

République Algérienne Démocratique Et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine I
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire



N° d'Ordre :

N° de Série :

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme :
Master en Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option :

Biologie Cellulaire Physiologie et Physio-Pathologie

THEME :

**Evaluation de l'effet hépatoprotecteur et la
toxicité sub-chronique
de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.***

Présenté par : **BENBERNA Asma**
MADANI Rokiya

Soutenu le : 26/06/2014

Devant le jury :

Mme ROUABAH Leila. Professeur,	Université Constantine I	Présidente
Mme MAAMERI Zineb. Maitre de conférences, B	Université Constantine I	Rapporteur
Mr. TEBBANI Fethi. Maître-assistant, A	Université Constantine I	Examineur
Mme RIACHI Faulla. Maitre de conférences, B	Université Constantine I	Examinatrice
Mr. DJERROU Zouhir. Maitre de conférences, A	Université Constantine I	Co-encadreur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 - 2014

République Algérienne Démocratique Et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine I
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire



N° d'Ordre :

N° de Série :

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme :
Master en Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option :

Biologie Cellulaire Physiologie et Physio-Pathologie

THEME :

**Evaluation de l'effet hépatoprotecteur et la
toxicité sub-chronique
de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.***

Présenté par : **BENBERNA Asma**
MADANI Rokiya

Soutenu le : 26/06/2014

Devant le jury :

Mme ROUABAH Leila. Professeur,	Université Constantine I	Présidente
Mme MAAMERI Zineb. Maitre de conférence, B	Université Constantine I	Rapporteur
Mr. TEBBANI Fethi. Maître-assistant, A	Université Constantine I	Examineur
Mme RIACHI Faulla. Maitre de conférence, B	Université Constantine I	Examinatrice
Mr. DJERROU Zouhir. Maitre de conférence, A	Université Constantine I	Co-encadreur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 - 2014

REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant toute la période du travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur « Mme Maameri » qui s'est dévoué pour nous dispenser de tous conseils et directives utiles pour la réalisation de ce modeste travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nos vifs remerciements vont également à nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

On n'oublie pas tous nos proches frères, sœurs et amis, qui nous ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à tous et à toutes.

« Asma » et Rokiya »

Résumé

Pistacia lentiscus L. est un arbuste ou arbrisseau buissonnant et touffu, toujours vert, à feuillage persistant; appartenant à la famille des *Anacardiacees*, il est de hauteur de 1 à 3 mètre. Cette espèce est très commune dans tout le pays, surtout dans les forêts et dans les maquis, elle est largement utilisée en médecine traditionnelle.

Toutes les parties de cette plante possèdent des propriétés médicinales. Des fruits est extraite une huile végétale bien connue dans la médecine populaire en Algérie et elle est conseillée dans le traitement des douleurs dorsales, trouble respiratoires, de brûlures cutanées

Ce travail est une contribution scientifique à étudier quelques effets pharmacologiques et toxicologiques de cette huile.

L'huile a été administré quotidiennement à des doses de 1,5ml/kg pour l'un des groupe et 0,5ml/kg pour un autre groupe, pendant 30jours, par voie orale chez le model rats *Wistar* intoxiqués par le CCl₄ (1,5ml/kg trois fois par semaine pendant 30 jours), dans le but d'évaluer l'effet hépatoprotecteur de cette huile ; en estimant les paramètres biochimiques de la fonction hépatique(ASAT,ALAT,PAL).

Les résultats de ce teste ont démontrés qu'à la dose de 1,5ml/kg et 0,5ml/kg, l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* n'est pas dotée d'une activité hépatoprotectrice chez les rat *Wistar*. La toxicité sub-chronique chez les rats *Wistar* à différentes dose (0,5ml/kg, 1,5ml/kg) pendent 30 jours n'a entraîné aucun signe de toxicité.

Abstract

Pistacia lentiscus L. is a shrub, evergreen, belonging to the family Anacardiaceae is 1 to 3 meter high. This species is very common throughout the country, especially in forests and thickets, it is widely used in traditional medicine.

Fruits contain a well-known in folk medicine in Algeria vegetable oil and is recommended in the treatment of back pain, respiratory disorder, skin burns....

This work is a contribution to scientific study some pharmacological and toxicological effects of this oil.

The oil was administered daily at doses of 1.5 ml / kg for one group and 0.5 ml / kg for another group, for 30 days, orally in the model *Wistar* rats intoxicated with CCl₄ (1,5ml/kg three times per week for 30 days) in order to evaluate the hepatoprotective effect of the oil; estimating biochemical parameters of liver function (ALT, AST, ALP).

The results of this test have shown that the dose of 1.5 ml / kg and 0.5 ml / kg of vegetable oil *Pistacia lentiscus L.N* is not provided with a hepatoprotective activity in *Wistar* rat.

The sub-chronic toxicity in *Wistar* rats at different dose (0.5 ml / kg, 1.5 ml / kg) hang 30 days did not result in any signs of toxicity.

المخلص

نبات الضرو شجيرة دائمة الخضرة تنتمي الى عائلة *Anacardaiceae* يتراوح طولها من 1م الى 3م هذه الفصيلة جد منتشرة في البلاد خاصة في الغابات و الاحراش تستعمل على نطاق واسع في الطب التقليدي فكل جزء منها يمتلك خصائص طبية متعددة .

تحتوي ثمار الضرو على زيت نباتي جد متداول في الطب التقليدي ينصح باستخدامه في علاج آلام الظهر, الإضطرابات التنفسية, الجروح و الحروق الجلدية ...

هذه الدراسة هي مساهمة علمية لتحديد بعض التأثيرات العلاجية و السمية لهذا الزيت.

لاختبار مدى حماية هذا الزيت للكبد تم معالجة مجموعة من الفئران من الفصيلة *Wistar* يوميا بجرعات ذات 1.5مل/كغ و 0.5مل/كغ لمدة 30 يوما علما بان هذه الفئران سممت برابع كلوريد الكربون CCL_4 عن طريق جرعات فموية بتركيز 1.5مل/كغ تؤخذ بمعدل 3 مرات في الاسبوع.

أظهرت نتائج هذه التجربة ان زيت الضرو بهذه الجرعات (5.1مل/كغ و 0.5مل/كغ) لم يظهر أي حماية للكبد .

فيما يتعلق باختبار السمية الشبه مزمنة لدى نفس الفصيلة من الفئران بجرعات مختلفة (0.5مل/كغ و 1.5مل/كغ) لمدة 30يوما فقد اظهرت النتائج ثبات مستوى الانزيمات في الحدود الفيزيولوجية و غياب أي علامات للسمية.

الكلمات المفتاحية: زيت الضرو, وضاف الكبد, الانزيمات (ALAT , ASAT)

Sommaire

Résumé

Abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre I : Revue Bibliographique

A. Présentation de <i>Pistacia lentiscus</i> L	1
1. Etude botanique.....	1
1.1. Classification taxonomique.....	1
1.2. Noms habituels.....	2
1.2.1. Berbère	2
1.2.2. Arabe	2
1.2.3. Français.....	3
1.3. Description botanique.....	3
1.3.1. Les feuilles.....	3
1.3.2. L'écorce.....	3
1.3.3. Les branches	3
1.3.4. Les racines	3
1.3.5. Les fleurs	4
1.3.6. Les fruits	4
2. Répartition géographique.....	5
3. Usage traditionnelle.....	6
3.1. Les racines.....	6
3.2. Le bois	6
3.3. L'écorce	6
3.4. L'oléorésine ou gomme.....	6
3.5. Les feuille	6
3.6. Essence de Mastic.....	7
3.7. Essence des feuilles et rameaux.....	7
3.8. Fruits, huile de fruits.....	7
4. Propriétés biologiques et pharmacologique.....	8
5. Huile végétale.....	9
5.1. Définition de l'huile végétale.....	9

5.2. Composition des huiles végétales.....	9
5.3. Différentes techniques d'extraction d'une huile végétale.....	9
5.3.1. Extraction mécanique à froid.....	9
5.3.2. Extraction mécanique à chaud.....	10
5.3.3. Extraction par solvant.....	10
5.4. Huile végétale de <i>Pistachia lentisque</i> L.	10
5.4.1. Huile de fruits de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	10
5.4.2. Composés de l'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus</i> .L	10
5.4.3. Mode d'obtention de l'huile végétale de <i>P.L</i>	10
5.4.4. Aspects pharmacologiques de l'huile grasse de <i>P.L</i>	10
5.4.5. Données toxicologiques de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	11
B. Rappelle histo-physiologie sur le foie.....	12
1. Anatomie descriptive	12
1.1. Morphologie externe.....	12
1.2. Structure macroscopique.....	13
1.2.1. Les lobes hépatiques.....	13
1.2.2. La segmentation hépatique.....	14
1.3. Vaisseaux et nerfs du foie.....	15
1.3.1. Les vaisseaux sanguins.....	15
1.3.2. Les vaisseaux lymphatiques.....	16
1.3.3. Les nerfs	16
1.4. Structure microscopique.....	16
1.4.1. Les lobules	16
1.4.2. L'acinus	17
1.4.3. Les cellules hépatiques	18
2. Les fonctions du foie	19
2.1. La digestion	19
2.2. Le métabolisme	19
2.3. Le stockage	20
2.4. Protéinogénèse	20
2.5. L'hémolyse et la défense de l'organisme.....	20
2.6. Détoxification	21
3. Les atteintes hépatiques.....	22
3.1. Les hépatites	22

3.2. La cirrhose	23
3.3. Les tumeurs hépatiques	23
4. Exploration fonctionnelle du foie	24
4.1. Examens biologiques	24
4.1.1. Transaminases	25
4.1.2. Phosphatase alcaline (PAL)	25
4.1.3. La gamma-glutamyl-Transférase (GGT).....	25
4.1.4. 5' nucléotides	25
4.1.5. Les tests fonctionnels	26
5. L'étude histologique	26
6. Echographie	26
C. Des données toxicologiques.....	27
1. Définition.....	27
1.1. Toxicité	27
1.2. Toxique	27
1.2.1. Xénobiotique	27
1.2.2. Biotransformation des xénobiotiques	27
1.2.2.1. Les réactions de phase I	28
1.2.2.2. Les réactions de phase II	29
1.3. Toxicité aiguë	29
1.4. Toxicité subaiguë	29
1.5. Toxicité chronique	30
2. hépto toxicité	30
2.1. hépto toxicité d'origine professionnelle	30
2.1.1. Les solvants	30
2.1.1.1. Le tétrachlorure de carbone	30
2.1.1.2. Le chloroforme	32
2.1.1.3. 1,2-dichloroéthane	32
2.1.1.4. 1, 1, 2,2-tétrachloroéthane	32
2.1.2. Métaux et métalloïdes	32
2.1.2.1. Phosphore	32
2.1.2.2. Hydrogène arsénié	32
2.1.2.3. Plomb	32
2.1.3. Découplant	33

2.1.4. Organochlorés	33
2.2. Hépatotoxicité médicamenteuse.....	33
2.2.1. La toxicité prévisible	33
2.2.2. La toxicité imprévisible	33
Chapitre II. Etude expérimentale	34
1. Méthode d'extraction de l'huile végétale de <i>pistacia lentiscus</i> en Algérie	34
2. Effet hépatoprotecteur de l'huile végétale de <i>P.L.</i> chez les rats <i>WISTAR</i>	35
1.1. Objectifs	35
2.2. Matériel.....	35
2.2.1. Matériel animal.....	35
2.2.2. Matériel végétal Produits utilisés et matériel technique.....	35
2.2.3.1. Matériel technique.....	36
2.2.3.2. Méthode.....	36
2.3.1 Constitution des lots et mode expérimental	36
2.3.2 Manifestations cliniques et prise du poids.....	36
2.3.4 L'abattage des rats et les prélèvements sanguins.....	37
2.3.4 Dissection et anatomie pathologique.....	38
2.3.5 L'étude statistique.....	39
3. Evaluation de la toxicité sub-chronique de l'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus</i> chez les rats <i>Wistar</i>	39
3.1. Objectif.....	39
3.2. Matériel.....	40
3.2.1 Matériel animal.....	40
3.2.2 Matériel végétal	40
3.2.3 Produits utilisés et matériel technique.....	40
3.2.3.1. Produits utilisés.....	40
3.2.3.2. Matériel technique.....	40
3.3. Méthodes.....	40
3.3.1. Constitution des lots et mode expérimental.....	40
3.3.2. Manifestations cliniques et prise du poids	41
3.3.3. L'abattage des rats et les prélèvements sanguins.....	41
3.3.4. Dissection et anatomie pathologique.....	41
3.3.5. L'étude statistique.....	42

Chapitre III. Résultats et discussions	45
1. Effet hépato protecteur de l'huile végétale de <i>pistacia lentiscus L</i> chez	
Les rats <i>wistar</i>	45
1.1. Résultats.....	45
1.1.1. Manifestations cliniques et poids corporel.....	45
1.1.2. Anatomie et poids relatif des organes.....	46
1.1.3. Analyse biochimiques.....	49
1.2. Discussion.....	51
1.2.1. Manifestations cliniques et poids corporel	51
1.2.2. Analyse biochimique	52
1.2.3. Conclusion	53
2. Evaluation de la toxicité sub-chronique de L'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus L</i>. Chez	
les rats <i>wistar</i>	54
2.1. Résultats.....	54
2.1.1. Manifestations cliniques et poids corporel	54
2.1.2. Anatomie et poids relatif des organes	55
2.1.3. Analyse biochimique	57
2.2. Discussion	58
2.3. Conclusion	58
Conclusion générale	59
Les références bibliographiques	

Liste des abréviations

ADH :	Alcool déshydrogénase
ALAT :	Alanine AminoTransferase
ALDH :	Aldéhyde déshydrogénase
ASAT :	AspartateAminoTransferase
CCl₄ :	Tétrachlorure de carbone
CHC :	Carcinome hépatocellulaire
CHCl₃ :	Trichlorométhane
CYP :	Cytochrome P450
EH :	Époxydes hydrolases
GGT :	Gamma-glutamyl-Transférase
GST :	Glutathion S-transférases
HO :	Huile d'olive
HVPL1 :	Huile végétale de <i>Pitacia lentiscusL</i> 0,5ml/kg
HVPL2 :	Huile végétale de <i>Pistacia lentiscusL</i> 1,5ml/kg
MN :	moyenne
NAT :	N-acétyltransférases
Nb :	Nombre
NQO :	quinone oxydoréductases
NS :	Non significatif
PAL :	Phosphatase alcaline
S :	Significatif
SGOT :	Sérum-Glutamate-Transaminase
SGPT :	Sérum-GlutamylPyruvate Transaminase
SULT :	Sulfotransférases
Var :	Variance
Vs :	versus
γGT :	La gamma-glutamyl-Transférase

Liste des figures

- Figure. 1 :** Pistachalentiscus[*Anacardiaceae*]
- Figure. 2 :** Les feuilles du *PistacialentiscusL*
- Figure. 3:**Les fleurs du *PistacialentiscusL*
- Figure. 4:** Les fruits du *Pistacialentiscus*
- Figure. 5 :** Aire de répartition de *Pistacialentiscus L.* autour du bassin Méditerranéen
- Figure. 6:** Aire de répartition de *Pistacialentiscus* avec d'autres espèces
- Figure. 7:** Composition d'une huile végétale
- Figure. 8:**_Vue antérieure du foie
- Figure. 9:**_Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire
- Figure. 10:** Vue postérieure du foie
- Figure. 11:** Segments hépatiques
- Figure. 12:** Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques
- Figure. 13:** Le lobule hépatique
- Figure. 14:** Organisation structurale du foie: lobule et acinus
- Figure. 15:** Les cellules hépatiques
- Figure. 16 :** Le processus de détoxification
- Figure. 17 :** Le métabolisme d'ammoniac
- Figure. 18 :**_Biotransformation des xénobiotiques
- Figure. 19:** Répartition des rats dans des lots
- Figure. 20:** L'administration des différents produits par le gavage
- Figure. 21:** L'abattage des rats et les prélèvements sanguins
- Figure. 22:** La dissection des rats
- Figure. 23:** conservation des organes dans le formol
- Figure. 24:** Prélèvement des organes internes
- Figure. 25:**_Comparaison du poids relatif du foie des cinq lots
- Figure26:** Comparaison du poids relatif des reins des cinq lots
- Figure. 27:** Comparaison du poids relatif de la rate des cinq lots
- Figure. 28:** Comparaison du poids relatif des poumons des cinq lots
- Figure 29:** Comparaison du poids relatif du coeur des cinq lots
- Figure. 30:** Evaluation du poids corporel(g) des lots traités à L'huile de lentisque comparé avec le lot témoin
- Figure. 31:** Comparaison du poids relatif du foie des trois lots

Figure. 32 : Comparaison du poids relatif des reins des trois lots

Figure. 33: Comparaison du poids relatif des poumons des trois lots

Figure. 34: Comparaison du poids relatif du coeur des trois lots

Figure. 35: Comparaison du poids relatif du coeur des trois lots

Liste des tableaux

Tableau. 1: Principales réactions de phase I

Tableau. 2: Principales réactions de phase II

Tableau. 3: Taux de la survie des rats des différents lots

Tableau. 4: L'évolution de poids (kg) chez les cinq lots

Tableau. 5: L'évolution de poids(kg) chez les trois lots

Tableau. 6: Taux de la mortalité des rats des cinq lots

Tableau. 7: Evaluation du poids corporel chez les Cinq lots

Tableau. 8: Le poids relatif du foie des cinq lots

Tableau. 9: Le poids relatif des reins des cinq lots

Tableau. 10: Le poids relatif de la rate des cinq lots

Tableau. 11: Le poids relatif des poumons des cinq lots

Tableau. 12: Le poids relatif du coeur des cinq lots

Tableau. 13 : paramètres biochimiques des rats des cinq lots

Tableau. 14 : Evaluation du poids corporel(g) des lots traités à l'huile de lentisque comparés avec le

Tableau. 15 : Poids relatif des organes des lots traités

à l'huile de lentisque comparés avec le lot témoin

Tableau. 16 : Paramètres biochimiques des rats des trois lots.

Introduction

Introduction

Au travers des âges, l'homme a pu compter sur la nature pour subvenir à ses besoins de base tel que, nourriture, abris, vêtements et aussi pour ses besoins médicaux (Svoboda & Svoboda, 2000). Les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales pour objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des hommes (Iserin, 2001).

La phytothérapie, c'est-à-dire la médecine par les plantes, s'est lentement élaborée au fond des grottes des premiers humanoïdes, pour devenir jusqu'au Moyen Âge l'unique moyen de guérir les malades, égotants, souffreteux et autres valétudinaires.

A l'heure actuelle, les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (Maurice, 1997).

Ni le hasard, ni la religion et ni la superstition qui a guidé la médecine traditionnelle à employer une plante plutôt qu'une autre. Certainement, c'est l'expérience où les gens apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes (Iserin, 2001).

La flore algérienne est caractérisée par sa diversité florale: Méditerranéenne, Saharienne et une flore paléo tropicale, estimée à plus de 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botanique. Ces espèces sont pour la plupart spontanées avec un nombre non négligeable (15%) d'espèces endémiques (Ozenda, 1997). Ce qui a donnée à la pharmacopée traditionnelle une richesse inestimable.

Pistacia lentiscus L. est une espèce médicinale. Cet arbuste des maquis de toute la région méditerranéenne, se développe sur tout type de sol, dans l'Algérie subhumide et semi-aride (Belfadel, 2009).

L'huile de fruit de lentisque est utilisée pour son intérêt médicinal, conseillée pour les diabétiques, pour le traitement des douleurs d'estomac et en cas de circoncision (Hmimsa, 2004).

Cette huile est aussi employée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique et les ulcères de l'estomac. Ces usages sont surtout répandus à l'Est de l'Algérie (région d'El-Milia, Skikda, Guelma) (; Baudoux, 2003).

Dans le cadre de cette étude, nous mettrons en place une contribution pour évaluer l'effet hépatoprotecteur et la toxicité sub-chronique de l'huile végétale de *Pistacia lentiscusL.* par des essais pré cliniques chez le model rats.

Ce travail est scindé en deux parties.

- La première consiste en une revue bibliographique dans laquelle sont détaillés les éléments suivants :
 - A. Présentation de *Pistacia lentiscus* L.
 - B. Rappels histo-physiologique du foie
 - C. Généralité sur la toxicité
- La deuxième partie est une étude expérimentale composée de deux volets :
 - Le premier ; évaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'huile végétale de l'espèce *Pistacia lentiscus* L. sur des rats *wistar* intoxiqué au CCl_4 .
 - Le deuxième comporte une étude de la toxicité sub-chronique de l'huile végétale de lentisque.
- Une conclusion générale, avec les références bibliographiques.

Chapitre I :

Revue Bibliographique

A. Présentation de *Pistacia lentiscus*

1. Etude botanique

1.1. Classification taxonomique

L'espèce *Pistacia Lentiscus L.*, appartient au genre *Pistacia* (Bouhin) L. et à la famille des Anacardiaceées ou Térébinthacées (Aït Youssef, 2006).

Règne : PLANTAE

Embranchement : TRACHEOBIONTA

(plantes vasculaires)

Super-division : SPERMATOPHYTA (Les plantes de la graine)

Division : MAGNOLIOPHYTA (plantes fleuries)

Classe : MAGNOLIOPSIDA

Sous-classe : ROSIDAE

Ordre : SAPINDALES

Famille : ANACARDIACEAE – La famille du sumac

Genre : PISTACIA L. – pistache

Espèce : PISTACIA LENTISCUS L. – Arbre de mastic (Belfadel, 2009).



Figure. 1 : *Pistacia lentiscus* [Anacardiaceae]

(Belfadel, 2009).

Les espèces les plus importantes dans le monde du genre *Pistacia* sont :

- ✚ *Pistacia atlantica*
- ✚ *Pistacia chinensi*
- ✚ *Pistacia lentiscus* L. — pistachier lentisque
- ✚ *Pistacia terebinthus* L. — pistachier térébinthe
- ✚ *Pistacia vera* L. — pistachier vrai (qui donne la pistache)
- ✚ *Pistacia integerrima*
- ✚ *Pistacia palestina*
- ✚ *Pistacia khinjuk*

(Boukeloua, 2009).

Quatre espèces et un hybride appartenant au genre *Pistacia* (Bauhin) L. sont présentes en Algérie.

- *Pistacia lentiscus* L.
- *Pistacia terebinthus* L., méditerranéenne, présente en Algérie et en Tunisie. En Algérie (souvent dénommée *bereicya* ou *tichirt* et en français « térébinthe»), elle est assez commune dans le Tell et rare ailleurs; on l'y trouve surtout dans les rocailles et les broussailles, surtout en montagne.
- *Pistacia atlantica* Desf. (= *Pistacia terebinthus* ssp. *atlantica*), endémique en Afrique du Nord – Algérie, Maroc et Tunisie. En Algérie (souvent dénommée *betoum* ou *iggt* et en français « *Pistacia* de l'Atlas»), elle est présente dans tout le pays, sauf dans les zones très arrosées; on l'y trouve surtout dans les rocailles, les pâturages arides et les *dayas*.
- *Pistacia vera* L., (dite « Pistachier cultivé»), espèce dont les feuilles sont très glauques et qui est cultivée pour ses gros fruits comestibles
- *L'hybride X Pistacia saportae* Burnat (= *Pistacia lentiscus* L. X *Pistacia terebinthus* L.) (Aït Youssef, 2006).

1.2. Noms habituels

- 1.2.1. **Berbère** *Amada*Y; *imidekh* ; *imîtek* (Maroc) (Bertrand, 1991); *imidek* (Algérie) (Fourment & Roques., 1983) ; *tidik(el)t* (P. Kabylie: Ait Smaïl) (Brette, 1985); *tadist* ; *tidekst* ; *tidekt* (Maroc, dans tout le domaine de la Tachelhit; *titekt* (Maroc, Ntifa / Souss) (Bellakhdar, 1997; Laoust, 1920); *tidešt* (Maroc, Bni Mtir (sud de Meknes) (Laoust, 1920); *tagant* (Maroc, Senhaja Sraïr; *taşemlalt* (Maroc, Nfis [Trabut]) ; *gueddaiïn* (Algérie) pour le fruit (Fourment & Roques., 1983).
- 1.2.2. **Arabe** *Oum en nas* ‘‘mère des gens’’ ou ‘‘mère des (mauvais) génies’’ (pour l'oléorésine ou gomme, Algérie – Sahara de l'Oranais : Taghit/Sahara, *dru* (Maroc) (Bertrand, 1991); *derou* (Algérie) (Fourment & Roques., 1983; Quezel & Santa, 1963) ; *diroua*; *dru* (Algérie, Gr. Kabylie : Tadmît Tîmezrit Chabet-el-Ameur, Tahchat-M'kira) (Brette, 1985); *drô* (Maroc), proviendrait du mot *darw*, en arabe classique (Bellakhdar, 1997); *dharou* ; *fâdis* (Maroc, Bni Iznassen, Aït seghrouchen/Rif) (Laoust, 1920; Bellakhdar, 1997); *ilk er-rûm* (Maroc) *qwawaš* (Maroc, Gerwan, Zaïan pour le fruit, uniquement) (Laoust, 1920); *meškâ* (vient de *maştakâ* en arabe classique, pour la résine importée de Grèce-île de Chio et voisines – et extraite de la variété de Chio, *P. lentiscus* L. var. *chia* D.C..

1.2.3. **Français** Lentisque ; pistachier-lentisque (Aït Youssef, 2006).

1.3. **Description botanique**

Il s'agit d'un arbuste ou arbrisseau buissonnant et touffu, toujours vert, à feuillage persistant; il est haut de 1 à 3 mètre et dégage une odeur résineuse très prononcée (Aït Youssef, 2006; Iserin, 2001; More & White, 2005; Yahia, 1992).

1.3.1. **Les feuilles** persistantes paripennées, sessiles, coriaces, brillantes, à face supérieure verte, face inférieure opaque et claire (Roberto, 1982), longue de 2 à 4 cm sur 8 à 15mm de large, elle est composée d'un nombre pair de folioles (4 à 5 paires), disposées comme les barbes d'une plume autour de l'axe centrale (feuille dite paripennée). Ces folioles sont glabres et ovales–elliptique ou lancéolée; leur deux extrémités sont obtuses

(Aït Youssef, 2006; Benmehdi, 2012; Belfadel, 2009). Bord entier, pétiole écrasée et ailé (Roberto, 1982).

La feuille dégage une odeur de térébenthine lorsqu'on la froisse et a une saveur amère et camphrée (Aït Youssef, 2006).



Figure. 2 : Les feuilles du *Pistacia lentiscus*L. (Benmehdi, 2012).

1.3.2. **Ecorce** Rougeâtre sur les jeunes branches et vire au gris avec le temps. Quand on incise l'écorce la plante laisse s'écouler une résine irritante non colorée à odeur forte.

1.3.3. **Branches** tortueuses et pressées, forment une masse serrée (Belfadel, 2009).

1.3.4. **Racines** gagnant les couches profondes du sol (Benmehdi, 2012).



Figure. 3: Les fleurs du *Pistacia lentiscus*L. : **A** : Les fleurs mâles, **B** : Les fleurs femelles.
(Benmehdi, 2012).

1.3.5. Les fleurs Les fleurs unisexuées d'environ trois mm de large se présentent sous forme de grappe, Elles apparaissent au printemps et sont très aromatiques, forment des racèmes de petite taille à l'aisselle des feuilles.

Les fleurs mâles et femelles poussent sur des arbustes différents. Les fleurs femelles sont de couleur vert jaune et les fleurs mâles sont rouge foncé

La fleur femelle ♀: à un calice comportant 3 ou 4 lobes et un 1 ovaire de 3 carpelles concrescents et 3 stigmates arqués en dehors.

La fleur mâle ♂: à un calice comportant 5 sépales au fond duquel sont insérées 5 étamines, à filets courts soudés à la base et anthères rouges, tétragones (Belfadel, 2009; Benmehdi, 2012).

1.3.6. Le fruit C'est une petite drupe comestible, arrondie, d'environ cinq millimètres, qui renferme un seul noyau à une seule graine. Les fruits sont presque complètement secs, ils sont d'abord rouges puis noirs et mûrissent en novembre (Benmehdi, 2012).



Figure. 4: Les fruits du *Pistacia lentiscus*L.

2. Répartition géographique

Le pistachier lentisque est très commun dans le bassin méditerranéen (fig. 5), il se trouve à l'état sauvage, dans les maquis et les garrigues dans tout type de sols, bien qu'il préfère les terrains siliceux (More & White, 2005).

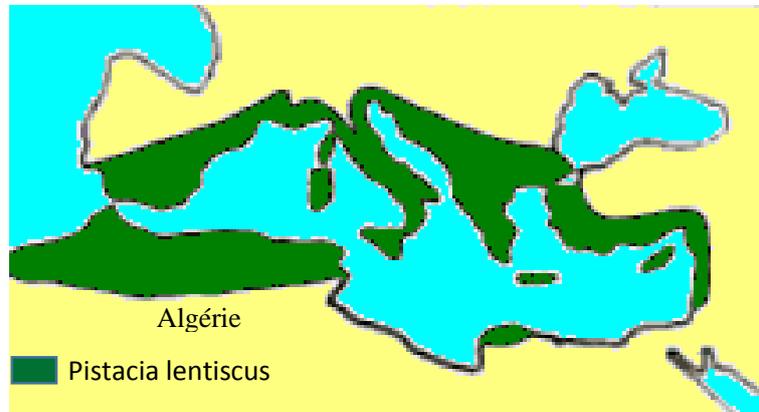


Figure. 5 : Aire de répartition de *Pistacia lentiscus* L. autour du bassin Méditerranéen (Seigue, 1985).

Elle est présente dans les pays du Maghreb. L'espèce est signalée comme très commune sur la frange littorale ou elle constitue une formation caractéristique avec la variété *oleaster* de l'espèce *Olea europaea* L. (olivier sauvage ou oléastre) ; elle est également présente dans les formations de l'espèce *Quercus ilex* L. (chêne vert) ; par ailleurs, elle forme souvent des maquis. En Algérie (souvent dénommée *derou* ou *tadist*), elle est très commune dans tout le pays, surtout dans les forêts et dans les maquis (Aït Youssef, 2006).

Arbrisseau très commun dans le Tell Algérien, les lieux boisés, le maquis, il préfère les sols siliceux (Dallile, 2010).

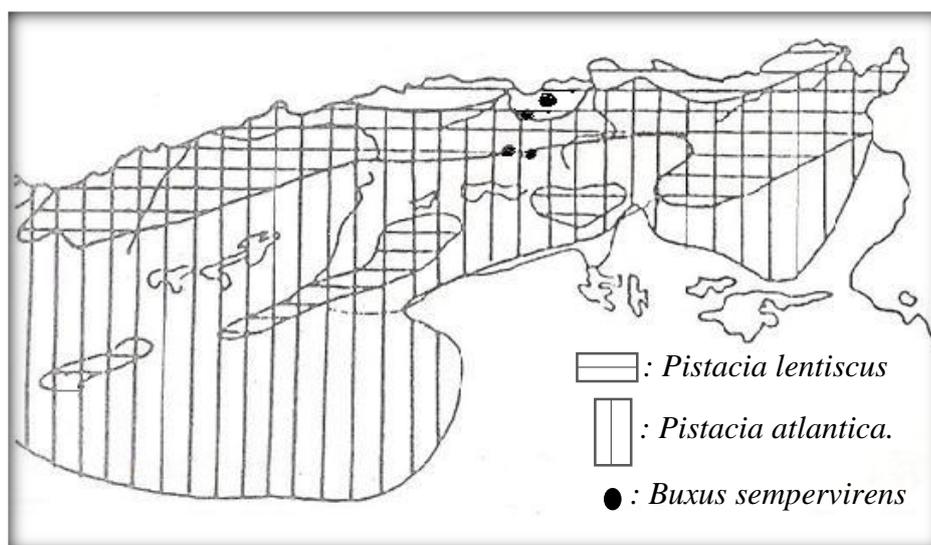


Figure. 6 : Aire de répartition de *Pistacia lentiscus* avec d'autres espèces (Quezel & Santa, 1963).

3. Usage traditionnels

3.1. La racine Est employée sous forme de décocté, en Tunisie, comme béchique; ce décocté est parfois conseillé pour le traitement de l'asthme; il est encore employée en bains de bouche pour soigner les algies dentaires et les gingivites, comme cicatrisant et comme antirhumatismal (Boukef, 1986).

3.2. Bois Pour sa robustesse et la finesse de sa texture, le bois de cette espèce est très apprécié en ébénisterie. Les cendres de bois étaient employées en Libye comme savon (Gattefosse, 1921).

3.3. L'écorce Est employée, au Maroc sous forme de décocté ou réduite en poudre, pour traiter les maladies du ventre et de l'intestin (Bellakhdar, 1997).

3.4. L'oléorésine ou gomme Etait employée en Algérie, en fumigations, contre la fièvre, dans le Sahara de l'Oranais, à Taghit et était largement utilisée en fumigations à titre prophylactique et thérapeutique au Sahara (Aït Youssef, 2006).

Il entrait dans la confection d'eau-de-vie et de liqueurs, aromatiser certaines confitures, confectionner des pâte ou des gommes à mâcher parfumées ou pastilles qui furent les douceurs favorites des sultans de l'empire ottoman et des femmes du Moyen-Orient. Cette pâte à mâcher au parfum subtil était aussi consommée telle quelle car elle avait entre autre la propriété de purifier l'haleine, blanchir les dents et traiter les problèmes de gingivites. Aujourd'hui encore le mastic est employé dans l'industrie agro-alimentaire évidemment comme agent masticatoire, dans l'industrie photographique et dans les soins dentaires (dans les amalgames). Depuis la plus haute antiquité le Mastic de Chio était réputé dans toute la méditerranée orientale pour traiter les affections pulmonaires (Seigue, 1985).

Au Maroc elle était ajoutée au pain. Elle y est toujours très utilisée pour faire du pain de fêtes et des pâtisseries et pour aromatiser le thé à la menthe dans les grandes cérémonies (Gattefosse, 1921).

3.5. Les feuilles En 1921, en Afrique du Nord, elles passaient pour être astringentes, diurétique et emménagogue; sous forme d'infusé elles étaient employées pour enlever la mauvaise odeur de l'haleine et de la sueur (Bouquet, 1921). Elles étaient employées en Algérie pour la teinture en noir (Fourment & Roques., 1983).

Au Maroc elles servent de produit tannant, pour laver la laine et en litière pour préserver les figues, au séchage, de l'attaque des vers, ce dernier usage ayant cours chez les Beni – Snassen (Bellakhdar, 1997).

Elles sont toujours employées au Maroc sous forme de décocté ou réduites en poudre pour traiter les maladies du ventre et de l'intestin (Aït Youssef, 2006).

En Tunisie, en usage interne sous forme de décocté, elles sont utilisées pour calmer les douleurs gastriques ou directement consommées pour apaiser le pyrosis (reflux des liquides acide gastriques de l'estomac vers l'œsophage); elles sont mastiquées pour combattre l'hypertension artérielle, dans plusieurs villages du Nord–Ouest tunisien (Boukef, 1986).

3.6. Essence de Mastic Après distillation du mastic est récupérée une essence qui entre dans la confection de parfums, produits cosmétologiques et pharmaceutiques, de vernis de grande qualité recherché par les peintres œuvrant à la peinture à l'huile et aussi dans l'industrie photographique (Seigue, 1985).

3.7. Essence des feuilles et rameaux De ces parties est extraite une huile essentielle qui est utilisée en aromathérapie et phytothérapie pour ses propriétés décongestionnantes, prescrite aussi pour traiter les problèmes veineux dont les hémorroïdes (Seigue, 1985).

3.8. Fruits, huile de fruits Ses fruits sont consommés en Tunisie pour apaiser le pyrosis, bouillis avec de l'alun, ils avaient été remarqués en Libye pour fournir une encre indélébile (Boukef, 1986).

Cette huile est employée en Tunisie en usage interne pour apaiser les gastralgies et en usage externe comme traitement des rhumatismes dans la région du Souassi (Boukef, 1986).

Elle était employée au Maroc dans le traitement de la gale et des rhumatismes (Gattefosse, 1921). et contre les douleurs dorsales chez les Jbala (Bellakhdar, 1997). Cette huile grasse est utilisée dans l'alimentation tandis qu'un extrait de cette huile servait à la fabrication des pilules contre la diarrhée. Elle servait en Libye à des usages médicamenteux, mais aussi pour l'éclairage et pour la saponification (Dorvault & Weitz, 1945).

4. Propriétés biologiques et pharmacologiques

Les études expérimentales effectuées sur cette plante ont mis en évidence différents activités biologiques et pharmacologiques.

Une activité antiulcéreuse du *Pistacia lentiscus* a été signalée par plusieurs auteurs tels que l'effet antifongique (Ali-Shtayeh & Abu Ghdeib, 1999), antibactérien (Iauk & al, 1996), antiulcéreux duodénal (Al-Said & al, 1986) et hepatoprotecteur (Janakat & Al-Merie, 2002).

Le mastic renferme 1 à 3 % d'huile essentielle (riche en pinène), il est surtout constitué par une résine : ester d'un alcool triterpénique et d'acides triterpénique (l'acide masticodiénique et l'acide oléanolique) (Paris & Moyses, 1981). En médecine traditionnelle, on utilise la résine de pistachier lentisque afin de combattre les ulcères d'estomac. Son efficacité contre la bactérie *Helicobacter pylori* a en effet été confirmée. Cette méthode consiste à éliminer la bactérie *H. pylori* par mastication de résine du pistachier lentisque, comme une gomme à odeur prononcée. L'huile de lentisque est souvent utilisée en médecine comme astringent, expectorant, et cicatrisant. (Seigue, 1985).

Bedon a noté, que tous les représentants des Anacardiacees (dont *Pistacia lentiscus*) sont caractérisés par les grandes quantités de tanins qu'ils renferment. Les propriétés hémostatiques et cicatrisantes de ses substances tanniques étant attestées, il y a lieu de considérer que *pistacia lentiscus*L. possède ces propriétés, notamment pour soigner les plaies cutanées (Bedon, 1996).

Les huiles essentielles de lentisque sont utilisées pour leurs effets pharmacologiques entant que décongestionnant veineux-lymphatique et antispasmodique (Yahia, 1992; Iserin, 2001; Grosjean, 2007; Baudoux, 2003).

Les feuilles contiennent principalement des tanins catéchique, des sucres, des composés phénoliques - dont les flavonoïdes -, ainsi qu'une huile essentielle riche en monoterpènes. Des chromatographies y ont décelé de plus l'existence de stérols, de triterpènes et de composés à structure de type cholestérols. Suite à des recherches, ces feuilles, sous forme d'un extrait administré à des rats, auraient prouvé leur activité hypotensive (Bedon, 1996).

5. Huile végétale

5.1. Définition de l'huile végétale

On appelle couramment huile végétale tout corps extrait d'une plante oléagineuse, c'est-à-dire une plante dont les graines, noix ou fruits contiennent des lipides. Ce sont ces graines, noix ou fruits qui rendent la plante capable une huile composé de triglycéride (des corps gras complexes caractérisés par un assemblage particulier d'acides gras et de glycérine) (Julien, 2013).

5.2. Composition des huiles végétales

Chaque huile végétale est caractérisé par ces composants propres, mais c'est toujours le même principe : des acide gras + des vitamines et/ou des insaponifiables.

Les huiles végétales sont des lipides simples, c'est-à-dire des corps 100% gras, composés d'atome de carbone, d'hydrogène et d'oxygène qui forment eux même des triglycérides. A cela s'ajoutent des insaponifiables qui regroupent tantôt des vitamines tantôt des stérols végétaux, des trace d'huile essentielle aromatique, ou tout cela à la fois (Karleskind, 1992; Julien, 2013).

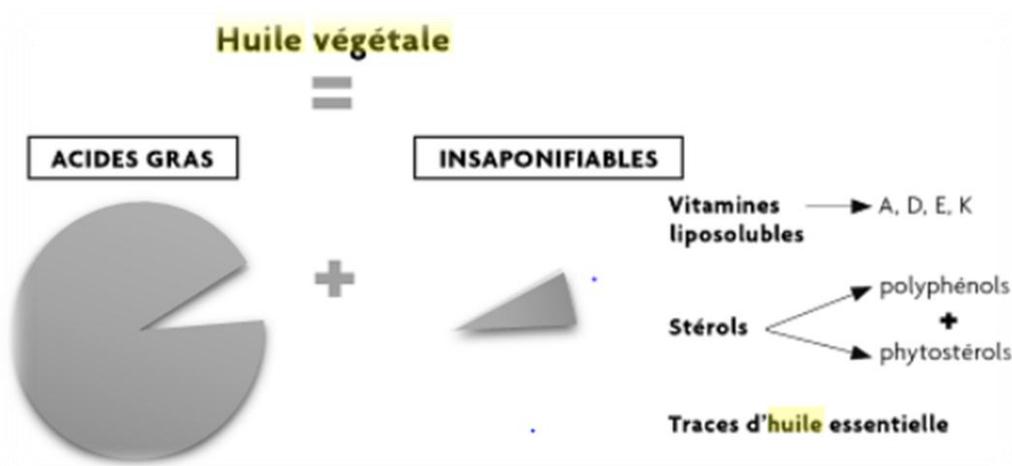


Figure.7: Composition d'une huile végétale (Julien, 2013).

5.3. Les différentes techniques d'extraction d'une huile végétale

5.3.1. Extraction mécanique à froid

On presse les fruits, les noix ou les graines (préalablement nettoyés et parfois broyés) à l'aide d'une presse artisanale, d'une presse artificielle à vis ou d'une presse hydraulique. La presse la plus classique est la presse à vis sans fin (Jean, 2003; Julien, 2013).

Le produit obtenu par l'extraction mécanique à froid est comparable à un jus gras. Il est brut et devra être filtré ou centrifugé avant son conditionnement : c'est l'huile vierge obtenue par première pression à froid (Jean, 2003; Julien, 2013).

5.3.2. Extraction mécanique à chaud

Certains industriels chauffent en effet la matière première broyée à des températures élevées (plus de 100°C parfois). Cela peut être fait pour des raisons techniques relatives à la machine utilisée, ou pour obtenir un rendement plus élevé, ou tout simplement parce que c'est nécessaire pour certaines graines oléagineuses car cela facilite l'extraction de l'huile.

L'huile obtenue est alors rarement utilisée telle qu'elle. Elle est par exemple potentiellement plus odoriférante. Elle sera donc dans la plus part des cas traitée/raffinée avant son conditionnement (Jean, 2003; Julien, 2013).

5.3.3. Extraction par solvant

L'extraction par solvant se fait comme suit : la matière première est broyée, chauffée à haute température puis mélangée à un solvant dérivé de la pétrochimie ou de la chimie de synthèse (butane, hexane, propane, cétone éthanol, alcool isopropylique sont les plus courants).

Le solvant dissout l'huile contenue dans la matière broyée et fait également émerger d'autres résidus impurs qu'il faudra éliminer par la suite lors de la centrifugation et du raffinage (Jean, 2003; Julien, 2013).

5.4. Huile végétale de Pistacia lentiscus L.

5.4.1. Huile de fruits de Pistacia lentiscus L.

Huile de lentisque est de couleur verte foncée; elle n'est entièrement liquide qu'à la température de 32 et 34 C°; au-dessous elle laisse déposer une matière blanche, susceptible de cristallisation, qui bientôt envahit la totalité de l'huile et la solidifie complètement. (Leprieur, 1860).

5.4.2. Composés de l'huile végétale de Pistacia lentiscus L.

Selon Trabelsi et al (2012), la composition chimique en acides gras de l'huile végétale obtenue à partir des baies de Pistacia lentiscus L. récoltées en Tunisie sont: l'acide oléique suivi par l'acide palmitique et linoléique. D'autres acides sont présents dans des proportions de trace telle que palmitoléique, stéarique, linoléique, acide arachidique, et gadoléique. Dans toutes les

étapes de maturation seulement quatre stérols ont été identifiés et quantifiés, β -sitostérol a été le principal, suivis par campestérol. Le cholestérol et stigmastérol ont été détectés en quantité infimes (Maameri, 2014).

5.4.3. Mode d'obtention de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

La méthode d'extraction d'huile grasse de lentisque est très ancienne. La récolte de la baie se fait entre les mois Novembre et Décembre. Après avoir récolté quantité suffisante de baies mures on procède comme dans le cas de l'olive, en appliquant le même principe. Après séchage pendant 7 jours, l'ensemble des baies dont la pulpe a été suffisamment désintégrée est bouillonné dans l'eau. On recueille le bouilli, pour remplir deux sacs de toile long et étroit et pratiquer par la suite le pressage à l'aide de deux queues de bois pour extraire une huile un peu siccatrice (Hmimsa, 2004). Cette méthode est très proche de la méthode d'extraction dans les îles de Sardaigne (Lafranchi & al, 1998).

L'huile est produite à l'Est de l'Algérie, dans les zones notamment côtière (El Milia, Skikda), où l'espèce abonde. Un procédé traditionnel est utilisé à cet effet : Les fruits atteignent leur maturité vers la fin d'été début de l'automne. Les baies prennent alors une coloration noire au lieu du rouge. Les baies sont récoltées à la main, macérées dans de l'eau chaude et puis écrasés à l'aide d'une presse. Des baies, s'exulte un liquide épais de couleur jaune vert. L'huile est récupérée par décantation (Boukeloua, 2009).

1.4.4. Aspects pharmacologiques de l'huile grasse de *Pistacia lentiscus* L.

L'huile de fruit de lentisque est utilisée pour son intérêt médicinal, conseillée pour les diabétiques, pour le traitement des douleurs d'estomac et en cas de circoncision (Hmimsa, 2004). En plus, elle est utilisée comme un remède d'application locale externe sous forme d'onguent pour soigner les brûlures (Bensegueni, 2007) ou les douleurs dorsales (Bellakhdar, 1997).

Cette huile est aussi employée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique et les ulcères de l'estomac. Ces usages sont surtout répandus à l'Est de l'Algérie (région d'El-Milia, Skikda, Guelma) (Iserin, 2001; Baudoux, 2003).

Plusieurs études ont été apportées sur ces propriétés pharmacologiques, citant en titre d'exemple l'effet cicatrisant rapporté par (Belfadel, 2009; Djerrou, 2011; Maameri, 2014), l'effet anti cancéreux prouvé par Balan & al, 2010 ainsi que l'effet hépatoprotecteur rapporté par (Al-Janakat et Marie, 2002) et (Maameri, 2014).

1.4.5. Données toxicologiques de *Pistacia lentiscus* L.

Les données toxicologiques de la gomme mastic ont été rapportées concernant la toxicité aiguë, irritation de la peau et la phototoxicité chez les animaux et les humains (Belfadel, 2009).

B. Rappels histo-physiologique du foie

1. Anatomie descriptive

1.1. morphologie externe

Le foie est un organe volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun situé sous la coupole diaphragmatique droite (Marc, 2012). Le poids moyen du foie d'environ 1500g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant; il est de 2300 g (Mellal, 2010). Il est entouré d'une capsule fibreuse mince et résistante, la capsule de Glisson (tunica fibrosa), qui se prolonge à l'intérieur du foie par les gaines fibreuses périportales entourant les vaisseaux portaux ou pédicule glissonien. Ce pédicule est composé de la veine porte, l'artère hépatique et le canal biliaire (Marc, 2012).

Il est classique de décrire 03 faces au foie : Supérieur, inférieur et postérieur.

La face supérieure ou diaphragmatique

Le foie est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche (fig. 8), l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme (Langman & Sadler, 1991).

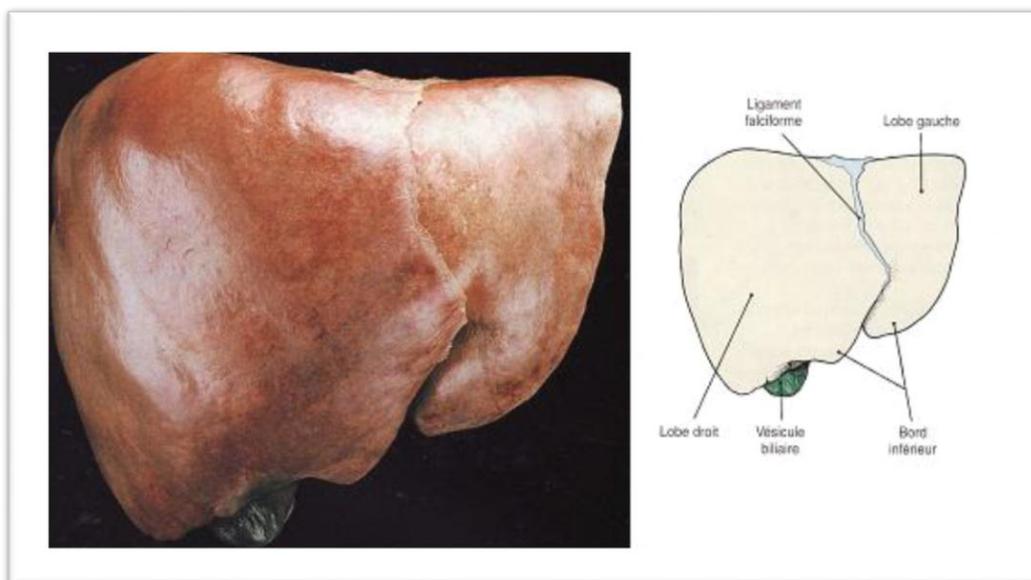


Figure. 8: Vue antérieure du foie (Gosling & al, 2003; Gos03).

La face inférieure ou viscérale

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H (fig. 9), ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones.

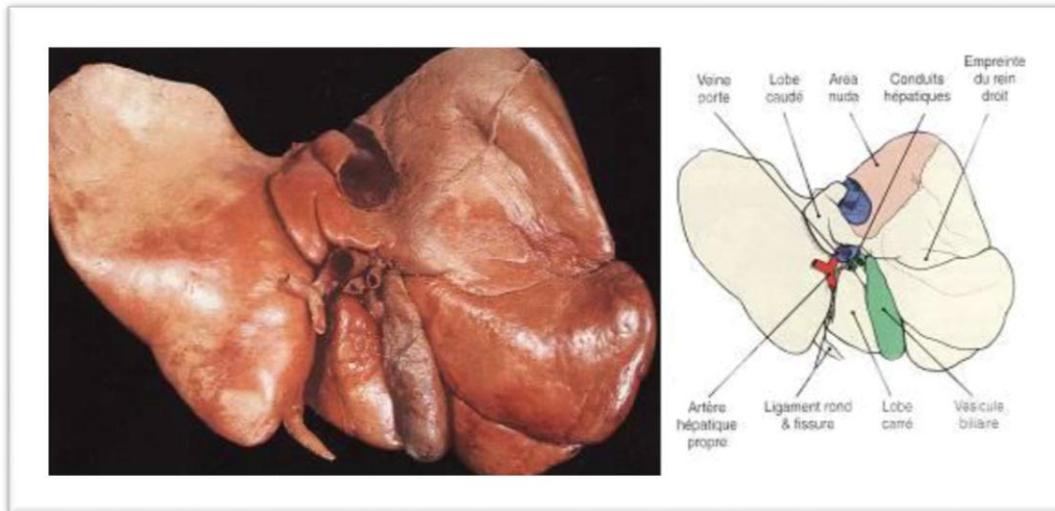


Figure. 9 : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (Gosling & al, 2003).

La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (fig. 10) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (Casing & Veilhan, 2008). Elle est marquée par la présence de deux sillons :

- Un sillon vertical droit, où se loge la veine cave inférieure amarrée au foie par les veines sus-hépatiques.
- Un sillon vertical gauche, qui prolonge le sillon d'*Arantius* (Mellal, 2010).

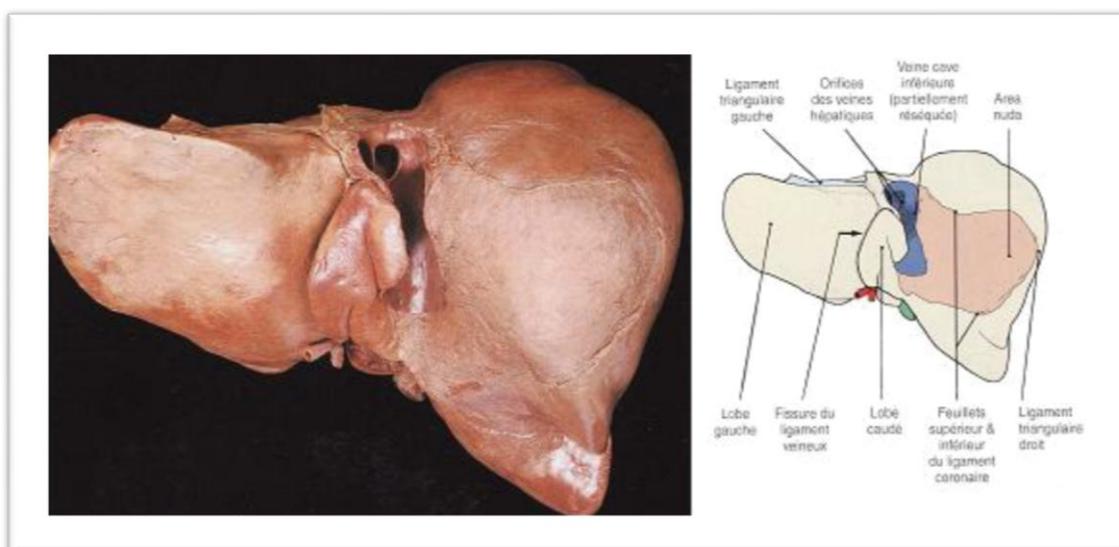


Figure. 10: vue postérieure du foie (Gosling & al, 2003).

1.2. Structure macroscopique

1.2.1. Les lobes hépatiques

Le foie est divisé en deux gros lobes, un grand lobe hépatique droit et un plus petit lobe hépatique gauche. Le lobe hépatique gauche dépasse largement la ligne médiane et s'étend dans l'hypochondre gauche. Si l'on observe la surface du foie, on peut différencier la face diaphragmatique convexe de la face viscérale concave. Si l'on regarde le foie sur sa face viscérale, on distingue encore deux autres lobes plus petits : *le lobe carré* et *le lobe caudé*. Entre ces deux petits lobes se trouve le sillon transverse ou hile de foie. Au niveau du hile du foie, la veine porte et l'artère hépatique, représentent les vaisseaux sanguins afférents, pénètrent dans le foie pendant que les deux branches droite et gauche du canal hépatique, en provenance des deux lobes le quittent (Schaffler & Menche, 2004).

1.2.2. La segmentation hépatique

La segmentation hépatique est une segmentation fonctionnelle basée sur la distribution intra-hépatique des éléments du pédicule hépatique, dont la veine porte constitue l'élément directeur. Elle peut être portale ou sus-hépatique.

- **Segmentation portale** : c'est une division du foie en plusieurs territoires parenchymateux correspondant aux ramifications de la veine porte.
- **Segmentation sus-hépatique** : basée sur la disposition des veines sus-hépatiques (Mellal, 2010).

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Casting, Adam, & Azonlay, 2006).

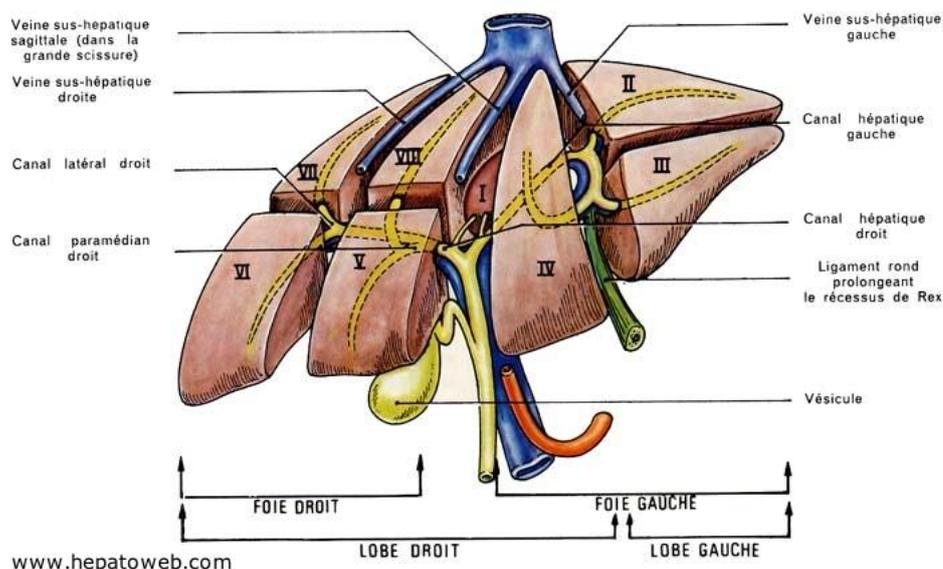


Figure. 11: Segments hépatiques (Deugnier, 2005).

1.3. Vaisseaux et nerfs du foie

1.3.1. Les vaisseaux sanguins

Le foie possède une, double vascularisation, à la fois fonctionnelle et nutritive. La vascularisation fonctionnelle est assurée par la veine porte (Mellal, 2010).

Le foie reçoit 75% de sang par la veine porte qui recueille le sang veineux des organes intra-abdominaux et se divise en de nombreuses branches immédiatement après son entrée dans le foie. Le sang de cette veine contient entre autre les nutriments absorbés dans l'intestin, les produits de dégradation en provenance de la rate, les hormones du pancréas et d'autre substances qui en déjà en partie été absorbées par la muqueuse gastrique (Schaffler & Menche, 2004).

La vascularisation nutritive est assurée par l'artère hépatique qui ramène vers le foie le sang oxygéné (Mellal, 2010). L'artère hépatique provient des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte approvisionne le foie en sang oxygéné aux structures non parenchymateuses, notamment aux conduits intra hépatiques (Natter, 2004).

Le sang qui arrive au lobule hépatique par la veine porte et l'artère hépatique, quitte le lobe par la veine centrolobulaire. Les veines centrolobulaires rejoignent les veines sublobulaires situées en dehors du lobule ; ses dernières se regroupent pour former des vaisseaux de plus en plus volumineux, et en définitive tout le sang veineux du foie est drainé vers la veine cave inférieure par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques (Mellal, 2010).

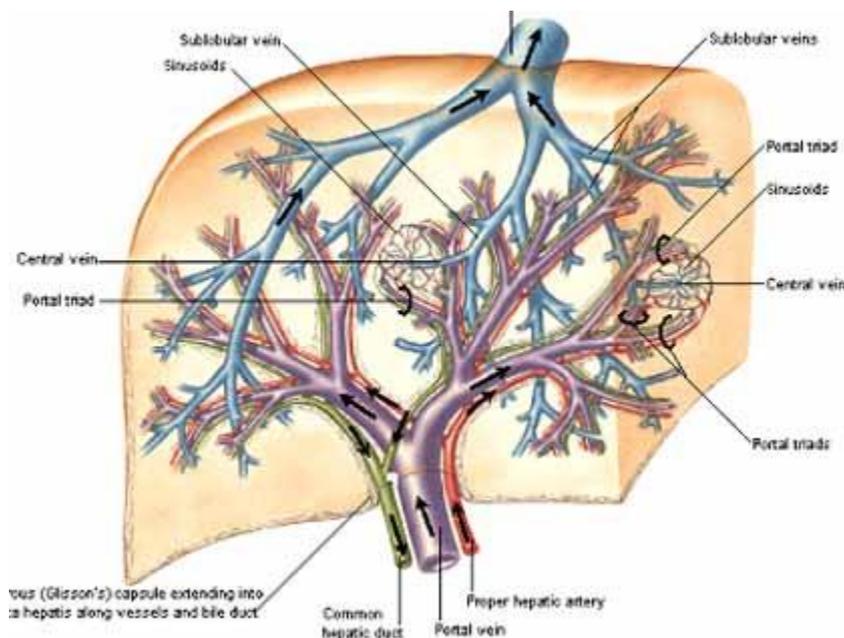


Figure. 12: système des vaisseaux et conduits intra hépatiques.

1.3.2. Les vaisseaux lymphatiques

Dans le foie il y a deux régions avec des voies de drainage lymphatique différentes. La lymphe de la plus grande partie du foie coule vers les nœuds lymphatiques portes (nœuds lymphatiques hépatiques) et de là, vers les nœuds lymphatiques cœliaques puis dans le tronc intestinal. La deuxième concerne la région superficielle de la face diaphragmatique et l'area nuda. La lymphe suit le diaphragme jusqu'aux nœuds phrénique supérieurs et par les voies médiastinales jusqu'à l'angle veineux droit (Bmmas, Teubner, & Voss., 2008).

1.3.3. Les nerfs

Les nerfs du foie proviennent du nerf vague gauche et du plexus solaire. On individualise trois nerfs :

- ✓ **Le nerf gastro-hépatique** : qui est une branche du nerf vague gauche, gagnant le hile du foie en passant par le petit épiploon.
- ✓ **Le plexus hépatique antérieur** : qui provient du plexus solaire, longe l'artère hépatique, puis se termine au niveau du hile.
- ✓ **Le plexus hépatique postérieure** : qui provient également du plexus solaire, passant en arrière de la veine porte, puis suit le canal cholédoque jusqu'au hile du foie (Mellal, 2010).

1.4. Structure microscopique

1.4.1. Les lobules

Le lobule hépatique est l'unité anatomique du parenchyme hépatique. Il se présente comme une structure hexagonale, centrée par une veine centrolobulaire et limitée en périphérie par les espaces portes voisins. Les lobules hépatiques sont en effet vascularisés par des capillaires spécialisés, les sinusoides, qui circulent entre les travées hépatocytaires et confluent dans la veine centrolobulaire (Marc, 2012).

Le capillaire sinusoides n'est pas directement en contact avec la paroi des hépatocytes mais est séparée de ce dernier par un étroit espace ; c'est l'espace de Disse. Ce n'est qu'à ce niveau que les hépatocytes entrent en contact avec les composants du plasma en émettant des fines expansions en forme de doigts qui passent à travers l'espace de Disse (Schaffler & Menche, 2004).

L'espace de Disse, situé entre les hépatocytes et les sinusoides, permet le transfert de substances dans les deux sens (Jakson & al., 1995; Bari & al, 2010).

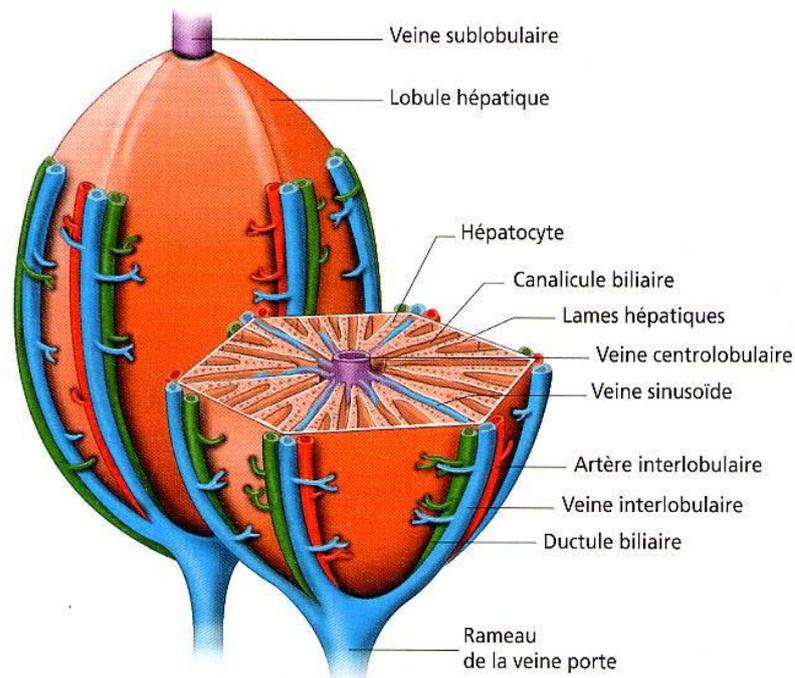


Figure. 13 : Le lobule hépatique. (Gilbert, 2003)

1.4.2. L'acinus

L'acinus est organisé autour des branches terminales des veines portes. Dans cet espace, deux zones fonctionnelles peuvent être facilement définies grâce à des repères anatomiques : la zone périportale, centrée par l'espace porte, et la zone périveineuse, centrée par la veine centrolobulaire. La zone périportale correspond approximativement à la zone centrale de l'acinus, tandis que la zone périveineuse correspond approximativement à la zone périphérique de l'acinus. (Marc, 2012).

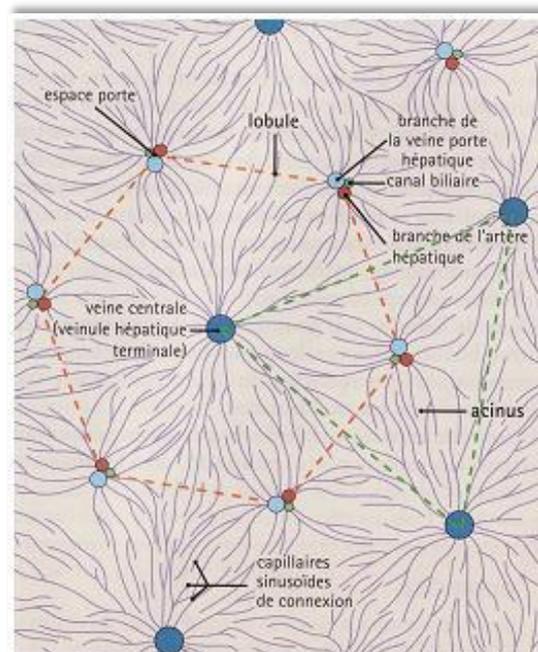


Figure. 14: Organisation structurale du foie: lobule et acinus (Stevens & Lowe, 2006).

1.4.3. Les cellules hépatiques

Le foie est doté de cellules parenchymateuses, les hépatocytes et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire (Benhamou & Erlinger, 2008).

➤ Les cellules non parenchymateuses

- ✓ **Cellules endothéliales sinusoidales** : ces cellules bordent la sinusoïde et permettant les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes (Benhamou & Erlinger, 2008).
- ✓ **Cellules périsinusoïdales stellaires** ; riches en graisses (cellules d'*Ito*) sont des réserves de dérivés rétinoides tels que la vitamine A (Senoo, 2004).
- ✓ **Cellules de Kupffer** ; fusiformes, sont des macrophages tissulaires. Elles constituent une partie importante du système réticulo-endothélial. Parmi leurs principales fonctions se trouvent la phagocytose de particules étrangères, l'élimination d'endotoxines et d'autres substances nocives, la modulation de la réponse immunitaire par la libération de médiateurs et d'agents cytotoxiques et la présentation de l'antigène (Crispe, 2003).
- ✓ **Les cellules épithéliales biliaires** : ce sont les cellules polarisées qui constituent le canal biliaire elles concourent à la sécrétion de la bile. (Benhamou & Erlinger, 2008).
- **Les hépatocytes** : Les cellules principales fonctionnelles du foie. Ils sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de Disse et forment à une de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire (Stevens & Lowe, 2006).

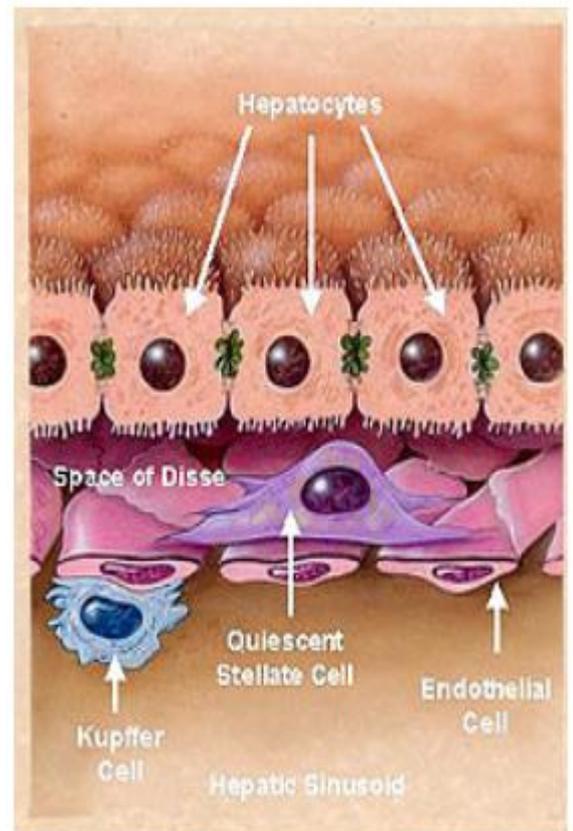


Figure. 15: les cellules hépatiques.

2. Les fonctions du foie

Le foie effectue près de 500 fonctions vitales. Il joue un rôle dans la digestion, le métabolisme des sucres et des gras et dans le système de défense immunitaire du corps. Il transforme presque tout ce qu'une personne mange, respire ou que sa peau absorbe. Environ 90 % des nutriments du corps passent par le foie en provenance des intestins. Le foie convertit les aliments en énergie, emmagasine les nutriments et produit des protéines sanguines. Le foie agit également comme filtre pour éliminer les agents pathogènes et les toxines du sang. Dans le fœtus en développement, les cellules sanguines sont produites par le foie (Highleyman & Franciscus, 2004).

2.1. La digestion

Le foie joue un rôle important dans la digestion et la transformation des aliments. Les cellules du foie produisent de la bile, ce dernier est acheminé au petit intestin par le biais du canal biliaire, et lorsqu'il n'y a aucun aliment à digérer, le surplus de bile est emmagasiné dans la vésicule biliaire. Les sous-produits provenant de la décomposition de drogues ou de substances toxiques transformées par le foie sont acheminés par la bile et éliminés du corps.

Les cellules du foie transforment également l'hème en bilirubine. Si le foie est endommagé, la bilirubine peut s'accumuler dans le sang et ainsi causer un ictère (Highleyman & Franciscus, 2004).

2.2. Le métabolisme

Le foie est responsable de plusieurs fonctions métaboliques, fournissant au corps l'énergie qui lui est nécessaire. Il régularise la production, le stockage et la libération des sucres, des graisses et du cholestérol (Highleyman & Franciscus, 2004).

2.3. Le stockage

En plus d'emmagasiner le glycogène, le foie est l'un des principaux sites de stockage de certaines vitamines (A, B₁₂, D, E et K) et de certains minéraux (fer et cuivre). Les hépatocytes libèrent ces substances à mesure qu'elles sont requises dans d'autres parties du corps (Tortora & Derrickson., 2007).

2.4. Protéinogénèse

Le foie synthétise plusieurs importantes protéines, y compris les enzymes, les hormones, les facteurs de coagulation et les facteurs immunitaires. Les enzymes du foie appelées transaminases ou aminotransférases (SGPT et SGOT).

Lorsque les cellules du foie sont endommagées, ces enzymes peuvent s'infiltrer dans le sang et s'y accumuler à des concentrations élevées qui peuvent être décelées au moyen d'un simple test sanguin.

Les facteurs de coagulation produits par le foie comprennent le fibrinogène, la prothrombine (facteur II) et le facteur VII. Si leur niveau est faible, ceci peut entraîner un saignement prolongé et provoquer des ecchymoses. D'autres protéines synthétisées par le foie sont, la phosphatase alcaline, la gamma-glutamyle transférase et le facteur de croissance de l'insuline (Highleyman & Franciscus, 2004).

2.5. L'hémolyse et la défense de l'organisme

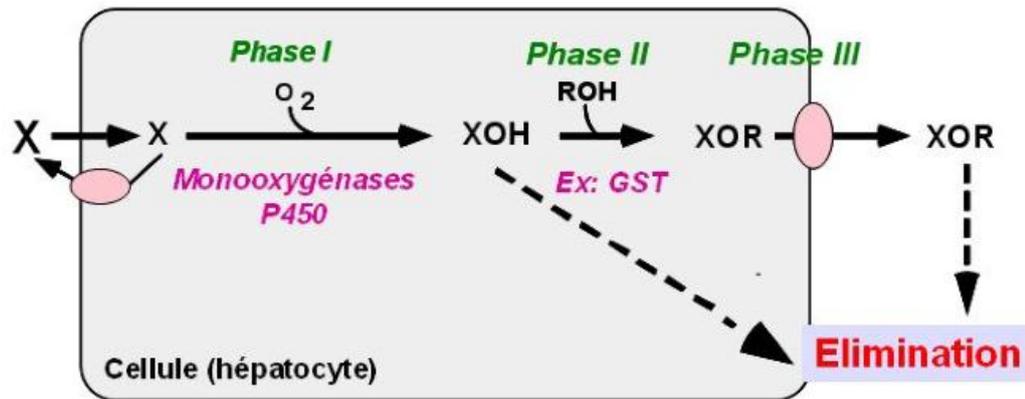
Grâce aux cellules de Kupffer qui sont de véritables cellules macrophagiques, le foie participe à la lutte de l'organisme contre les micro-organismes. Il participe également à la fonction hémolytique, qu'il partage avec les cellules endothéliales de la rate et de la moelle osseuse (Ouattara, 1999).

2.6. Détoxification

Le foie joue un rôle crucial dans la détoxification des substances qui sont nuisibles pour le corps, notamment l'alcool, les drogues, les solvants, les pesticides et les métaux lourds (Highleyman & Franciscus, 2004).

Les systèmes de détoxification assurent une biotransformation des substances étrangères (xénobiotiques) pour diminuer leur lipophilie, augmenter leur polarité et favoriser leur élimination (Jocelyn, 2011).

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure des cellules Kupffer, contient un grand nombre d'enzymes d'hydroxylation comme les cytochromes P450 (Véronique, 2010).



Phase I: fonctionnalisation
 Phase II: conjugaison (+ hydrophile)
 Phase III: expulsion de conjugués ou du produit parent (ex: m dr, MRP)
 ○ : expulsion du xénobiotique inchangé ou conjugué

Figure. 16: le processus de détoxification (Jocelyn, 2011).

- ✓ Les enzymes de phase I (dites de "fonctionnalisation") induisent l'introduction d'une fonction chimique nouvelle qui rend la molécule plus polaire.
- ✓ Les enzymes de phase II (dites de "conjugaison") permettent le transfert d'un radical hydrophile sur les métabolites " fonctionnalisés" générés par la phase I, pour les rendre hydrophiles; UDP-glucuronyltransférases, Sulfotransférases, Glutathion S transférases, Acétyltransférases
- ✓ Les enzymes de phase III (dites d'"élimination") permettent l'exportation active des conjugués de la phase II hors des cellules (Multi drug resistance 1, MDR1) (Jocelyn, 2011).

De plus, le foie transforme et évacue les sous-produits toxiques du métabolisme normal (comme l'ammoniaque) et les excès d'hormones (en particulier, les hormones sexuelles comme l'estrogène) (Highleyman & Franciscus, 2004).

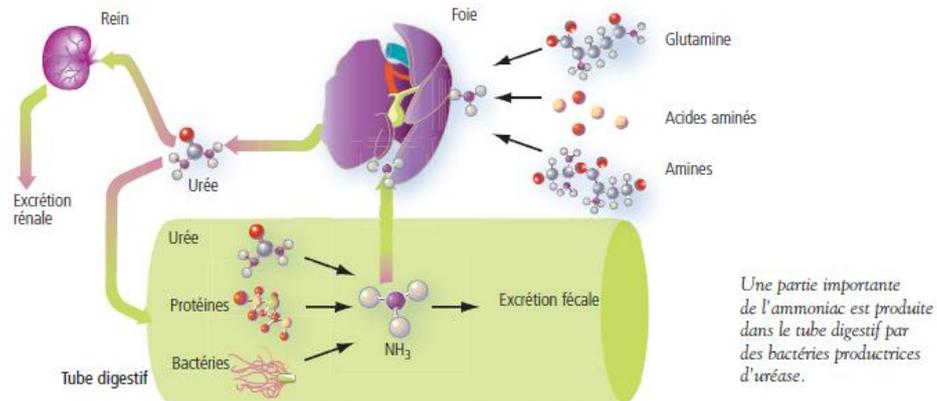


Figure. 17: le métabolisme d'ammoniac. (Pascale, Vincent, & Denise)

3. Les atteintes hépatiques

3.1. Les hépatites

Les hépatites sont des atteintes inflammatoires du foie d'étiologies diverses: infectieuses, médicamenteuses, toxiques ou auto-immunes (Khuroo, 2003; Zoulim, 2006). Selon les différentes causes des affections hépatiques, on distingue:

- ✓ **Les hépatites infectieuses** : liées aux agents infectieux tels que les virus, les bactéries et les parasites (Martin & Feldmann, 1983). Parmi les hépatites infectieuses; celles virales tiennent une place très importante. Les virus ayant un tropisme hépatique quasi exclusif sont responsables de ce qui est communément appelé «hépatites virales», ils sont actuellement au nombre de cinq et désignés alphabétiquement de A à E (Khuroo, 2003; Zoulim, 2006). Plus récemment, un virus dit de l'hépatite G a été caractérisé sans que son implication dans des pathologies hépatiques soit établie (Chams V, 2003; Ramezani A, 2008) .
- ✓ **Les hépatites toxiques et iatrogènes** : elles sont provoquées par les intoxications aux toxiques naturels tels que la phalloïdine et l'aflatoxine, les toxiques industriels tels que le tétrachlorure de carbone, l'alcool éthylique, le plomb et les médicaments (Martin & Feldmann, 1983).
- ✓ **Les hépatites par anoxie** : celles-ci sont liées à un défaut d'oxygénation des structures hépatiques (Martin & Feldmann, 1983).
- ✓ **Les hépatites métaboliques** : elles surviennent pendant les troubles du métabolisme hépatique ou pendant les états de déficits et de surcharges nutritionnelles (Martin & Feldmann, 1983).

Quelle que soit l'origine de la pathologie, des signes cliniques communs peuvent être observés : ictère fébrile, prurigineux, décoloration des selles, brunissement des urines et augmentation de la concentration en transaminases dans le plasma, signes d'une cytolyse et d'un dysfonctionnement hépatique (Khuroo, 2003; Zoulim, 2006).

3.2. La cirrhose

La cirrhose est une maladie histologique en partie irréversible sauf à son début, diffuse du foie, caractérisée par une fibrose cicatricielle, désorganisant l'architecture lobulaire normale et entraînant la formation de nodules (Zarski, 2005). Il représente la dernière étape de lésions hépatiques chroniques de causes diverses, qui peuvent être d'origine virale, alcoolique, toxique, auto-immunes, métaboliques ou ischémiques (Damerco, 2006; Benvegna, 2004).

3.3. Les tumeurs hépatiques

✓ Tumeurs hépatiques bénigne

L'angiome, également appelé hémangiome, est une tumeur bénigne (non cancéreuse) des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguines.

L'adénome solitaire du foie est une tumeur bénigne rare du foie survient généralement chez femmes entre 20 et 40 ans, elle est due à un traitement contraceptif fortement dosé en œstrogènes l'hyperplasie nodulaire focale, elle est peut être associée à des adénomes mais ne se complique jamais.

✓ Cancers primitifs du foie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif majoritaire du foie est due soit à une prolifération maligne d'hépatocytes, soit à une résistance à l'apoptose soit aux deux à la fois.

L'hépatoblastome: le plus fréquent chez l'enfant de moins de 3 ans. Ce cancer est marqué par une prédominance masculine. Il est en général reconnu suite à une importante hépatomégalie.

L'angiosarcome hépatique a pour origine la prolifération anarchique de cellules endothéliales situé dans la paroi des vaisseaux (Marilyne, 2008).

✓ **Cancers secondaires**

Les cancers secondaires, à la différence des cancers primitifs, sont des métastases, ces métastases secondaires hépatiques proviennent de carcinome tel que le carcinome du colon, des branches, et de la prostate. Mais également ils peuvent apparaître suite à des cancers endocrine (Marianne, 2012).

On distingue les syndromes d'atteinte hépatique suivants :

➤ **Le syndrome de cytolyse**

Il s'agit d'une lésion de la membrane de l'hépatocyte avec relargage du contenu cellulaire dans les sinusoides et le sang périphérique. Parmi ces substances, les transaminases témoignent de l'existence et de l'intensité de la cytolyse. Ce phénomène peut se passer de façon aigue ou à bas bruit (Schmit & al, 2009).

➤ **Le syndrome de cholestase**

Elévation conjointe des GGT, des phosphatases alcalines et hyperbilirubinémie à prédominance directe. Cette entité clinique témoigne d'une atteinte des mécanismes d'excrétion biliaire. La biologie seule n'est pas capable de distinguer entre une cholestase intrahépatique non obstructive et une atteinte des voies biliaires extrahepatiques (cholestase obstructive) (Schmit & al, 2009).

➤ **Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire**

Suspecté après l'examen clinique est caractérisé par une hypoalbuminémie, un abaissement du TP, une hyperbilirubinémie mixte (conjuguée et non-conjuguée) modérée, accessoirement par une diminution de la cholinestérase, du cholestérol, de l'urée et une élévation de l'ammoniaque (Schmit & al, 2009).

4. Exploration fonctionnelle du foie

Les maladies du foie se caractérisent par la perturbation ou la perte d'un bon nombre de ses fonctions. Les méthodes d'évaluation de la fonction hépatique incluent des méthodes dites d'exploration biologique qui se résument en un ensemble de tests biochimiques. Encore appelé "bilan biologique hépatique", l'exploration biologique hépatique comporte un nombre pléthorique d'examens.

Ces examens servent à diagnostiquer les pathologies hépatiques même asymptomatiques, et à apprécier de l'efficacité d'un traitement apporté (Ouattara, 1999).

4.1. Examens biologiques

Les tests hépatiques fournissent une orientation étiologique précieuse, ces tests biologiques réalisés en routines sont le dosage de :

4.1.1. transaminases

Recherche d'une hépatite cytolitique virale, médicamenteuse ou toxique modérément augmentées.

Les transaminases (ou amino transférases) sont des enzymes hépatocytaires dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alpha-cétonique. Il existe 2 transaminases dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) : *ASAT* = *Aspartate Amino Transferase* ou *SGOT* (*Serum-Glutamate-Transaminase*). *ALAT* = *Alanine Amino Transferase* ou *SGPT* (*Serum-Glutamyl-Pyruvate Transaminase*) (Guyader, 2005).

La répartition de ces enzymes est très variable d'un organe à l'autre. Le cœur, le foie et les muscles squelettiques sont riches en TGO tandis le foie et les reins le sont en TGP. Il existe un réel parallélisme entre la lésion (nécrose en particulier) d'un de ces organes et l'élévation de l'activité de l'un ou de l'autre de ces enzymes dans le sérum (Ouattara, 1999).

Lors d'une cytolyse hépatique, l'élévation des transaminases prédomine sur les ALAT (ALAT/ASAT > 1). Dans les nécroses musculaires, l'élévation des transaminases prédomine sur les ASAT (Broussolle, 2010).

4.1.2. Phosphatase alcaline (PAL)

Cette enzyme se trouve notamment dans le foie et les os. Elle est élevée en cas de: atteinte hépatique cholestatique, physiologiquement dans le 3ème trimestre de la grossesse ou chez les enfants en croissance, maladies osseuses maladies intestinales inflammatoires (Werner & Giostra, 2013).

4.1.3. La gamma-glutamyl-Transférerase (GGT) ou (γGT)

La γGT est une enzyme hépatocyttaire qui augmente en cas de cholestase. Cependant, son activité sérique augmente fréquemment de façon modérée en cas de cytolyse en l'absence de toute cholestase (Guyader, 2005).

Elle est comme la PA un marqueur de cholestase, mais peut être également élevé lors des pathologies rénales, de pancréatite, de maladie coronarienne et de carcinome de la prostate. Cet examen ne doit donc pas être utilisé comme test de screening d'une maladie hépatique (Werner & Giostra, 2013).

4.1.4. 5' nucléotidase

La 5' nucléotidase est une phosphatase alcaline particulière. Elle est plus spécifique du foie (absence d'origine osseuse) mais elle ne doit pas être utilisée en routine car elle son dosage coûte cher et sa sensibilité est inférieure à celle des γGT (Guyader, 2005).

4.1.5. Les tests fonctionnels

a. Bilirubine

On distingue la bilirubine indirecte (non- conjuguée) et directe (conjuguée). Cette dernière est un marqueur de la fonction hépatique d'élimination.

- La bilirubine directe est élevée en cas de cholestase extra-hépatique et intrahépatique.

-La bilirubine indirecte est élevée en cas de production élevée de bilirubine (ex. : hémolyse), en cas de perturbation de la recapture de la bilirubine, et d'une conjugaison de bilirubine dysfonctionnelle (ex. : syndrome de Gilbert, hyperthyroïdisme) (Werner & Giostra, 2013).

b. Albumine et TP/INR

L'albumine, dont la synthèse est spécifiquement hépatique, est la protéine sérique la plus abondante (40 g/l).

Le TP traduit l'activité de synthèse hépatique à travers les facteurs de coagulation d'origine hépatique (Marc, 2012).

Ces tests peuvent être anormaux en absence de maladie hépatique, notamment la malnutrition peut amener à une hypo-albuminémie, un déficit de vitamine K nutritionnel à un TP diminué (Werner & Giostra, 2013).

5. L'étude histologique

Elle est réalisée à partir de pièces issues de ponctions-biopsies-hépatiques, de tranches chirurgicales et de prélèvements nécroscopiques. L'histologie de la glande hépatique demeure une importante méthode d'investigation pour le diagnostic des hépatopathies malgré le développement et la précision des méthodes biologiques et physiques (Martin & Feldmann, 1983). Il est d'ailleurs conseillé que l'utilisation de termes consacrés tels qu'hépatite, nécrose hépatique, hépatite chronique ou cirrhose ne doit pas être faite en l'absence de données histologiques, même si des anomalies sont observées dans les tests biochimiques (Ouattara, 1999).

6. Echographie

C'est l'examen de première intention. Elle recherche avant tout une dilatation des voies biliaires qui signe la nature mécanique de l'ictère et impose la levée de l'obstacle pour éviter l'infection (ou son aggravation) et à plus long terme la cirrhose biliaire secondaire.

L'échographie peut également préciser l'état du parenchyme hépatique (régulier ou non, tumeur...), du pancréas, de la vésicule biliaire, la présence d'une ascite, d'une splénomégalie...

C. Généralité sur la toxicité

1. Définition

1.1. Toxicité

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

Pour la plus part les composés qui en sont responsable soit n'existent pas physiologiquement dans l'organisme (xénobiotique), soit agissent à des concentrations élevées non physiologiques (Framz, Reichl, & al).

1.2. Toxique

on dit qu'une substance est un toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et amener la mort (Fabre et Truhaut) cette définition permet déjà de distinguer des phénomènes de toxicité aiguë ou subaiguë et des effets de toxicité à long terme, dit chronique (Viala & Botta, 2005, p. 3).

1.2.1. Xénobiotique

Une substance chimique étrangère à l'organisme ou qu'on y trouve naturellement qu'à l'état de trace (Viau & Tardif, 2003).

1.2.2. Biotransformation des xénobiotiques

De nombreux produits chimiques subissent une biotransformation dans les organes et les tissus ; le site principal de ces réactions est le foie, puis l'estomac, l'intestin, la peau et les reins (Frank, 1992).

Williams (1959), a divisé les réactions de biotransformations en deux types principaux : les réactions de phase I et les réactions de phase II (Frank, 1992).

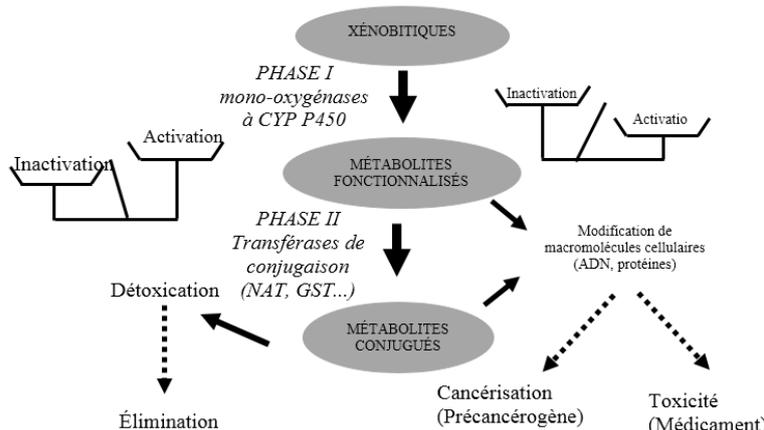


Figure. 18 : Biotransformation des xénobiotiques. (Benhamou & al, 2000)

1.2.2.1. Les réactions de phase I

Les réactions de phase I (tableau I) sont des réactions de fonctionnalisation catalysées majoritairement par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP). Ces dernières sont des enzymes microsomales surtout présentes dans le foie mais aussi dans d'autres tissus comme l'intestin ; elles assurent des réactions d'oxydation. Parmi les autres enzymes de phase I, on trouve des déshydrogénases de type alcool déshydrogénase (ADH) et aldéhyde déshydrogénase (ALDH), des réductases comme les NAD(P) H⁻ quinone oxydoréductases (NQO) et des hydrolases telles que les époxydes hydrolases (EH) (Benhamou & al, 2000).

Tableau. 1: Principales réactions de phase I (Benhamou & al, 2000).

Réactions	Enzymes	Substrats
Oxydation	Oxydases	Aldéhydes, amines, hydrazines
Hydroxylation, époxydation	Mono-Oxygénases	HAP, arylamines, arylamides
N- et S-oxydation	à cyt P450	Amines, hydrazines, thiols, sulfites
Déshydrogénation	à FAD	Alcools, aldéhydes, dihydrodiols
Réduction	Déshydrogénases	Carbonyl, quinones, nitro, azo,
	Réductases	N-oxydes, sulfoxydes
Hydrolyse	Estérases, amidases, imidases	Procaïne, acétylcholine
	Epoxyde hydrolase	Oxydes d'arène, oxydes
		éthyléniques
Décarboxylation	Décarboxylases	Lévo-dopa
Déméthylation	Mono-oxygénases à cyt P450	Benzphétamine

1.2.2.2. Les réactions de phase II

Les réactions de phase II (tableau II), sont pour la plupart des réactions de conjugaison. Parmi les enzymes de conjugaison, figurent les *N*-acétyltransférases (NAT), les glutathion *S*-transférases (GST) et les sulfotransférases (SULT). Les enzymes de phase II sont généralement cytosoliques et sont exprimées dans le foie ainsi que dans de nombreux tissus périphériques (Benhamou & al, 2000).

Tableau. 2 : Principales réactions de phase II (Benhamou & al, 2000).

Réaction	Enzymes	Substrats
Glucuroconjugaison	UDP-glucuronosyl transférases	Hydroxylamines, arylamines
Sulfoconjugaison	Sulfotransférases	Stéroïdes, phénols, amines Hydroxylamines
Acétylation	N-acétyltransférases	Arylamines, hydrazines
Conjugaison avec des acides aminés	N-acyltransférases	Acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques
Mercaptoconjugaison	Glutathion S-transférases	Epoxydes d'HAP, arylamines
Méthylation	Méthyltransférases	Amines, catécholamines, imidazoles, thiols
Transsulfuration	Thioltransférases	Echange disulfure

La biotransformation est donc un processus qui permet la conversion d'une molécule-mère en métabolites et ultérieurement en dérivés conjugués qui sont généralement plus hydrosolubles et plus polaires, donc plus facilement excrétables (Frank, 1992).

Cependant, dans certains cas les métabolites sont plus toxiques que la molécule-mère (Frank, 1992) et peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques (Mamadou, 2008).

1.3. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë résulte de l'absorption d'une forte quantité de produit en une seule fois ou une plusieurs fois très rapprochées. Les signes cliniques se manifestent rapidement après l'ingestion (Isabelle & Héléne, 2008).

1.4. Toxicité sub-aiguë

Le toxique est administré plusieurs fois pendant une période plus longue, n'excédant pas trois mois. On recherche à définir les organes et les fonctions touchés par ce toxique (Isabelle & Héléne, 2008).

1.5. Toxicité chronique

Le terme de toxicité chronique est normalisé et implique habituellement que des doses multiples non létales, soient administrées (Framz, Reichl, & al).

2. Hépatotoxicité

Les principales voies d'élimination des toxiques sont les voies hépato-biliaires et les voies rénales. Le foie transforme les toxiques en métabolites eux-mêmes parfois très agressifs pour l'organisme.

2.1. Hépatotoxicité d'origine professionnelle

Les substances industrielles responsables d'action toxique sur le foie peuvent exercer leurs effets directement sur la cellule hépatique et entraînent alors des lésions dans les régions périportales des lobules hépatiques ou le plus souvent elles seront toxiques après oxydation par le système microsomial et les lésions débiteront alors dans les zones Centro-lobulaires. Ces deux types d'hépatotoxicité directe sont dose-dépendantes. Il existe un autre type d'action toxique de mécanisme immuno-allergique réalisant une hépatotoxicité indirecte comme l'halothane par exemple où la symptomatologie est indépendante de la dose mais très liée à la répétition des expositions (Collat, 2000).

2.1.1. Les solvants

2.1.1.1. Le tétrachlorure de carbone

Le tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane (CCL₄) est un hydrocarbure halogéné aliphatique, dérivé du méthane. Ce solvant chloré est un liquide incolore et volatil. Il est très peu soluble dans l'eau (0,89% en poids, à 25 °C), miscible par contre avec les nombreux solvants organiques (Collat, 2000).

En outre, il dissout un grand nombre de substances telles que l'asphalte, un grand nombre de résines naturelles ou artificielles, ainsi que toutes les cires, graisses et les huiles (Robrt, 2007).

➤ Mécanismes de l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone

Lors de son passage hépatique, le CCL₄ subit une réaction de conversion métabolique catalysée par le système enzymatique du cytochrome P-450 microsomial et donne des radicaux libres CCL₃[•]. Les radicaux libres CCL₃[•] issus de cette réaction de déshalogénéation réductive du CCL₄ sont des radicaux libres réactifs car ils ont la capacité de réagir avec les macromolécules hépatiques pour déclencher des lésions ou des perturbations de la fonction hépatique. Comme

la toxicité du CCL_4 est secondaire à sa transformation en radicaux libres réactifs CCL_3^\cdot , on dit qu'il possède une toxicité indirecte (Ouattara, 1999).

En présence d'oxygène dans le milieu de catalyse du CCL_4 , les radicaux libres CCL_3^\cdot fournissent d'autres types de radicaux nettement plus réactifs après réaction avec l'oxygène moléculaire : les radicaux $\text{CCL}_3 \text{OO}^\cdot$. Les actions de ces deux types de radicaux libres conduisent à la nécrose hépatocytaire suite à des réactions de peroxydation des lipides des membranes cellulaires, des réactions d'inhibition enzymatique et des réactions de liaison covalente avec les macromolécules cellulaires.

De tous ces évènements, les réactions de peroxydation lipidique sont celles qui interviennent le plus dans les processus de la mort des hépatocytes en cas d'intoxication aiguë au CCL_4 . Elles s'observent immédiatement après la prise du toxique et se caractérisent par une dilatation du réticulum endoplasmique et un gonflement des mitochondries.

La capacité de captation du calcium par les vésicules du réticulum endoplasmique diminue tout comme celle des mitochondries à le stocker. Il en résulte une perturbation de l'homéostasie intracellulaire du calcium (Ca^{++}) dans les hépatocytes : les cellules devenant incapables de stocker le Ca^{++} dans leurs compartiments intracytoplasmiques présenteront des concentrations de Ca^{++} cytosolique de plus en plus élevées. La conséquence immédiate de cette augmentation prolongée de concentration de Ca^{++} cytosolique est l'activation des phospholipases dépendant du Ca^{++} (les phospholipases A2) (Ouattara, 1999).

L'activation de ces phospholipases entraîne une diminution drastique des phospholipides membranaires. Ceci a pour effet une élévation de la perméabilité de la membrane plasmique des hépatocytes. Il s'ensuit un débordement des cytosols en Ca^{++} suite aux influx de Ca^{++} extracellulaire. A partir de cet instant, il se produit une activation et une augmentation des endonucléases et des protéases intracytoplasmiques dont les actions combinées aboutissent à la mort hépatocytaire par caryolyse ou par nécrose de coagulation.

L'élévation prolongée du calcium cytosolique est à la base de la mort cellulaire lors de l'intoxication hépatique au CCl_4 et l'influx de calcium extracellulaire semble être l'étape irréversible. Ceci s'observe également lors de la mort hépatocytaire par anoxie cellulaire, par stress oxydatif ou par intoxication à la phalloïdine et aux acides biliaires (Ouattara, 1999).

2.1.1.2. Le chloroforme

Le chloroforme ou trichlorométhane (CHCl_3) a été abandonné comme anesthésique du fait de sa toxicité hépatique et cardiaque. Il est encore utilisé comme intermédiaire chimique (Lauwerys, 1999).

2.1.1.3. 1,2-dichloroéthane

Le 1,2-dichloroéthane est un solvant industriel utilisé dans les procédés de dégraissage et d'extraction (Lauwerys, 1999). C'est un intermédiaire de synthèse pour la fabrication de composés organiques chlorés, essentiellement le chlorure de vinyle. Il est également utilisé pour la stabilisation du plomb tétraéthyle.

2.1.1.4. 1,1,2,2-tétrachloroéthane (Tétrachlorure d'acétylène)

C'est un hydrocarbure aliphatique chloré, très hépatotoxique, responsable d'hépatite mixte avec ictère pouvant évoluer vers la cirrhose. Il était utilisé comme solvant chloré de l'acétate de cellulose et a entraîné des atteintes hépatiques mixtes dans l'industrie aéronautique pendant les deux guerres mondiales. Il est actuellement abandonné comme solvant et est utilisé exclusivement comme produit de base en synthèse chimique dans les laboratoires de recherches (Collat, 2000).

2.1.2. Métaux et métalloïdes

2.1.2.1. Phosphore

L'hépatite phosphorée est actuellement exceptionnelle en raison de la suppression du raticide phosphoré et du phosphore des allumettes. Elle est due à l'ingestion de phosphore blanc ou de phosphore de zinc. La nécrose survient pour des doses de moins de 100mg et prédomine en périportale (Bard, 1997)

2.1.2.2. Hydrogène arsénié

L'hydrogène arsénié ou arsine est un gaz incolore plus lourd que l'air. La pénétration dans l'organisme est exclusivement respiratoire. C'est le plus toxique des dérivés de l'arsenic (Collat, 2000).

2.1.2.3. Plomb

Quelques rares observations font état d'une cytolyse hépatique lors d'intoxication massive. (Collat, 2000). Le plomb serait à l'origine de lésions mitochondriales, avec blocage de la phosphorylation oxydative et du cycle de Krebs, et de perturbations vasculaires hépatiques. (D'Alteroche, 1995).

2.1.3. Découplant

Le dinitrophénol (intermédiaire pour la synthèse des colorants, des explosifs, des produits de développement photographique et des pesticide) et le dinitro-orthocrésol, sont des substances découplant la phosphorylation oxydative mitochondriale pouvant entraîner une nécrose hépatique de façon contingente lors d'intoxication aiguës massive (Collat, 2000).

2.1.4. Organochlores

Ils sont employés comme insecticides pour le traitement des sols et des semences. Seules trois molécules restent commercialisées en France : diénochlorure, l'endosulfan ou thiodan et le lindane. Le DDT est interdit. L'absorption est surtout percutanée, mais également respiratoire (Hoet & Lauwerys, 1996).

2.2. Hépatotoxicité médicamenteuse

Le foie joue un rôle fondamentale dans le métabolisme de la plus part des médicaments. Les médicaments, le plus souvent liposolubles, sont transformés dans les hépatocytes, souvent par le système enzymatique des cytochromes P450, en métabolites intermédiaires instables, puis en métabolites hydrosolubles, éliminés dans la bile ou dans les urines. Certains métabolites hépatiques des médicaments sont eux-mêmes actifs.

Les médicaments pouvant endommager le foie sont habituellement catégorisés comme des agents hépatotoxiques intrinsèques ou des composés idiosyncrasiques (ex. : pénicilline, chlorpromazine), selon que la toxicité provoquée s'avère respectivement prévisible ou imprévisible (Meeks, 1991).

2.2.1. La toxicité prévisible

Elle correspond à une action directe du xénobiotique sur des constituants cellulaires vitaux sans intervention du système immunitaire. Elle présente les caractéristiques suivantes: Elle est dose-dépendante, la réadministration entraîne une récurrence dans un délai comparable à celui de l'atteinte initiale, les lésions sont reproductives chez l'animale... (Tome, 1999).

2.2.2. La toxicité imprévisible

Elle est liée à la vulnérabilité particulière de l'hôte et est caractérisé par : une absence de relation avec la dose, une récurrence très rapide après réadministration, une absence de reproductibilité chez l'animale. Deux types de réactions sont envisageables : Toxicité immunoallergique et toxicité à une prédisposition génétique (Tome, 1999).

Chapitre II :

Matériel et Méthodes

1. Méthode d'extraction de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* en Algérie.

- ❖ Récolte des baies de Lentisque : la récolte de fruits a été faite pendant le mois de novembre, au cours des matinées ensoleillées. Le choix a été porté sur des arbustes dont le stade de pigmentation des baies a été semi-noire ou noire en évitant le stade vert ou rouge. Ce dernier stade, maturité dite précoce, pourrait influencer le rendement de production de l'huile ainsi que sa conservation.
- ❖ Effeuilage : cette opération a été effectuée manuellement dans le but de se débarrasser des rameaux et des feuilles récoltées avec les fruits.
- ❖ Lavage : les baies ont été lavées avec de l'eau courante pour éviter d'éventuelles contaminations et éliminant les baies moises moises qui flottent sur l'eau.
- ❖ Séchage : les baies lavées ont été égouttées et ensuite séchées dans un endroit aéré à l'abri de lumière pendant 7 jours.
- ❖ Broyage et malaxage : les baies de lentisque ont été ensuite écrasées, y comprises les enveloppes et les graines, et malaxées pour les transformer en une pâte. un peu d'eau froide a été ajouté en triturant soigneusement le mélange.
- ❖ Décantation : le mélange obtenu a été versé dans une jarre contenant de l'eau froide. Dans cette étape l'huile remonte naturellement à la surface puisque sa densité est inférieure à celle de l'eau. Généralement, 30 à 36 heures sont nécessaires pour cette opération.
- ❖ Stockage : l'huile obtenu a été stockée dans des bouteilles en verre bien remplies (95% de leur capacité), hermétiquement fermées et gardaient au frais à l'abri de la lumière jusqu'à l'utilisation.

2. Effet hépato protecteur de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* chez les rats *wistar*

2.1. Objectifs

Notre étude a été réalisée au laboratoire de Pharmaco-toxicologie, Institut des Sciences Vétérinaires, Université Constantine 1, Algérie. C'est une étude expérimentale dont l'objectif est d'évaluer l'effet hépato protecteur de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* Chez les rats *Wistar* intoxiqués par le tétrachlorure de carbone (CCl_4).

2.2. Matériel

2.2.1. Matériel animal

Les animaux d'expériences sont des rats adultes des deux sexes de variété *Wistar* pesant en moyenne 259g issus de l'animalerie de l'Université Constantine 1.

Les animaux ont été répartis en 5 lots de 6 rats (3 femelles et 3 mâles) dans des cages standards pour une période d'acclimatation (15 jours) avant d'être utilisés dans cette expérience.

Pendant cette période, les rats ont été maintenus dans les conditions standards d'alimentation, d'éclairage et de température de l'animalerie.



Figure. 19 : Répartition des rats dans des lots (originale)

2.2.2. Matériel végétal

Les fruits de *Pistacia lentiscus L.* ont été récoltés dans la région de Skikda et l'huile a été extraite par une méthode traditionnelle.

2.2.3. Produits utilisés et matériel technique

2.2.3.1. Produits utilisés

- ✓ Le tétrachlorure de carbone CCl_4
- ✓ Huile d'olive (issue de Batna)
- ✓ Formaldéhyde à 10%

Les produits chimiques ont été obtenus du magasin des produits chimiques de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Constantine 1, Algérie.

2.2.3.2. Matériel technique



Une sonde gastrique et
seringue de 2,5 ml



Une balance



Une boîte à dissection



Centrifugeuse



Les cages



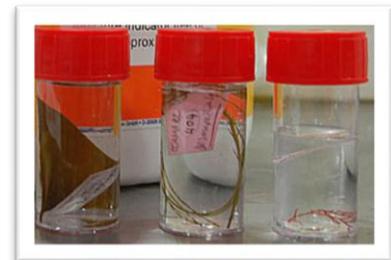
Automate



Les tubes héparines



Les tubes secs stérilisés



Les flacons pour la conservation
des tissus

2.3. Méthodes

2.3.1. Constitution des lots et mode expérimental

Les rats ont été divisés en cinq lots de six rats (3 femelles et 3 mâles) et ont été gardé dans les mêmes conditions. L'administration des différents produits se font par gavage à l'aide d'une sonde gastrique pendant 30 jours.

- ✓ **Le lot HVPL1 (6 rats)** : Ces rats ont été traités par 1,5 ml/kg d'huile végétale de *Pistacia Lentiscus L.* puis intoxiqués par tétrachlorure de carbone (CCl₄) à la dose de 1.5 ml/kg.
- ✓ **Le lot HVPL2 (6 rats)** : Ces rats ont été traités par 0,5 ml/kg de d'huile végétale de *Pistacia Lentiscus L.* puis intoxiqués par tétrachlorure de carbone (CCl₄) à la dose de 1.5 ml/kg.

Les rats de ces deux lots reçoivent chaque jour par voie orale l'huile de *Pistacia lentiscus L.* (1,5ml/kg pour le lot I et 0,5ml/kg pour le lot II) durant toute l'expérience, et ils reçoivent 1,5ml/kg du toxique tétrachlorure de carbone (CCl₄) chaque trois jours à partir du 10^{ème} jour de l'expérience.

L'administration du toxique, (CCl₄) a été effectuée par voie orale 1h après le gavage des rats par l'huile végétale de *Pistacia Lentiscus L.*, ce solvant a été dilué dans l'huile d'olive volume par volume

- ✓ **Lot Témoin (6 rats)** : lot témoin non intoxiqué non traité
- ✓ **Lot CCl₄ (6 rats)** : ces rats reçoivent le toxique, tétrachlorure de carbone (CCl₄) chaque 3 jours à la dose de 1.5 ml/kg après 10 jours du début de l'expérience.
- ✓ **Lot HO (6 rats)** : ces rats reçoivent chaque 3 jour à la dose de 0.75 ml/kg l'huile d'olive après 10 jours du début de l'expérience.

Les rats ont été gavés tous les jours, une seule fois à la même heure pour une durée de 30 jours.



Figure 20: L'administration des différents produits par le gavage (originale).

2.3.2. Manifestations cliniques et prise du poids

Pendant la période de l'expérience on note le nombre de mortalité ainsi que les troubles symptomatologiques observés, afin de détecter les effets de l'huile de lentisque.

Ce suivi des signes cliniques inclut l'observation de l'évolution de poids chez les rats tout au long de la période d'expérience.

La prise du poids corporel a été réalisée tous les 7 jours pendant les 4 semaines.

Tableau. 3 : Taux de la survie des rats des différents lots.

	J0	J7	J14	J21	J30	
Lot HVPL1 :	6	6	6	5	5	83,33%
Lot HVPL2:	6	6	6	5	4	66,67%
Lot Témoin :	6	6	6	6	6	100%
Lot CCl4 :	6	6	5	4	2	33,33%
Lot HO:	6	6	6	6	6	100%

Tableau. 4 : l'évolution de poids (kg) chez les cinq lots.

	J0	J7	J14	J21	J30
Lot HVPL1	0,2558	0,257	0,2128	0,2036	0,2174
Lot HVPL2	0,2585	0,2576	0,2468	0,2346	0,2457
lot Témoin	0,2542	0,2782	0,2864	0,299	0,3166
Lot CCl4	0,2684	0,2756	0,2935	0,284	0,2525
Lot HO	0,2679	0,2898	0,2946	0,2896	0,2702

2.3.3. L'abattage des rats et les prélèvements sanguins

Les animaux traités qui ont survécu jusqu'à la fin de l'expérience, sont sacrifiés et les échantillons de sang recueillis serviront au dosage des paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT, urée acide urique, créatinine).

Le dosage des paramètres a été effectué au niveau du laboratoire de Biochimie de l'hôpital Zighoude Youssef Constantine.



Figure. 21: L'abattage des rats et les prélèvements sanguins (originale).

2.3.4. Dissection et anatomie pathologique

Après l'abattage des rats ces derniers ont été mis à une dissection dont le but d'examiner les organes internes : le foie, les reins, les poumons, la rate et le cœur. Ces organes ont été soumis à un examen macroscopique d'ordre qualitatif qui comporte l'observation macroscopique de la structure externe, la couleur, la consistance et la texture.

Ces organes qui sont entièrement prélevés ont été pesés immédiatement; à l'état humide, puis conservés dans un milieu approprié (Formaldéhyde à 10%) dans des flacons fermés et étiquetés selon les lots en vue d'un examen histopathologique.

2.3.5. L'étude statistique

Les résultats ont été analysés statistiquement à l'aide d'ANOVA à un facteur pour identifier les différences entre les groupes de traitement. Les données ont été considérées significatives à $p < 0.05$.



Figure. 22 : la dissection des rats (originale).



Figure. 23 : conservation des organes dans le formol (originale).

3. Evaluation de la toxicité subaiguë de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* chez les rats wistar

3.1. Objectif

Cette étude est une étude expérimentale réalisée au laboratoire de Pharmaco-toxicologie, Institut des Sciences Vétérinaires, Université Constantine 1, Algérie. Dont le but est l'évaluation la toxicité sub- chronique de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* chez les rat *Wistar*.

3.2. Matériel

3.2.1. Matériel animal

Cette étude est réalisée sur 18 rats adultes des deux sexes de variété *Wistar* pesant en moyenne 288,9g issus de l'animalerie de l'Université Constantine 1.

Les animaux ont été répartis au hasard en 3 lots de 6 rats dans des cages standards pour une période d'acclimatation (15 jours) avant d'être utilisés dans l'expérience.

Pendant cette période, ils ont été maintenus dans les conditions standards d'alimentation, d'éclairage et de température de l'animalerie.

3.2.2. Matériel végétal

Les fruits de *Pistacia lentiscus L.* ont été récoltés dans la région de Skikda et l'huile a été extraite par une méthode traditionnelle.

3.2.3. Produits utilisés et matériel technique

3.2.3.1. Produits utilisés

- ✓ Huile végétale de *Pistacia lentiscus L.*
- ✓ Formaldéhyde à 10%

Les produits chimiques ont été obtenus du magasin des produits chimiques de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Constantine 1, Algérie.

3.2.3.2. Matériel technique

Des cages	centrifugeuse
Une balance	un automate
Une sonde gastrique	le matériel classique de laboratoire

3.3. Méthodes

3.3.1. Constitution des lots et mode expérimental

Les rats ont été divisés au hasard en trois lots de six rats et ont été gardés dans les mêmes conditions. L'administration des différents produits se fait par gavage à l'aide d'une sonde gastrique pendant 30 jours.

- ✓ **Le lot HVPL1 (6 rats)** : Ces rats reçoivent chaque jour 1,5 ml/kg de l'huile végétale de *Pistacia Lentiscus L.* par voie orale.
- ✓ **Le lot HVPL2 (6 rats)** : Ces rats reçoivent chaque jour 0,5 ml/kg de l'huile végétale de *Pistacia LentiscusL.* par voie orale.
- ✓ **Lot Témoin (6 rats)** : lot témoin non traité.

3.3.2. Manifestations cliniques et prise du poids

Le suivi des signes cliniques se fait chaque jour tout au long de la période de l'expérience et l'observation est apportée principalement sur la mortalité, l'état physiologique, et d'autres signes cliniques.

Ce suivi des signes cliniques inclut l'observation de l'évolution de poids chez les rats tout au long de la période de cette expérience et la prise du poids corporel a été réalisée à la fin de chaque semaine.

Tableau. 5 : l'évolution de poids (kg) chez les trois lots.

	J0	J7	J14	J21	J30
<i>Lot HVPL1</i>	0,330833	0,340333	0,3395	0,34267	0,33617
<i>Lot HVPL2</i>	0,274667	0,271167	0,275333	0,28017	0,279
<i>Lot Témoin</i>	0,261285	0,27823	0,28645	0,299	0,31662

3.3.3. L'abattage des rats et les prélèvements sanguins

A la fin de l'expérience, tous les rats, sont sacrifiés et les échantillons de sang recueillis serviront au dosage des paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT, urée acide urique, créatinine).

Le dosage des paramètres a été effectué au niveau du laboratoire de Biochimie de l'hôpital Zighoude Youssef Constantine.

3.3.4. Dissection et anatomie pathologique

Après l'abattage des rats ces derniers ont été mis à une dissection dont le but d'examiner les organes internes : le foie, les reins, les poumons, la rate et le cœur. Ces organes ont été soumis à un examen macroscopique d'ordre qualitatif qui comporte l'observation macroscopique de la structure externe, la couleur, la consistance et la texture.

Ces organes qui sont entièrement prélevés ont été pesés immédiatement; à l'état humide, puis conservés dans un milieu approprié (Formaldéhyde à 10%) dans des flacons fermés et étiquetés selon les lots en vue d'un examen histopathologique ultérieur.



Figure. 24: Prélèvement des organes internes (originale).

3.3.5. L'étude statistique

Les résultats ont été analysés statistiquement à l'aide d'ANOVA à un facteur pour identifier les différences entre les groupes de traitement. Les données ont été considérées significatives à $p < 0.05$.

Chapitre III :

Résultats et discussion

1. Effet hépato protecteur de l’huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* chez les rats *wistar*

1.1. Résultats

1.1.1. Manifestations cliniques et poids corporel

Durant la période de l’expérience on note le nombre de mortalité dans chaque lot.

Les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau. 6 : Taux de la mortalité des rats des cinq lots.

Lot	Nb d’animaux	%de mortalité
Témoin	6	0%
CCl4	6	66,67%
HVPL1	6	16,67%
HVPL2	6	33,33%
HO	6	0%

On note également la présence de quelques signes cliniques habituels comme l’anorexie, l’hypoactivité, écoulement nasal et une diarrhée de temps en temps.

Tout au long de la période de l’expérience aucune différence significative n’a été signalée dans le poids corporel des lots : CCl₄, HVPL2 et HO. Mais pour le lot : HVPL1 on note une diminution significative du poids corporel en le comparant au lot témoin et cela est observé à partir de J14.

Tableau. 7 : Evaluation du poids corporel chez les Cinq lots.

Jours	J0		J7		J14		J21		J30	
	MN	Var	MN	Var	MN	Var	MN	Var	MN	Var
Témoin	254,25	1083,071	278,573	1028,794	286,453	1025,53	298,90	822,076	316,618	2030,383
CCl4	277,2	11543,2	275,6	10863,8	293,5	10187,667	284	10209,33	252,5	480,5
HVPL1	255,833	10106,167	257	9935,6	212,8	4774,7	203,6	3195,8	217,4	3971,3
HVPL2	258,5	9220,3	257,67	9333,067	246,833	9446,1667	234,6	10568,8	245,75	13206,25
HO	266,1667	13760,1667	289,8	14753,2	294,6	13765,3	289,6	12179,8	270,2	11016,2

Témoin vs CCl4 :	NS ; F= 0,2506 P= 0,62866	NS ; F= 0,00447 P= 0,94818	NS ; F= 0,03905 P= 0,84666	NS ; F= 0,12276 P= 0,73511	NS ; F= 3,47997 P= 0,11138
Témoin vs HVPL1 :	NS ; F= 0,00134 P= 0,97147	NS ; F= 0,25468 P= 0,62473	S ; F= 8,36922 P= 0,01258	S ; F= 13,19671 P= 0,00546	S ; F= 9,2803 P= 0,01387
Témoin vs HVPL2 :	NS ; F= 0,01052 P= 0,92034	NS ; F= 0,25309 P= 0,6258	NS ; F= 1,48291 P= 0,24345	NS ; F= 2,18804 P= 0,17321	NS ; F= 1,93746 P= 0,20142
Témoin vs HO :	NS ; F= 0,0574 P= 0,81549	NS ; F= 0,04822 P= 0,83109	NS ; F= 0,04134 P= 0,84202	NS ; F= 0,04021 P= 0,84552	NS ; F= 0,97548 P= 0,3491
CCl4 vs HVPL1 :	NS ; F= 0,11588 P= 0,74136	NS ; F= 0,09118 P= 0,76955	NS ; F= 2,03991 P= 0,19628	NS ; F= 2,31631 P= 0,17184	NS ; F= 0,5377 P= 0,4963
CCl4 vs HVPL2 :	NS ; F= 0,09302 P= 0,76731	NS ; F= 0,08759 P= 0,77397	NS ; F= 0,53749 P= 0,4844	NS ; F= 0,52071 P= 0,49393	NS ; F= 0,00606 P= 0,94169

1.1.2. Anatomie et poids relatif des organes

L'aspect général des organes des rats traités a été normal mais leurs poids relatifs ont été affectés, malgré que l'étude statique n'a pas montré une différence significative entre les différents lots, sauf chez le lot HVPL1 en ce qui concerne le foie là où on note une augmentation significative du poids relatif de ce dernier par rapport au lot témoin.

Tableau. 8 : le poids relatif du foie des cinq lots.

<i>Témoin</i>	<i>CCl4</i>	<i>HVPL1</i>	<i>HVPL2</i>	<i>HO</i>
<i>Mn</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>
0,02456	0,03021	0,03556	0,03758	0,03727

Témoin vs CCl4 : *NS* ; F= 11,41224
P= 0,18322

Témoin vs HVPL1 : *S* ; F= 15,80718
P= 0,02846

Témoin vs HVPL2 : *NS* ; F= 3,19127
P= 0,14857

Témoin vs HO : *NS* ; F= 7,03936
P= 0,05679

CCl4 vs HVPL1 : *NS* ; F= 2,17046
P= 0,20068

CCl4 vs HVPL2 : *NS* ; F= 7,55385
P= 0,05146

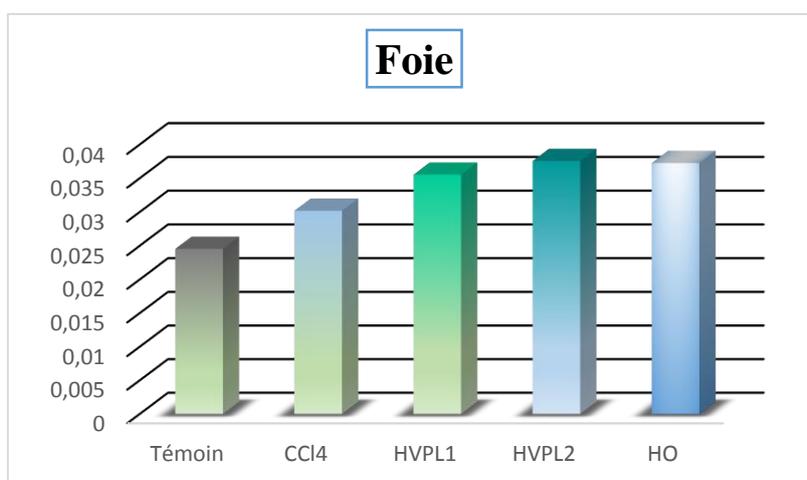


Figure. 25 : comparaison du poids relatif du foie des cinq lots.

La comparaison du poids relatif du foie du lot CCl₄ avec le lot témoin montre une légère augmentation du poids relatif de ce dernier (fig.25) mais cette augmentation n'est pas significative ($p > 0,05$).

Comme le montre la figure 25, le poids relatif des lots HVPL2 et OH subit une augmentation par rapport à celui du lot témoin mais cette augmentation est très sensible et l'étude statistique la qualifie comme résultat non significative ($p > 0,05$).

En revanche on note une augmentation significative du poids relatif du lot HVPL1 en le comparant à celui du lot témoin ($p < 0,05$).

La comparaison des lots traités par l'huile végétale de lentisque à différentes doses (HVPL1 et HVPL2) avec le lot CCl₄ n'a signalé aucune modification significative ($p > 0,05$).

Tableau. 9 : le poids relatif des reins des cinq lots.

<i>Témoin</i>	<i>CCl4</i>	<i>HVPL1</i>	<i>HVPL2</i>	<i>HO</i>
<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>
0,00284	0,00326	0,00331	0,00348	0,00319

Témoin vs CCl4 : *NS* ; F= 6,68619
P= 0,23492

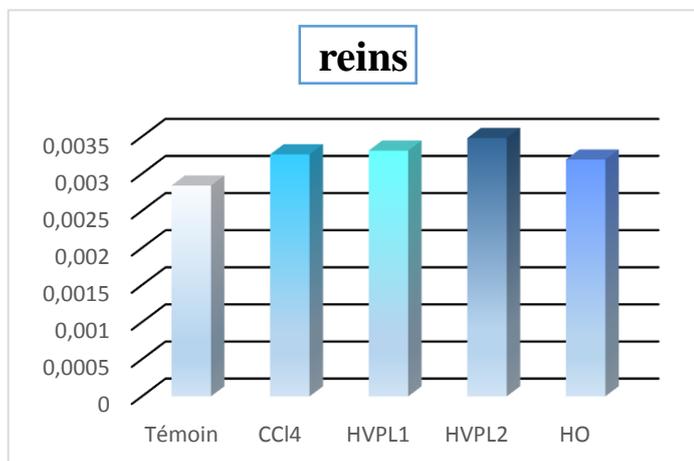
Témoin vs HVPL1: *NS* ; F= 0,5234
P= 0,50944

Témoin vs HVPL2 : *NS* ; F= 0,96197
P= 0,39902

Témoin vs HO : *NS* ; F= 0,2347
P= 0,65339

CCl4 vs HVPL1 : *NS* ; F= 0,01102
P= 0,92046

CCl4 vs HVPL2 : *NS* ; F= 0,25182
P= 0,64216

**Figure. 26:** comparaison du poids relatif des reins des cinq lots.

Les résultats ci-dessus (Tab.9, Fig. 26) reflètent que la comparaison entre les moyennes des poids relatif des reins des différents lots traités par l'huile végétale de lentisque (HVPL1 et HVPL2) et le lot témoin, ne montre aucune modification significative ($p > 0,05$). La même lecture sera apportée sur la comparaison de poids relatif des reins de ces derniers avec celui du lot CCl₄.

En ce qui concerne le poids relatif des reins du lot CCl₄ versus le lot témoin et celui du lot OH versus lot témoin, le résultat reste négatifs ; aucune modification significative a été observée ($P > 0,05$).

Tableau. 10 : Le poids relatif de la rate des cinq lots.

Témoin	CCl4	HVPL1	HVPL2	HO
MN	MN	MN	MN	MN
0,00265	0,00369	0,00263	0,00329	0,00366

Témoin vs CCl4 : NS ; F= 0,49807
P= 0,60875

Témoin vs HVPL1: NS ; F= 0,00449
P= 0,94978

Témoin vs HVPL2 : NS ; F= 9,93906
P= 0,0516

Témoin vs HO : NS ; F= 0,94221
P= 0,38668

CCl4 vs HVPL1 : NS ; F= 4,45116
P= 0,08865

CCl4 vs HVPL2 : NS ; F= 0,54616
P= 0,50091

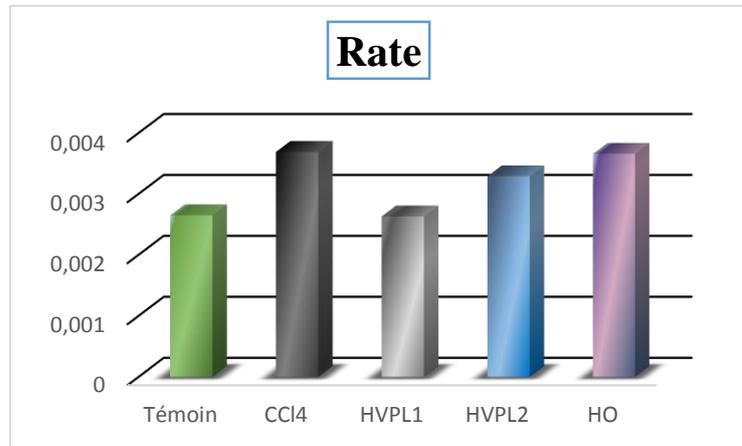


Figure. 27: comparaison du poids relatif de la rate des cinq

La figure 27 montre que le poids relatif de la rate du lot CCl₄ subit une augmentation en le comparant à celui du témoin mais c'est une augmentation négligeable considérée comme modification non significative (p>0,05). On observe également une légère augmentation concernant témoin versus HO celle-ci est aussi non significative.

Les lots traités par l'huile végétale de lentisque n'ont montrés aucune modification significative que ce soit par rapport au lot témoin ou au lot CCl₄.

Tableau. 11 : Le poids relatif des poumons des cinq lots.

Témoin	CCl4	HVPL1	HVPL2	HO
MN	MN	MN	MN	MN
0,00639	0,01226	0,00926	0,01059	0,01104

Témoin vs CCl4 : NS ; F= 1,33518
P= 0,45415

Témoin vs HVPL1: NS ; F= 1,1123
P= 0,35107

Témoin vs HVPL2 : NS ; F= 1,33293
P= 0,3319

Témoin vs HO : NS ; F= 1,31523
P= 0,31539

CCl4 vs HVPL1 : NS ; F= 1,53847
P= 0,26987

CCl4 vs HVPL2 : NS ; F= 0,30265
P= 0,6115

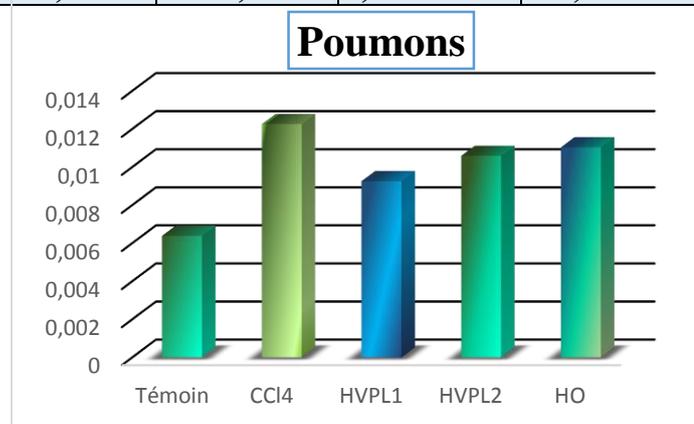


Figure. 28: comparaison du poids relatif des poumons des cinq lots.

La comparaison de la moyenne du poids relatif des poumons des lots traités par l’huile végétale de lentisque à différentes doses (HVPL1 et HVPL2) avec celle du lot témoin ou bien celle de CCl₄ n’a signalé aucune perturbation significative (p>0,05).

En comparant le poids relatif des poumons du lot CCl₄ à celui du lot témoin on signale une augmentation peu importante que l’on qualifie non significative.

Le poids relatif des poumons du lot OH subis une augmentation très sensible considérer comme non significative (p>0,05).

Tableau. 12 : Le poids relatif du cœur des cinq lots.

<i>Témoin</i>	<i>CCl4</i>	<i>HVPL1</i>	<i>HVPL2</i>	<i>HO</i>
<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>MN</i>
0,0032	0,00301	0,00352	0,0042	0,00337

Témoin vs CCl₄ : NS ; F= 68,64822
P= 0,07647

Témoin vs HVPL1: NS ; F= 0,09252
P= 0,77616

Témoin vs HVPL2 : NS ; F= 0,93538
P= 0,40481

Témoin vs HO : NS ; F= 0,37036
P= 0,57567

CCl₄ vs HVPL1 : NS ; F= 0,50232
P= 0,51015

CCl₄ vs HVPL2 : NS ; F= 2,94834
P= 0,1611

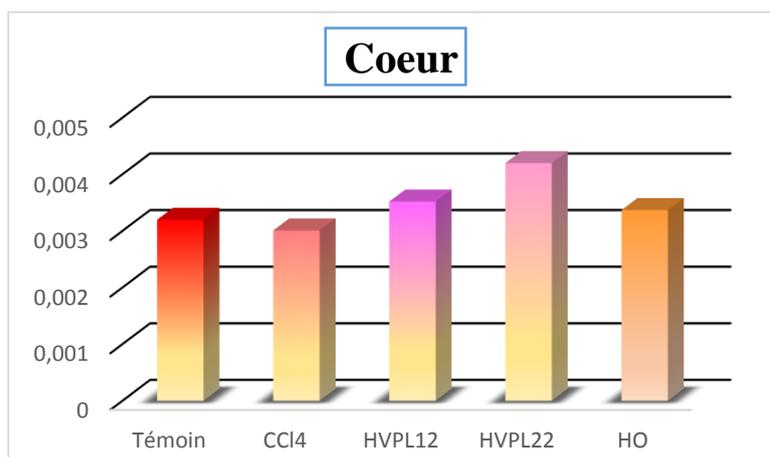


Figure. 29: comparaison du poids relatif du cœur des cinq lots.

En ce qui concerne le poids relatif du cœur des différents lots, malgré l’observation de quelques fluctuations mais ces dernières restent toujours négligeable et non significative (p>0,05).

1.1.3. Analyse biochimique

L’analyse statistique des paramètres biochimiques a été enregistrée dans le tableau 13.

Tableau.13 : paramètres biochimiques des rats des cinq lots.

Paramètres biochimiques	ASAT		ALAT		PAL		Urée		Acide urique		Créatinine	
	MN	Var	MN	Var	MN	Var	MN	Var	MN	Var	MN	Var
Témoin	120,5	420,5	84,5	4,5	123,5	264,5	0,31	0,0072	25,5	0,5	7,5	0,5
CCl ₄	164	100	72	9	259,33	20,33	0,4567	0,00723	16	4	5,67	6,33
HVPL1	358	27652	80,33	2981,33	247,67	728289,3	0,2975	0,00963	21,33	254,33	5	3
HVPL2	272	30628	176	5832	290,67	1144,33	0,3233	0,0042	19	91	4,33	5,33
HO	105,33	465,33	62,33	234,33	140	25992	0,2975	0,0096	20,5	77,67	5,75	6,91

MN : moyenne

Var : variance

Significatif à $p < 0,05$

Témoin vs CCl ₄ :	S ;	F = 13,83168 p = 0,03383	S	F = 25 p = 0,01539	S ;	F = 39,4024 p = 0,00816	NS ;	F = 3,57415 p = 0,15507	S	F = 38,22353 p = 0,00852	NS	F = 0,91899 p = 0,40846
Témoin vs HVPL1 :	NS ;	F = 3,97315 p = 0,18442	NS	F = 0,01047 p = 0,92494	NS	F = 217,65975 p = 6,75564E-4	NS	F = 0,12275 p = 0,74923	NS	F = 0,12275 p = 0,74923	NS	F = 3,46154 p = 0,15975
Témoin vs HVPL2 :	NS ;	F = 1,3397 p = 0,33087	NS ;	F = 2,86893 p = 0,23239	NS	F = 0,25309 p = 0,6258	NS	F = 0,57102 p = 0,49191	NS	F = 0,83342 p = 0,4286	NS ;	F = 3,23284 p = 0,17002
Témoin vs HO :	NS	F = 0,61288 p = 0,49082	NS	F = 3,73843 p = 0,14866	NS	F = 0,02074 p = 0,8987	NS	F = 0,83342 p = 0,4286	NS	F = 0,57102 p = 0,49191	NS	F = 0,97548 p = 0,3491
CCl ₄ vs HVPL1 :	NS ;	F = 5,18859 p = 0,10715	NS	F = 0,06967 p = 0,80486	NS	F = 0,01442 p = 0,9102	NS	F = 8,51112 p = 0,03311	NS	F = 0,33032 p = 0,59625	NS	F = 0,5377 p = 0,4963
CCl ₄ vs HVPL2 :	NS ;	F = 1,14114 p = 0,34559	NS	F = 6,656 p = 0,08179	NS	F = 2,52891 p = 0,18698	NS	F = 5,01016 p = 0,07537	NS	F = 0,28421 p = 0,6222	NS	F = 0,76863 p = 0,43014

1.2. Discussion

Le CCl₄ étant le prototype de l'hépatotoxique, il agit principalement par son métabolite réactif, le radicale trichlorométhyle, qui se lie de façon covalente avec des protéines et des lipides insaturés et induit une peroxydation lipidique suivie d'une série de perturbations biochimiques (Frank, 1992; Robert, 2007).

Les membranes cellulaires riches en lipides insaturés, sont très sensibles à ces altérations qui peuvent être la cause de leur rupture (Frank, 1992).

L'intoxication au CCl₄ se définit par un syndrome de cytolysé hépatique. Cette atteinte toxique se traduit par une élévation significative des marqueurs biochimiques caractéristiques de ce syndrome (les transaminases sériques) par rapport à la normale (Ouattara, 1999; Framz, Reichl, & al, 2010; Sourabie & al, 2012).

Dans la présente étude le choix du protocole expérimental a été fondé sur des recherches précédentes citant en titre d'exemple Omolola & al (2010) qui a étudié l'effet hépatoprotecteur de *Vernonia Amygdalina* chez des rats traité par le CCl₄. L'administration de CCl₄ a été effectuée par voie orale trois fois par semaine à une dose de 1,2g/kg et elle a induit des lésions significatives.

Selon Adebajo & al (2009), l'administration d'une dose de 1,5ml/kg de CCl₄ diluée dans l'huile d'olive (v/v) chez des rats a provoquée des lésions hépatiques significatives.

Le choix de la dose journalière de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.*, est basé sur les doses utilisées dans la médecine populaire en Algérie.

1.2.1. Manifestations cliniques et poids corporel

L'administration de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* entraîne une réduction de la mortalité dans les lots subissant l'intoxication au CCl₄. Le taux de mortalité qui est de 66,67% dans le lot intoxiqué (CCl₄) à tendance a diminué dans les lots intoxiqués et traités avec l'huile végétale de lentisque (33,33% pour le lot HVPL2 et 16,67% pour le lot HVPL1).

Selon Hikino (1983), l'activité d'une substance hépatoprotectrice puisse être jugée par sa capacité à réduire le taux de mortalité induit par un hépatotoxique connu.

On observant les résultats de taux de mortalité on remarque que l'administration de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à la dose de 1,5 ml/kg (16,67%) est peut être plus efficace qu'à la dose de 0,5ml/kg (33,33%).

La diminution du poids corporel est un indice simple, mais sensible, d'effets toxiques. La consommation alimentaire est aussi un indicateur utile, une alimentation réduite peut entraîner des symptômes ressemblant à ceux d'une intoxication (Frank, 1992).

Selon ces données on peut constater que les perturbations du poids corporel observées chez le lot HVPL1 peuvent être la conséquence d'un mauvais régime alimentaire en plus d'une anorexie due à la prise de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à la dose de 1,5 ml/kg.

L'augmentation du poids relatif du foie chez le lot HVPL1 peut être la conséquence d'une atrophie.

1.2.2. Analyse biochimique

Dans plusieurs organes, les lésions cellulaires sont suivies par la libération d'un certain nombre d'enzymes cytoplasmiques dans le sang ; phénomène qui constitue la base pour le diagnostic clinique (Sundberg et al. 1994 cité par Djarrou, 2011). Dans notre étude, la fonction hépatique a été évaluée par la mesure des concentrations plasmatiques en ALAT et ASAT et PAL. La fonction rénale a été évaluée par la mesure de la créatinine plasmatique et les concentrations de l'urée et de l'acide urique.

Dans notre étude on note des modifications significatives des paramètres biochimiques (Tab.13) en ce qui concerne la comparaison du lot témoin avec le lot CCl₄ là où l'augmentation significative de l'ASAT et du PAL ($p < 0,05$) chez le lot CCl₄ reflète qu'il y a eu une altération structurale et/ou fonctionnelle du foie ; puisqu'il est reconnu que, les altérations du foie se traduira par une augmentation des enzymes hépatiques spécifiques (ASAT, ALAT, PAL...) qui sont considérés comme des marqueurs sériques (Janbasz & Gilani, 1995 cité par Djarrou, 2011).

L'administration de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à la dose de 1,5ml/kg n'a pas diminué le taux des enzymes hépatique par rapport à celles du lot CCl₄ par contre elle entraîne une augmentation de ces enzymes. Cette tendance à augmenter les taux de ces enzymes même si elle n'est pas significative pourra aggraver les altérations hépatiques suite à une intoxication au CCl₄.

Le traitement à la dose de 0,5ml/kg à son tour n'a pas montré effet hépatoprotecteur et les paramètres restent toujours élevés par rapport au témoin mais l'avantage de cette dose c'est que ces paramètres observés ne dépassent pas les paramètres mentionnés chez le lot CCl₄

Donc en se basant sur ces données on peut considérer que l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à la dose de 1,5ml/kg et de 0,5ml/kg n'est pas dotée d'une activité hépatoprotectrice dirigée contre l'intoxication par le CCl₄.

Ce résultat est comparable à celui rapporté par Maarouf & al, (2008), l'étude de ce dernier est apportée sur l'effet de l'huile végétale de lentisque sur des lapins de la variété *Oryctolagus Cuniculus* intoxiqués par le mercure. Il a utilisé une dose de 1g HgCl₂/ kg de nourriture qui est presque l'équivalent de 3ml/kg. Il a révélé qu'à cette dose l'huile de lentisque ne présente aucun effet hépatoprotecteur.

Dans le cas de notre étude on a testé la moitié (1,5ml/kg) et la moitié de la moitié (0,5ml/kg) de la dose qu'il a testé et on a trouvé le même résultat en ce qui concerne l'effet hépatoprotecteur.

Une autre étude apportée sur le même sujet a été réalisée par (Janakart & Al-merie, 2002), ils ont testé l'extrait aqueux bouilli et non bouilli des feuilles de *Pistacia lentiscusL.* sur des rats mâles de variété *Wistae*. Cette étude a révélé que l'extrait aqueux bouilli de lentisque avait un effet hépatoprotecteur chez le model rat.

Ce résultat peut être expliqué par la teneur en faveur des feuilles de lentisque en composés chimiques. Selon (Bedon, 1996) ; Les feuilles contiennent principalement des tanins catéchique, des sucres, des composés phénoliques dont les flavonoïdes, Les tanins sont connus comme étant des piègeurs de radicaux libres et revêtent de ce fait des potentialités dans l'inhibition de la peroxydation lipidique (Bruneton, 1993 cité par Ouattara, 1999).

1.2.3. Conclusion

Les résultats de cette étude ont démontré que l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à la dose de 1,5ml/kg n'est pas dotée d'une activité hépatoprotectrice chez les rat *wistar* par contre il y a eu une augmentation excessive des taux des enzymes sériques.

A la dose de 0,5ml/kg cette huile n'est pas dotée d'un effet hépatoprotecteur chez le model rat *Wistar* et elle n'a entraînée aucune augmentation des taux des enzymes sériques.

2. Evaluation de la toxicité sub-chronique de l’huile végétale de *Pistacia lentiscus*L. Chez les rats wistar

2.1. Résultats

2.1.1. Manifestations cliniques et poids corporel

Au cours de la période d’expérimentation, aucune mortalité n’a été observée chez les animaux. Tous les rats ont resté en bonne santé et ils ont été disponibles pour l’évaluation.

Tous les animaux des trois lots expérimentaux ont été cliniquement et physiologiquement normaux pendant la période expérimentale, malgré quelques signes cliniques habituels observés comme l’anorexie, l’hypoactivité, qui sont réversibles et sont apparus chez les rats pendant une courte période.

L’administration quotidienne de l’huile végétale de lentisque à différentes doses n’a pas perturbé l’évolution corporelle des rats. Le gain de poids obtenu après 30 jours du début de l’expérimentation a été de 5,34 g/rat dans le groupe HVPL1, 4,33 g/rat dans le groupe HVPL2 et de 62.37g/rat pour les témoins.

Tableau. 14 : Evaluation du poids corporel(g) des lots traités à l’huile de lentisque comparés avec le lot témoin.

Pds(g) \ jours	J0	J7	J14	J21	J30
Témoin	254,25	278,5733	286,453	298,903	316,618
HVPL1	330,833	340,3333	339,5	342,667	336,167
HVPL2	274,667	271,1667	275,333	280,167	279

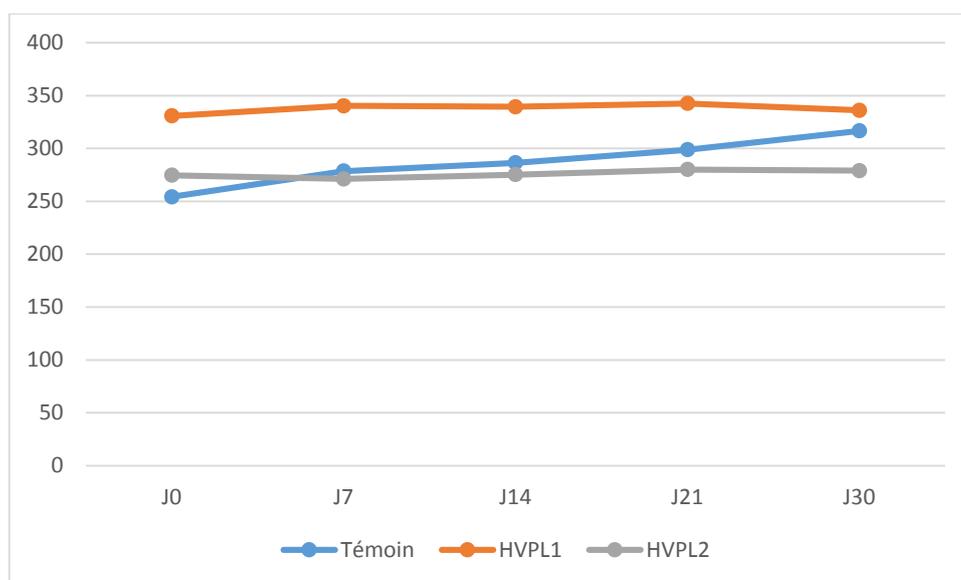


Figure. 30 : Evaluation du poids corporel(g) des lots traités à l’huile de lentisque comparés avec le lot témoin.

2.1.2. Anatomie et poids relatif des organes

L’aspect général des organes des rats traités a été normal mais leurs poids relatifs ont été affectés, malgré que l’étude statique n’a pas montré une différence significative entre les différents lots, sauf chez le lot HVPL1 en ce qui concerne les reins là où on note une augmentation significative du poids relatif de ce dernier par rapport au lot témoin.

Tableau. 15 : poids relatif des organes des lots traités à l’huile de lentisque comparés avec le lot témoin.

Column1	le foie	riens	le cœur	la rate	les poumons
Témoin	0,02456	0,00284	0,00329	0,00265	0,00639
HVPL1	0,03013	0,00343	0,00317	0,00259	0,00744
HVPL2	0,02990	0,00325	0,00321	0,00283	0,01131

Témoin vs HVPL1: NS ; F= 5,80564
P= 0,40609

Témoin vs HVPL2 : NS ; F= 0,53255
P= 0,50597

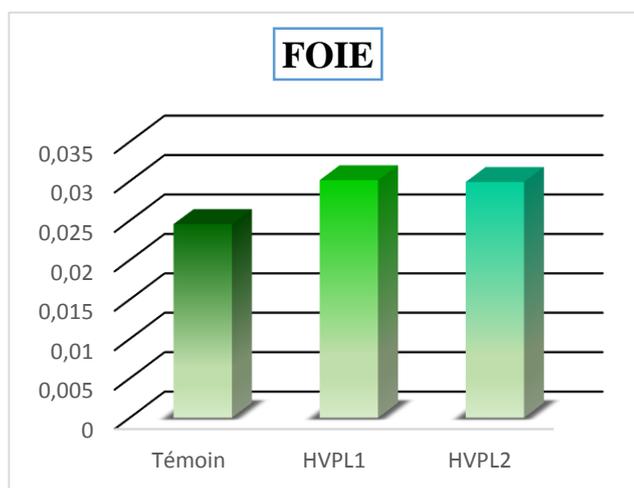


Figure. 31 : comparaison du poids relatif du foie des trois lots

Témoin vs HVPL1: S ; F= 9,44444
P= 0,02768

Témoin vs HVPL2 : NS ; F= 0,51366
P= 0,51318

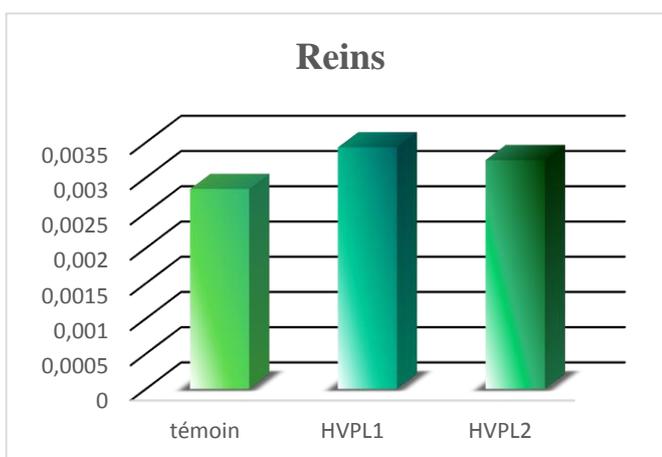


Figure. 32 : comparaison du poids relatif des reins des trois lots

Témoin vs HVPL1: *NS* ; F= 0,63213
P= 0,46263

Témoin vs HVPL2 : *NS* ; F= 2,15679
P= 0,21586

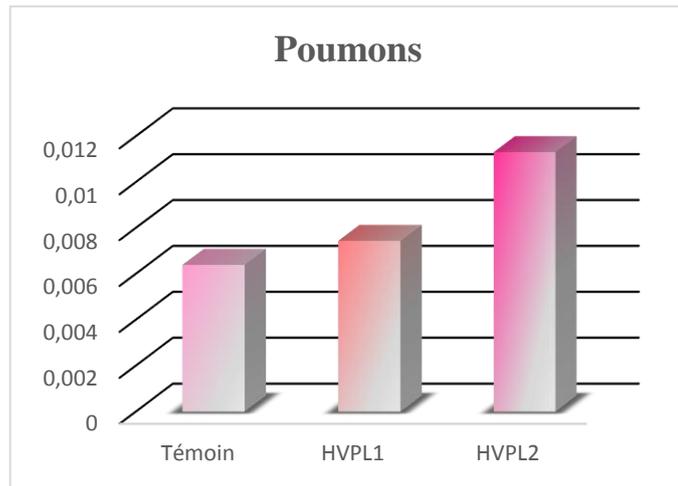


Figure. 33 : comparaison du poids relatif des poumons des trois

Témoin vs HVPL1: *NS* ; F= 0,1399
P= 0,72371

Témoin vs HVPL2 : *NS* ; F= 0,02213
P= 0,88895

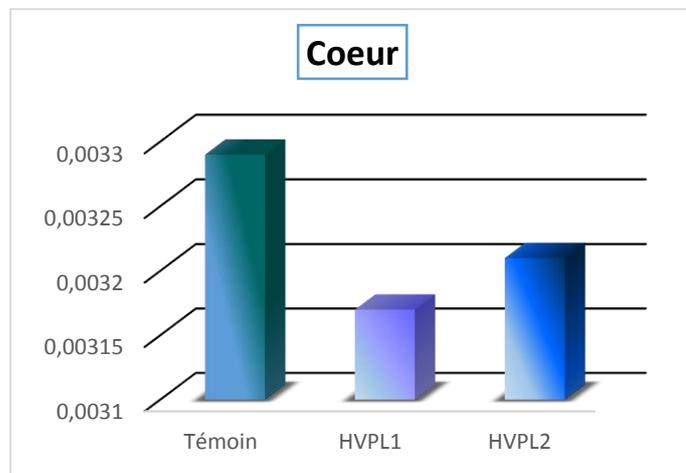


Figure. 34 : comparaison du poids relatif du cœur des trois lots

Témoin vs HVPL1: *NS* ; F= 0,03754
P= 0,854

Témoin vs HVPL2 : *NS* ; F= 0,08648
P= 0,7833

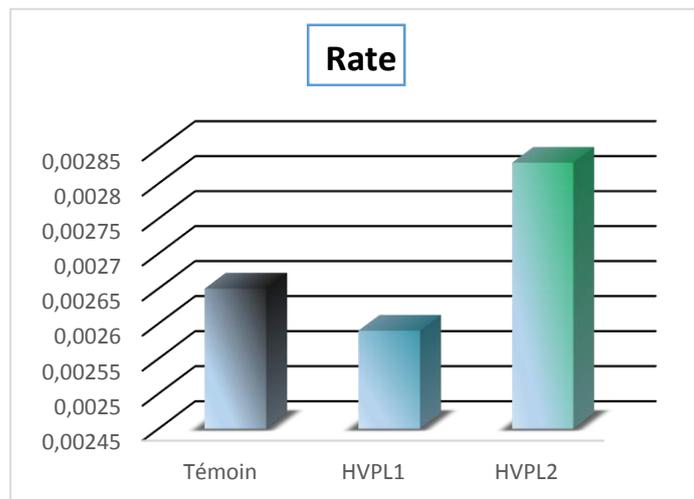


Figure. 35 : comparaison du poids relatif du cœur des trois lots

2.1.3. Analyse biochimique

L'analyse statistique des paramètres biochimiques a été enregistrée dans le tableau 16.

Tableau.16 : paramètres biochimiques des rats des trois lots.

Paramètres biochimiques	ASAT		ALAT		PAL		Urée		Acide urique		Créatinine	
	Mn	Var	Mn	Var	Mn	Var	Mn	Var	Mn	Var	Mn	Var
Témoin	120,5	420,5	84,5	256,96	123,5	264,5	0,31	0,007	25,5	0,5	7,5	0,5
HVPL1	169	2145,2	50,167	4,5	140,67	918,66	0,305	0,012	19	86,4	5	1,6
HVPL2	139,4	9149,8	73	558	124,67	2245,33	0,438	0,009	21,086	129,977	5,6	5,8

Témoin vs HVPL1: *NS*; $F = 1,89927$, $p = 0,21735$ *S*; $F = 8,22828$, $p = 0,02848$ *NS*; $F = 0,54597$, $p = 0,48785$ *NS*; $F = 0,00343$, $p = 0,95518$ *NS*; $F = 0,87919$, $p = 0,38461$ *S* $F = 6,61765$, $p = 0,04219$

Témoin vs HVPL2 :*NS*; $F = 0,06892$, $n = 0,80339$ *NS*; $F = 0,42022$, $p = 0,55216$ *NS*; $F = 0,00103$, $p = 0,97641$ *NS*; $F = 2,76794$, $p = 0,15705$ *NS*; $F = 0,26744$, $p = 0,62711$ *NS* $F = 1,088$, $p = 0,3447$

La comparaison entre les différents lots de l'étude montre une augmentation des enzymes hépatique, celle-ci est très sensible en ce qui concerne l'ASAT et la PAL et l'étude statistique la qualifie comme non significatives ($p > 0,05$) mais pour l'ALAT on note une diminution significative chez le lot HVPL1 par rapport au lot témoin ($p < 0,05$).

Concernant l'urée et l'acide urique, on observe quelques perturbations très sensibles dont l'étude statistique la néglige et le résultat reste négatif (non significatif).

Pour la créatinine les résultats statistique révèle une diminution significative chez le lot HVPL1 ($p < 0,05$).

2.2. Discussion

Dans la présente étude le choix de la dose de 1,5ml/kg et 0,5ml/kg a été fondé sur les doses utilisées dans la médecine populaire en Algérie là où les malades sont conseillés de prendre, par voie orale, deux cuillères à café voire deux cuillères à soupe en fonction de l'âge et de degrés de sévérité de la maladie en cause.

Dans cette étude la fonction hépatique a été évaluée par la mesure de l'ALAT, ASAT et PAL.

La fonction rénale a été évaluée par la mesure de la concentration de l'urée, l'acide urique et la créatinine plasmatique.

Tout au long de la période de l'expérience aucun signe de toxicité n'a été apparu ; l'analyse des paramètres biochimiques intégrés dans cette étude a été qualifié dans les limites physiologiques tel que apporté par Boussarie, (2003).

En outre nous résultats ont montré une diminution significative de l'ALAT.

Selon cette étude la diminution de la concentration de l'ALAT pourrait être la conséquence d'une amélioration de la fonction hépatique.

D'après ces résultats on peut déduire que l'administration sub-chronique de l'huile végétale de lentisque n'a pas causé des dommages au foie et aux reins.

2.3. Conclusion

Les doses orales testées pour l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* dans l'étude de la toxicité sub-chronique chez le model rat *Wistar* peuvent être considérer comme des doses non toxique puisqu'elles n'ont pas altérés le comportement général des animaux ainsi qu'elles n'ont pas entrainées des perturbations.

Conclusion

Conclusion générale

Arrivé à son terme, notre travail a pu mettre en évidence certaines informations et dévoiler certaines certitudes. Ce mémoire a été apporté sur l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* cette dernière a été extraite par une méthode traditionnelle à partir des fruits de cette plante.

A la lumière des résultats obtenus, on peut tirer les conclusions suivantes :

L'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à la dose de 1,5ml/kg ne présente aucun effet hépatoprotecteur chez le model rat *Wistar* intoxiqué par le CCl₄, mais par contre elle a entraînée une augmentation significative des taux des enzymes sériques.

A la dose de 0,5ml/kg cette huile n'est pas dotée d'un effet hépatoprotecteur chez le model rat *Wistar* et elle n'a pas entraînée une augmentation significative des taux des enzymes sériques.

Concernant la toxicité sub-chronique de l'huile de lentisque, à la dose de 1,5ml/kg et 0,5ml/kg, cette dernière n'a montrée aucune perturbation anatomique ou fonctionnelle.

D'avantage de recherche sont nécessaires afin de standardiser la composition chimique de cette huile et de comprendre le mécanisme physiologique derrière ses activités. D'autres testes toxicologiques semblent plus que nécessaire et d'autres vertus thérapeutiques reste à révélés dans l'espoir de trouver à cette huile une place en pharmacologie moderne.

Bibliographie

1. **Ali-Shtayeh, M., & Abu Ghdeib, S. (1999).** Antifungal Activity of Plant Extracts Against Dermatophytes,. *Mycoses* ;42(11-12):665-72. PubMed PMID: 10680445.
2. **Al-Said, M., & al. (1986).** Evaluation of mastic, a Crude Drug obtained from Pistacia lentiscus for Gastric and Duodenal Anti-ulcer Activity,. *Ethnopharmacol*;15(3):271-8. PubMed PMID: 3724207.
3. **Bard, D. (1997).** Dérivés halogénés polycyclique, EMC toxicologie ,pathologie professionnelle . 16-046-T-10,6p .
4. **Bari, B. (2010).** Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. EMC – Radiothérapie- cancer. p. 344-349.
5. **Baudoux, D. (2003).** L'aromathérapie : Se soigner par les Huiles Essentielles,. édition Amyri. p. 145-146.
6. **Bedon, L. (1996).** contribution a l'étude phytochimique de quinze plantes de Grande Kabylie, thèse Doct.Pharm. univèrcité de Tours.
7. **Belfadel, F. Z. (2009).** Huile de fruits de Pistacia lentiscus Caractéristiques physico-chimiques et effets biologiques (Effet cicatrisant chez le rat). Université mentouri constantine faculte des sciences exacte departement de chimie.
8. **Bellakhdar, J. (1997).** pharmacopée traditionnelle marocaine . Ibis Press, Paris P. 764.
9. **Benhamou, J. & Erlinger, S. (2008).** Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition.Paris : Flammarion médecine science. p. 220.
10. **Benhamou, S. & al. (2000).** Enzymes du métabolisme des cancérogènes chimiques et polymorphismes génétiques. p. 145.
11. **Benmehdi, I. (2012).** Contribution à une étude phyto-écologique des groupements à Pistacia lentiscus du littoral de Honaine (Tlemcen, Algérie occidentale). mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magistère, Université abou bakr belkaid-tlemcen.
12. **Bensegueni, A. (2007).** Les onguents traditionnels dans le traitement des plaies et des brûlures. Thèse d'état en sciences vétérinaires. Université Mentouri. Constantine.
13. **Benvegna, L; Gois, M; Bocsato, S; (2004).** Histoire naturelle de cirrhose compensée virale : une étude prospective de l'incidence et la hiérarchie des complications majeurs p.53, 744-749.
14. **Bertrand, P. Y. (1991).** Les noms des plantes au Maroc . Actes Editions, Rabat.
15. **Bommas, t., Teubner, & Voss. (2008).** cours d'anatomie. Iier cycle des études médicales. de boek, Paris p. 271-276.

16. **Boukef, M. K. (1986).** les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne. A.C.C.T Paris.
17. **Boukeloua, A. (2009).** Caractérisation botanique et chimique et évaluation pharmacotoxicologique d'une préparation topique à base d'huile de *Pistacia lentiscus* L. (anacardiaceae). mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magistère, Université Mentouri Constantine.
18. **Bouquet, J. (1921).** Matière médicale indigène de l'Afrique du Nord. p. 66, 149, 150.
19. **Boussari, (2003).** Consultation des petits mammifères de compagnie; Editions du Point Vétérinaire, 220p.
20. **Brette. (1985).** Phytothérapie traditionnelle Kabyle. Th édition Paris.
21. **Broussolle, C. (2010).** stratégie des examens complémentaires devant des anomalies biologiques hépatiques. p. 118-120.
22. **Casing, D. & Veilhan, L. (2008).** A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC ; Hépatologie,7-001-A-10.
23. **Casting, D; Adam, R. & Azonlay, P. (2006).** Chirurgie du foie et de l'hypertension portale. ISBN 22940-14979.
24. **Chams V; Fournier-Wirth C; Chabanel, A; Hervé, P; Trépo, C. (2003).** Le virus GB-C ou virus « dit » de l'hépatite G est-il impliqué en pathologie humaine ? Transfusion Clinique et Biologique. p.10, 292–306.
25. **Collat, C. (2000).** Foie et toxiques d'origine professionnelle.
26. **Crispe, I. N. (2003).** Hepatic t cells and liver tolerance. Nat Rev Immunol. p. 76, 123.
27. **D'Alteroche, L. (1995).** Hépatite aiguë par exposition au plomb. Gastroenterol Clin Biol 19:962-3.
28. **Dallile, L. A. (2010).** les plantes médicinales d'Algérie. 2^{ème} édition. p.156,157.
29. **Damirco, G; Garcia Tsao, G ; Pagliaro, n L. (2006).** Histoire naturelle et facteurs pronostiques de survie dans la cirrhose. une revue systématique 118 étude. p. 44 :217-231.
30. **Deugnier, Y. (2005).** Anatomophysiologie du foie. Univ-Rennes1-Doy copié médecine M2. Sémiologie du foie et des voies biliaires. p.
31. **Djerrou, Z. (2011).** Effets de quelques molécules naturelles en médecine: Activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. thèse Doct: pharmacologie toxicologie.
32. **Dorvault, F., & Weitz, R. (1945).** le dispensaire pharmaceutique. 18^{ème} édition Paris. p. 123-130.
33. **Fourment, & Roques. (1983).** Répertoire des pharmacopées traditionnelles du Yemen. p. 75.

34. **Framz, X., Reichl, & al. (2010).** guide pratique de toxicologie. 2iem édition dE boeck p. 6,104.
35. **Frank, C. L. (1992).** Toxicologie. MASSON Paris Milan Barcelone Bonn. p.41, 82-85, 198,
36. **Fransoi, T, & Patrik, F. (1992).** les urgences toxicologie. MALOINE.p.13, 27.
37. **Gattefosse, J. (1921).** les plantes dans la thérapeutique indigène du Maroc. Rapport de la mission PERROT-GANTIL, Office national des matières premières végétales, notice n°10:73 123, 1921, Paris.
38. **Gilbert, V. (2003).** anatomie du foie et du pancréas. p. 99-107.
39. **Gosling, J; Harris PF; Whitman I. (2003).** Anatomie humaine atlas en couleurs. 2ème édition française : de bock. p. 377.
40. **Grosjean, N. (2007).** L'Aromathérapie,. édition Eyrolles. p. 163.
41. **Gruyader, D. (2005).** sémiologie biologique hépatique. Univ-Rennes1-Poycopié Médecine M2-Sémiologie du Foie et des Voies Biliaires.
42. **Highleyman, L. & Franciscus, A. (2004).** introduction au foie. HCSP Publications version 1.p. 145-148.
43. **Hmimsa, Y. (2004).** L'agrobiodiversité dans les agrosystèmes traditionnels de montagnes: Cas du Rif marocain. Mémoire de troisième cycle. Université Abdelmalek Essaâdi, Faculté des Sciences, Tétouan, Maroc.
44. **Hoet, p. & Lauwerysr. (1996).** Mercure et composés inorganique,EMC toxicologie-pathologie professionnelle. 16-003-A-50,7p.
45. **Iauk, L., & al. (1996).** In vitro Antimicrobial Activity of Pistacia lentiscus L. Extracts: Preliminary Report,. Chemother ; 8(3):207-9. PubMed PMID: 8808717.
46. **Isabelle, & Héléne, h. (2008).** pharmacologie générale toxicologie. 2iem édition CLAVERI. p. 49.
47. **Iserin, P. (2001).** Encyclopédie des Plantes Médicinales, Identification, Préparation, Soins. 2ième édition Ed Larousse/VUEF. p13-16, 250, 291-296,
48. **Jakson, A; Tenhaken RK; Roberston JM. (1995).** Analysis of chemical complication data for radation hepatitis using a parallel architecture model.Int J Radiat Oncol biol phys, 31: 833-91.
49. **Janakat, S & Al-Merie, H. (2002).** Evaluation of Hepatoprotective Hffect of Pistacia lentiscus, Phillyrea latifolia and Nicotiana glauca,. Ethnopharmacol ; 83(1-2):135-8. PubMed PMID: 12413719.
50. **Jaques, D. (2008).** précis de la toxicologie. édition médecine & Hygiene. p.9.
51. **Jean, B. (2003).** pharmacognosie phytochimie dmédicinale. 4iem édition. p. 154-167.
52. **Jocelyn, C. (2011).** Gènes, environnement et cancérogenèse. Uds/Faculté de Médecine/EA 4438.

53. **Julien, K. (2013).** Les huiles végétales c'est malin. Leduc.s Éditions, 22 août 2013 - 256 pages. p.13, 19,20,21,35.
54. **Karleskind, A. (1992).** manuel des corps gras 1. lavoisier TEC DOC. p. 65.
55. **Khuroo, M. S. (2003).** Viral hepatitis in international travellers: risks and prevention. International Journal of Antimicrobial Agents. p. 21, 143-152.
56. **Lafranchi, F. (1998).** L'oléastre et le lentisque, plantes oléagineuses sauvages dans l'économie néolithique en Corse et en Sardaigne. Sardinian and Aegean Chronology towards the Resolution of Relative and Absolute Dating in the Mediterranean. Studies in Sardinian Archaeology.
57. **Langman, J & Sadler, T. (1991).** Embryologie médicale. Paris : Masson. p.272.
58. **Laoust, E. (1920).** Mots et choses berbères. Vocabulaire français-berbère Paris.
59. **Lauwerys, R. (1999).** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4e ed. Paris : Masson. p. 135-136.
60. **Leprieur, M. (1860).** Journal de médecine, chirurgie et de pharmacie,. 3ème volume, Publié par la société de science médicale et naturelle de bruscelles. p. 614-615.
61. **Maameri, Z. (2014).** Pistacia lentiscus L.: Evaluation pharmaco-toxicologique. thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences.
62. **Mamadou, d. K. (2008).** Hépatites médicamenteuses dans les services de médecine du CHU Gabriel Touré et du CHU du Point G. thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine.
63. **Marc, D. (2012).** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. THÈSE pour obtenir le grade de docteur en médecine Université de Lorraine.
64. **Marianne, H. (2012).** Apport de la ponction biopsie échoguide au diagnostic des lésions focales hépatiques. Thèse de doctorat en médecine.
65. **Martin, E & Feldmann, G. (1983).** Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant. Ed. Masson.p. 64, 157-166.
66. **Meeks, R; Harrison SD; Bull RJ. (1991).** Hepatotoxicology. CRC Press, Boca Raton.700p.
67. **Maurice, N. (1997).** De l'herboristerie d'antan à la phytothérapie moléculaire du XXème siècle. Lavoisier, Paris. p. 12-14.
68. **Mellal, A. (2010).** application pratique de l'anatomie humaine. publiobook.p.174-181.
69. **More, D & White, J. (2005).** Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde,. Flammarion.p . 18, 797.
70. **Natter, F. (2004).** Atlas d'anatomie humaines. 3ème édition paris. Masson.p. 542.

71. **Ouattara, Y. (1999).** Etude de l'activité des extraits aqueux de plantes hépatotropes sur le foie de souris soumises à une intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone. Thèse de 3^{ème} cycle en sciences biologiques appliquées, option: physiologie animale.
72. **Ozenda, P. (1997).** Flore du Sahara, Ed. Cnrs. Paris, France. p. 250-259.
73. **Paris, R & Moyses, H. (1981).** précis de matière médicale.p. 75-80.
74. **Pascale, P; Vincent, B & Denise, E. (s.d.).** Encyclopédie de la Nutrition Clinique Canine. Royal Canin.
75. **Quezel, P & Santa. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. CNRS, Paris.p. 611.
76. **Ramezani, A; Gachkar, L; Eslamifar, A. (2008).** Detection of hepatitis G virus envelope protein E2 antibody in blood donors. International Journal of Infectious Diseases 2008.p. 12, 57-61.
77. **Robert, I. (2007).** toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. 5^{ème} édition. p. 589.
78. **Schaffler, A.& Menche, N. (2004).** Anatomie. physiologie. biologie. 2^{ème} édition.p. 344-347.
79. **Schmit, A. & al. (2009).** Approche biologique des pathologies hépatobiliaires. GT Laboratoire Pathologies hépatobiliaires Version 1.1. p. 147.
80. **Seigie, A. (1985).** La Forêt Circum méditerranéenne et ses Problèmes. Maisonneuve & Larose.p. 22-27, 137-139.
81. **Senoo, H. (2004).** Structure and function of hepatic stellate cells. Med Electron Microsc. p. 16.
82. **Sourabie, T. (2012).** Etude comparée des effets anti-hépatotoxiques d'extraits d'Argemone. Int. J. Biol. Chem. Sci. 6(3): 1139-1147, June 2012.
83. **Stevens, A & Lowe, J. (2006).** Histologie humaine. 3^{ème} édition. Paris : Elsevier. p. 123.
84. **Svoboda, K & Svoboda, T. (2000).** Secretory structures of aromatic and medicinal plants. Ed: microscopix publications. p. 7-12.
85. **Tome. (1999).** Toxicologie. 2^{ème} édition.p. 61-66.
86. **Tortora & Derrickson. (2007).** Principe d'anatomie et de physiologie. 4^{ème} édition de boeck. p. 993-996.
87. **Véronique, L. (2010).** Stratégie de vectorisation d'acides nucléiques et de drogues anticancéreuse dans les cellules hépatiques en culture. Thèse université de Rennes1.
88. **Viala, A & Botta, A. (2005).** toxicologie. 2^{ème} édition ISBN. p. 3-10.
89. **viau, C & Tardif, R. (2003).** toxicologie. Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris.p. 119-126.

90. **Werner, C & Giostra, E. (2013).** Elevation des tests hépatiques. Elévation des tests hépatiques – HUG – DMCPURU – Service de médecine de premier recours.
91. **Yahia, M. (1992).** La Thérapeutique par les Plantes Communes en Algérie,. Ain Taya. p. 59.
92. **Zarski, J-P. (2005).** Cirrhoses et étiologie des cirrhoses. Alpesmed. p. 124-127.
93. **Zoulim, F. (2006).** Nouveaux tests virologiques et leurs applications dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. Presse Med. p. 35, 317-326.

Les sites web consultés

<http://l.yimg.com/g/images/spaceout.gif>

<http://afppe.poitou.online.fr/formations/img/foie05.jpg>

http://images.slideplayer.fr/1/10172/slides/slide_19.jpg

<http://www.med.univ-rennes1.fr/serf/edicerf/DIGESTIF/9DG.html>.

<http://www.inrs.fr>

www.snfge.asso.fr

Université Constantine 1	
Faculté des sciences de la nature et de la vie	Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire
MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME	
Master en biologie cellulaire et physiologie Physiopathologie (BCPP)	Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Thème	Evaluation de l'effet hépatoprotecteur et la toxicité sub-chronique de l'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus</i>L.
Présenté et soutenu par	
BENBERNA ASMA	MADANI ROKIYA
<u>Résumé</u>	
<p><i>Pistacia lentiscus</i> L. est un arbuste ou arbrisseau buissonnant et touffu, toujours vert, à feuillage persistant; appartenant à la famille des <i>Anacardiacees</i> il est de hauteur de 1 à 3 mètre. Cette espèce est très commune dans tout le pays, surtout dans les forêts et dans les maquis, elle est largement utilisée en médecine traditionnelle.</p> <p>Toutes les parties de cette plante possèdent des propriétés médicinales. De fruits est extraite une huile végétale bien connue dans la médecine populaire en Algérie et elle est conseillée dans le traitement des douleurs dorsales, brulure d'estomac, trouble respiratoires, de brûlures cutanées</p> <p>Ce travail est une contribution scientifique à étudier quelques effets pharmacologiques et toxicologiques de cette huile.</p> <p>L'huile a été administré quotidiennement à des doses de 1,5ml/kg pour l'un des groupe et 0,5ml/kg pour un autre groupe, pendant 30jours, par voie orale chez le model rats <i>Wistar</i> intoxiqués par le CCl₄ (1,5ml/kg trois fois par semaine pendant 30 jours), dans le but d'évaluer l'effet hépatoprotecteur de cette huile ; en estimant les paramètres biochimiques de la fonction hépatique(ASAT,ALAT,PAL).</p> <p>Les résultats de ce teste ont démontrés qu'à la dose de 1,5ml/kg et 0,5ml/kg, l'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus</i> L. n'est pas dotée d'une activité hépatoprotectrice chez les rat <i>Wistar</i>.</p> <p>La toxicité sub-chronique chez les rats <i>Wistar</i> à différentes dose (0,5ml/kg, 1,5ml/kg) pendent 30 jours n'a entraîné aucune signe de toxicité.</p>	
Mots clés : <i>Pistacia lentiscus</i> , huile végétale, hépatotoxicité, enzyme hépatiques, ASAT, ALAT.	
Année universitaire 2013-2014	