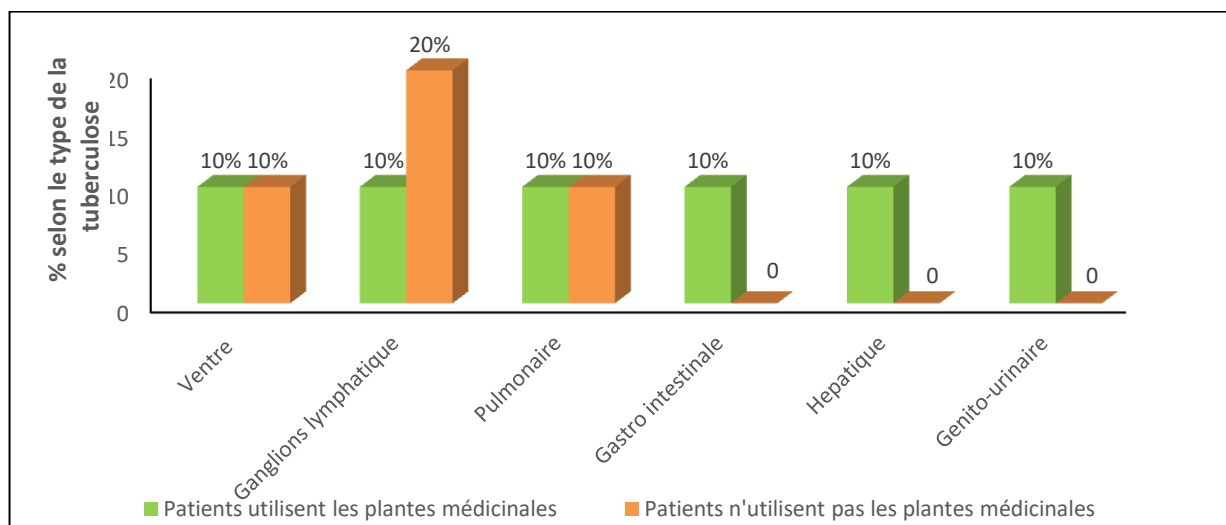


Figure 31 : Répartition de l’usage des plantes médicinales chez les tuberculeux selon les types.

La catégorie des patients tuberculeux de type ganglions lymphatiques représente la catégorie la plus importante qui n'utilise pas les plantes médicinales (20%), par rapport à (10%) qui utilisent les plantes.

Dans cette étude le nombre total des patients tuberculeux dans les types (Gastro-intestinale, Hépatique et Génito-urinaire) sont des utilisateurs des plantes médicinales.

I.2 Les Herboriste

Notre étude a concerné 28 herboristes. Sur les régions (Constantine, Nouvelle ville, Ain Smara, El Kheroub, Hamma Bouziane, Daksi , Ibn badise), les clients de l’herboriste sont toutes les catégories avec une prédominance féminine.

I.2.1 Le niveau d’instruction des herboristes

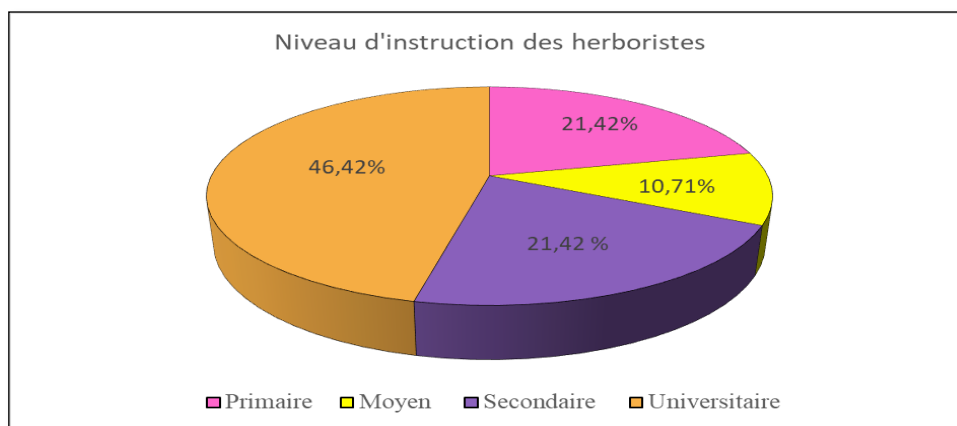


Figure 32 : Répartition des herboristes selon le niveau d’instruction.

La figure 32 qui illustre la répartition des herboristes selon le niveau d’instruction ; ces résultats indiquent que la majorité des herboristes ayant un niveau d’étude universitaire avec un pourcentage de (46,42%), et le restent se répartissent entre un niveau d’instruction secondaire (21,42%), un niveau primaire (21,42%), et seulement (10,71%) avaient un niveau d’étude moyen.

I.2.2 Classement des plantes médicinales les plus demandées et utilisées par les diabétiques, les cancéreux et les tuberculeux conseillés par les herboristes

A) Les plantes antidiabétiques

Parmi les espèces végétales les plus demandées pour le traitement de diabète, *Artemisia herba-alba* est la plus fréquent (64%), suivie *Thymus vulgaris* (44%), *Olea europaea* (36%), *Trigonella foenum-graecum* (32%), *Moringa peregrina* et *Cinnanomum sp* (28%), *Acacia sp* (24%), *Saliva officinal* (20%), *Ajuga iva* et *Lupinus luteus* (16%).

La famille des Lamiacées représente la famille la plus fréquent chez les diabétiques (33%) parmi 16 familles dans notre étude.

Tableau 3 : Classement des plantes médicinales antidiabétiques les plus demandées et utilisées par les diabétiques et conseillées par les herboristes

Famille	Nom vernaculaire commun	Nom latin	Fréquence de citation	Partie utilisée	Mode de préparation	Posologie	Horaire de prise
Lamiaceae 33%	Zater/ Origan	<i>Thymus vulgaris</i>	44%	Feuille, Tiges, fleurs, Sommités	Infusion	2 fois/j	A jeun
	Miramia/ sauge	<i>Saliva officinal</i>	20%	Feuilles	Infusion	1 fois/j	A jeun
	Chendgoura Ivette	<i>Ajuga iva</i>	16%	Plante Entière	Infusion	2 fois/j	Matin Midi Soir
	Bardakouche /Marjolain	<i>Orignum majorana L</i>	4%	Feuille	Infusion	1 -4 fois/ J	A jeun
	Iklile el jabel rosemary	<i>Salvia rosmarinus</i>	4%	Feuille	Infusion	2fois /j	Après chaque repas
Lauraceae 13%	Karfa La cannelle	<i>Cinnanomum sp</i>	28%	Ecorce	Infusion	1 fois /j	Avant de dormir

	Rand /Laurus	<i>Laurus nobilis</i>	4%	Feuilles	Infusion	2 fois/j	Soir
Astéraceae 13%	Chih Armoise blanche	<i>Artemisia herba-alba</i>	64%	Aérienne	Infusion	1 a3 fois/j	A jeun Avant de dormir
	Kast handi Saussurea	<i>Saussurea costus</i>	4%	Résine	Infusion	2fois /j	Après les repas
Fabaceae 13%	Halba Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	32%	Graines	Infusion	1 a 3fois/j	A jeun
	Tormus Lupin	<i>Lupinus luteus</i>	16%	Graines	Poudre	3-4 fois/j	Avant le repas
Barassicaceae 13%	Ioubane Gomme arabique	<i>Acacia sp</i>	24%	Résine	Gomme	1 fois /j	A jeun
	Hab errchad Cresson alénois	<i>Lepidium sativum</i>	4%	Graines	Infusion	1 fois/ J	A jeun
Apiaceae 13%	Haba halawa yanssoun/ pimpinella	<i>Pimpinella anisum</i>	8%	Graines	Infusion	2fois/j	Avant de dormir
	Kmoun Cumin	<i>Cuminum cyminum</i>	4%	Graines	Infusion/ poudre	1 fois /j	A jeun
Myrtaceae 13%	Kronfol Girofilier	<i>Syzygium aromaticum</i>	4%	Graines / poudre	Infusion	3 graines chaque jour	Matin
	Ryhane Myrte	<i>Myrtus communis L</i>	4%	Feuille	Infusion	3 fois/ J	Après chaque repas
Oléaceae 6%	zaytoun Olivier	<i>Olea europaea</i>	36%	Feuilles	Infusion	3 fois/j	Matin
Moringaceae 6%	Moringa	<i>Moringa peregrina</i>	28%	Feuilles	Infusion/ poudre	2 a3 fois/ j	A jeune
Rosaceae 6%	Louz mor amandier	<i>Prunus dulcis</i>	8%	Grains	Grains	20à25 amandes par jour	Matin
Malvaceae 6%	Carcadia oseille de guinéé	<i>Hibiscus sabadariffa</i>	4%	Feilles	Infusion Poudre	2fois /j	Avant de dormir
Solanaceae 6%	Achwaganda	<i>Withania somnifera</i>	4%	Résine	Infusion	1fois/j	Matin
Zingberaceae 6%	Zanjabil Gingembre	<i>Zengiber officinale</i>	4%	Rhizome	Infusion	Aléatoire	apres les repas
Rhamnaceae 6%	Sider	<i>Z , spina-christi</i>	4%	Poudre Feuille	Boire avec du miel	3fois/j	Matin Soir
Gentianaceae 6%	Myrrhe	<i>Commiphora myrrha</i>	4%	Graines/ poudre	Infusion	2fois /j	Matin a jeun

B) Les plantes anticancéreuses

Dans nos résultats (Tableau 4) nous avons remarqué que l'espèce *Ephedra alata* est la plante la plus demandée par les patients cancéreux (45%), puis *Berberis vulgaris* (24%), *Vitex agnus-castus* et *Ginseng* (16%).

Tableau 4 : Classement des plantes médicinales anticancéreuses les plus demandées et utilisées par les cancéreux et conseillées par les herboristes

Famille	Nom vernaculaire commun	Nom latin	Fréquence de citation	Partie utilisé	Mode de préparation	Posologie	Horaire de prise
Lamiaceae 33%	kaf meriam /Vitex agnus-castus	<i>Vitex agnus-castus</i>	16%	Feuille / fleur / racines	Infusion	Quotidien	avant les repas
	Naanaa Mentha	<i>Mentha Sp</i>	12%	Feuille	Infusion	3 fois / j	Avant de dormir
	Iklile el jabel rosemary	<i>Salvia rosmarinus</i>	4%	Feuille	Infusion	2fois /j	Après chaque repas
	Bardakouche /Marjolain	<i>Orignum majorana L</i>	4%	Feuille	Infusion	1 -4 fois/ J	A jeun
Astéraceae 25%	kast handi Saussurea costus	<i>Saussurea costus</i>	8%	Feuille / tige	Infusion/poudre	1 a2 fois /j	après les repas
	Babounaj Carmomille	<i>Chamaemelum nobile</i>	4%	Fleur	Infusion	1 a4 / j	Avant de dormir
	Talfaf Sonchus	<i>Sonchus oleraceus</i>	4%	Fleur	Infusion	2 fois/j	avant les repas
Fabaceae 25%	Ratma	<i>Retma sp</i>	4%	Feuille / fleur	Infusion	1fois /j pendent une semaine	
	Senna meki Senna	<i>Senna alexandrina</i>	4%	Feuille	Infusion	2fois/j	Soir
	Halba Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	4%	Graines	Infusion	1 a 3fois/j	A jeun
Zingiberaceae 16%	Zanjabil gingembre	<i>Zengiber officinale</i>	4%	Rhizome	Infusion	Aléatoire	après les repas
	Kurkum /Curcumine	<i>Curcuma longa L</i>	4%	Rhizome	Infusion	1 fois /J	Aléatoire
	Oud ghriss bois d'agaro	<i>Berberis vulgaris</i>	24%	Racines feuilles	Infusion	1 a3 fois/j	Après les 3 repas

Berbéridaceae 16%	Berberis	<i>Berberis thunbergii</i>	12%	poudre	Infusion	Càc 2fois/j	Soir
Ephedraceae 8%	Alanda Ephed	<i>Ephédra alata</i>	48%	Feuille	Infusion	2 fois /J	Avant les repas
Araliaceae 8%	Ginseng Araliaceae	/	16%	Racines	Infusion	1 fois /j	Matin
Myrtaceae 8%	Kronfol Girofilier	<i>Syzygium aromaticum</i>	4%	Graines / poudre	Infusion	3 graines chaque jour	Matin
Apiaceae 8%	Kmoun Cumin	<i>Cuminum cuminum</i>	4%	Graines / poudre	Infusion/ poudre	1 fois /j	A jeun
Brassicaceae 8%	Zariaat el jarjir /grain de roquette	<i>Eruca sativa</i>	4%	Graines	Infusion	1fois/j	Matin
Rénonculacées 8%	Haba swdaa La nigelle	<i>Nigella sativa</i>	4%	Graines	Infusion / poudre	1 fois /J	Matin
Solanaceae 8%	Achogunda	<i>Withania somnifera</i>	4%	Feuille / poudre	Infusion	2fois/j	Matin

C) Les plantes antituberculeuses

En ce qui concerne l'utilisation des plantes pour les patients tuberculeux, nous avons trouvé, à travers notre étude statistique, quatre plantes médicinales appartenant à des familles différentes.

Les herboristes suggèrent que les espèces (*Syzygium aromaticum*, *Urtica sp*, *Eruca sativa P. officinalis*) sont les plus utilisées dans le traitement de la tuberculose demandé par les patients tuberculeux.

Tableau 5 : Classement des plantes médicinales antituberculeux les plus demandées et utilisées par les tuberculeux et conseillées par les herboristes.

Famille	Nom vernaculaire commun	Nom latin	Fréquence de citation	Partie utilisée	Mode de préparation	Posologie	Horaire de prise
Myrtaceae 25%	Kronfol Girofilier	<i>Syzygium aromaticum</i>	4%	Graines / poudre	Infusions	3 graines chaque jour	Matin
Urticaceae 25%	Krras Urtica	<i>Urtica sp</i>	4%	Feuille	Infusion	1 fois /j	Avant les repas
Brassicaceae 25%	Zariaat el jarjir /grain de roquette	<i>Eruca sativa</i>	4%	Graines	Infusion	1 fois/j	Matin
Boraginaceae 25%	Pivoine	<i>Paeonia officinalis</i>	4%	Feuille	Infusion	Petite dose	Matin Soir

II. Etude expérimentale *in vivo*

II.1 Evaluation de la variation du poids, l'eau et la nourriture consommée et le poids relatif des organes

II.1.1 L'influence de l'administration de l'extrait de la plante et l'INH sur les variations du poids

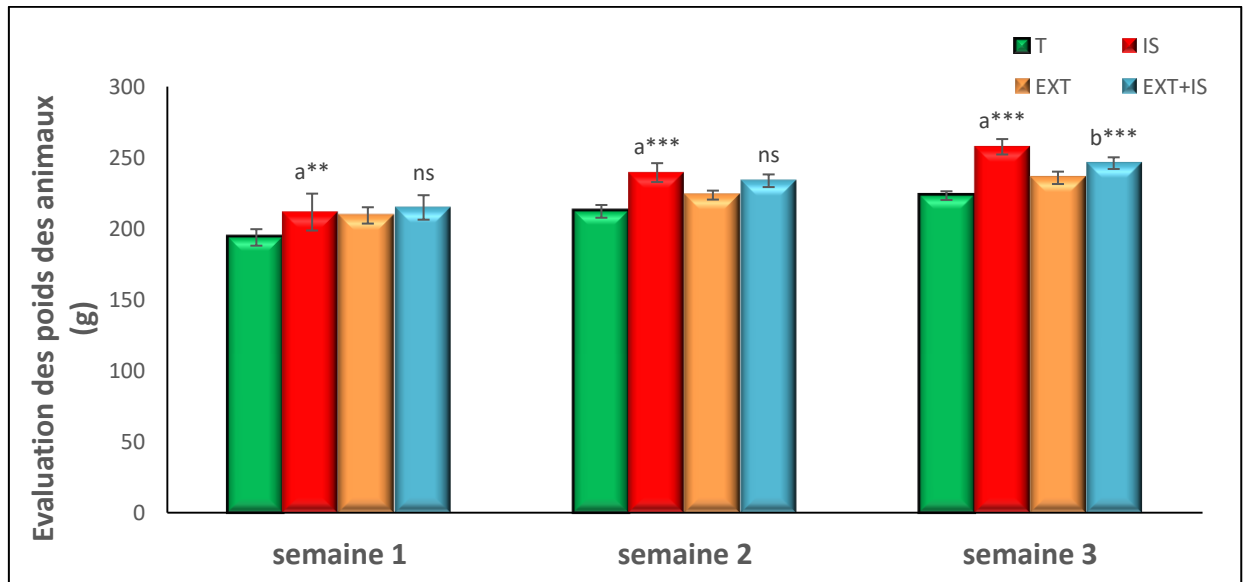


Figure 33 : L'influence de l'administration de l'isoniazide (75 mg/kg) et l'extrait *n*-butanol (100mg/kg) de la plante sur les variations du poids des rats *Albinos Wistar* pendant 21 jours. Chaque valeur représente la moyenne \pm SD ** : $p < 0.01$, et*** : $p < 0.001$, ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe INH.

Les résultats de notre étude ont montré une augmentation non significative du poids des rats traités à l'isoniazide durant la première semaine.

À partir de la deuxième et de la troisième semaine, l'administration d'isoniazide a provoqué une augmentation significative du poids des rats traités à l'isoniazide par rapport au groupe témoin, où le poids des rats a augmenté naturellement et régulièrement depuis le début de l'expérience jusqu'au 21^{ème} jour. Ces résultats ne coïncident pas avec l'étude de (Palanisamy & Manian, 2012).

D'autre part, l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante a maintenu une augmentation normale et régulière du poids des rats.

II.1.2 L'influence de l'administration l'extrait de la plante et l'INH sur les variations de la consommation de nourriture et de l'eau

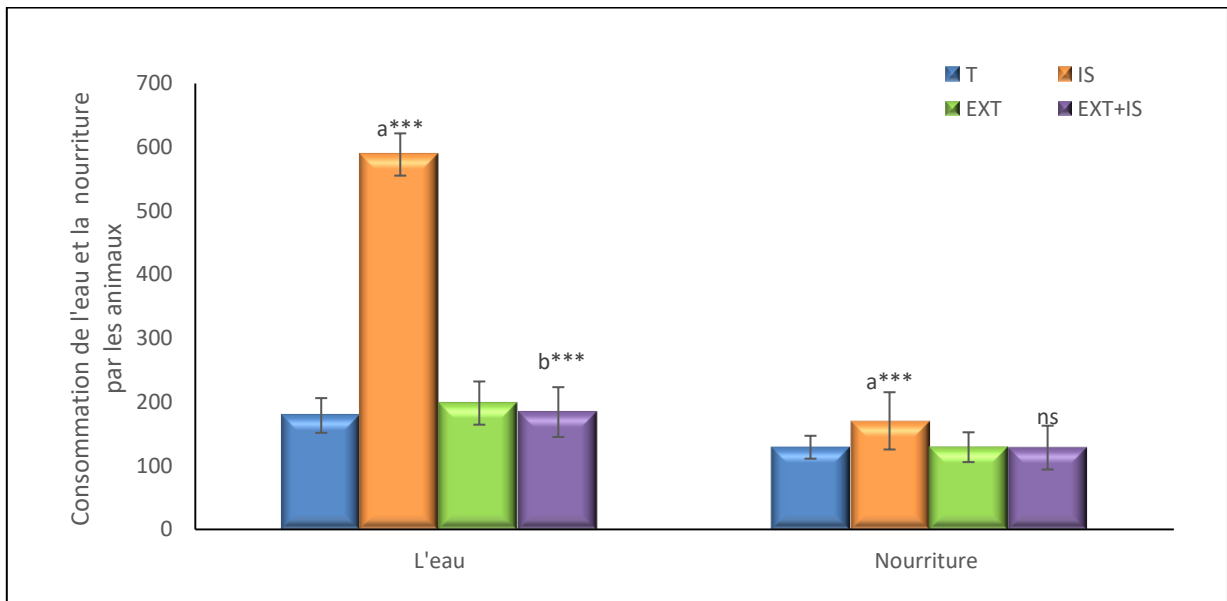


Figure 34 : L'influence de l'administration de l'isoniazide (75 mg/kg) et l'extrait *n*-butanol (100mg/kg) de la plante sur les variations de la consommation d'eau et nourritures des rats *Albinos Wistar* pendant 21 jours. Chaque valeur représente la moyenne \pm SD, *** : $p < 0.001$, ns : non significative a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe INH

Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que l'administration d'isoniazide entraînait une légère augmentation de la quantité de la nourriture consommée et une augmentation très hautement significative de la consommation d'eau pendant 21 jours par rapport au groupe témoin. Tandis que, la co-administration de l'extrait *n*-butanol entraînait le rétablissement d'une consommation normale d'eau et de la nourriture par rapport à au groupe toxique. Nous avons remarqué que les changements de poids des rats pendant les 21 jours sont proportionnels à l'augmentation de la consommation de nourriture et d'eau pendant l'expérience.

Dans des études antérieures, il a été constaté que l'utilisation d'isoniazide chez les patients tuberculeux s'est accompagnée d'une augmentation marquée de l'appétit et d'une augmentation du poids corporel, ce qui est inhabituel par rapport à d'autres formes de traitements de la tuberculose. Ces rapports ont conduit à la spéculation que de tels résultats peuvent, en partie, être le résultat d'un effet anabolisant du médicament indépendant de son effet dans la lutte contre l'infection tuberculeuse (Faloon, 1953).

II.1.3 L'influence de l'administration l'extrait de la plante et l'INH sur les variations du poids relatif

Le poids relatif des organes est calculé en rapport avec le poids des organes. Le poids corporel du rat est pesé avant la dissection, le poids des organes est pesé après la dissection du rat. (Wang *et al.*, 2013).

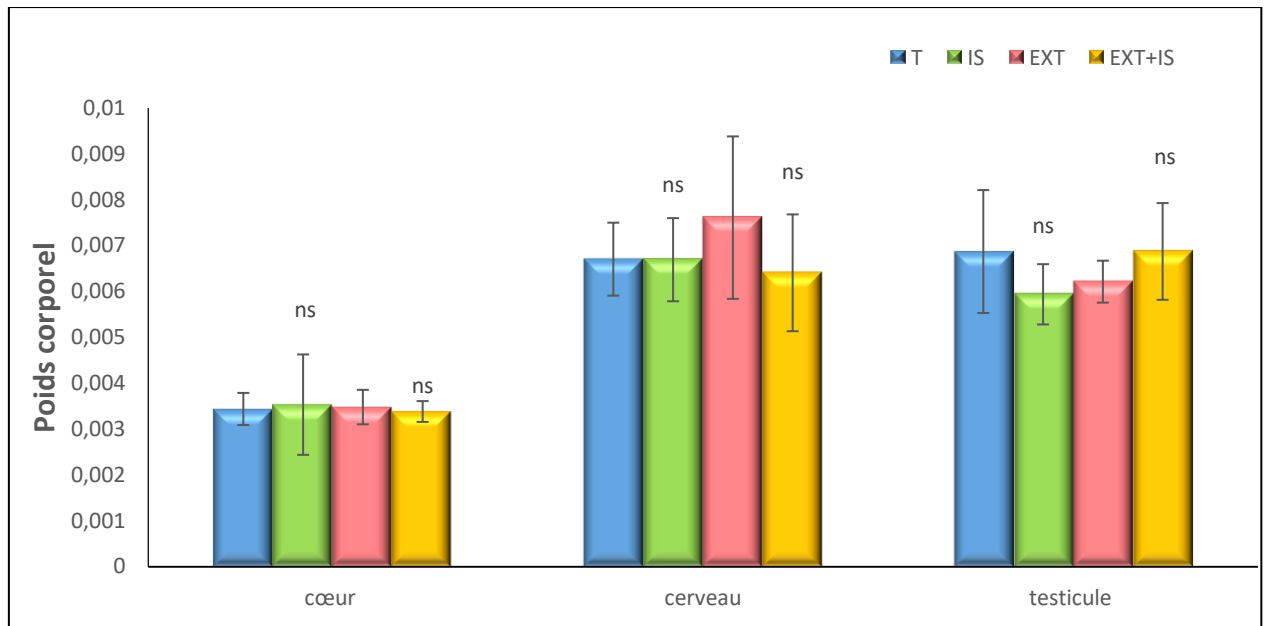


Figure 35 : L'influence de l'administration de l'isoniazide (75 mg/kg) et l'extrait *n*-butanol (100mg/kg) de la plante sur la variation du poids relatif des organes des rats *Albinos Wistar* pendant 21 jours. Chaque valeur représente la moyenne \pm SD. ns : non significative, a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe INH

Les poids relatifs des organes étudiés (cœur, cerveau et testicules) chez les rats traités à l'isoniazide restent stables et sans différences significatives par rapport à leurs témoins. Cela peut indiquer que l'INH n'est pas impliqué dans l'hypertrophie ou l'atrophie des organes.

II.2 L'observation microscopique des frottis

L'examen de la moelle osseuse est indispensable pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi de nombreuses pathologies hématologiques. Un prélèvement de la moelle osseuse peut être facilement obtenu par aspiration du suc médullaire ou biopsie d'une carotte osseuse. Le myélogramme permet de faire une analyse cytologique de la moelle osseuse après aspiration du suc médullaire (Baccini & Sébahoun, 2017).

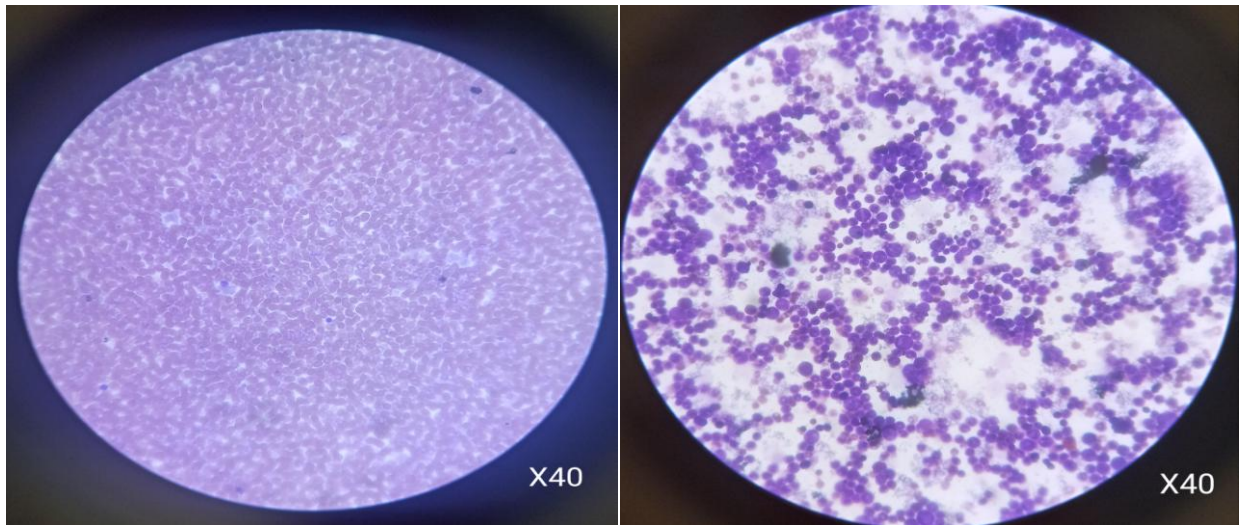


Figure 36 : Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin chez des rats *Albinos Wistar* sains (témoins) (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40)

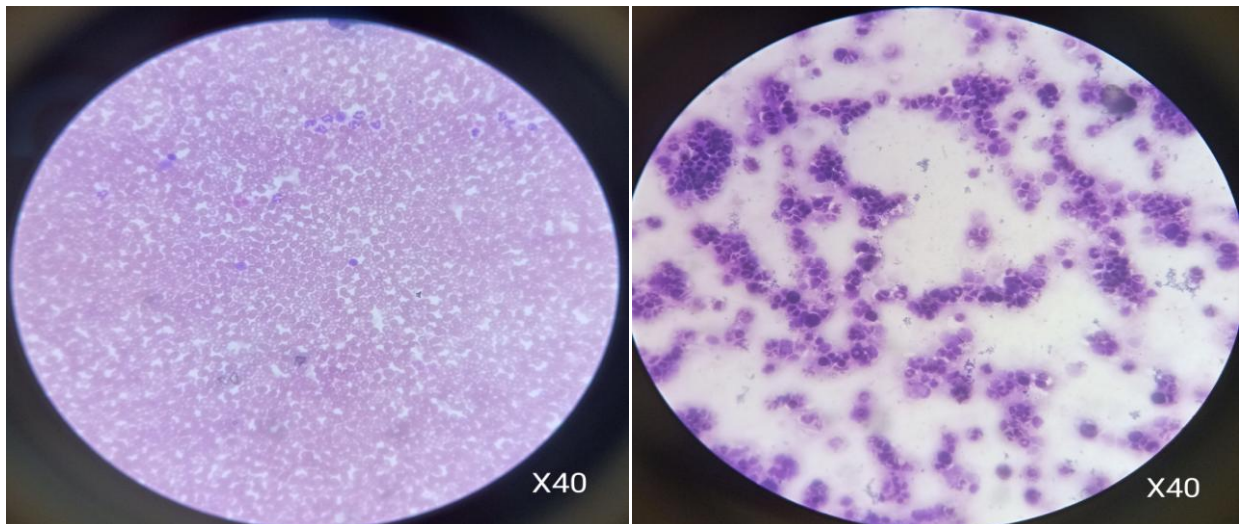


Figure 37 : Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin chez des rats *Albinos Wistar* traités par une dose de (75mg/kg) de l'isoniazide pendant 21 jour (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40)

Dans cette étude, l'observation microscopique des frottis de moelle osseuse a montré une pancytopenie avec une moelle osseuse hypocellulaire chez les rats traités par l'isoniazide par rapport au groupe témoin. Dans ce dernier l'observation a montré des cellules de la moelle osseuse normales saines. D'autre part, la comparaison du frottis sanguin des rats traités à l'isoniazide et les rats témoins a montré une légère différence du nombre de globules rouges, nous avons remarqué une diminution des érythrocytes dans le frottis sanguin des rats traités à l'isoniazide par rapport à celui des rats témoins.

La diminution du nombre de cellules de la moelle osseuse chez les rats traités à l'isoniazide peut être due à une anémie avec une réduction ou absence de précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse. Des études ont expliqué cette diminution par la survenue d'une aplasie pure des globules rouges (PRCA) associée au traitement à l'isoniazide, Le mécanisme exact est inconnu. L'interférence toxique des médicaments dans le métabolisme, les anticorps contre les précurseurs des globules rouges et l'effet inhibiteur sur la synthèse de l'ADN sont quelques-uns des mécanismes possibles (Holla *et al* 2018).

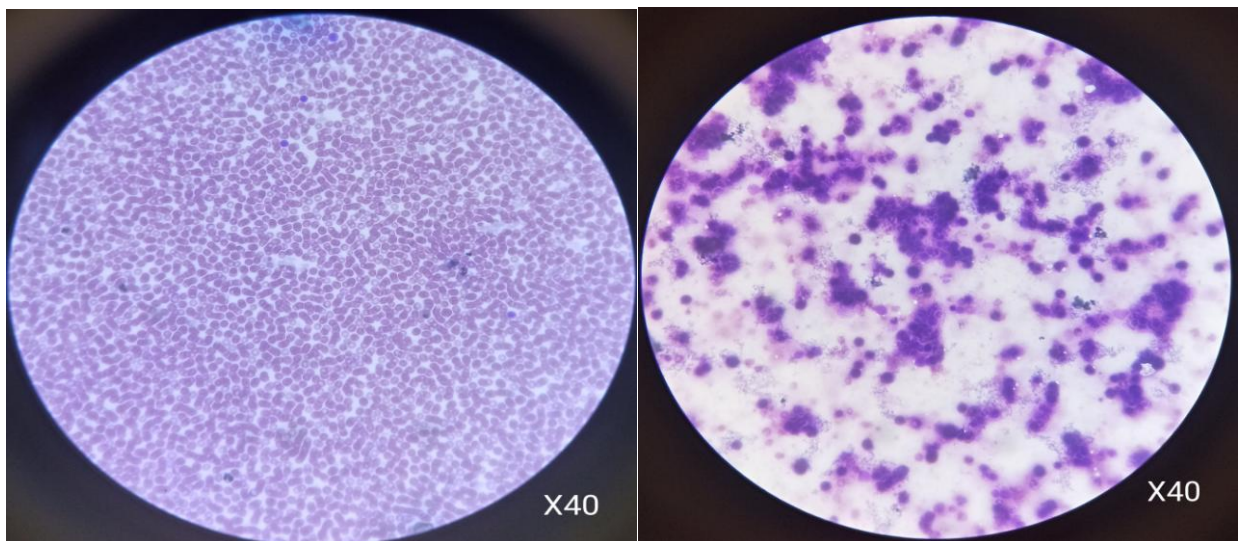


Figure 38 : Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin après la co-administration d'une dose de (75mg/kg) de l'isoniazide et une dose de (100mg/kg) de l'extrait *n*-butanol de la plante a des rats *Albinos Wistar* pendant 21 jour (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40).

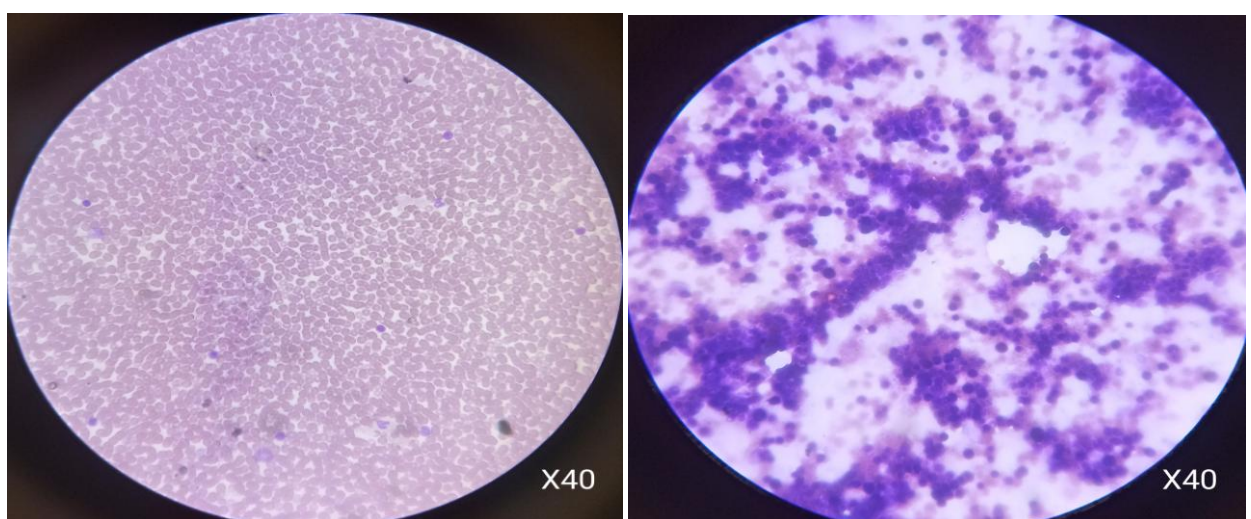


Figure 39 : Frottis de la moelle osseuse et frottis sanguin après l'administration d'une dose de (100mg/kg) de l'extrait *n*-butanol a des rats *Albinos Wistar* pendant 21 jours (Coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG), x40).

Dans notre étude, les frottis sanguins et de la moelle osseuse du groupe des rats ayant une Co-administration à l'isoniazide et l'extrait *n*-butanol de la plante, ont montré des résultats similaires à ceux qui ont reçu un traitement à l'isoniazide uniquement. Cela est dû à l'absence de la protection exercée par l'extrait contre la toxicité hématologique causée par l'INH.

II.3 L'influence de l'administration de l'extrait de la plante et l'isoniazide sur les paramètres du stress oxydatif

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre persistant entre la production de ROS/radicaux libres et la capacité du système antioxydant intracellulaire à les désactiver. L'accumulation de ROS dans le cadre du stress oxydatif entraîne des réactions de peroxydation des lipides qui augmentent finalement la production endogène d'aldéhydes réactifs et de leurs dérivés, tels que le malondialdéhyde (MDA), donnant lieu à des produits finaux de lipoxydation et de glycation avancés qui influencent les voies de signalisation. Une signalisation dérégulée déclenche des lésions cellulaires et finalement la mort de la cellule (**Boutros & Ray, 2023**).

De nombreuses études ont montré que le traitement à l'isoniazide peut causer des dommages oxydatifs dans de nombreux tissus et organes vitaux, notamment le foie, le cerveau, les testicules et le cœur (**Perriot *et al.*, 2011**).

II.3.1 Variation du taux d'MDA au niveau du tissu cérébral, testiculaire et cardiaque

Le malondialdéhyde (MDA) est un sous-produit clé de la réaction oxydative qui a été identifié comme un marqueur efficace du stress oxydatif (**Bencivenga *et al.*, 2023**). En tant que dialdéhyde hautement réactif produit lors de la dégradation des acides gras polyinsaturés (AGPI) peroxydés, le MDA interagit facilement avec les groupes fonctionnels des protéines, des lipoprotéines, de l'ADN et de l'ARN. La toxicité du MDA provient de sa capacité à former des adduits de Michael avec des groupes thiols, à faciliter la réticulation des protéines et à provoquer une mutagenèse (**Landau *et al.*, 2013**).

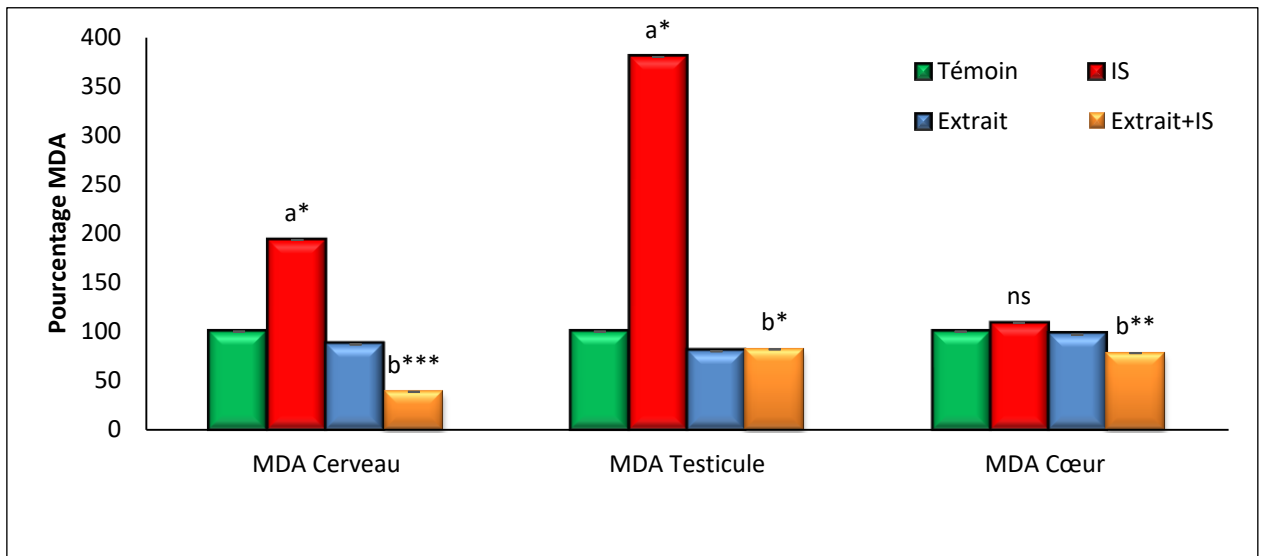


Figure 40 : L'effet protecteur de l'extrait *n*-butanol de la plante (100 mg/kg) sur le taux d'MDA dans le cerveau, les testicules et le cœur chez des rats traités par INH (75 mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n= 3) * : $p < 0.05$, ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe INH.

Dans notre étude, où le pourcentage d'MDA a été mesuré sur la fraction cytosolique du tissu cérébral, cardiaque et testiculaire, nous avons remarqué la présence d'une cytotoxicité associée à une peroxydation lipidique dans ces trois organes chez les rats traités à l'isoniazide.

Les résultats illustrés dans la figure 40 ont montré une augmentation significative du pourcentage de l'MDA dans les tissus cérébraux et testiculaires et une légère augmentation dans le tissu cardiaque chez les rats traités à l'isoniazide par rapport au groupe témoin, cela indique que les peroxydations lipidiques liées à l'isoniazide sont plus élevées dans les testicules, suivies du cerveau et plus faibles dans le cœur.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par (Adebayo *et al.*, 2012 ; Cevik *et al.*, 2012) qui ont montré l'augmentation du taux de l'MDA dans les tissus cérébraux associés au traitement d'isoniazide. D'autre part des études réalisées par (Kehinde *et al.*, 2016 ; Bharti *et al.*, 2018) ont confirmé que l'administration de l'INH peut augmenter les niveaux d'MDA dans les tissus testiculaires.

Les résultats obtenus dans notre étude, indiquent que la co-administration de l'extrait *n*-butanol de la plante a permis une diminution notable du taux d'MDA dans la fraction cytosolique de chacun de ces organes (cœur, testicules et cerveau).

Ce qui explique la réduction des dommages oxydatifs causés par l'isoniazide dans les tissus précédents. Des études antérieures ont démontré que la stimulation de CYP2E1 par l'isoniazide pourrait être l'un des mécanismes de cytotoxicité résultant du stress oxydatif. L'activité normale du CYP2E1 peut produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui contribuent aux dommages cellulaires conduisant à la cytotoxicité dans de multiples types de tissus. L'induction du CYP2E1 cérébral par l'INH pourrait représenter un risque de dommages neuronaux (**Valencia-Olvera et al., 2014**).

Shayakhmetova et son équipe ont également découvert que la toxicité de l'isoniazide dans les testicules pouvait être due à la stimulation de CYP2E1, l'INH induit l'expression de l'ARNm du CYP2E1 et l'activité enzymatique dans les testicules. Cela pourrait expliquer le stress oxydatif et la cytotoxicité plus élevés dans les cellules cérébrales et les testicules par rapport aux cellules cardiaques dans notre résultats obtenus dans cette étude actuelle (**Shayakhmetova et al., 2015**).

La surproduction de ROS conduit à la peroxydation des lipides, qui se produit dans des conditions où les espèces réactives de l'oxygène (ROS) réagissent facilement avec les lipides vulnérables et les AGPI. La membrane cellulaire étant particulièrement riche en AGPI. Elle est souvent le site où se produisent de nombreuses réactions en chaîne de peroxydation des lipides, Ce qui provoque des dommages au niveau cellulaire et une augmentation du pourcentage de MDA dans les tissus (**Mao et al ., 2022**).

De nombreuses études ont démontré que l'administration d'un extrait de plante de la famille des Fabaceae a permis de réduire significativement le stress oxydatif induit par des médicaments dont l'isoniazide. Les Fabaceae ont la réputation d'être une famille de plantes ayant une activité antioxydante relativement élevée et une teneur relativement élevée en composés phénoliques totaux, en flavonoïdes totaux et en sélénium (**Mans et al., 2022**).

Speisky et son équipe pensent que le mécanisme de l'action antioxydante des flavonoïdes est dû à leur capacité à interagir avec les ROS en les piégeant ou en les réduisant. Ceci explique la diminution du niveau d'MDA et de peroxydation lipidique dans les tissus des rats qui ont reçu l'extrait de plante et l'isoniazide (**Speisky et al., 2022**).

II.3.2 L'évaluation du taux du GSH et de l'activité du GPx au niveau du tissu cérébral, testiculaire et cardiaque

La réactivité rapide des radicaux libres et leur capacité à infliger de graves dommages aux cellules ont fait évoluer les systèmes d'oxydoréduction cellulaires avec de multiples voies de mécanismes de compensation et de contrepoids. L'une des principales voies d'oxydoréduction cellulaire est le glutathion (GSH) et le système enzymatique GSH/glutathion peroxydase (GPx). En plus d'éliminer le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxynitrite ($ONOO^-$), le (GSH) et la (GPx) agissent comme un tampon pour protéger les protéines cruciales contre les modifications pathologiques (Chen *et al.*, 2015).

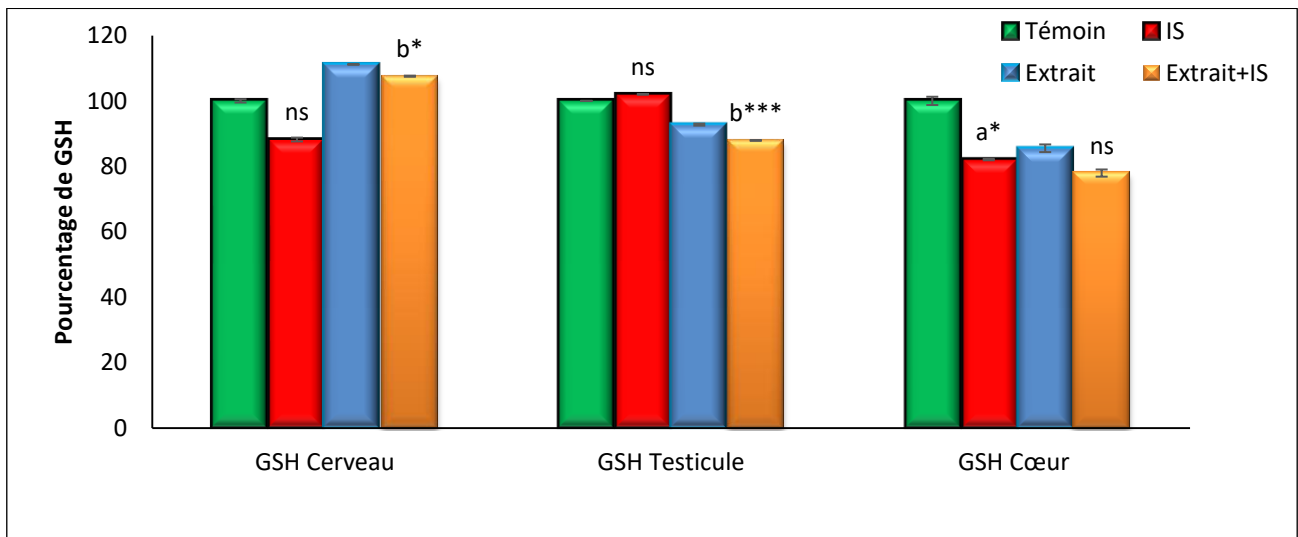


Figure 41 : L'effet protecteur de l'extrait n-butanol de la plante (100 mg/kg) sur le taux de GSH dans le cerveau, les testicules et le cœur chez des rats traités par INH (75 mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n= 3) * : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$ et ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe INH

On a remarqué dans cette étude que l'administration de l'isoniazide pendant 21 jours chez des rats males *Albinos Wistar*, a provoqué une réduction du taux du GSH cellulaire dans les tissus cérébraux et cardiaques, tandis que l'INH n'affectait pas le pourcentage du GSH testiculaire.

La plupart des résultats issus de notre étude sont similaires avec les résultats des études précédentes notant le travail de Faramarzi et son équipe, qui ont découvert que l'administration de INH peut être associée à une neurotoxicité due à une diminution du GSH dans le tissu cérébral (Faramarzi *et al.*, 2022).

Aussi bien les travaux de Sharma et son équipe, ont démontré que la diminution du taux de GSH dans le tissu testiculaire est liée au stress oxydatif et à une toxicité testiculaire résultant de l'administration d'isoniazide. Ces résultats sont opposés de ce que nous avons obtenu (Sharma *et al.*, 2019).

D'autre part, nos résultats ont montré une diminution de l'activité enzymatique du GPx dans chacun de ces trois organes chez les rats traités à l'isoniazide par rapport aux rats témoins. Nos données sont conformes avec celles publiées par (Çelik *et al.* , 2020 ; Akhigbe *et al.*, 2021).

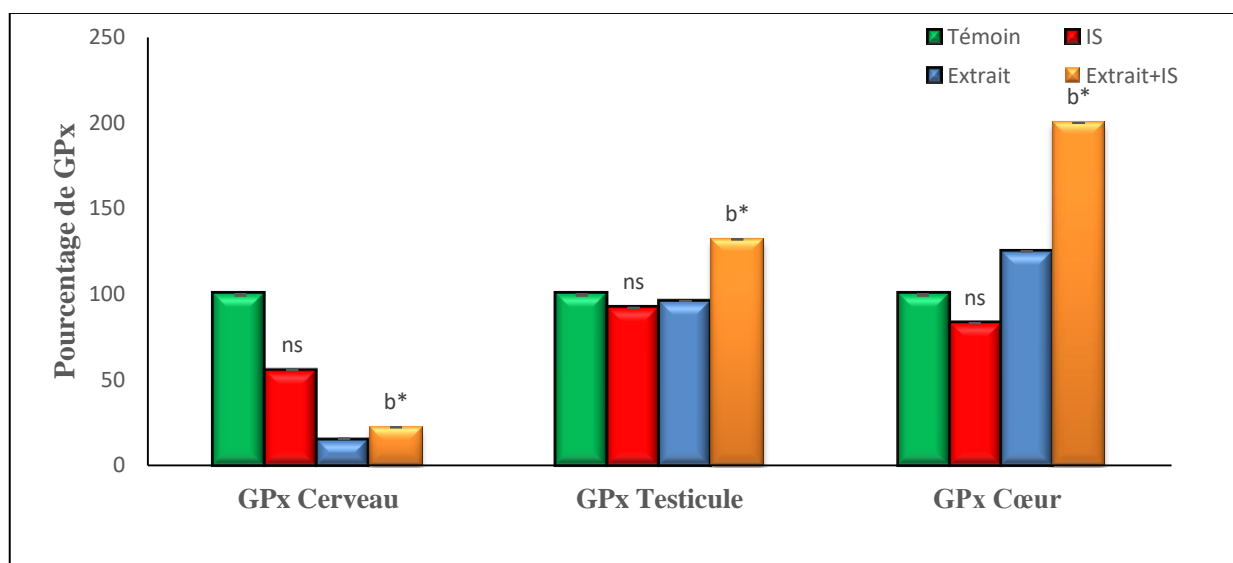


Figure 42 : L'effet protecteur de l'extrait *n*-butanol de la plante (100 mg/kg) sur l'activité de l'enzyme GPX dans le cerveau, les testicules et le cœur chez des rats traités par INH (75mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne \pm SD ($n=3$) *: $p < 0.05$ et ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe INH.

Des études antérieures ont montré que le stress oxydatif médié par les ROS joue un rôle important dans la toxicité induite par l'INH (Adebayo *et al.*, 2012). Il a également été rapporté qu'il provoque une déplétion directe en GSH dans le tissu cérébral des rats (Ruan *et al.*, 2018), et provoque une diminution des niveaux du GSH et de l'activité du GPx.

Dans les tissus testiculaires, l'administration d'INH provoque un stress oxydatif et une augmentation des ROS, soit en raison des métabolites toxiques de l'isoniazide, soit en raison de la stimulation du CYT2E1, qui provoque une production massive de radicaux libres, dont H_2O_2 (Shayakhmetova *et al.*, 2015). La surproduction de radicaux libres entraîne une déficience des

systèmes enzymatiques antioxydants, dont la GPx, et une déplétion du GSH cellulaire (Panday *et al.*, 2020).

D'après (Shayakhmetova *et al.*, 2012), le GSH cellulaire joue un rôle clé dans les processus biologiques, son rôle le plus important étant la protection des cellules contre l'oxydation, y compris le contrôle de la fertilité masculine. Des taux élevés de GSH ont été observés dans les testicules de rat et de souris. Une multiplication par 3 du taux du GSH dans les testicules de rat a été observée au début de la spermatogenèse. Cela pourrait expliquer que le taux du GSH testiculaire n'était pas affecté par la toxicité induite par l'INH dans notre expérience.

Une étude de Ni et son équipe ont montré que l'administration d'isoniazide chez le *zebrafish* affecte négativement les niveaux normaux des systèmes antioxydants dans les cardiocytes en raison du stress oxydatif produit par l'INH (Ni *et al.*, 2020).

Par contre, les résultats illustrés dans la Figure 42 ont montré que l'administration de l'extrait *n*-butanol de la plante a permis de découvrir son effet protecteur vis-à-vis la toxicité induite par l'IN. Car cet extrait affectait positivement les niveaux de GSH dans le cerveau et augmentait l'activité enzymatique du GPx dans les tissus testiculaires et cardiaques. Cela peut être due aux effets bénéfiques des herbes médicinales de la famille des Fabaceae, qui contiennent des composants bioactifs importants. Ces derniers ont des effets protecteurs et antioxydants contre les xénobiotiques dans plusieurs organes tels que le cerveau, le cœur, le foie... (Heidari *et al.*, 2021).

Dans une autre étude menée par Kondeva-Burdina et son équipe, les extraits de plantes de la famille des Fabacées riches en flavonoïdes, ont un effet protecteur vis-à-vis le stress oxydatif. Il a été démontré qu'ils maintiennent les niveaux normaux de GSH dans les cellules et renforcent l'activité des enzymes antioxydants (Kondeva-Burdina *et al.*, 2018).



Conclusion

Et



Perspectives

Conclusion Générale et Perspectives

En Algérie, la médecine traditionnelle est depuis longtemps respectée et utilisée comme source de remède, grâce à la richesse et à la diversité de sa flore, qui constitue un véritable réservoir phytogénétique (Elyebdri *et al.*, 2017).

Les plantes médicinales sont utilisées dans le traitement de nombreuses maladies chroniques ou incurables telles que le diabète ou le cancer. Elles peuvent également avoir des propriétés antibactériennes, elles sont donc utilisées pour traiter diverses maladies infectieuses, dont la tuberculose, ou elles peuvent même être utilisées pour en atténuer les effets toxiques des médicaments antituberculeux en raison de la longue durée du traitement.

Dans notre étude ethnobotanique, qui comprenait une analyse des facteurs de risque potentiels pour chacune de ces trois maladies, et l'utilisation des plantes médicinales par les patients, on a montré qu'il peut être associé à des facteurs sociodémographiques tels que l'âge, le sexe, le niveau d'instruction.

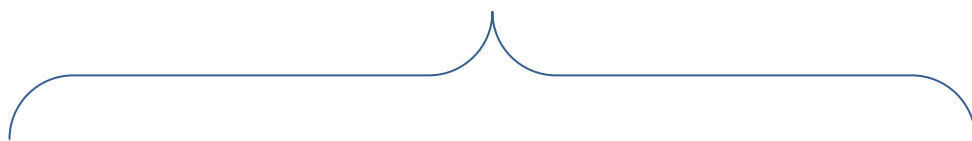
Considérant que l'isoniazide est l'un des médicaments les plus importants utilisés dans le traitement de la tuberculose, mais qu'il provoque une toxicité et un stress oxydatif dans de nombreux tissus et organes vitaux, et c'est ce que nous avons atteint dans les résultats de notre étude *in vivo*, par observation microscopique des frottis de la moelle osseuse et les frottis sanguins, ainsi que par les analyses qui indiquent l'augmentation du taux de MDA et la diminution de GSH et de l'activité de la GPx dans les tissus cérébraux, cardiaques et testiculaires.

D'un autre côté, l'extrait *n*-butanol de la plante qui appartient à la famille des Fabaceae, a montré des résultats positifs et préventifs en ajustant le pourcentage de MDA, GSH et GPX dans la plupart des tissus étudiés, mais il n'a pas donné des résultats attendus par rapport à la toxicité causée par l'isoniazide dans la moelle osseuse.

Cette contribution a permis d'ouvrir plusieurs perspectives dont les plus importantes se résument dans ce qui suit :

- Améliorer et de valoriser notre champ de recherche envers l'inventaire le plus possible des plantes médicinales qui possèdent des effets thérapeutiques antidiabétiques, anticancéreux et antituberculeux.

- Confirmer nos résultats par la réalisation des coupes histologiques pour observer l'ultrastructure des tissus étudiés, et également mener plus d'expériences sur les cellules de la moelle osseuse pour identifier les mécanismes potentiels de la toxicité causés par l'INH dans ce tissu, afin de trouver des solutions préventives en utilisant les principes actifs de cette plante.
- Evaluer l'activité antioxydante *in vitro* par différentes méthodes telles que DPPH, ABTS et pouvoir réducteur.
- Approfondir les recherches pour mieux comprendre les molécules responsables de l'effet pharmacologique et les mécanismes et leur mode d'action sur les différents systèmes biologiques.
- Une étude phytochimique visant l'identification et la purification des principes actifs de cette plante.



Références

Bibliographiques



-A-

Abbadi, B. L., Rodrigues-Junior, V. D. S., Dadda, A. D. S., Pissinate, K., Villela, A. D., Campos, M. M., ... & Basso, L. A. (2018). Is IQG-607 a potential metallodrug or metallopro-drug with a defined molecular target in *Mycobacterium tuberculosis*?. *Frontiers in Microbiology*, 9, 880.

Abou Seif, H. S. (2016). Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal plants. *Beni-suef University journal of basic and applied sciences*, 5(2), 134-146.

Addy, S. N., Cichy, K. A., Adu-Dapaah, H., Asante, I. K., Emmanuel, A., & Offei, S. K. (2020). Genetic studies on the inheritance of storage-induced cooking time in cowpeas [*Vigna unguiculata* (L.) Walp]. *Frontiers in Plant Science*, 11, 444.

Adebayo, J. A., Oyagbemi, A. A., Akintunde, J. K., Akinyinka, E. O., & Arojojoye, O. (2012). Microsomal lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities in brain of male rats during long-term exposure to isoniazid. *Journal of Drug Metabolism and Toxicology*, 3(4), 127-30.

Ahadpour, M., Eskandari, M. R., Mashayekhi, V., Haj Mohammad Ebrahim Tehrani, K., Jafarian, I., Naserzadeh, P., & Hosseini, M. J. (2016). Mitochondrial oxidative stress and dysfunction induced by isoniazid: study on isolated rat liver and brain mitochondria. *Drug and chemical toxicology*, 39(2), 224-232.

Ait Ouahioune, L. (2022). *Valorisation des co-produits de caroube (ceratonia siliqua L.): application dans un emballage actif pour la conservation du saumon (salmo salar)* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI-OUZOU).

Akhigbe, R. E., Hamed, M. A., & Aremu, A. O. (2021). HAART exacerbates testicular damage and impaired spermatogenesis in anti-Koch-treated rats via dysregulation of lactate transport and glutathione content. *Reproductive Toxicology*, 103, 96-107.

Akhigbe, R. E., Hamed, M. A., & Aremu, A. O. (2021). HAART exacerbates testicular damage and impaired spermatogenesis in anti-Koch-treated rats via dysregulation of lactate transport and glutathione content. *Reproductive Toxicology*, 103, 96-107.

- Alahakoon, C., & Ganegoda, G. S. S. (2019).** Sesbania grandiflora the anti-ulcer effect: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(4), 879-882.
- Alfian, S., Sukandar, H., Arisanti, N., & Abdulah, R. (2016).** Complementary and alternative medicine use decreases adherence to prescribed medication in diabetes patients. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 9(3).
- Ali, A. B., Razali, N. H., Xian, N. S., & Sung, C. Y. (2021).** The use of herbal therapy to improve the quality of life among cancer patients in the southern region of Peninsular Malaysia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(6), 1857.
- Allegra, S., De Francia, S., Turco, F., Bertaggia, I., Chiara, F., Armando, T., ... & Mussa, M. V. (2023).** Phytotherapy and Drugs: Can Their Interactions Increase Side Effects in Cancer Patients?. *Journal of Xenobiotics*, 13(1), 75-89.
- Al-Snafi, A. E., Talab, T. A., & Majid, W. J. (2019).** Medicinal plants with central nervous activity-An overview (Part 1). *IOSR Journal of pharmacy*, 9(3), 52-102.
- Amar, J. B., Dhahri, B., Aouina, H., Azzabi, S., Baccar, M. A., El Gharbi, L., & Bouacha, H. (2015).** Traitement de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*, 71(2-3), 122-129.
- Anwer, T., Alruwaili, M. N., Alshahrani, S., Alqahtani, S. S., Jali, A., Ahmed, R. A., ... & Moni, S. S. (2023).** Hepatoprotective potential of diosmin against hepatotoxic effect of isoniazid and rifampin in wistar rats. *Human & Experimental Toxicology*, 42, 09603271221149199.
- Apalowo, O. E., Musa, S. E., Asaolu, F., Apata, J. T., Oyedeji, T., & Babalola, O. O. (2018).** Protective roles of kolaviron extract from Garcinia kola seeds against isoniazid-induced kidney damage in Wistar rats. *European Journal of Medicinal Plants*, 24, 1-8.
- Archoo, S., Naikoo, S. H., & Tasduq, S. A. (2022).** Role of herbal products as therapeutic agents against ultraviolet radiation-induced skin disorders. In *Herbal Medicines* (pp. 345-360). Academic Press.
- Arfan, N., Julie, A., Mohiuddin, A., Khan, S., & Labu, Z. (2016).** Medicinal properties of the sesbania grandiflora leaves. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 8(06), 271-277.

Asfaw, M. M., & Abebe, F. B. (2021). Traditional medicinal plant species belonging to Fabaceae family in Ethiopia: A systematic review. *International Journal of Plant Biology*, 12(1), 8473.

Asiimwe, J. B., Nagendrappa, P. B., Atukunda, E. C., Kamatenesi, M. M., Nambozi, G., Tolo, C. U., ... & Sarki, A. M. (2021). Prevalence of the use of herbal medicines among patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-18.

Azhar, W., Zaidi, F., & Hannan, A. (2020). Isoniazid induced pure red blood cell aplasia. *Cureus*, 12(2).

Aziz, H. & Hicham, E. B. (2014). Optimization of production of carob pulp syrup from different populations of Moroccan carob (*Ceratonia siliqua* L.). *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 4(3), 855-863.

-3-

Baccini ,V., Sébahoun ,G . (2017). Cytologie et histologie médullaires .*Hématologie*, 12(2),1-10.

Banu Rekha J, Jayakar B. (2011).Anti-cancer activity of ethanolic extract of Leaves of *Butea monosperma* (Lam) Taub. *Journal of Current Pharma Research*;;1: 106 110.

Bencivenga, D., Arcadio, F., Piccirillo, A., Annunziata, M., Della Ragione, F., Cennamo, N., ... & Guida, L. (2023). Plasmonic optical fiber biosensor development for point-of-care detection of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 199, 177-188.

Ben-Nasr, H., Bouzidi, A., & Gharbi, A. (2018). Some biological effects of *Trigonella foenum-graecum* L, in healthy men. *Endocrinol Metab Int J*, 6(6), 440-443.

Besançon, (2012). Progrés en dermato-allergologie. Edition John libbey eurotext, p 111.

Bharti, U., Kumar, N. R., & Kaur, J. (2018). Bee pollen attenuates rifampicin and isoniazid in combination induced oxidative stress in testis of SD rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(3), 1159-1163.

Bhat, Z. S., Rather, M. A., Maqbool, M., & Ahmad, Z. (2018). Drug targets exploited in Mycobacterium tuberculosis: Pitfalls and promises on the horizon. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1733-1747.

Boelsterli, U. A., & Lee, K. K. (2014). Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: Emerging role of mitochondrial stress. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29(4), 678-687.

Bouasla, A., & Bouasla, I. (2017). Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria. *Phytomedicine*, 36, 68-81

Boutros, M., Ray, S. (2023) . Oxidative stress .Reference Module in Biomedical Sciences.

-e-

Çelik, H., Kucukler, S., Çomaklı, S., Caglayan, C., Özdemir, S., Yardım, A., ... & Kandemir, F. M. (2020). Neuroprotective effect of chrysin on isoniazid-induced neurotoxicity via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Neurotoxicology*, 81, 197-208.

Çelik, H., Kucukler, S., Çomaklı, S., Caglayan, C., Özdemir, S., Yardım, A., ... & Kandemir, F. M. (2020). Neuroprotective effect of chrysin on isoniazid-induced neurotoxicity via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Neurotoxicology*, 81, 197-208.

Cevik, M. U., Acar, A., Tanriverdi, H., Varol, S., Arikanoğlu, A., Yucel, Y., ... & Ekinçi, A. (2012). Toxic effects of isoniazid and rifampicin on rat brain tissue: The preventive role of caffeic acid phenethyl ester. *International Journal of Pharmacology*, 8(6), 555-60.

Chebat, A., Skalli, S., Benkirane, R., Soulaymani, R., Khettab, M., & Kahouadji, A. (2015). Évaluation de risques des événements indésirables liés à l'usage des plantes médicinales chez les enfants atteints de maladies hématologiques et cancéreuses. *Phytothérapie*, 13(3), 176-184.

Chen, J., Bhandar, B., & Kavdia, M. (2015). Interaction of ROS and RNS with GSH and GSH/GPX systems. *The FASEB Journal*, 29, 636-7.

Chouana, T. (2017). *Caractérisation structurale et activités biologiques des polysaccharides d'Astragalus gombo bunge* (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne(2020-2017))

Coulibaly, S. (2018). *Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1, 10-phénanthrolinone* (Doctoral dissertation, Normandie).

-D-

D'Amico, A., & Perillo, T. (2022). Isoniazid-induced cerebellitis with atypical involvement of the central tegmental tracts. *Acta Neurologica Belgica*, 122(5), 1345-1346.

Damery, S., Gratus, C., Grieve, R., Warmington, S., Jones, J., Routledge, P., ... & Wilson, S. (2011). The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey. *British journal of cancer*, 104(6), 927-933.

Dartois, V. A., & Rubin, E. J. (2022). Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nature Reviews Microbiology*, 20(11), 685-701.

Del Puppo, L., Janssens, J. P., Kherad, O., Younossian, A. B., & Fresard Morand, I. (2016). Tuberculose osseuse: quand faut-il y penser?. *Revue médicale suisse*, 12(504), 262-5.

Derrar, H., Merad, Y., & Taleb, A. (2022). Le profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire au niveau de la ville de Sidi Bel Abbès. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 14(1), 265.

Diop, E. A., Queiroz, E. F., Kicka, S., Rudaz, S., Diop, T., Soldati, T., & Wolfender, J. L. (2018). Survey on medicinal plants traditionally used in Senegal for the treatment of tuberculosis (TB) and assessment of their antimycobacterial activity. *Journal of ethnopharmacology*, 216, 71-78.

Djebbari, R., Chemam, Y., Boubekri, N., Lakroun, Z., Kebieche, M., Amrani, A., Benayache, F., Benayache, S., & Zama, D. (2017). Chemoprotective potential of *Helianthemum confertum* against the loss of molecular and functional integrity of the liver cell in doxorubicin-treated rats. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(7), 903-910.

Dupont, A., Mahaza, C., & Apaire-Marchais, V. (2020). Actualités sur la tuberculose. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(593), 35-39.

- 8 -

El Bouazzi, O. (2020). Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide. *European Scientific Journal*, 16(3).

Elyebdri, N., Boumediou, A., & Addoun, S. (2017). Ethnobotanical study on the usage of toxic plants in traditional medicine in the city center of Tlemcen, Algeria. *International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 11(11), 642-646.

Erwin, E. R., Addison, A. P., John, S. F., Olaleye, O. A., & Rosell, R. C. (2019). Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis*, 116, S66-S70.

Ezeuko, V. C., & Ataman, J. E. (2020). Antifertility Potential of Isoniazid and Rifampicin in Adult Female Wistar Rats. *Journal of Infertility and Reproductive Biology*, 8(4), 99-105.

- 7 -

Faloon, W. W. (1953). Nitrogen metabolism and food intake in nontuberculous patients receiving isoniazid. *American Review of Tuberculosis*, 68(2), 207-211.

Faramarzi, H., Saffari-Chaleshtori, J., Zolghadri, S., Behesh troo, M., Faramarzi, A., Shafiee, S.M. (2022). Ferric oxide nanoparticles administration suppresses isoniazid induced oxidative stress in the rat brain tissue. *Department of Community Medicine, Faculty of Medicine*, 94(3), 2409-4943.

Fernandes, G. F., Thompson, A. M., Castagnolo, D., Denny, W. A., & Dos Santos, J. L. (2022). Tuberculosis drug discovery: challenges and new horizons. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(11), 7489-7531.

Foughali, A. A., Hocine, Z. I. A. M., Salah, A. G. A. G., Medrouh, B., & Elgroud, R. (2019). Caractérisation des exploitations laitières dans trois communes de Constantine, à l'Est algérien. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 7(3).

Foury, O. (2019). *Phytothérapie, aromathérapie et gemmothérapie dans les périodes clés de la vie d'une femme* (Doctoral dissertation, Thèse]. Clermont auvergne: Université Clermont Auvergne, UFR de pharmacie).

Fuloria, S., Yusri, M. A. A., Sekar, M., Gan, S. H., Rani, N. N. I. M., Lum, P. T., ... & Fuloria, N. K. (2022). Genistein: A potential natural lead molecule for new drug design and development for treating memory impairment. *Molecules*, 27(1), 265.

-9-

Garg ,N ., Mutreja ,R.(2016). Bilateral dentate hyperintensities: Isoniazid-induced toxicity .
<https://www.eurorad.org/case/13907>

Ghourri, M., Zidane, L., & Douira, A. (2013). Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocain (Tan-Tan). *Journal of Animal & Plant Sciences*, 17(1), 2388-2411.

Googel Maps,(2023).Constantine Aléria.<https://www.google.com/maps/@45.2023,6.69877,14z>

Gopalakrishnan, L., Doriya, K., & Kumar, D. S. (2016). Moringa oleifera: A review on nutritive importance and its medicinal application. *Food science and human wellness*, 5(2), 49-56.

-7-

Haidara, M., Diarra, M. L., Doumbia, S., Denou, A., Dembele, D., Diarra, B., & Sanogo, R. (2020). Plantes médicinales de l'Afrique de l'Ouest pour la prise en charge des affections respiratoires pouvant se manifester au cours de la Covid-19. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 14(8), 2941-2950.

Hamza, N., Berke, B., Umar, A., Cheze, C., Gin, H., & Moore, N. (2019). A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *Journal of ethnopharmacology*, 238, 111841.

Haoues, M., Essafi ,M .(2012). LE MACROPHAGE: CHEF D'ORCHESTRE DE L'IMMUNITE ANTI-TUBERCULEUSE. ResearchGate. 89 (1-4)

Hasanuzzaman, M., Araújo, S., & Gill, S. S. (2020). *The Plant Family Fabaceae*. Springer Singapore

Heidari, S., Mehri, S., & Hosseinzadeh, H. (2021). The genus Glycyrrhiza (Fabaceae family) and its active constituents as protective agents against natural or chemical toxicities. *Phytotherapy Research*, 35(12), 6552-6571.

Hmamouchi, I., Rachidi, M., Abourazzak, F. E., Khazzani, H., Bennani, L., Bzami, F., ... & Hajjaj-Hassouni, N. (2012). Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales marocaines en rhumatologie. *Revue marocaine de rhumatologie*, 22, 52-6.

Holla, S. K., Achappa, B., Raguram, P. M., & Yerramsetti, S. (2018). Isoniazid-induced pure red cell aplasia. *Case Reports*, 2018, bcr-2018.

Hong, B. L., D'Cunha, R., Li, P., Al-Shaer, M. H., Alghamdi, W. A., An, G., & Peloquin, C. (2020). A systematic review and meta-analysis of isoniazid pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with tuberculosis. *Clinical Therapeutics*, 42(11), e220-e241.

Hong, H., Baatar, D., & Hwang, S. G. (2021). Anticancer activities of ginsenosides, the main active components of ginseng. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.

Hossen, M. F., Nijhu, R. S., & Khatun, A. (2023). A phytochemical and pharmacological review on Dalbergia sissoo: A potential medicinal plant. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 12(1), 52-57

Hughes, C. E., & Legume Phylogeny Working Group. (2017). A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny. *Taxon*, 66(1), 44-77.

Hussein, O. E., Germoush, M. O., & Mahmoud, A. M. (2016). Ruta graveolens Protects Against Isoniazid/Rifampicin-Induced Nephrotoxicity through Modulation of Oxidative Stress and Inflammation. *Glob J Biotechnol Biomater Sci* 2 (1): 008-013.

-9-

Izzedine, H. (2018). Néphrotoxicité médicamenteuse. *Nephrologie & thérapeutique*, 14(3), 127-134.

-9-

Jdaidi, N., & Hasnaoui, B. (2016). Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales au nord-ouest de la Tunisie: cas de la communauté d'Ouled Sedra. *Journal of Advanced Research in Science and Technology*, 3(1), 281-291.

Jena, L., Waghmare, P., Kashikar, S., Kumar, S., & Harinath, B. C. (2014). Computational approach to understanding the mechanism of action of isoniazid, an anti-TB drug. *International journal of mycobacteriology*, 3(4), 276-282.

Jorite, S. (2015). La phytothérapie, une discipline entre passé et futur: de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. *Sciences pharmaceutiques*.

-10-

Kamble MA, Dhabarde DM, Ingole AR, Sant AP.(2015).Evaluation of in vitro anti-cancer activity of hydroalcoholic flower extract of *Butea monosperma* var.lutea. *Int J Pharmacognosy.*; 2(4):186-89.

Kass, J. S., & Shandera, W. X. (2010). Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS drugs*, 24, 655-667.

Kawakami, T., Nakazawa, H., & Ishida, F. (2022). Somatic mutations in acquired pure red cell aplasia. In *Seminars in Hematology*. WB Saunders

Kehinde, A., Adefisan, A., Adebayo, O., & Adaramoye, O. (2016). Biflavonoid fraction from *Garcinia kola* seed ameliorates hormonal imbalance and testicular oxidative damage by anti-tuberculosis drugs in Wistar rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(4), 393-401.

Kennedy,A ., Schaeffer,T.H .(2017) . Pyridoxine . *Critical Care Toxicology* , 163, 2963 -2966.

Khan, S. R., Manialawy, Y., & Siraki, A. G. (2019). Isoniazid and host immune system interactions: A proposal for a novel comprehensive mode of action. *British Journal of Pharmacology*, 176(24), 4599-4608.

- Khan, S., Mandal, R. K., Elsbali, A. M., Dar, S. A., Jawed, A., Wahid, M., ... & Haque, S. (2019).** Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Bioscience Reports*, 39(1).
- Khani, H. M., Shariati, M., Forouzanfar, M., & Hosseini, S. E. (2020).** Protective effects of Ceratonia siliqua extract on protamine gene expression, testicular function, and testicular histology in doxorubicin-treated adult rats: An experimental study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 18(8), 667.
- Kim, S. J., & Kim, A. K. (2015).** Anti-breast cancer activity of Fine Black ginseng (Panax ginseng Meyer) and ginsenoside Rg5. *Journal of ginseng research*, 39(2), 125-134.
- Klein, D. J., Boukouvala, S., McDonagh, E. M., Shuldiner, S. R., Laurieri, N., Thorn, C. F., ... & Klein, T. E. (2016).** PharmGKB summary: isoniazid pathway, pharmacokinetics (PK). *Pharmacogenetics and genomics*, 26(9), 436.
- Koch, A., & Mizrahi, V. (2018).** Mycobacterium tuberculosis. *Trends in microbiology*, 26(6), 555-556.
- Kondeva-Burdina, M., Shkondrov, A., Simeonova, R., Vitcheva, V., Krasteva, I., & Ionkova, I. (2018).** In vitro/in vivo antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from Astragalus spruneri Boiss.(Fabaceae). *Food and Chemical Toxicology*, 111, 631-640.
- Koo, H., Lee, Y. S., Giang, V. N. L., Koo, H. J., Park, H. S., Mohanan, P., ... & Yang, T. J. (2023).** Comparative transcriptome and metabolome analyses of four Panax species explore the dynamics of metabolite biosynthesis. *Journal of Ginseng Research*, 47(1), 44-53.
- Kouider, H., Mohammed, B., Mohammed, M., Abdelkader, O., & Abdelkarim, R. (2019).** Importance des plantes médicinales pour la population rurale du parc national de Djebel Aissa (Sud ouest algérien). *Lejeunia, Revue de Botanique*, 119, 0457-4184.
- Krishna, G., & Hayashi, M. (2000).** In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1-2), 155-166.

Ksira, I., Sfar, H., Hamdi, S., Amor, N. B., Fendi, O., Zarrouk, M., & Mami, F. B. (2014). Utilisation des plantes hypoglycémiantes dans le traitement du diabète. In *Annales d'Endocrinologie*, 75(5-6), 385-386.

Kumari, S. (2017). EVALUATION OF PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND ANTIOXIDANT AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF PITHECELLOBIUM DULCE LEAVES'EXTRACT. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 370-375.

Ky Anh, P., Viet Thong, D., & Vinh, N. T. (2022). Improved inertial extragradient methods for solving pseudo-monotone variational inequalities. *Optimization*, 71(3), 505-528.

-L-

Lahneche A.M., Boucheham R., Boubekri N., Bensaci S., Bicha S., Bentammen A., Benayache F., Benayache S., Zama D. (2017). Sodium Valproate-Induced Hepatic Dysfunction in Albino Rats and Protective Role of n-Butanol Extract of *Centaurea sphaerocephala* L. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(10); 1335-1343.

Landau, G., Kodali, V. K., Malhotra, J. D., & Kaufman, R. J. (2013). Detection of oxidative damage in response to protein misfolding in the endoplasmic reticulum. In *Methods in Enzymology* (Vol. 526, pp. 231-250). Academic Press.

Laraba, M., Tachour, S. H., Belbache, H., Boubekri, N., Djebbari, R., Benayache, F., ... & Zama, D. (2022). Hepatoprotective potential of the n-butanol extract of *Moricandia arvensis* from Algeria against doxorubicin induced toxicity in Wistar albino rats. *Advances in Traditional Medicine*, 22(4), 853-864.

Latreche A., Chebbah K., Boubekri N., Bendjedou R., Zama D., Mekkiou R., Benayache F., Benayache S. (2016). In Vitro Antioxidant Activity and Hepatoprotective Effect of *Genista ulicina* Spach Extract in Chlorpyrifos-Induced Toxicity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 38(1). Article No. 17: 102-106.

Lee, L. N., Huang, C. T., Hsu, C. L., Chang, H. C., Jan, I. S., Liu, J. L., ... & Wang, J. Y. (2019). Mitochondrial DNA variants in patients with liver injury due to anti-tuberculosis drugs. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1207.

- Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., & Bertoli, S. (2016).** Moringa oleifera seeds and oil: Characteristics and uses for human health. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2141.
- Létard, J. C., Canard, J. M., Costil, V., Dalbiès, P., Grunberg, B., Lapuelle, J., & Commissions nutrition et thérapies complémentaires du CREGG. (2015).** Phytothérapie–Principes généraux. *Hegel*, 5(1), 29-35.
- Liu, D., Chen, L., Zhao, J., & Cui, K. (2018).** Cardioprotection activity and mechanism of Astragalus polysaccharide in vivo and in vitro. *International journal of biological macromolecules*, 111, 947-952.
- Locht, C. (2016).** La tuberculose, une histoire toujours d’actualité. *médecine/sciences*, 32(6-7), 535-536.
- Loulergue, P., Mir, O., & Dhote, R. (2007).** Pure red blood cell aplasia and isoniazid use.
- M-**
- Mangwani, N., Singh, P. K., & Kumar, V. (2020).** Medicinal plants: adjunct treatment to tuberculosis chemotherapy to prevent hepatic damage. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 11(4), 522-528.
- Mans, D. R., Pinas, N. M., Djotaroeno, M., Friperon, P., Pawirodihardjo, J., & Lichtveld, M. Y. (2022).** Insight into the antioxidant activities of ten Fabaceae plant species that are medicinally used by the Aucan Tribal Peoples from the Republic of Suriname (South America). *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 20(3), 082-096.
- Mao, C., Lei, G., Horbath, A., & Gan, B. (2022).** Assessment of lipid peroxidation in irradiated cells. *Methods in Cell Biology*, 172, 37-50.
- Maroyi, A. (2023).** Medicinal Uses of the Fabaceae Family in Zimbabwe: A Review. *Plants*, 12(6), 1255.

Maroyi, A. (2023). Medicinal Uses of the Fabaceae Family in Zimbabwe: A Review. *Plants*, 12(6), 1255.

Miggiano, R., Rizzi, M., & Ferraris, D. M. (2020). Mycobacterium tuberculosis pathogenesis, infection prevention and treatment. *Pathogens*, 9(5), 385.

Mjid, M., Cherif, J., Salah, N. B., Toujani, S., Ouahchi, Y., Zakhama, H., ... & Beji, M. (2015). Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*, 71(2-3), 67-72.

Mohi-Ud-Din, R., Mir, R. H., Sawhney, G., Dar, M. A., & Bhat, Z. A. (2019). Possible pathways of hepatotoxicity caused by chemical agents. *Current drug metabolism*, 20(11), 867-879.

Morel, J. M. (2020). *La phyto-aromathérapie*. Que sais-je, Chapitre premier. De quoi parle-t-on ?, 8-35

Mthiyane, T., Millard, J., Adamson, J., Balakrishna, Y., Connolly, C., Owen, A., ... & Pym, A. S. (2020). N-acetyltransferase 2 genotypes among zulu-speaking south africans and isoniazid and N-acetyl-isoniazid pharmacokinetics during antituberculosis treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(4), e02376-19.

Mukherjee, A., Lodha, R., & Kabra, S. K. (2019). Pharmacokinetics of first-line anti-tubercular drugs. *The Indian Journal of Pediatrics*, 86, 468-478.

Mule, V. S., Naikwade, N. S., Magdum, C., & Jagtap, V. A. (2016). Antidiabetic activity of extracts of Pithecellobium dulce Benth leaves in alloxan induced diabetic rats. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 8, 275-280.

-n-

Nafessa SKA, IME, Amna EH. (2017). Phytochemical screening and hypolipidemic activity of extracts from seeds and leaves of Vigna unguiculata growing in Sudan. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*,; 6(3):488-491, 18.

Nardell, E., A. (2022). Tuberculose extrapulmonaire (TB) - Maladies infectieuses - . Édition professionnelle du Manuel MSD.

- Naresh, S., Ong, M. K., Thiagarajah, K., Muttiah, N. B. S. J., Kunasundari, B., & Lye, H. S. (2019).** Engineered soybean-based beverages and their impact on human health. In *Non-Alcoholic Beverages* (pp. 329-361). Woodhead Publishing.
- Navarette, S., & Saussays, C. (2011).** Les interactions entre plantes et médicaments. *Université de Grenoble*.
- Ni, J., Wang, H., Wei, X., Shen, K., Sha, Y., Dong, Y., ... & Liu, Y. (2020).** Isoniazid causes heart looping disorder in zebrafish embryos by the induction of oxidative stress. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21, 1-9.
- Ni, J., Wang, H., Wei, X., Shen, K., Sha, Y., Dong, Y., ... & Liu, Y. (2020).** Isoniazid causes heart looping disorder in zebrafish embryos by the induction of oxidative stress. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21, 1-9.

-0-

- Obakiro, S. B., Kiprop, A., K'owino, I., Andima, M., Owor, R. O., Chacha, R., & Kigundu, E. (2022).** Phytochemical, Cytotoxicity, and Antimycobacterial Activity Evaluation of Extracts and Compounds from the Stem Bark of *Albizia coriaria* Welw ex. Oliver. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
- Ogbera, A. O., Dada, O., Adeleye, F., & Jewo, P. I. (2010).** Complementary and alternative medicine use in diabetes mellitus. *West African journal of medicine*, 29(3).
- Omara, T., Kiprop, A. K., & Kosgei, V. J. (2021).** *Albizia coriaria* Welw ex Oliver: a review of its ethnobotany, phytochemistry and ethnopharmacology. *Advances in Traditional Medicine*, 1-16.
- Othman, R. B., Ibrahim, H., Mankai, A., Abid, N., Othmani, N., Jenhani, N., ... & Trabelsi, N. (2013).** Use of hypoglycemic plants by Tunisian diabetic patients. *Alexandria journal of medicine*, 49(1), 261-264.

-P-

- Pajaniradje, S., Mohankumar, K., Pamidimukkala, R., Subramanian, S., & Rajagopalan, R. (2014).** Antiproliferative and apoptotic effects of *Sesbania grandiflora* leaves in human cancer cells. *BioMed research international*, 2014.
- Palanisamy, N., & Manian, S. (2012).** Protective effects of *Asparagus racemosus* on oxidative damage in isoniazid-induced hepatotoxic rats: an in vivo study. *Toxicology and industrial health*, 28(3), 238-244.
- Panday, S., Talreja, R., & Kavdia, M. (2020).** The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Microvascular Research*, 131, 104010.
- Perriot, J., Chambonnet, É., & Eschalier, A. (2011).** Les effets indésirables des antituberculeux; prise en charge. *Revue des maladies respiratoires*, 28(4), 542-555.
- Piaton, E., Fabre, M., Goubin-Versini, I., Bretz-Grenier, M. F., Courtade-Saïdi, M., Vincent, S., ... & Michiels, J. F. (2015).** Recommandations techniques et règles de bonne pratique pour la coloration de May-Grünwald-Giemsa: revue de la littérature et apport de l'assurance qualité. In *Annales de Pathologie* 35(4), 294-305.

-2-

- Qian, L., Thiruppathi, A. R., van der Zalm, J., & Chen, A. (2021).** Graphene oxide-based nanomaterials for the electrochemical sensing of isoniazid. *ACS Applied Nano Materials*, 4(4), 3696-3706.
- Qiao, P., Zhang, Y., Yang, Y., Meng, R., Xu, Z., Jiang, X., ... & Su, J. (2021).** Oral isoniazid causes oxidative stress, oocyte deterioration and infertility in mice. *Toxicology*, 455, 152749.

-R-

Radjah, A. (2020). *Valorisation et identification phytochimique des principes actifs de quelques plantes médicinales de la région de Biskra* (Doctoral dissertation, sciences de la nature et de la vie).

Rahmani, M. Toumi-Benali, F. Hamel, L. Dif, M. (2015) Aperçu ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Trigonella foenumgraecum* L. Lovosier sas 2015.

Ratan, Z. A., Haidere, M. F., Hong, Y. H., Park, S. H., Lee, J. O., Lee, J., & Cho, J. Y. (2021). Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides. *Journal of ginseng research*, 45(2), 199-210.

Rhizlane, A., Siham, C., Maadan, A., & Sekhsoukh, R. (2020). Une neuropathie optique rétrobulbaire bilatérale secondaire aux antibacillaires. *PAMJ-Clinical Medicine*, 4(24).

Rombaoux-Gilleron, P. (2021). *Phytothérapie et aromathérapie chez le nourrisson et l'enfant: application aux troubles cutanés* (Doctoral dissertation).

Ruan, L. Y., Fan, J. T., Hong, W., Zhao, H., Li, M. H., Jiang, L., ... & Wang, J. S. (2018). Isoniazid-induced hepatotoxicity and neurotoxicity in rats investigated by 1H NMR based metabolomics approach. *Toxicology letters*, 295, 256-269.

-S-

Sahu, M. C., & Padhy, R. N. (2013). In vitro antibacterial potency of *Butea monosperma* Lam. against 12 clinically isolated multidrug resistant bacteria. *Asian Pacific journal of tropical disease*, 3(3), 217-226

Sanjay, S., Girish, C., Toi, P. C., & Bobby, Z. (2021). Quercetin modulates NRF2 and NF- κ B/TLR-4 pathways to protect against isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity in vivo. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 99(9), 952-963.

Sebastian, R., Jaykar, B., & Gomathi, V. (2020). Current status of anticancer research in Fabaceae family. *pathways*, 6(7).

Sharma, R., Goyal, N., Singla, M., & Sharma, V. L. (2019). Berberis aristata ameliorates testicular toxicity induced by combination of first-line tuberculosis drugs (rifampicin+ isoniazid+ pyrazinamide) in normal Wistar rats. *Journal of dietary supplements*, 16(4), 417-430.

Shayakhmetova, G. M., Bondarenko, L. B., & Kovalenko, V. M. (2012). Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(1), 9.

Shayakhmetova, G. M., Bondarenko, L. B., Voronina, A. K., Anisimova, S. I., Matvienko, A. V., & Kovalenko, V. M. (2015). Induction of CYP2E1 in testes of isoniazid-treated rats as possible cause of testicular disorders. *Toxicology Letters*, 234(2), 59-66.

Shvets, O., Schevchenko, O., Todoriko, O., Tovazhnyanska, O., Dubynska, O., Ostrovskyi, M., & Makoyda, I. (2020). Changes of vitamin B1, B12 as predicting factors of peripheral polyneuropathy in pulmonary tuberculosis patients. 55 (1) , 113-120

Singh, N., Yadav, S. S., Kumar, S., & Narashiman, B. (2022). Ethnopharmacological, phytochemical and clinical studies on Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Food Bioscience*, 101546.

Speisky, H., Shahidi, F., Costa de Camargo, A., & Fuentes, J. (2022). Revisiting the oxidation of flavonoids: Loss, conservation or enhancement of their antioxidant properties. *Antioxidants*, 11(1), 133.

Strang, C. (2006). Larousse médical : Ed Larousse, p.6-7.

Swaminathan, M. S., Kochhar, S. L. (2019). Major Flowering Trees of Tropical Gardens. Royaume-Uni: Cambridge University Press. (416), 178-179.

-7-

Taïbi, K., Abderrahim, L. A., Ferhat, K., Betta, S., Taïbi, F., Bouraada, F., & Boussaid, M. (2020). Ethnopharmacological study of natural products used for traditional cancer therapy in Algeria. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1451-1465.

Tiwari, P., Jena, S., & Sahu, P. K. (2019). Butea monosperma: phytochemistry and pharmacology. *Acta Scientific Pharmaceutical Science*, 3(4), 19-26.

Torres-Avilez, W., Medeiros, P. M. D., & Albuquerque, U. P. (2016). Effect of gender on the knowledge of medicinal plants: systematic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2016.

Toujani, S., Salah, N. B., Cherif, J., Mjid, M., Ouahchy, Y., Zakhama, H., ... & Louzir, B. (2015). La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie clinique*, 71(2-3), 73-82.

-u-

Unissa, A. N., Subbian, S., Hanna, L. E., & Selvakumar, N. (2016). Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*, 45, 474-492.

-v-

Valencia-Olvera, A. C., Morán, J., Camacho-Carranza, R., Prospéro-García, O., & Espinosa-Aguirre, J. J. (2014). CYP2E1 induction leads to oxidative stress and cytotoxicity in glutathione-depleted cerebellar granule neurons. *Toxicology in Vitro*, 28(7), 1206-1214.

Vargas-Madriz, Á. F., Kuri-García, A., Vargas-Madriz, H., Chávez-Servín, J. L., Ferriz-Martínez, R. A., Hernández-Sandoval, L. G., & Guzmán-Maldonado, S. H. (2020). Phenolic profile and antioxidant capacity of Pithecellobium dulce (Roxb) Benth: a review. *Journal of Food Science and Technology*, 57, 4316-4336.

Vasconcelos, M. W., Grusak, M. A., Pinto, E., Gomes, A., Ferreira, H., Balázs, B., ... & Iannetta, P. (2020). The biology of legumes and their agronomic, economic, and social impact. *The Plant Family Fabaceae: Biology and Physiological Responses to Environmental Stresses*, 3-25.

Vergara-Jimenez, M., Almatrafi, M. M., & Fernandez, M. L. (2017). Bioactive components in *Moringa oleifera* leaves protect against chronic disease. *Antioxidants*, 6(4), 91.

-20-

WANG, H., Yihai, L., Xiyi, W., & Tingting, H. (2019). Isoniazid causes heart looping disorder of zebrafish embryo by inducing oxidative stress

Wang, Y., Wei, B., Tian, Y., Wang, Z., Tian, Y., Tan, S., ... & Song, Q. (2013). Evaluation of the potential effect of transgenic rice expressing Cry1Ab on the hematology and enzyme activity in organs of female Swiss rats. *PloS One*, 8(11), e80424.

Wazaify, M., Afifi, F. U., El-Khateeb, M., & Ajlouni, K. (2011). Complementary and alternative medicine use among Jordanian patients with diabetes. *Complementary therapies in clinical practice*, 17(2), 71-75.

-3-

Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., & Vlietinck, A. (2007). Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(3), 145.

Zhuang, X., Li, L., Liu, T., Zhang, R., Yang, P., Wang, X., & Dai, L. (2022). Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 4340.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : DIABI Abir
CHERAITI Rayhan
NEZZAL Marwa

L'étude ethnobotanique et l'effet protecteur d'une plante médicinale vis-à-vis d'une toxicité induite par un médicament anti tuberculeux (Isoniazide)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Résumé

Malgré le développement des nouveaux médicaments, de nombreux patients souffrant de maladies chroniques, incurables et même infectieuses utilisent les plantes médicinales ou la médecine traditionnelle

Afin de savoir et connaître les bénéfices de l'utilisation des plantes médicinales, une étude épidémiologique et statistique a été menée sur 93 patients diabétiques, 44 patients cancéreux et 10 patients atteints de la tuberculose dans certains hôpitaux et cliniques de la wilaya de Constantine, et 147 témoins sains. L'étude s'est poursuivie pendant deux mois (Avril et Mai 2023) où les informations ont été récoltées et rassemblées à base des questionnaires désignés pour chaque catégorie. En plus un autre questionnaire destiné aux 28 herboristes afin d'obtenir une liste des différentes plantes médicinales les plus demandées par les patients pour l'utilisation dans le traitement de ces trois cas pathologiques.

D'autre part, l'utilisation des médicaments est nécessaire pour traiter la maladie de la tuberculose et en raison de la longue durée du traitement, les médicaments antituberculeux ont de nombreux effets toxiques sur divers organes vitaux. Dans ce but, nous avons mené une étude sur quatre groupes de rats *Albinos Wistar* pour évaluer le rôle protecteur de l'extrait *n*-butanol d'une plante de la famille de Fabaceae vis-à-vis d'une toxicité induite par l'isoniazide. Cette partie a pour but d'étudier l'hémo toxicité et la toxicité dans les tissus du cerveau, cœur, testicules et la moelle osseuse. Un traitement à l'isoniazide pendant une durée de 21 jours a entraîné une augmentation du pourcentage de MDA ; une diminution de GSH, ainsi qu'une diminution de l'activité de la GPx dans la plupart des organes étudiés. Ce qui indique la survenue d'un stress oxydatif associé à ce médicament. Le frottis de la moelle osseuse a montré une diminution du nombre de cellules.

Les résultats de cette étude montrent que l'extrait *n*-butanol de la plante à modifier et ajuster le pourcentage de MDA dans tous les tissus étudiés, et il a restauré les niveaux normaux de GSH dans les tissus cérébraux et a amélioré l'activité de l'enzyme GPx dans les tissus cardiaques et testiculaires, alors qu'aucune amélioration a été observée dans le nombre de cellules de la moelle osseuse.

En conclusion, les résultats obtenus dans cette étude révèlent que l'extrait *n*-butanol de la plante étudiée peut être considéré comme une source naturelle pour prévenir la toxicité induite par l'isoniazide.

Mots-clefs : Isoniazide, étude épidémiologique, stress oxydatif, plantes médicinales, Fabaceae.

Laboratoire de recherche : Unité de Recherche de Valorisation Des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives Et Analyses Physicochimiques Et Biologiques (VARENBIOMOL).

Présidente du jury : MOURI Fouzia MCA (Université Frères Mentouri Constantin 1)
Encadrant : ZAMA Djamilia Prof (Université Frères Mentouri Constantin 1).
Examineur : TEHAMI Soumia MCA (Université Salah Bounbider Constantine 3).