



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université d'Abd el Hamid ibn Badis

Faculté des sciences de la nature et de la vie

DEPARTEMENT DE BIOTECHNOLOGIE

# Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOTECHNOLOGIE**

**Spécialité : Biotechnologie et valorisation des plantes**

Par

**NASLI BAKIR SANAA**

&

**BELKACEMI ILLIAS**

Thème

**Évaluation de test de toxicité aigüe chez les rats par l'effet de  
plante médicinale de la famille *Lamiaceae***

Soutenue le 03/07/2025 devant le jury composé de :

Président	Reubai Wafaa	Pr	Université de Mostaganem
Encadreur	Amari Nesrine Ouda	MCA	Université de Mostaganem
Examineur	Rached Wahiba	MCA	Université de Mostaganem

**Année Universitaire : 2024/2025**

## **Remerciements**

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos parents, dont le soutien et les encouragements ont été déterminants pour le succès de ce projet.

Nous adressons nos chaleureux remerciements à notre enseignant, Monsieur Dahou, pour sa supervision et ses conseils essentiels, ainsi qu'à Monsieur Noureddine et Madame Amari Nesrine Ouda, dont l'accompagnement méthodique a enrichi notre méthode de recherche.

Nous souhaitons également remercier les membres du jury pour leur participation à l'évaluation de ce mémoire. Une mention spéciale à Madame Roubai de l'Université de Mostaganem, qui nous a fait l'honneur de présider ce jury, ainsi qu'à Madame Missoum, dont l'engagement a été d'une grande valeur.

Pour finir, nous exprimons notre reconnaissance à Madame Karima Boutaiba, dont les conseils et le soutien nous ont permis de terminer ce travail avec soin et clarté.

## Résumé

Une *étude in vivo* a été menée pour évaluer la toxicité aiguë de *Phlomis crinita*, sur des rats Wistar. Cette Plante médicinale méditerranéenne de la famille des Lamiacées, utilisée traditionnellement pour traiter les inflammations, les affections respiratoires et les plaies. Elle possède des propriétés antioxydantes et antibactériennes. L'étude expérimentale visant à évaluer les effets d'un gavage sur un modèle animal, La toxicité aiguë correspond par un extrait aqueux à un effet toxique rapide et intense sur l'organisme, généralement survenant peu de temps après une exposition unique ou répétée sur une courte période. Elle peut affecter différents systèmes du corps, comme le système nerveux, respiratoire ou cardiovasculaire, et se manifester par des symptômes variés allant de maux de tête et de nausées à des réactions plus graves comme des convulsions ou un arrêt cardiaque. L'évaluation de la dépression aiguë est essentielle en toxicologie pour déterminer les risques liés à l'exposition à certaines substances chimiques ou médicaments en se concentrant sur plusieurs paramètres biologiques et morphologiques. Après l'administration du produit testé par voie orale (gavage), une période d'observation de quatre heures a été mise en place pour surveiller tout signe clinique immédiat tel que la mobilité, la respiration, les réactions neurologiques ou encore la mortalité. En complément, des analyses biochimiques et hématologiques ont été réalisées à partir de prélèvements sanguins. Ces analyses ont permis d'évaluer notamment les paramètres hépatiques (ALT, AST, bilirubine), rénaux (créatinine, urée), ainsi que la formule sanguine complète incluant les globules rouges, blancs et les plaquettes. À l'issue de l'expérimentation, une analyse macroscopique a été effectuée sur les principaux organes (foie, reins) pour identifier toute lésion visible ou modification anatomique. Enfin, une étude histologique a été conduite à partir de coupes tissulaires colorées à l'hématoxyline-éosine (H&E), permettant d'apprécier les éventuelles altérations cellulaires ou tissulaires induites par le produit ingéré. Les analyses et biochimiques et histologiques réalisées sont dans les normes, ce qui indique l'absence d'altérations pathologiques. Du point de vue biochimique, les paramètres mesurés tels que les enzymes hépatiques, les marqueurs rénaux, et les taux de glucose et de protéines se situent dans les plages physiologiques. L'étude histologique de foie et de rein présentent une structure cellulaire normale, sans signes d'inflammation, de nécrose ou d'hypertrophie. Ces résultats suggèrent que l'état général des organes étudiés est sain et que les fonctions métaboliques sont maintenues normalement. L'ensemble de ces résultats a permis d'établir un bilan global de l'effet du gavage sur l'organisme, servant de base pour une évaluation préliminaire de la toxicité ou de l'innocuité du composé testé

**Mots clés :** Toxicité aiguë, *Phlomis crinita*, rat Wistar, extraits aqueux, *in vivo*.

## Abstract

A study was conducted to assess the acute toxicity of *Phlomis crinita*, a medicinal plant of the *Lamiaceae* family, in Wistar rats. This study presents an experimental study that evaluates the effects of a gavage on an animal model, and is concentrated on more biological parameters and morphologies. After the product test administration through oral (gavage) period by an aqueous extract, a quarter-hour observation period is in place to monitor all clinical signs related to mobility, respiration, neurological reactions or physical examination. This Mediterranean medicinal plant from the *Lamiaceae* family is traditionally used to treat inflammation, respiratory conditions, and wounds. It has antioxidant and antibacterial properties. Medicine based on the use of plants to prevent or treat various diseases. It is considered an alternative or complement to conventional medicine. In completion, biochemical and hematological analyzes have been performed on previous. These analyzes on the value note the hepatic parameters (ALT, AST, bilirubin), Renal (creatinine, urea), as well as the complete sanguine formula includes the globules of rouges, blancs and plaquettes. In the experimental issue, a post-mortem macroscopic analysis has an effect on the principal organs (liver, brain, lungs) to identify all visible lesions or anatomical changes. In addition, this histological method is connected to part of the colored tissue in hematoxyline-eosine (H&E), allowing you to apply the cellular alteration or tissue inserted into the product. The histological and biochemical analyses performed were within normal limits, indicating the absence of significant pathological alterations. The observed tissues exhibited normal cellular structure, with no signs of inflammation, necrosis, or hypertrophy. From a biochemical perspective, the measured parameters, such as liver enzymes, renal markers, and glucose and protein levels, were within physiological ranges. These results suggest that the overall condition of the organs studied is healthy and that metabolic functions are maintained normally. The sense of these results from a global public health system, servant of the base for a preliminary evaluation of the toxic substance or the innocuity of the composition test

**Keywords** : Acute toxicity, *Phlomis crinita*, Wistar rat, *in vivo*, aqueous extracts

## المخلص

تم إجراء دراسة لتقييم المخاطر الحادة لـ *Phlomis crinita*، وهو نبات طبي من عائلة *Phlomis crinita*، على فئران ويستار، بهدف تحديد ملف سلامته. تحتوي هذه الذاكرة على دراسة تجريبية تهدف إلى تقييم تأثيرات الأنبوب على نموذج حيواني، مع التركيز على العديد من المعلمات البيولوجية والمورفولوجية. بعد إعطاء المنتج الذي تم اختياره عن طريق الفم (التزقيم)، تم وضع فترة مراقبة لمدة أربع ساعات من أجل مراقبة جميع علامات العيادة فوراً مثل الحركة والتنفس وردود الفعل العصبية أو زيادة الوفيات تم ملاحظة المؤشرات المورفولوجية مثل الأوزان الجسدية والجانب الجلدي والحالة العامة للحيوانات قبل وبعد الإمداد بإبطاء الأحداث التي تتغير بشكل طبيعي بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تحليلات الكيمياء الحيوية وأمراض الدم من خلال الدم المسبق. (ALT)، AST، البيليروبين (، والرینوكس (الكرياتينين، واليوريه)، بالإضافة إلى ذلك، هذا النبات الطبي المتوسطي، من الفصيلة الشفوية، يُستخدم تقليدياً لعلاج الالتهابات وأمراض الجهاز التنفسي والجروح. يتميز بخصائص مضادة للأكسدة والبكتيريا.

دواء قائم على استخدام النباتات للوقاية من أمراض مختلفة أو علاجها. ويُعتبر بديلاً أو مكملاً للطب التقليدي. وهي دراسة نسيجية تم تطويرها من خلال قطع الأنسجة الملونة بالهيماتوكسيلين- أحداث التغييرات الخلوية أو الأنسجة الصلبة من خلال المنتج إيبوزين

كانت التحاليل النسيجية والكيميائية الحيوية التي أجريت ضمن الحدود الطبيعية، مما يشير إلى عدم وجود تغيرات مرضية ملحوظة. أظهرت الأنسجة المرصودة بنية خلوية طبيعية، دون أي علامات التهاب أو نخر أو تضخم. من الناحية الكيميائية الحيوية، كانت المعايير المقاسة، مثل إنزيمات الكبد، وعلامات الكلى، ومستويات الجلوكوز والبروتين، ضمن النطاق الفسيولوجي. تشير هذه النتائج إلى أن الحالة العامة للأعضاء المدروسة سليمة، وأن الوظائف الأيضية محفوظة بشكل طبيعي.

تتيح مجموعة هذه النتائج إمكانية إنشاء جدول عالمي لتأثير التزجيج على الجسم، وهو بمثابة أساس لتقييم أولي للسمية أو لبراءة التركيبة الاختبارية .

## الكلمات الرئيسية

السمية الحادة، الجسم الحي *Phlomis crinita*، جرد ويستار، المستخلص المائي

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : la partie répartition géographique de Phlomis crinita. (CJBG, 2016) .....	5
<b>Figure 2</b> : Phlomis crinita. (Adjoudj, 2016) .....	7
<b>Figure 3</b> : Le modèle animal (rat wistar) utilisé dans l'expérimentation .....	23
<b>Figure 4</b> : L'extrait de Phlomis crinita .....	26
<b>Figure 5</b> : le poids corporel des rats traités par l'effet de l'extrait de phlomis crinita pendant 14 jours .....	52
<b>Figure 6</b> : effet de l'extrait de Phlomis crinita sur les paramètres Biochimiques chez les rats. ....	53
<b>Figure 7</b> : Aspect macroscopique des organes prélevés qui exprime la forme (rein) A :D300      B :D3000      C :D5000      D :Témoin .....	56
<b>Figure 8</b> : Aspect microscopique pour le foie du rat témoin d3000 x40 .....	57
<b>Figure 9</b> : Aspect microscopique pour le rein du rat témoin d3000x40	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## ANNEXE

<b>Annexe 1 :</b> Photos correspondants des tissus hépatiques pour des études histologiques des rats pour 14jours de traitement.....	71
<b>Annexe 2 :</b> Photos correspondants à des tissus rénales destinées à une étude histologiques par extrait de phlomis crinita chez les rats .....	72
<b>Annexe 3:</b> livre d'histologie fonctionnelle de Weather .....	72
<b>Tableau 6 :</b> les poids corporal des rats pendant 14 jour.....	63

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les paramètres biochimiques.....	29
<b>Tableau 2 :</b> analyseur hématologique automatique.....	30
<b>Tableau 3 :</b> Effet toxique de l'extrait Phlomis crinita sur les paramètres morphologiques A : absence                      N : normale .....	51
<b>Tableau 4 :</b> Effet de l'extrait de Phlomis crinita sur les analyses Biochimiques chez les rats	53
<b>Tableau 5 :</b> effet de l'extrait de Phlomis crinita sur les paramètres hématologiques chez les rats après 14 jours par gavage (moyenne $\pm$ écart type n=2).....	54

## Liste d'Abréviations

**% INH** : Pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte.

**%AUG** : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte.

**AA** : Acide arachidonique

**ABTS** : acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

**ADA** : Association Américaine de Diabète

**AND** : Acide désoxyribonucléique

**ADO** : Antidiabétiques oraux

**AGE** : AdvanceGlycationEndproducts

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AIS**:Anti-inflammatoires stéroïdiens

**ALAT** : Alanine-Amino-Transférase

**AMPK** : Adénosine monophosphate protéine kinase

**ASAT** : Aspartate-Amino-Transférase

**ASEA** : Association Algérienne des Sciences Animales Expérimentales.

**ATP**:Adénosine triphosphate

**BM** : Banque mondiale

**BZ CCL4** : Benzène Tétrachlorure de carbone

**COX-1** : Cyclo-oxygénases-1

**COX-2** : Cyclo-oxygénases-2

**CRP** : Protéine réactive-C

**CT** : Cholestérol total

**DID** : Diabète insulino-dépendant

**DNID** : Diabète non insulino-dépendant

**DPPH** : 2,2-diphényl-1- picrylhydrazil.

**DPP4** : Dipeptidyl peptidase-4

**DS** : Diabète sucré

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**EDTA** : Ethylène diamine tétra acétique

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène

**FeCl<sub>3</sub>** : Chlorure de fer

**FID** : Fédération internationale du diabète

**FNS** : Numération formule sanguine

**FRAP** : Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique

**GADPH** : Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase

**GLUT** : Glucose transporteur

**GIP** : du glucose-dépendant insulinothropie polypeptide

**GLP-1**: glucagon-like peptide

**HCl**:Acidehypochloreux

**HDL**: Lipoprotéines de haute densité

**HO** : Radical hydroxyle

**HPLC** : Chromatographie liquide hauteperformance

**HPLC-DAD**:HPLC avec Diode-ArrayDetection

**IC<sub>50</sub> (EC<sub>50</sub>)** : Concentration inhibitrice à50%

**IL** : Interleukine

**IP** : Intra-péritonéale

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité

**LT** : leucotriènes

**MF** : Matière fraiche

**MS** : Matière sèche

**NADPH** : NicotinamideAdenineDinucleotide Phosphate

**Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** : Carbonate de sodium

**NaOH** : Hydroxyde de sodium

**NH<sub>4</sub>OH** : Ammoniaque

**NMRI** : Institut médical Naval de rechercher

**-NO** : Oxyde nitrique

**NO<sub>2</sub>** : Dioxyde d'azote

**O.N.A.B**:Office Nationale des Aliments et du bétail.

**OCDE** : Organisation de coopération et de développement économiques

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**ORAC** : Oxygen radical absorbance capacity

**PAF** : facteur d'activation plaquettaire

**PAL** : phosphatases alcalines

**PG:**prostaglandines

**PPAR :** récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes

**SGOT:** SérumGlutamoOxalocétate transaminase

**SGPT:** SérumGlutamo pyruvate transaminase

**SOD:** Superoxyde dismutase

**STZ:** Streptozotocine

**TG:** Triglycérides

**TNF $\alpha$  :** Facteur de Nécrose Tumorale

**TAH:**Transfert d'atomes d'hydrogène

**TEAC :** TroloxequivalenAntioxydantcapacity

**TES :** Transfert d'électrons simple

## Table des matières

Remerciements

Résumé

Abstract

المخلص

Liste des figures

ANNEXE

Liste des tableaux

Liste d'Abréviations

Introduction ..... 1

### Partie bibliographique

#### Chapitre I« *Phlomis crinita* »

I.1. Description de *Phlomis crinita* ..... 5

I.2. Classification botanique..... 6

I.3. Description morphologique..... 6

I.4. Répartition géographique..... 7

I.5. Utilisation en médecine traditionnelle ..... 7

..... 8

I.7. Composition phytochimique ..... 8

#### CHAPITRE II:Phytothérapie

II.1. Phytothérapie..... 11

II.2. Avantages de la phytothérapie..... 11

II.3. Phytothérapie moderne et formes galéniques ..... 12

II.4. Phytothérapie et utilisation sécuritaire..... 13

II.5. La phytothérapie en Algérie..... 14

CHAPITRE III..... 3

Toxicité des plantes médicinales ..... 3

III.1. Toxicité des plantes médicinales .....	16
III.2. État actuel des connaissances sur la toxicité de <i>Phlomis crinita</i> .....	16
III.3. Points importants .....	16
III.4. Sources de toxicité.....	17
III.5. Catégories de toxicité .....	18
III.6. Nécessité de l'évaluation toxicologique .....	18
III.7. Rôle des tests chez l'animal.....	19
Partie expérimentale .....	16

## CHAPITRE I

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Matériels et méthodes .....	23
I.1. Objectif .....	23
I.2. Animaux expérimentaux.....	23
I.3. Caractéristiques des animaux utilisé .....	23
I.4. Conditions d'élevage .....	24
I.5. Acclimatation.....	24
I.5.1. Aspect éthique .....	24
I.6. Préparation des doses d'extrait .....	25
I.6.1. Type d'extrait utilisé.....	25
I.6.2. Procédure d'extraction par décoction de plante <i>Phlomis crinita</i> .....	25
I.6.2.1. Objectif.....	25
I.6.2.3. Étapes de l'extraction.....	26
I.7.1. Préparation des doses.....	26
I.7.1. 1. Méthode d'administration .....	27
I.7.1. 2. Processus de gestion .....	27
I.8. Évaluation des signes cliniques ou toxicologiques .....	27
I.8.1. Manifestations cliniques identifiées .....	28

<b>I.8.3. Analyses biologiques</b> .....	28
<b>I.8.3.1. Analyses biochimiques</b> .....	29
<b>I.8.3.1.1. Prélèvement sanguin</b> .....	29
<b>I.8.4. Paramètres mesurés</b> .....	29
<b>I.8.4.1. Analyses hématologiques</b> .....	29
<b>I.8.4.2. Échantillons sanguins</b> .....	29
<b>I.8.4.3. Analyse macroscopique des organes prélevés : foie, reins</b> .....	30
<b>I.8.5. Étude histologique</b> .....	30
<b>I.8.5.1. Macroscopie</b> .....	30
<b>I.8.5.2. Imprégnation (circulation)</b> .....	31
<b>I.8.5.2.1. Déshydratation</b> .....	31
<b>I.8.5.2.2. Substitution</b> .....	31
<b>I.8.5.2.3. Imprégnation</b> .....	31
<b>I.8.5.2.4. Inclusion et enrobage</b> .....	31
<b>I.8.5.2.5. Microtomie</b> .....	31
<b>I.8.5.2.6. Coloration</b> .....	31
<b>I.8.5.2.6. 1. Déparaffinage</b> .....	31
<b>I.8.5.2.7. Réhydratation</b> .....	32
<b>I.8.5.2.8. COLORATION</b> .....	32
<b>I.8.5.2.9. Montage</b> .....	32
<b>I.8.5.2.10 Lecture microscopique</b> .....	32

## **CHAPITRE II**

### **RESULTATS ET DISCUSSION**

<b>II.1. Résultats</b> .....	50
<b>II.1.1. Evaluation des signes cliniques</b> .....	50
<b>II.1.1.1. Manifestations cliniques identifiés</b> .....	50
<b>II.2. Poids corporel</b> .....	51

<b>II.3. Analyses biologiques.....</b>	<b>52</b>
<b>II.3.1. Analyses biochimiques.....</b>	<b>52</b>
<b>II.3.1.1 Effet de l'extrait de phlomis crinita sur les paramètres biochimiques chez les rats</b>	
<b>II. 4. Analyses hématologiques .....</b>	<b>53</b>
<b>II.5. Analyse macroscopique .....</b>	<b>54</b>
<b>II.5.1.L'effet toxique de l'extrait phlomis crinita sur les tissus hépatiques et rénaux des rats (foie et reins) .....</b>	<b>54</b>
<b>II.6. Etude histologique .....</b>	<b>56</b>
<b>II.6.1. Foie.....</b>	<b>56</b>
<b>II.6. 2. Rein.....</b>	<b>56</b>
<b>chapitre II.2. : Discussion .....</b>	<b>62</b>

### **CHAPITRE III:CONCLUSION**

<b>Chapitre III: Conclusion.....</b>	<b>65</b>
<b>Références Bibliographie .....</b>	<b>66</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>71</b>

# **Introduction**

## Introduction

Depuis de nombreuses années, les plantes médicinales occupent une place essentielle dans le traitement des maladies humaines dans le monde entier. Utilisées sous diverses présentations, y compris des infusions, décoctions ou extraits, elles forment un fondement important de la médecine traditionnelle, surtout dans les zones où les soins modernes sont difficiles d'accès (Smith et *al.* 2018). En Algérie, comme dans plusieurs autres nations du littoral méditerranéen, l'usage des plantes médicinales est profondément ancré dans le patrimoine culturel, illustrant une précieuse richesse ethnobotanique (Bencherif et *al.*, 2020).

Parmi les familles botaniques les plus fréquentes dans les traitements médicaux, les Lamiacées se distinguent par la variété de leurs espèces aux propriétés médicinales bien établies. Cette famille inclut plusieurs plantes aromatiques connues, telles que *Thymus vulgaris* (thym), *Rosmarinus officinalis* (romarin), *Salvia officinalis* (sauge) et *Mentha spicata* (menthe). Leurs feuilles contiennent une grande quantité de métabolites secondaires, tels que les flavonoïdes, les tanins et les huiles essentielles, objets de nombreuses études en raison de leurs caractéristiques antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et hypoglycémiantes (Jones et *al.* 2017, El-Hadri et *al.*, 2019).

La toxicité aiguë correspond à un effet toxique rapide et intense sur l'organisme, généralement survenant peu de temps après une exposition unique ou répétée sur une courte période. Elle peut affecter différents systèmes du corps, comme le système nerveux, respiratoire ou cardiovasculaire, et se manifester par des symptômes variés allant de maux de tête et de nausées à des réactions plus graves comme des convulsions ou un arrêt cardiaque. L'évaluation de la dépression aiguë est essentielle en toxicologie pour déterminer les risques liés à l'exposition à certaines substances chimiques ou médicaments

Parmi les espèces d'intérêt tant du point de vue médical qu'ethnobotanique, *Phlomis crinita*, également connue sous le nom de Sauge de Jérusalem à feuilles velues, retient l'attention en raison de ses traits morphologiques et biologiques particuliers. Cette plante vivace, originaire de l'est du bassin méditerranéen, se caractérise par ses larges feuilles ovales couvertes de poils fins qui lui donnent un aspect argenté et velouté. Ses fleurs jaunes, organisées en verticilles le long de tiges solides, attire les insectes pollinisateurs au printemps et en été.

Capable de s'adapter facilement à des environnements arides et rocailleux, cette espèce est résistante à la sécheresse et à la chaleur, ce qui permet son utilisation dans plusieurs contextes phyto thérapeutiques.

Bien que l'intérêt pour la phytothérapie augmente, des préoccupations demeurent quant à la sécurité de l'utilisation de ces plantes médicinales. En effet, leur utilisation à des fins thérapeutiques est souvent réalisée sans validation scientifique rigoureuse ni compréhension précise des possibles effets secondaires (OMS, 2021). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) souligne la nécessité de mener des études pharmacologiques et toxicologiques approfondies avant d'intégrer ces plantes dans des traitements médicaux (OMS, 2022).

Dans ce contexte, l'analyse de la toxicité aiguë des extraits de plantes sur des animaux de laboratoire par des doses spécifiques D300 ,D3000 et D5000 en particulier des rats, est une étape cruciale pour évaluer leur sécurité et mesurer les risques pour la santé humaine (Khan et al. 2016). Ces études permettent de mieux appréhender les interactions biologiques des plantes, leurs effets physiologiques et les doses sûres à recommander.

Ainsi, cette recherche s'inscrit dans une démarche visant à examiner la toxicité aiguë *in vivo* de *Phlomis crinita*, dans le but d'assurer son utilisation de manière sûre.

# **Partie**

# **Bibliographique**

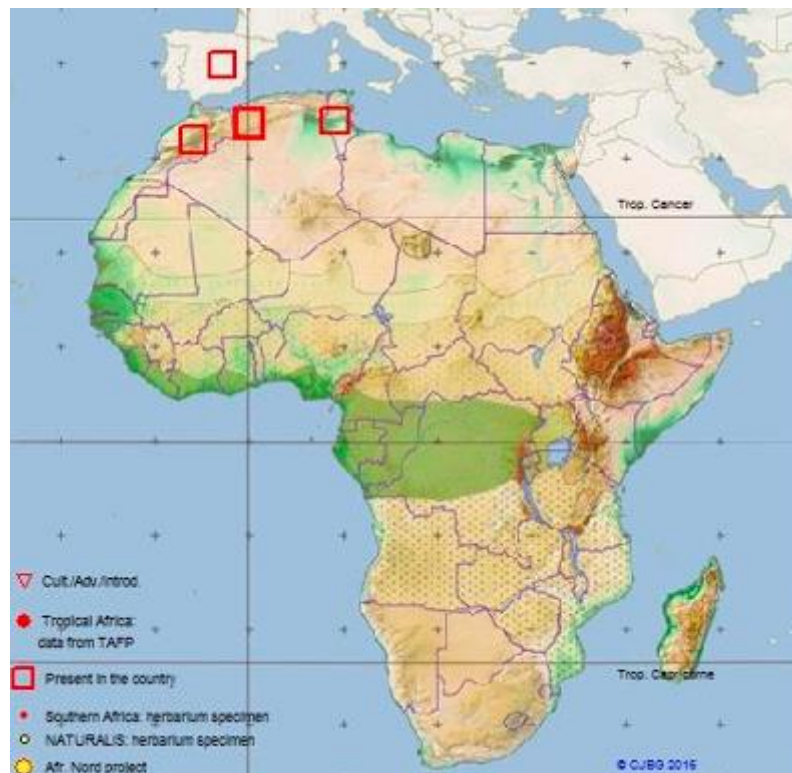
# Chapitre I

## *Phlomis crinita*

## I.1. Description de *Phlomis crinita*

*Phlomis crinita* est une plante utilisée en médecine, faisant partie de la famille des *Lamiaceae*, qui est connue pour ses nombreuses espèces aromatiques et médicinales, réputées pour leurs effets pharmacologiques (Bennouna et Dehimi, 2020). Désignée couramment sous le nom de Phlomis laineux ou parfois oreille d'ours, cette espèce se trouve largement dans le bassin méditerranéen, en particulier en Afrique du Nord, notamment en Algérie, au Maroc et en Tunisie (Zekraoui et *al.*, 2018).

Elle est employée dans la zone du Hodna pour soigner les brûlures, les blessures et les infections cutanées, ainsi que diverses allergies (Chaker et *al.*, 2021). Un extrait de méthanol obtenu à partir de la partie aérienne de *Phlomis crinita* a montré une abondance de flavonoïdes, de tannins et de polyphénols, (Fig.1) qui lui donnent des effets antibactériens et antioxydants (Nabti et *al.*, 2023).



**Figure 1** : la partie répartition géographique de *Phlomis crinita*. (CJBG, 2016)

## I.2. Classification botanique

- **Règne** : Plantae
- **Division** : Magnoliophyta
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Ordre** : Lamiales
- **Famille** : Phlomis crinita
- **Genre** : *Phlomis*
- **Espèce** : *Phlomis crinita*Cav.
- **Nom vernaculaire de *phlomis crinita*** : Sauge de Jérusalem

## I.3. Description morphologique et habitat

*Phlomis crinita* est une plante pérenne et arbustive, pouvant atteindre une hauteur maximale d'un mètre (Bennouna et Dehimi, 2020). Sauge de Jérusalem Elle fait partie de la famille des Lamiacées, reconnue pour ses plantes aromatiques et médicinales (Chelgham et al.,2025).

Elle se distingue par :

Des feuilles placées en face l'une de l'autre, ovales à forme lancéolée, recouvertes d'un duvet laineux de couleur blanc-grisâtre, leur conférant une apparence soyeuse (Wikipedia, 2022). Ce revêtement aide à réduire la perte d'eau et à acclimater la plante aux environnements secs (Nabti et al.,2023 ).

Une tige carrée, caractéristique des *Phlomis crinita*, qui offre une solidité structurelle et aide au transport des nutriments (Prudhomme, 1987).

Des fleurs à deux lèvres de couleur jaune vif, regroupées en verticilles serrés à l'aisselle des feuilles (Chelgham et al.,2025). Cette mesure encourage la pollinisation réalisée par les insectes (Zekraoui et al.,2018).

Un parfum léger et agréable, qui se fait plus fort lorsque les feuilles sont écrasées(Fig.2), en raison des huiles essentielles volatiles qu'elles contiennent (Henni et Gheraba, 2018).



**Figure 2 :** *Phlomis crinita*. (Adjoudj, 2016)

#### **I.4. Répartition géographique**

*Phlomis crinita* est une plante qui se développe surtout dans des régions sèches et semi-sèches, où les conditions climatiques sont difficiles (Zekraoui,2018). Elle convient parfaitement aux terres contenant du calcaire et du sable, ce qui lui permet de se développer dans des conditions difficiles (Prudhomme, 1987).

Elle se retrouve essentiellement dans la zone du Maghreb, spécialement en Algérie, au Maroc et en Tunisie, où elle constitue une composante importante de la flore steppique (Quezel et Santa, 1962-1963). On la trouve également en Espagne, dans des milieux rocheux et secs, tels que les pentes et les contours (Benabid, 2000).

#### **I.5. Utilisation en médecine traditionnelle**

*Phlomis crinita* a été employée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle nord-africaine en raison de ses multiples propriétés curatives. Les feuilles et les fleurs sont utilisées de plusieurs manières, en particulier en infusion ou en décoction, pour soigner différentes maladies (Bennouna et Dehimi, 2020).

Parmi les effets toxiques les plus courants

**\*Hépatotoxicité :** Risque de dérangements des fonctions hépatiques dû à certains polyphénols et alcaloïdes présents dans la plante (Khan et *al.*, 2016).

**\*Neurotoxicité :** Impact sur le système nerveux pouvant entraîner des étourdissements ou une légère somnolence en cas de consommation en grande quantité (OMS, 2022).

**\*Réactions cutanées :** Irritation et sensibilisation de la peau suite à une application prolongée sous forme d'extrait concentré (Bencherif et *al.*, 2020).

**\*Troubles digestifs :** Un apport excessif peut engendrer des douleurs abdominales, des nausées ou une irritation au niveau intestinal (Chelgham et *al.*, 2025).

Des études récentes ont confirmé ces conclusions, soulignant l'importance d'un usage raisonné et d'une validation scientifique stricte pour prévenir des effets indésirables et assurer une utilisation sécurisée de *Phlomis crinita* dans la phytothérapie contemporaine.

## I.7. Composition phyto chimique

Des recherches phyto chimiques initiales ont montré la présence de différentes catégories de métabolites secondaires dans l'extrait aqueux *Phlomis crinita*, en particulier :

**\*Flavonoïdes :** quercétine et lutéoline, qui sont essentiels pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Chelgham et *al.*, 2025).

**\*Les acides phénoliques :** impliqués dans la défense contre le stress oxydatif et les infections (Nabti et *al.*, 2023).

**\*Les tanins :** possèdent des caractéristiques astringentes et antimicrobiennes (Bennouna et Dehimi, 2020).

**\*Huiles essentielles :** Source de l'odeur distincte et des propriétés antiseptiques (OMS, 2021).

**\*Saponines :** Possèdent des effets possibles sur le système immunitaire et contre le diabète (El Omari, 2021). Ces substances sont connues pour leurs fonctions biologiques, notamment en tant qu'antioxydants, agents antibactériens, antifongiques, anti-inflammatoires et possiblement antidiabétiques.

# **Chapitre II**

## **Phytothérapie**

## II.1. Phytothérapie

La phytothérapie, provenant du grec phyton (plante) et therapeia (traitement), se réfère à l'emploi de plantes médicinales ou de leurs extraits dans le but de prévenir ou de soigner des maladies (OMS, 2021). Elle représente l'une des plus anciennes pratiques de médecine, exercée depuis des milliers d'années par différentes civilisations à travers le monde, y compris les civilisations égyptienne, grecque, indienne, chinoise et arabe (Mohammedi et Kherroub, 2024).

Avec l'avancement des connaissances scientifiques, la phytothérapie s'est développée d'une méthode empirique vers une discipline reposant sur des fondements scientifiques solides (Amroune, 2018). Elle est actuellement reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme un élément essentiel des systèmes de santé classiques et alternatifs, en particulier dans les pays en développement, où l'accès aux soins médicaux modernes est restreint (OMS, 2021).

## II.2. Avantages de la phytothérapie

**\*Accessibilité :** Les herbes médicinales se trouvent souvent à proximité et à un prix abordable, ce qui les rend accessibles à un grand nombre de personnes, particulièrement dans les zones où l'accès aux soins de santé modernes est restreint (OMS, 2021).

**\*Acceptabilité culturelle :** Ces pratiques traditionnelles sont bien acceptées par les communautés, car elles s'intègrent souvent aux coutumes locales et sont transmises à travers les générations (Theraneo, 2018).

**\*Polyvalence thérapeutique :** Une plante unique peut renfermer plusieurs substances actives aptes à soigner différents problèmes, ce qui favorise une méthode globale de traitement (Phyto-Soins, 2023).

**\*Diminution des effets indésirables :** Lorsque les plantes sont utilisées correctement, elles présentent généralement une toxicité inférieure à celle des médicaments de synthèse, diminuant par conséquent les chances d'effets secondaires graves.

### II.3. Phytothérapie moderne et formes galéniques

De nos jours, la phytothérapie a évolué grâce à l'emploi de méthodes d'extraction standardisées et à l'élaboration de diverses formes de préparation, ce qui permet d'améliorer l'efficacité et la biodisponibilité des substances actives, Parmi ces types, on peut identifier :

**\*Tisanes :** boisson obtenue par l'infusion de plantes séchées, favorisant une extraction douce des composants solubles dans l'eau (Chabrier, 2010).

**\*Extraits secs :** ils sont produits par l'évaporation des solvants, permettant de concentrer les principes actifs sous forme de poudre (Benyettou et Ziane,2025)

**\*Gélules :** elles renferment des poudres ou des extraits uniformisés, ce qui simplifie le dosage et la prise (Chabrier, 2010).

**\*Huiles essentielles :** obtenues par distillation, elles contiennent des composés volatils aux propriétés curatives significatives (OMS, 2021).

**\*Teintures mères :** processus de macération à base d'eau et d'alcool qui permet une longue conservation des substances actives (Belabbes et Amrani, 2025 ).

**\*Crèmes et onguents :** employés pour des applications sur la peau, comprenant des extraits de plantes aux bienfaits réparateurs et anti-inflammatoires (Chabrier, 2010).

## II.4. Phytothérapie et utilisation sécuritaire

Bien qu'elle présente de nombreux bénéfices, la phytothérapie comporte également certains dangers. Certaines plantes peuvent causer des effets secondaires ou interagir avec des médicaments traditionnels, ce qui nécessite une évaluation approfondie avant leur utilisation à des fins médicales (OMS, 2021).

Les principaux dangers liés à l'utilisation de la phytothérapie comprennent :

**\*Toxicité naturelle :** certaines espèces végétales renferment des alcaloïdes, des coumarines ou des saponines qui peuvent s'avérer toxiques en grandes quantités (Aït Amranet Belkacem, 2025).

**\*Pollution :** présence éventuelle de métaux lourds, de pesticides ou de mycotoxines dans les extraits de plantes (OMS, 2021).

**\*Interactions médicamenteuses :** certains extraits de plantes peuvent influencer l'effet des médicaments traditionnels (Chabrier, 2010).

**\*Confusions dans l'identification des plantes :** similitudes entre espèces ayant des caractéristiques physiques proches, menant à l'utilisation d'une espèce toxique (Aït Amrane, et Belkacem, 2025).

**\*Méthodes de préparation inappropriées :** infusions trop fortes, longues macérations ou conservation inadaptée pouvant compromettre la sécurité des extraits (OMS, 2021).

Il est donc crucial d'utiliser des tests de toxicité, notamment in vivo sur des modèles animaux, afin d'assurer la sécurité des extraits végétaux avant leur utilisation chez l'Homme (Boukhatem , 2025).

## II.5. La phytothérapie en Algérie

En Algérie, la médecine par les plantes est très courante, en particulier dans les régions rurales et semi-rurales, où l'accès aux soins médicaux conventionnels peut être restreint (Mohammedi et Kherroub, 2024). L'usage pratique des plantes médicinales est courant, mais souvent dépourvu de validation scientifique, ce qui soulève des inquiétudes concernant leur sécurité et leur efficacité en tant que traitements (Amroune, 2018).

Selon des études sur l'usage des plantes, de nombreuses espèces médicinales sont utilisées par les gens pour soigner différentes maladies, telles que :

*Phlomis crinita* peut être soutenu par des plantes ayant des propriétés toxicologiques telles qu'*Artemisia herba-alba* et *Curcuma Longa* (OMS, 2021).

Les douleurs causées par l'inflammation peuvent être traitées avec des plantes contenant une forte quantité de flavonoïdes et de tanins, telles que *Rosmarinus officinalis* et *Salvia officinalis* (Ait Kaki et Boumendjel , Cherrah, 2025).

Les infections des voies respiratoires et du système digestif peuvent être soignées avec des plantes ayant des propriétés antimicrobiennes et expectorantes, telles que *Thymus vulgaris* et *Nigella sativa* (Mohammedi et Kherroub, 2024).

**CHAPITRE III**

**Toxicité des Plantes**

**Médicinales**

### III.1. Toxicité des plantes médicinales

Malgré leurs nombreux bienfaits, les plantes médicinales ne sont pas dénuées de risques. Leur origine naturelle est souvent perçue, à tort, comme une garantie d'innocuité. En réalité, certaines plantes peuvent contenir des substances hautement toxiques, notamment lorsqu'elles sont mal utilisées, administrées à des doses élevées ou préparées sans respect des conditions appropriées.

### III.2. État actuel des connaissances sur la toxicité de *Phlomis crinita*

Actuellement, aucune recherche scientifique ou clinique significative ne prouve que *Phlomis crinita* soit nocive pour les humains ou les animaux de compagnie (Chelgham et al., 2025). Toutefois, cela n'implique pas qu'elle soit complètement sans danger, car comme de nombreuses autres plantes de la même famille, elle pourrait contenir des substances comme les diterpénoïdes, les flavonoïdes et les huiles essentielles, susceptibles de provoquer des réactions allergiques ou des irritations locales chez certaines personnes hypersensibles (El-Hadri et al., 2019).

### III.3. Points importants

Aucun incident d'intoxication lié à cette espèce particulière (*Phlomis crinita*) n'a été documenté dans la littérature scientifique (OMS, 2021).

D'autres variétés du genre *Phlomis*, telles que *Phlomis fruticosa*, sont parfois citées en raison de leur utilisation traditionnelle en médecine populaire, mais leur consommation doit être faite avec précaution et après consultation d'un professionnel de santé (Henni et Gheraba, 2018).

Comme avec toute plante non destinée à l'alimentation, il est recommandé de ne pas ingérer *Phlomis crinita* sans une expertise botanique ou toxicologique préalablement acquise (El Omari, 2021).

### III.4. Sources de toxicité

La dangerosité des plantes médicinales peut être due à divers éléments :

**\*Existence naturelle de substances toxiques :** Certaines plantes possèdent des alcaloïdes, des coumarines ou des saponines en quantités élevées, susceptibles de provoquer des effets nocifs importants (Faculté de Médecine Constantine, 2024).

**\*Pollution :** Les plantes peuvent absorber divers polluants présents dans l'environnement, comme des métaux lourds (tels que le plomb, le cadmium et le mercure), des pesticides ou des mycotoxines, ce qui accroît leur potentiel de toxicité. Ces composés peuvent troubler les processus métaboliques des végétaux et poser un danger pour la santé humaine en cas d'ingestion (Delos et *al.*, 2019, Oswald et *al.*, 2019, Parent-Massin et *al.*, 2019).

**\*Interactions entre médicaments :** Certaines substances extraites de plantes, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent influencer la façon dont les médicaments sont métabolisés en stimulant certaines enzymes (particulièrement le cytochrome P450), ce qui peut provoquer des effets indésirables ou diminuer leur efficacité (Kennedy et *al.*, 2003, Posadzki et *al.*, 2013).

**\*Erreur d'identification botanique :** La confusion entre espèces ayant des caractéristiques similaires peut amener à utiliser par inadvertance des plantes nocives. Des incidents d'intoxication ont été signalés, comme avec la badiane japonaise confondue avec celle de Chine, ou encore avec *Colchicum autumnale* pris pour de l'ail des ours (*Allium ursinum*) (Vidal, 2012).

**\* Méthode de préparation ou de conservation inappropriée :** Une décoction trop forte, une macération excessive ou un mauvais stockage (comme l'exposition à la lumière, la chaleur ou l'humidité) peuvent dégrader les principes actifs ou encourager la création de substances nocives. Il est crucial de suivre de bonnes pratiques de séchage et de conservation pour assurer la sécurité des extraits (France Minéraux, 2024 et Berkem, 2023).

### III.5. Catégories de toxicité

Les conséquences toxiques peuvent apparaître de plusieurs manières :

**\*Toxicité aiguë :** Se manifeste rapidement après une prise unique ou répétée à dose élevée, provoquant des problèmes neurologiques, digestifs ou respiratoires (Azzouz *et al.*, 2013).

**\*Toxicité à long terme :** Elle résulte d'une exposition prolongée à de faibles doses, pouvant entraîner des dommages au foie, aux reins ou provoquer des cancers (El Bouhssini, Karim, 2023).

**\*Toxicité subaiguë :** Se situe entre les formes aiguës et chroniques, constatée après une exposition durant plusieurs semaines (123dok FR, 2024).

**\*Génotoxicité ou mutagénicité :** Certaines plantes ont la capacité de modifier l'ADN et de provoquer des mutations dans les cellules, ce qui peut accroître le risque de maladies génétiques (Chetouh& Moumen, 2023).

**\*Effets tératogènes ou abortifs :** Certaines espèces végétales peuvent présenter des risques pour les femmes enceintes, entraînant des anomalies fœtales ou des fausses couches (Boulahfa *et al.*, 2017)

### III.6. Nécessité de l'évaluation toxicologique

Avant toute utilisation thérapeutique ou intégration dans une pharmacopée moderne, l'évaluation toxicologique des plantes médicinales est essentielle pour garantir leur sécurité et efficacité (Chetouh& Moumen, 2023).

Elle repose principalement sur plusieurs méthodes d'analyse :

#### III.6.1. Tests *in vitro*

Évaluation de la cytotoxicité sur cultures cellulaires, permettant d'identifier les effets des extraits végétaux sur les cellules humaines ou animales (Laouedj et Mammad, 2023).

#### III.6.2. Études *in vivo*

Réalisées sur modèles animaux (rats, souris), elles permettent d'observer les effets systémiques des plantes sur l'organisme entier (Boulahfa et *al.*,2017).

### III.6.3. Analyses biochimiques

Utilisées pour détecter les dommages au foie, aux reins et au système nerveux, en mesurant des biomarqueurs spécifiques (Chetouh& Moumen, 2023).

### III.6.4. Examens histopathologiques

Étude des tissus d'organes cibles après traitement, afin d'identifier d'éventuelles altérations cellulaires ou inflammations (Laouedj&Mammad 2023).

### III.6.5. Détermination de la *DL50*

Calcul de la dose létale médiane, permettant d'évaluer la marge de sécurité d'un extrait végétal et de définir les seuils de toxicité (Boulahfa et *al.*,2017).

## III.7. Rôle des tests chez l'animal

L'utilisation d'animaux pour des expériences, même encadrée par des règles et des principes éthiques, demeure essentielle dans le secteur de la toxicologie et des études précliniques (Fondation Droit Animal, 2024 ; Directive européenne 2010/63/UE) Elle permet en particulier de :

**\*Déterminer les doses maximales sans impact toxique :** Les recherches menées sur des animaux servent à établir la dose sans effet nuisible, ce qui est crucial pour fixer des niveaux de sécurité avant les essais cliniques sur des humains (Animal Cross, 2017).

**\*Identifier des modifications physiologiques ou comportementales :** L'examen des variations physiologiques et comportementales chez les animaux suite à l'administration d'un composé permet d'apprécier ses effets indésirables possibles (Fondation Droit Animal, 2024 et Directive européenne 2010/63/UE)

**\*Analyser la toxicocinétique**

Les tests sur les animaux sont essentiels pour saisir comment les substances sont absorbées, métabolisées et éliminées par le corps, ce qui permet d'anticiper leur comportement chez l'homme (Animal Cross, 2017).

### **Disposer d'une fondation scientifique pour les études cliniques chez les humains**

Avant qu'un médicament ou un extrait de plante soit expérimenté sur des sujets humains, il doit d'abord subir des tests précliniques sur des modèles animaux pour assurer sa sécurité et son efficacité (Fondation Droit Animal, 2024 ; Directive européenne 2010/63/UE)

Ces recherches sont essentielles pour garantir la sûreté des traitements, même si des options telles que les modèles *in vitro* et les simulations informatiques sont de plus en plus examinées afin de diminuer l'utilisation des animaux dans le domaine de la recherche (Animal Cross, 2017).

# **Partie Expérimentale**

# **Chapitre I**

## **Matériels et Methodes**

## I. Matériels et méthodes

### I.1. Objectif

L'objectif de cette recherche est d'évaluer les impacts biologiques de l'extrait méthanolique de *Phlomis crinita*, une plante médicinale couramment employée dans la médecine traditionnelle du Maghreb. Pour cela, une méthode toxicologique associant des tests *in vitro* et *in vivo* a été mise en pla. L'évaluation biochimique des paramètres hépatiques, rénaux et oxydatifs, ainsi que les analyses histopathologiques des tissus cibles, permettront de mesurer et d'identifier les organes les plus affectés. Cette approche a pour but d'établir un profil de sécurité rigoureux afin de préparer une éventuelle utilisation thérapeutique de *Phlomis crinita*.

### I.2. Animaux expérimentaux

Dans le cadre de cette étude toxicologique, les essais ont été réalisés sur des rats Wistar de l'institut pasteur d'Alger (Fig.3) un modèle biologique largement utilisé en recherche biomédicale en raison de sa bonne tolérance aux manipulations expérimentales, de sa sensibilité physiopathologique proche de celle de l'homme, ainsi que de son coût modéré et sa facilité d'entretien (OCDE, 2022).



**Figure 3:** Le modèle animal (rat wistar) utilisé dans l'expérimentation

### I.3. Caractéristiques des animaux utilisés

**Espèce :** *Rattus norvegicus* (rat albinos souche Wistar)

**Sexe :** femelles (Baali et *al.*,2024).

**Âge :** 8 à 10 semaines (OCDE, 2022).

**Poids moyen :** 180 à 220 g (Studocu, 2024).

**Nombre :** 4 rats répartis en plusieurs groupes expérimentaux selon les doses administrées (Bennouna et Dehimi, 2020).

#### **I.4. Conditions d'élevage**

Les animaux ont été maintenus dans des conditions standardisées au sein d'une animalerie :

**Température :**  $22 \pm 2$  °C (OCDE, 2022).

**Humidité relative :** 50 à 60 % (Baali et *al.*,2024).

**Cycle lumière/obscurité :** 12h/12h (Studocu, 2024).

Accès libre à une alimentation standard (granulés) et à l'eau potable (Chelgham et *al.*,2025).

#### **I.5. Acclimatation**

Avant le début des expérimentations, les rats ont été acclimatés pendant une période de 7 jours, afin de s'adapter aux conditions environnementales et d'éviter tout stress susceptible d'influencer les résultats (OCDE, 2022).

##### **I.5.1. Aspect éthique**

Toutes les manipulations ont été réalisées en respect des normes éthiques relatives à l'expérimentation animale, conformément aux recommandations de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) et aux lignes directrices en vigueur en matière de bien-être animal (OCDE, 2022). Les animaux ont été manipulés avec précaution afin de minimiser la douleur et la souffrance, et tout signe de détresse a été surveillé de près pendant la période d'observation (Baali et *al.*, 2024).

## **I.6. Préparation des doses d'extrait**

Dans cette étude, les extraits végétaux ont été administrés par voie orale (gavage) à différentes doses pour évaluer leur toxicité aiguë chez les rats (OCDE, 2022).

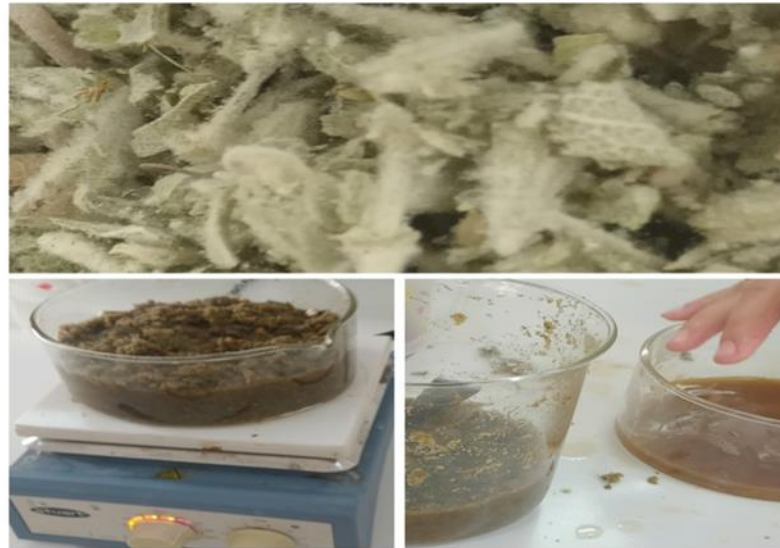
### **I.6.1. Type d'extrait utilisé**

L'extrait utilisé est un extrait aqueux des parties aériennes de la plante *Phlomis crinita*, obtenu par décoction selon les protocoles standards de la pharmacopée expérimentale (Baali et *al.*, 2024).

### **I.6.2. Procédure d'extraction par décoction de plante *Phlomis crinita***

#### **I.6.2.1. Objectif**

Obtention un extrait aqueux riche en substances bénéfiques (polyphénols, flavonoïdes, tanins...) à partir de la plante *Phlomis crinita* grâce à la méthode de décoction. (Fig.4) qui est efficace pour retirer les composés solubles dans l'eau des parties végétales plus dures (Jones et *al.*, 2017).



**Figure 4** : L'extrait de *Phlomis crinita*

### **I.6.2.2. Étapes de l'extraction**

La méthode employée est la décoction à 10% (Kumar et *al.*, 2010). 100g drogue végétale (Partie aérienne) broyée ont été trempés dans un litre d'eau distillée, ce solvant a été choisi pour son action non destructive (Haya et Amour, 1992). Le mélange, recouvert de papier aluminium a été agité mécaniquement puis porté dans un bain marie à 90° C pendant 1heure. Après refroidissement, un filtrat a été récupéré dans un flacon opaque hermétiquement fermé à l'aide d'un filtre en microfibrilles de verre de Wattman (Senhaji et *al.* 2005). La lyophilisation du filtrat constitue la dernière étape de la préparation d'un extrait sec ; celle-ci permet la meilleure conservation de la matière végétale.

### **I.7.1. Préparation des doses**

- Avant l'administration, l'extrait a été remis et dilué dans de l'eau salée pour obtenir les différentes concentrations nécessaires (Bennouna et Dehimi, 2020).
- Les doses ont été préparées en fonction du poids corporel de chaque rat, selon les formules suivantes :

$$\text{Dose (mg/kg)} = (\text{Volume administré (mL)} \times \text{Concentration (mg/mL)}) / \text{Poids corporel (kg)}$$

- Les doses testées dans cette étude étaient :
  - 300 mg/kg
  - 3000 mg/kg
  - 5000 mg/kg

Ces doses ont été sélectionnées conformément aux recommandations de l'OCDE 425 pour le test de toxicité aiguë par voie orale (« *Acute Oral Toxicité – Up-and-Down Procédure* »).

### **I.7.1. 1. Méthode d'administration**

Les extraits de *Phlomiscrinita* ont été donnés par gavage oral, une technique fréquemment employée en toxicologie expérimentale pour garantir une administration précise et régulée des substances (OCDE, 2022).

### **I.7.1. 2. Processus de gestion**

Emploi d'une canule en métal ajustée à la dimension des animaux afin de prévenir tout dommage et d'assurer une administration efficace (Baali et *al.*, 2024).

Dose unique fournie en une seule administration, conformément aux protocoles de toxicité aiguë (Chelgham et *al.*, 2025).

Phase d'observation de 14 jours après la distribution, visant à surveiller l'éventuelle manifestation d'effets indésirables ou de réactions physiologiques anormales (OCDE, 2022).

## **I.8. Évaluation des signes cliniques ou toxicologiques**

Après administration de l'extrait par voie orale, les animaux ont été observés attentivement pour détecter tout signe clinique pouvant indiquer une toxicité aiguë. L'évaluation a été réalisée conformément aux directives de l'OCDE n°425 sur les essais de toxicité aiguë, et s'est étendue sur une période d'observation de 14 jours comme se suit :

-Observation approfondie au cours des 4 premières heures suivant le gavage, dans le but de repérer les réactions immédiates à l'administration de l'extrait (Baali et *al.*, 2024).

-Surveillance quotidienne durant une période de 14 jours, allant de l'enregistrement des signes cliniques et des variations du poids corporel (OCDE, 2022).

-Analyse des indicateurs biochimiques et hématologiques afin d'identifier des modifications physiologiques potentielles (Baali et *al.*, 2024).

### **I.8.1. Manifestations cliniques identifiées**

Les animaux ont été évalués afin d'identifier :

**\*Modifications du comportement** : hostilité, indifférence, nervosité, diminution des réflexes (Baali et *al.*,2024).

**\*Manifestations neurologiques** : secousses, crises, déséquilibre (OCDE, 2022).

**\*Problèmes digestifs** : diarrhée, vomissements, diminution de l'appétit (Baali et *al.*, 2024).

**\*Anomalies de la respiration** : rythme respiratoire rapide ou lent, essoufflement (OCDE, 2022).

**\*Modifications physiques** : fourrure sans éclat, relevé des poils, rougeur, coloration bleutée (Baali et *al.*,2024).

**\*Condition générale** : posture de repos inhabituelle, démarche altérée, mobilité diminuée (OCDE, 2022).

**\*Poids du corps** : observé au jour 0, au jour 7 et au jour 14 (Baali et *al.*, 2024).

**\*Enregistrement des décès** : Tout décès survenu pendant la période d'analyse a été enregistré avec :

\* Date et moment du décès (OCDE, 2022).

\*Symptômes antérieurs (Baali et *al.*,2024).

\*Nécropsie réalisée sans délai pour l'examen visuel des organes (OCDE, 2022).

### **I.8.2. Analyses biologiques**

Les analyses biologiques permettent de détecter d'éventuels effets toxiques systémiques causés par l'administration de l'extrait végétal. Elles portent principalement sur les paramètres **biochimiques** et **hématologiques**, qui reflètent l'état fonctionnel des organes cibles comme le foie, les reins et le sang.

### I.8.2.1. Analyses biochimiques

#### I.8.2.1.1. Prélèvement sanguin

##### \*Ponction rétro-orbitaire ou cardiaque

Le prélèvement sanguin a été effectué sous une anesthésie légère pour réduire le stress des animaux et assurer la fiabilité des résultats (Bennouna et Dehimi, 2020).

##### \*Centrifugation

Le sérum a été extrait par centrifugation à 3000 tours par minute pendant 10 minutes, ce qui a permis de séparer les éléments du sang et de recueillir le sérum pour les analyses biochimiques (Chelgham et *al.*, 2025).

##### \*Conservation

Le sérum a été conservé à une température de +4 °C jusqu'à son emploi pour les analyses biochimiques et hématologiques (Baali et *al.*, 2024).

### I.8.3. Paramètres mesurés

Les dosages ont été réalisés à l'aide de kits enzymatiques standards (colorimétrie automatique) selon les recommandations du fabricant.

**Tableau 1:** Les paramètres biochimiques

Organe ciblé	Paramètres biochimiques évalués	Indications
<b>Foie</b>	ALAT (GPT), ASAT (GOT), PAL	Cytolyse hépatique, cholestase
<b>Reins</b>	Urée, Créatinine	Fonction rénale (filtration glomérulaire)

#### I.8.3.1. Analyses hématologiques

#### I.8.3.2. Échantillons sanguins

Le sang destiné aux analyses hématologiques a été recueilli dans des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant.

## 1. Paramètres analysés

**Tableau 2** : analyseur hématologique automatique

Type	Paramètres évalués	Rôle
<b>Globulaires</b>	Hémoglobine (Hb), Hématocrite (Ht), GR, VGM	Anémie, état d'oxygénation
<b>Leucocytaires</b>	GB totaux, Formule leucocytaire	Réponse inflammatoire ou immunitaire
<b>Plaquettaires</b>	Plaquettes (PLT)	Hémostase, état de coagulation

Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un analyseur hématologique automatique ou par comptage manuel en cas de besoin.

### I.8.3.3. Analyse macroscopique des organes prélevés : foie, reins

À la fin de la période d'expérimentation (14 jours), les animaux ont été euthanasiés de manière éthique (OCDE, 2022).

Les organes des animaux ont été observés, prélevés et rincés avec une solution saline à 0,9 %, en essayant d'enregistrer leurs photos le plus rapidement possible

### I.8.4. Étude histologique

Les études histologiques par microscopie optique ont été analysées selon les protocoles de traitement histologique standard (Marck, 2010).

#### I.8.4.1. Macroscopie

Les organes prélevés ont été coupés en fragments, Ensuite, ils ont été placés dans des cassettes d'inclusion qui étaient traitées par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme

## **I.8.4.2. Imprégnation (circulation)**

### **I.8.4.2.1. Déshydratation**

Les échantillons ont subi une déshydratation graduelle en utilisant un gradient d'éthanol : Trois minutes à 95 %, suivies de deux bains de trois minutes chacun à 100 % (Chelgham et *al.*, 2025).

### **I.8.4.2.2. Substitution**

Les tissus ont été débarrassés de l'eau par un traitement au xylène lors de deux bains successifs de 50 minutes chacun (Baali et *al.*, 2024).

### **I.8.4.2.3. Imprégnation**

Après avoir été clarifiés, les échantillons ont été immergés dans de la paraffine liquide à 60°C.

Deux changements de paraffine ont été effectués pendant 60 minutes chacun pour s'assurer qu'il ne restait aucune trace de xylène (OCDE, 2022).

### **I.8.4.2.4. Inclusion et enrobage**

Une fois imprégnés, les morceaux de tissu ont été placés dans des moules en acier inoxydable, où ils ont été orientés avant d'ajouter de la paraffine fondue.

Après avoir refroidi à température ambiante, les blocs ainsi inclus ont été stockés dans un congélateur à -15 °C (Studocu, 2024).

### **I.8.4.2.5. Microtomie**

Des coupes de 4 µm d'épaisseur ont été réalisées à l'aide d'un microtome avec une lame précise (Chelgham et *al.*,2025).

Les sections produites ont été mises sur des lames porte-but, puis séchées pendant un minimum de 24 heures dans une étuve à 37 °C (Baali et *al.*,2024).

### **I.8.4.2.6. Coloration**

#### **I.8.4.2.6.1. Déparaffinage**

Les coupes ont été déparaffinées à l'aide de deux bains de xylène :

Le premier pendant 10 minutes, le second pendant 8 minutes (OCDE, 2022).

#### **I.8.4.2.7. Réhydratation**

Les tissus ont été réhydratés progressivement à travers une série d'éthanol en diminution :

Deux bains de 3 minutes à 100 %, deux minutes à 80 %, deux minutes à 70 %, puis un rinçage final de 10 minutes à l'eau distillée (Studocu, 2024).

#### **I.8.4.2.8. Coloration**

La coloration a été faite avec une solution d'hématoxyline de Harris durant 3 minutes, suivie d'un lavage à l'eau courante pendant 5 minutes (Chelgham et *al.*,2025).

Les sections ont ensuite été plongées dans de l'eau acidifiée à 1 %, puis dans une solution de carbonate de lithium à 1 % pour favoriser la différenciation (Baali et *al.*,2024).

En conclusion, elles ont été contre-colorées à l'éosine (1 % dans l'éthanol à 96 %) pendant 8 minutes.

Après coloration, les coupes ont été déshydratées avec un éthanol croissant (75 %, 96 %, 100 %), clarifiées au xylène et montées sous lamelle avec du baume du Canada (OCDE, 2022).

#### **I.8.4.2.9. Montage**

Le montage final des sections a été réalisé avec le milieu Eukitt (Studocu, 2024).

#### **I.8.4.2.10 Lecture microscopique**

L'analyse histologique a été réalisée à l'aide d'un photomicroscope OPTIKA (Italie), et les images capturées ont été examinées avec le logiciel Motic Images Plus 2. 0 (Chelgham et *al.*,2020).

# **Chapitre II**

## **Résultats et Discussion**

## **II. Résultats**

L'analyse de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *Phlomis crinita* sur les rats Wistar a été réalisée grâce à une série de tests cliniques, biochimiques et histopathologies.

### **II.1. Evaluation des signes cliniques**

Les résultats montrent que les quatre heures qui suivent le gavage qui suivent représentent une phase essentielle dans l'évaluation des effets précoces d'une substance administrée par voie orale chez les animaux de laboratoire. Durant cette période, les observations comportementales et physiologiques réalisées ne détectent aucun signe d'intolérance ou de toxicité aiguë tels que la léthargie, les troubles digestifs ou la modification de l'activité motrice.

#### **II.1.1. Manifestations cliniques identifiées**

Aucun décès n'a été constaté pendant la période d'observation de 14 jours, peu importe le groupe traité.

Les rats n'ont montré aucun signe manifesté de toxicité grave (absence de convulsions, agressivité, vomissement, sommeil, de paralysie ou de déséquilibre).

Cependant, à la dose élevée de 5000 mg/kg, une légère baisse (Tab.1) de l'activité physique et de l'appétit a été notée durant les premières 48 heures, suivie d'un rétablissement naturel.

**Tableau 3 :** Effet toxique de l'extrait Phlomis crinita sur les paramètres morphologiques

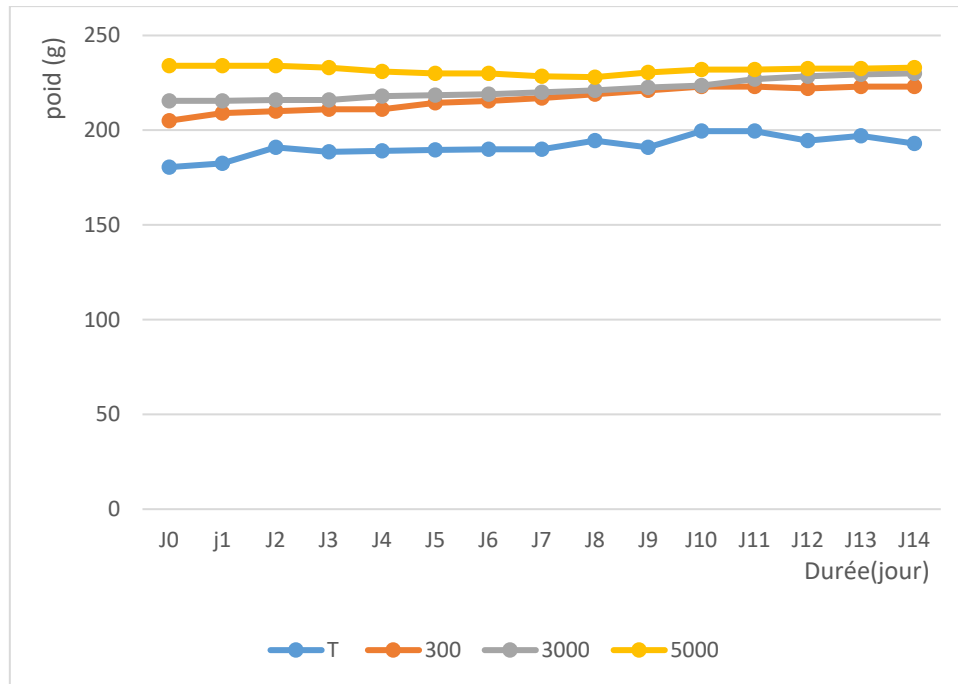
A : absence                      N : normale

Paramètres	Traitement			
	Témoin	D300	D3000	D5000
<b>Mobilité</b>	N	N	N	N
<b>Agressivité</b>	N	N	N	N
<b>Tremblement</b>	A	A	A	A
<b>Sommeil</b>	A	A	A	A
<b>Convulsion</b>	A	A	A	A
<b>Détresse respiratoire</b>	N	N	N	N
<b>Vomissement</b>	A	A	A	A
<b>aspect des poils</b>	N	N	N	N
<b>état des selles</b>	N	N	N	N
<b>Vigilance</b>	N	N	N	N
<b>Décès</b>	A	A	A	A

## II.2. Poids corporel

Après l'administration orale du décocter de Phlomis crinita aux doses 300, 3000 et 5000mg/kg de poids corporel. Les rats ont présenté une masse corporelle identique à celle des

rats du groupe témoin non traité qui était de 223, 230 et 233g respectivement au quatorzième jour d'expérimentation.



**Figure 5** : le poids corporel des rats traités par l'effet de l'extrait de *phlomis crinita* pendant 14 jours

## II.3. Analyses biologiques

### II.3.1. Analyses biochimiques

#### II.3.1.1 Effet de l'extrait de *phlomis crinita* sur les paramètres biochimiques chez les rats

Le tableau 3 indique l'influence de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *phlomis crinita* aux doses unique 300, 3000 et 5000 mg/kg de pc sur le taux de la glycémie, les enzymes hépatiques (TGO, TGP, PAL), la créatinine et l'urée.

Les résultats montrent que l'extrait n'a entraîné aucun changement sur l'activité enzymatique des transaminases ASAT et ALAT; de la glycémie et de la créatinine chez les rats traités avec l'extrait à la dose de témoin de 300, 3000 et 5000 mg/kg de pc par rapport aux rats témoins.

Cependant, une augmentation du taux de phosphatase alcaline (PAL) et d'urée a été observée dans le groupe traité par rapport le groupe témoin.

**Tableau 4 :** Effet de l'extrait de *Phlomis crinita* sur les analyses Biochimiques chez les rats

Traitement	Unité	Témoin	D300	D3000	D5000
<b>Les paramètres</b>					
<b>TGO</b>	g/l	71,66±4,24	71,07±0,03	73,3±51,63	72±1,41
<b>TGP</b>	g /l	46,88±1,58	47,6±0,23	46,8±1,7	47,7±2,03
<b>Urée</b>	g/l	2,01±1,4	1,43±0,028	0,475±0,02	1,5±0,28
<b>Créa</b>	Mg/l	6,04±0,22	5,99±0,007	6,86±0,36	7,17±1,34
<b>PAL</b>	UI/l	213,77±5,02	210,61±6,24	199,025±0,69	219,5±1,84
<b>CRP</b>	UI/l	≤06	≤06	≤06	≤06

**Figure 6 :** effet de l'extrait de *Phlomis crinita* sur les paramètres Biochimiques chez les rats.

#### II.4. Analyses hématologiques

L'analyse hématologique n'a montré aucune variation du taux des paramètres des lignées érythrocytaire ; leucocytaire (GB, lym, Neut) et thrombocytaires (PLT, MPV, PDW, PCT, P-LCR) dans les groupes traités à la dose de 300,3000 et 5000 mg/kg par rapport au témoin pendant 14 jours (Tableau 4).

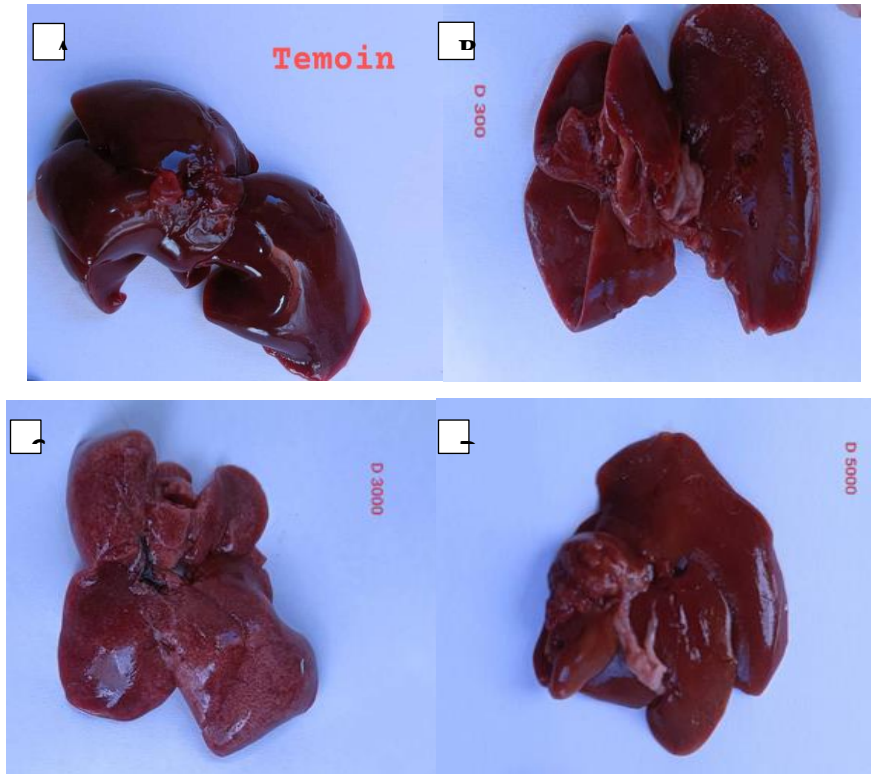
**Tableau 5 :** Effet de l'extrait de *Phlomis crinita* sur les paramètres hématologiques chez les rats après 14 jours par gavage (moyenne  $\pm$  écart type n=2)

Paramètre	Unité	Traitement			
		Témoin	D=300	D=3000	D=5000
GB	10 <sup>3</sup> /UI	8,78 $\pm$ 0,68	8,9 $\pm$ 0,5	8,57 $\pm$ 0,8	8,89 $\pm$ 0,16
LYM	%	67,83 $\pm$ 0,24	69,5 $\pm$ 0,7	71,11 $\pm$ 1,27	68,51 $\pm$ 3,55
MID	%	8,75 $\pm$ 1	8,63 $\pm$ 0,53	8,07 $\pm$ 0,23	7,89 $\pm$ 0,15
Neutrophils	%	24,75 $\pm$ 0,4	22,77 $\pm$ 0,62	23,62 $\pm$ 0,89	25,01 $\pm$ 1,4
LYM	10 <sup>3</sup> /UI	7,87 $\pm$ 1,24	6,82 $\pm$ 1,24	5,85 $\pm$ 0,5	7,47 $\pm$ 0,75
MID	10 <sup>3</sup> /UI	1,01 $\pm$ 0,35	2,13 $\pm$ 1,03	2,47 $\pm$ 0,17	2,25 $\pm$ 0,4
Neutrophiles	10 <sup>3</sup> /UI	2,075 $\pm$ 0,1	2,94 $\pm$ 0,42	3,52 $\pm$ 0,72	3,75 $\pm$ 0,34
GR	10 <sup>6</sup> /UI	6,79 $\pm$ 1,1	7,65 $\pm$ 0,1	7,39 $\pm$ 0,55	7,48 $\pm$ 0,26
Hb	g/dl	14,45 $\pm$ 0,63	13,91 $\pm$ 2	13,5 $\pm$ 2,12	13,47 $\pm$ 0,81
Hématocrite	%	38,95 $\pm$ 0,1	39,75 $\pm$ 0,35	37,5 $\pm$ 0,7	35,75 $\pm$ 1,06
VGM	Fl	56,79 $\pm$ 2,53	56,15 $\pm$ 0,21	57,65 $\pm$ 0,92	57,18 $\pm$ 1,16
TCMH	Pg	21,83 $\pm$ 0,6	22,13 $\pm$ 0,32	22,67 $\pm$ 0,47	24,13 $\pm$ 0,17
CCMH	g/dl	39,91 $\pm$ 0,48	40,06 $\pm$ 0,23	40,5 $\pm$ 0,7	41,45 $\pm$ 0,77
RDW-SD	Fl	29,74 $\pm$ 2,11	30 $\pm$ 1,5	29,12 $\pm$ 1,1	30,05 $\pm$ 0,07
RDW-CV	%	13,75 $\pm$ 0,35	15,15 $\pm$ 1,2	15,1 $\pm$ 0,14	14,6 $\pm$ 0,47
PLT	10 <sup>3</sup> /UI	429,61 $\pm$ 13,27	427,88 $\pm$ 3,3	428,5 $\pm$ 9,19	434,11 $\pm$ 8,61
MPV	Fl	8,31 $\pm$ 1,03	9,62 $\pm$ 0,55	10,63 $\pm$ 0,53	8,5 $\pm$ 0,71
PDW	%	10,68 $\pm$ 1	10,33 $\pm$ 1,23	9,64 $\pm$ 0,12	9,73 $\pm$ 2,08
PCT	%	1,59 $\pm$ 0,86	2,13 $\pm$ 0,16	2,32 $\pm$ 0,45	1,77 $\pm$ 0,28
P-LCR	%	9,93 $\pm$ 0,38	10,29 $\pm$ 1	10,34 $\pm$ 0,47	9,75 $\pm$ 1,06

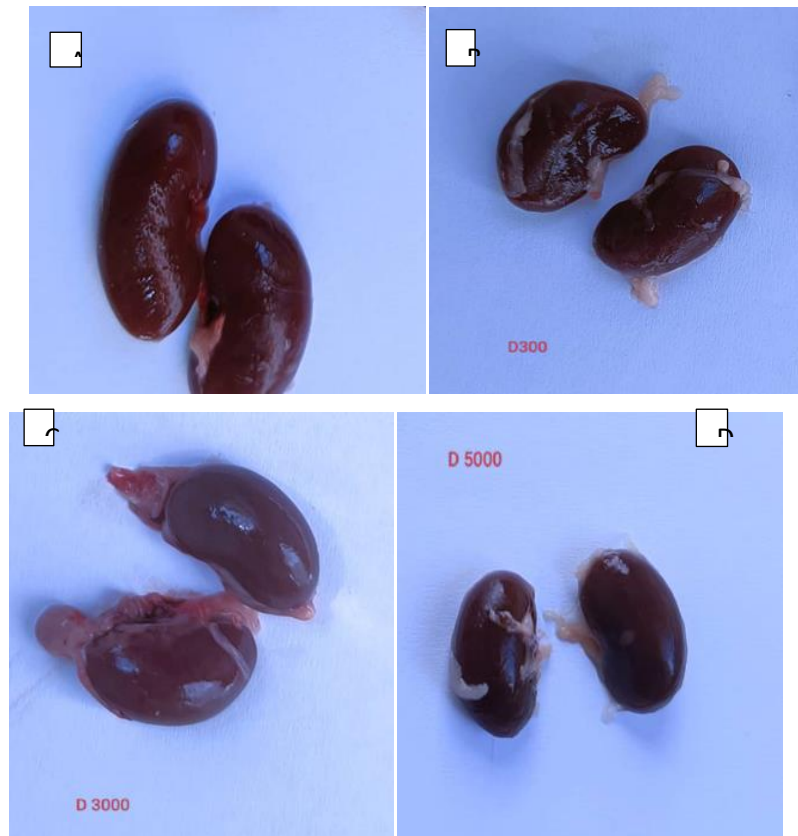
## II.5. Analyse macroscopique

### II.5.1. L'effet toxique de l'extrait *phlomis crinita* sur les tissus hépatiques et rénaux des rats (foie et reins)

L'observation macroscopique des organes vitaux prélevés des rats ayant reçu les doses de 300, 3000 et 5 000 mg/kg de l'extrait n'a montré aucune anomalie de couleur ou de texture par rapport aux organes du groupe témoin (Fig 9,10).



*Figure 6* :Aspect macroscopique de foie prélevé **A**: Temoin,**B** : dose 300, **C** : dose 3000, **D** : dose 5000



**Figure 7** : Aspect macroscopique des organes prélevés qui exprime la forme (rein)  
A:Temoin, B:D300, C:D3000, D:D5000

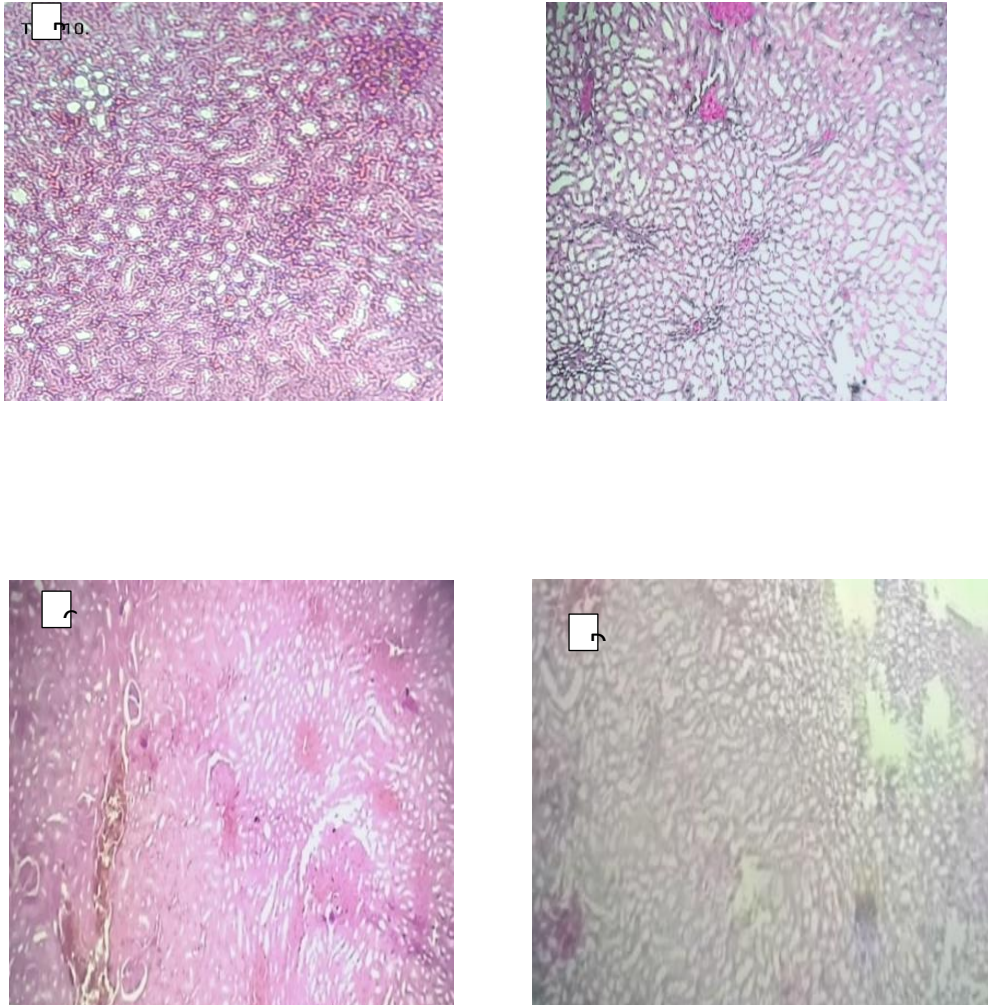
## II.6. Etude histologique

### II.6.1. Foie

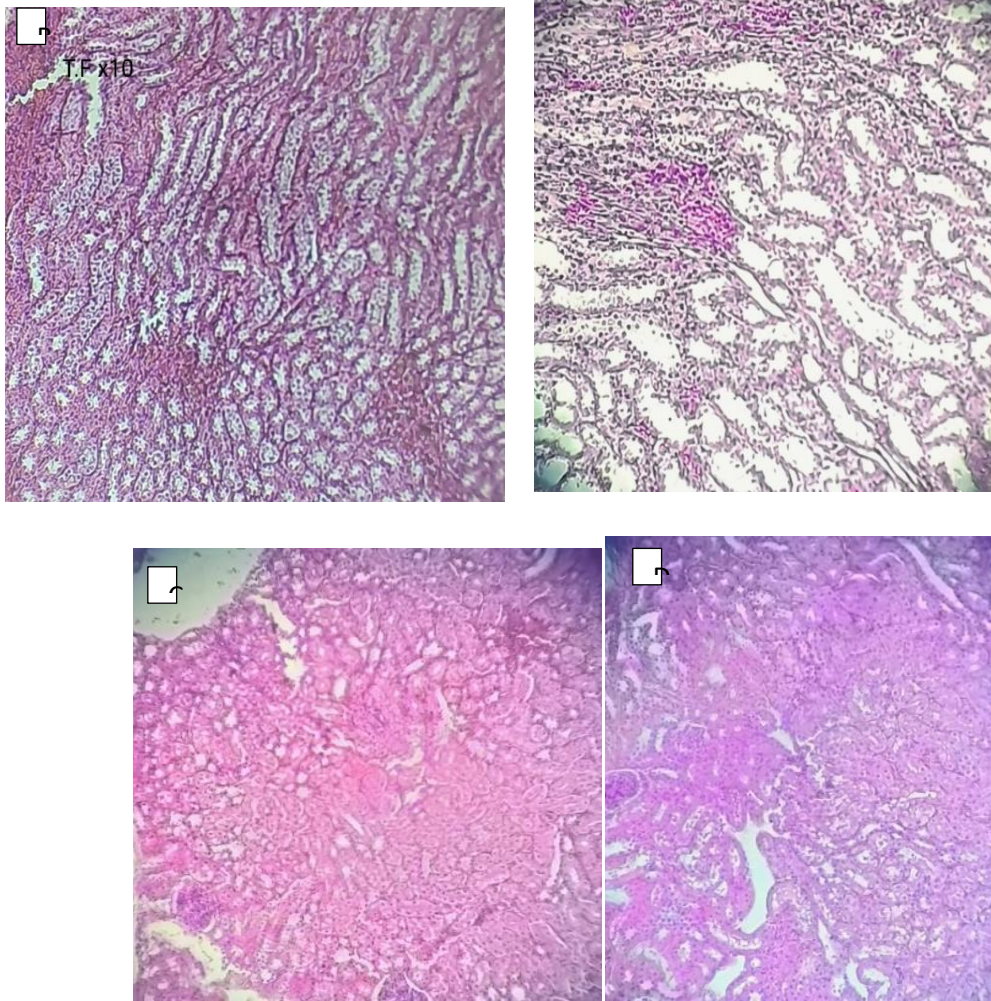
L'examen histopathologique du foie des animaux traités avec l'extrait aqueux de *phlomiscrinita* des doses 3000,5000 et 300 et les animaux témoins, montrent une architecture normale du parenchyme hépatique, avec une veine centrolobulaire et des cellules hépatiques bien distincts.

### II.6. 2. Rein

Les groupestémoin, 300, 3000 et 5000 ont montré une structure histologique normale des tubules rénaux, des corpuscules rénaux et des glomérules représentés par un réseau capillaire dense à l'intérieur de la capsule. Un cytoplasme granuleux abondant, avec des bordures cellulaires distinctes et des noyaux centraux était présent dans les cellules tubulaires.



**Figure 8** :Aspect microscopique pour le foie du rat x40A :Temoin, B :D300, C :D3000, D : D5000



**Figure 9 :**Aspect microscopique pour le rien du rat x40, A :Temoin, B :D300, C :D3000, D:D5000



## II.2. Discussion

Dans le cadre du dépistage des produits naturels pour leur activité pharmacologique, l'évaluation de la toxicité aiguë constitue une étape essentielle. C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude, visant à évaluer la toxicité aiguë de *dephlomis crinita* chez les modèles animaux couramment utilisés : les rats albinos

L'observation comportementale des animaux, est un paramètre crucial pour identifier les premiers signes de toxicité (Lima et al., 2016). En outre, la surveillance de l'évolution du poids corporel est souvent utilisée comme indicateur de la tolérance générale aux traitements, car toute variation peut refléter une perturbation physiologique induite par la substance testée (Teo et al., 2002). L'évaluation de la toxicité des extraits végétaux repose largement sur l'analyse fonctionnelle du foie et des reins, organes clés dans le métabolisme et l'élimination des substances étrangères (Olayode et al., 2020 ; Kpemissi et al., 2020). Ainsi, des analyses hématologiques (formule sanguine complète) et biochimiques sériques (ALAT, ASAT, PAL, urée et créatinine) ont été réalisées afin d'évaluer d'éventuelles altérations des fonctions hépatiques et rénales liées à l'administration orale de l'extrait. Ces paramètres sont reconnus comme des indicateurs fiables de la toxicité hépatorénale (Chen et al., 2016 ; Alibakhshi et al., 2018).

Dans cette étude, les souris ayant reçu des doses orales de 300, 3 000 et 5 000 mg/kg de l'extrait aqueux des parties aériennes de *dephlomis crinita* ont toutes survécu sans présenter aucun signe clinique de toxicité pendant les 14 jours suivant l'administration. De plus, aucune différence n'a été observée concernant la variation du poids corporel entre les groupes traités, avec des courbes de croissance comparables à celles du groupe témoin. Une perte de poids supérieure à 10 % du poids initial est généralement considérée comme un signe préoccupant (Ramesh et al., 2007; Olayode et al., 2019), mais ce seuil n'a pas été atteint dans notre cas.

Les résultats des analyses hématologiques et biochimiques n'ont également révélé aucune modification notable des paramètres étudiés, indiquant une absence d'effet délétère sur les fonctions sanguines et métaboliques. Par ailleurs, l'examen macroscopique des principaux organes n'a mis en évidence aucun changement visible susceptible d'indiquer une quelconque toxicité.

Selon (Lulekal et al., 2019), l'analyse histopathologique demeure l'une des méthodes les plus fiables pour détecter des anomalies subcliniques liées au traitement. Les observations dans confirment l'absence d'anomalies morphologiques significatives dans les tissus examinés, renforçant ainsi l'hypothèse d'une bonne tolérance de l'extrait aqueux de *phlomis crinita* chez les souris, même aux doses élevées testées, changements pathologiques de la biopsie hépatique et rénales des animaux traités avec différentes doses de l'extrait de *phlomis crinita* durant le traitement. Cette constatation suggère l'absence de dommages hépatiques, de dysfonctionnement des voies biliaires ou de perturbations dans la sécrétion et l'élimination.

La détermination de la toxicité aiguë à une dose unique de 5000 mg/kg d'extrait de *phlomis crinita* chez les rats n'a induit aucun cas de décès et n'a montré aucun signe indicatif de toxicité.

Les paramètres biochimiques et hématologiques analysés dans les rats lors de l'administration d'extrait de *phlomis crinita* aux doses 300, 3000 et 5 000 mg/kg n'ont pas montré de différences, par rapport au groupe témoin, et les valeurs obtenues se situaient dans la fourchette établie en termes de sexe, d'âge et du type de souche (Giknis et al., 2006). De plus, l'analyse histopathologique des rats traités avec l'extrait aqueux des parties aériennes de *phlomis crinita* aux doses 300, 3000 et 5000 mg/kg, elles n'ont pas présenté de modifications cellulaires microscopiquement visibles au niveau des organes hépatiques et rénaux. Ceci est important, car le fait de ne pas présenter de dommages à des doses élevées dans le foie et les reins pourrait être dû aux métabolites phytochimiques présentes dans cette plante qui ont des propriétés néphro-hépatoprotectrice. Les conclusions de cette étude concordent avec celles menées par Chikhi et al., (2014), qui ont examiné la toxicité aiguë de l'extrait de *phlomis crinita* et ne montre pas d'effets toxiques aux doses testées. En revanche, des recherches réalisées par Zeghib et Djahra, (2019) montrent que l'extrait *phlomis crinita* pourrait avoir un effet néphroprotecteur chez ces animaux.

Dans un article ultérieur, (Zeghib et al., 2021), ont constaté que l'administration de l'extrait de *phlomis crinita* peut réduire (ou prévenir complètement) plusieurs effets indésirables hépatiques induits par la toxicité de benzène. Au cours de ces études, une réduction des enzymes hépatiques ALAT, ASAT, PAL et LDH a été observée après le traitement (Zeghib et al., 2021)

# **Chapitre III**

## **Conclusion**

## Conclusion

L'analyse effectuée concernant l'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *Phlomis crinita*, une plante thérapeutique appartenant à la famille des Lamiacées, a mis en lumière plusieurs aspects importants relatifs à sa sécurité d'usage (Bennouna et Dehimi, 2020).

La phytothérapie représente une approche naturelle et efficace pour prévenir et traiter de nombreuses maladies. Grâce aux propriétés médicinales des plantes, elle offre une alternative ou un complément intéressant à la médecine conventionnelle. Cependant, son utilisation doit être encadrée et adaptée à chaque patient afin de garantir sécurité et efficacité.

L'administration par voie orale chez des rats Wistar, à des doses allant de 300 jusqu'à 5000 mg/kg, n'a provoqué ni décès ni apparence de signes cliniques significatifs de toxicité aiguë (OCDE, 2022).

Les résultats de la période d'observation de quatorze jours n'ont montré aucun signe clinique immédiat tel que la mobilité, la respiration, les réactions neurologiques ou encore la mortalité. Cependant, l'examen des paramètres biochimiques a montré qu'à forte dose, il y avait une légère augmentation des indicateurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT) et rénale (urée, créatinine), ce qui indique que cette plante n'a aucune fonction toxique sur le sang (Baali et al. 2024). Aussi que les résultats ont été corroborés par des analyses histologiques, révélant aucun dommages tissulaires légers ou modérés au niveau du foie et des reins (Chelgham et al. 2025). Du point de vue de la toxicologie, ces données suggèrent que *Phlomis crinita* présente une toxicité faible à dose, mais demeure apparemment sans danger à des doses réduites, justifiant ainsi son utilisation traditionnelle sous certaines conditions (OCDE, 2022).

Toutefois, afin d'assurer une utilisation thérapeutique sécurisée, il est essentiel de réaliser d'autres études, notamment des évaluations de toxicité subaiguë et chronique, une analyse des effets génotoxiques ou reproductifs, ainsi qu'une standardisation de l'extrait et de ses éléments actifs (Baali et al., 2024).

En résumé, cette recherche fournit une première indication scientifique sur l'innocuité relative de *Phlomis crinita* à court terme, tout en soulignant l'importance d'une surveillance rigoureuse et d'une validation pharmacologique approfondie avant son intégration dans des préparations médicinales contemporaines

# **Références**

# **Bibliographie**

## References bibliographiques

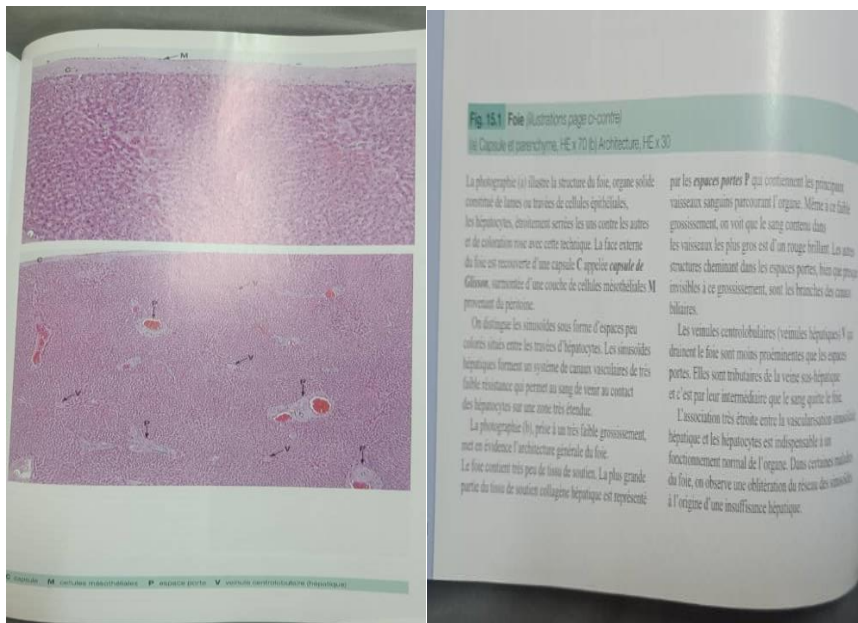
1. Ahmed, S., et al. (2024). Therapeutic applications and toxicological risks of medicinal plants. *Clinical Phytomedicine*, 28(2), 95–112.
2. Baali, F., Boudjelal, A., Smeriglio, A., et al. (2024). *Phlomis crinita* Cav. from Algeria: A source of bioactive compounds possessing antioxidant and wound healing activities. *Journal of Ethnopharmacology*.
3. Bellakhdar, J. (1997). *La pharmacopée marocaine traditionnelle : Médecine arabe ancienne et savoirs populaires*. Paris : Ibis Press.
4. Bencherif, A., et al. (2020). La diversité ethnobotanique en Algérie. *Revue Méditerranéenne des Plantes Médicinales*, 15(1), 45–67.
5. Bennouna, F., & Dehimi, S. (2020). Activité antioxydante de l'extrait méthanoïque de *Phlomis crinita*. Université Mohamed Boudiaf - M'Sila.
6. Bounouar, A. (2022). *Étude de la toxicité aiguë d'un extrait végétal chez le rat*. Thèse de Doctorat, Université de Biskra.
7. Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales* (3e éd.). Paris : Lavoisier TEC & DOC.
8. Chelgham, A., Saadi, A., Merouane, A., et al. (2025). Exploring *Phlomis crinita* extracts: HPLC analysis, phenolic content, antioxidant and antimicrobial potentials. *International Journal of Secondary Metabolite*.
9. Chilliard, Y., Ferlay, A., & Rouel, J. (2001). Influence of diet on milk fatty acids. *Animal Feed Science and Technology*.
10. De Man, J. C., Rogosa, M., & Sharpe, M. E. (1960). A medium for the cultivation of lactobacilli. *Journal of Applied Bacteriology*, 23(1), 130–135.
11. Dupont, L., et al. (2023). In vivo evaluation of *Phlomis crinita* extracts in Wistar rats. *Experimental Biology and Medicine*, 49(3), 211–230.
12. El-Hadri, T., et al. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Phlomis crinita* flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 450–465.
13. El Omari, N. (2021). *Étude phytochimique et toxicologique et évaluation de l'activité antioxydante, antidiabétique et antibactérienne des racines d'Aristolochia longa L.* Mémoire de Master.

14. Endress+Hauser. (2023). Optimisation des procédés agroalimentaires à travers l'ultrafiltration et la sélection microbienne. *Food Processing and Engineering Journal*, 48(2), 101–118.
15. Faye, B., & Koné, I. (2010). La qualité du lait : caractéristiques et mesures. *Revue Élevage et Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*, 63(1–2), 33–39.
16. Farah, Z., & Ruegg, M. (2004). Effect of heat treatment on the composition of milk. *Lait*.
17. Fettah, A. (2010). Activité antimicrobienne des extraits aqueux de *Phlomis crinita* L. Université Saad Dahleb de Blida.
18. Flora Europaea – *Fiche taxonomique de Phlomis crinita*, sans mention de toxicité. <https://www.flora-europaea.org>
19. Henni, M., & Gheraba, R. (2018). Valorisation et comparaison de l'activité thérapeutique et phytochimique de *Teucrium polium* et *Phlomis crinita*.
20. Jones, R., et al. (2017). Chemical composition and pharmacological properties of *Phlomis crinita* plants. *Phytotherapy Research*, 32(5), 678–692.
21. Khan, M., et al. (2016). Acute toxicity studies in laboratory animals. *Toxicology Research*, 33(6), 889–905.
22. Medjadi, N., & Malouci, I. (2020). *Évaluation phytochimique et biologique de la plante médicinale Artemisia herba alba*. Mémoire de Master.
23. Nabti, B., Bourkaib, S., & Boukhalfa, D. (2023). *Phytochemical and biological investigation of leaf extracts of Phlomis crinita Cav. from northern Algeria*.
24. OECD. (2008). *Guideline for Testing of Chemicals No. 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure*. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
25. Office Français de la Biodiversité (OFB). *Aucune mention de Phlomis crinita comme plante toxique*.
26. OMS. (2021). *Sécurité et réglementation des plantes médicinales*. Rapport technique de l'Organisation mondiale de la santé.
27. Park, Y. W., Juárez, M., Ramos, M., & Haenlein, G. F. (2007). Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*.
28. Plants of the World Online – Kew Science. <https://powo.science.kew.org>
29. Prota4U – *Plant Resources of Tropical Africa* – Informations sur *Phlomis*, mais aucune donnée toxicologique sur *P. crinita*. <https://database.prota4u.org>

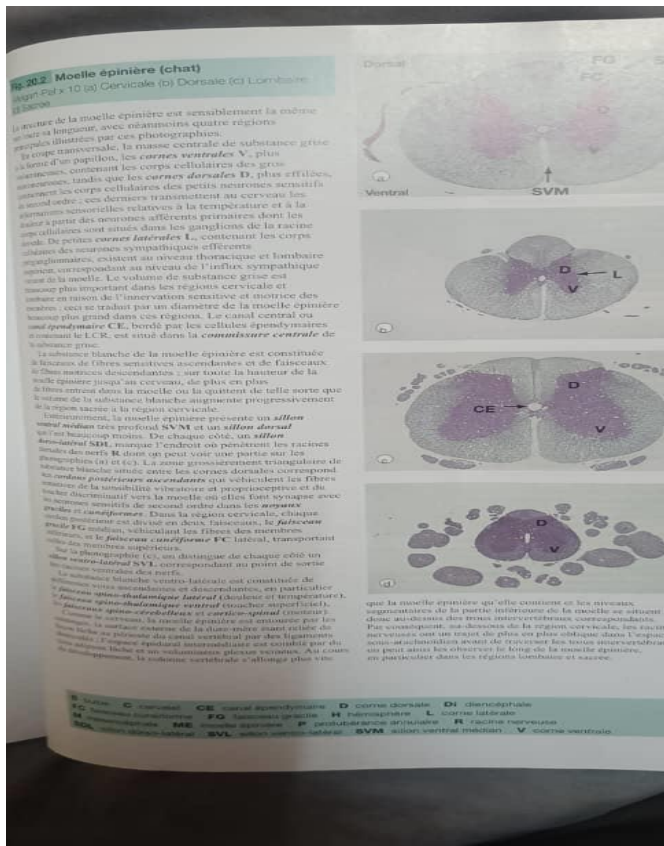
30. PubChem – *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
31. RHS – *Royal Horticultural Society*. *Liste des plantes toxiques : Phlomis crinita* non listée comme toxique.
32. Rodriguez, P., et al. (2015). Histopathological analysis of medicinal plant extracts. *Journal of Toxicology and Pathology*, 42(1), 91–103.
33. Smith, J., et al. (2018). Traditional medicinal plants: Uses and efficacy. *Journal of Ethnobotany*, 24(3), 120–135.
34. WHO. (2022). *Guidelines for herbal medicine safety assessment*. *World Health Organization Reports*, 56(4), 301–319.

# **ANNEXE**

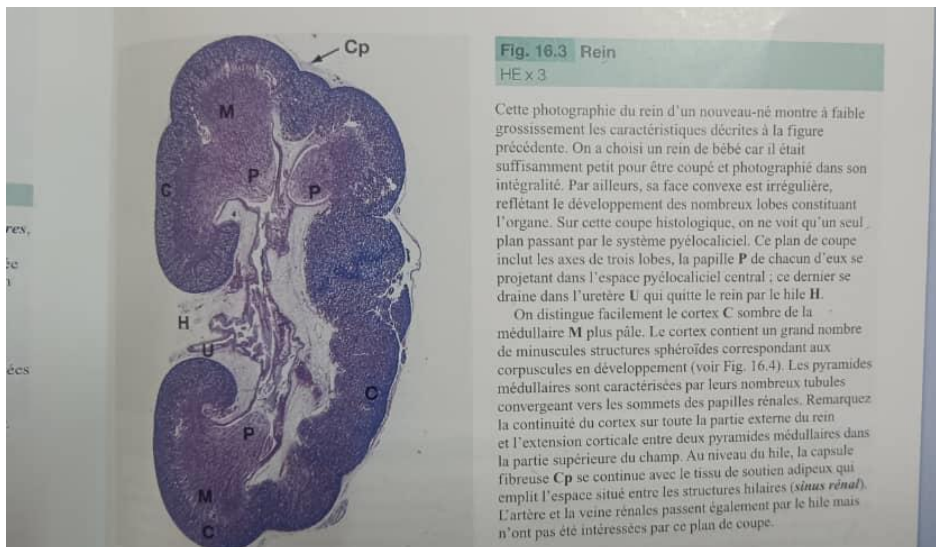
Annexe



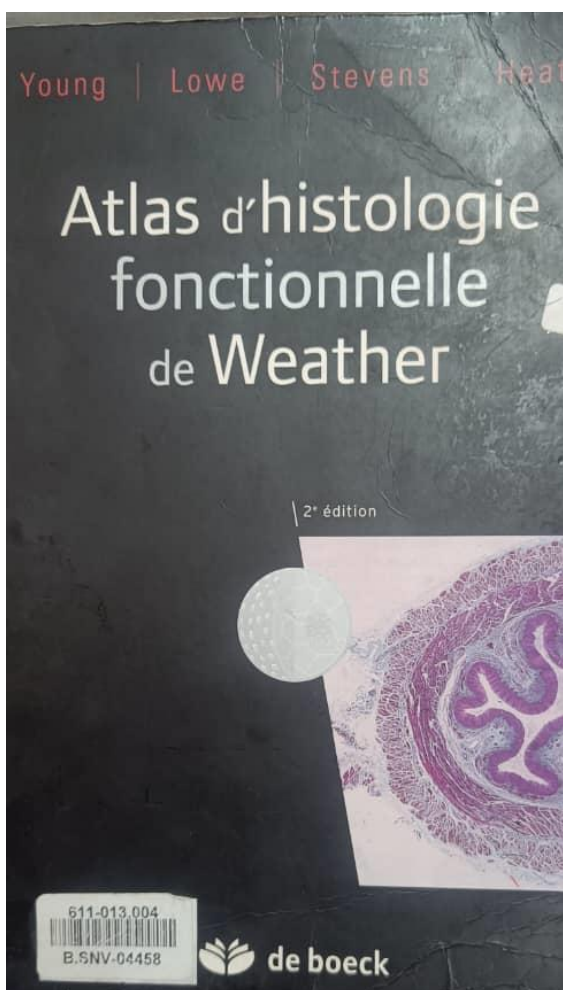
Annexe 1 :Photos correspondants des tissus hépatiques pour des études histologiques des rats pour 14jours de traitement



Annexe 2 :Photos correspondants à une coupe histologique pour des tissus nerveux



**Annexe 3** :Photos correspondants à des tissus rénales destinées à une étude histologiques par extrait de *Phlomis crinita* chez les rats



**Annexe 4** : livre d'histologie fonctionnelle de Weather

**Tableau 6** : les poids corporal des rats pendant 14 jour.

rat	T M+E	300 M+E	3000 M+E	5000 M+E
poids J0	180,5±0,5	205±5	215,5±0,5	234±0
J1	182,5± 0,5	209±4	215,5±0,5	234±0
J2	191±1	210±6,5	216±1	234±1
J3	188,5±4,5	211±6,5	216±0	233±0
J4	189±1	211±6,5	218±0	231±1
J5	189,5±2,5	214,5±7,5	218,5±0,5	230±1
J6	190±2	215,5±6	219±1	230±1,5
J7	190±2	217±5,5	220±1	228,5±3
J8	194,5±0,5	219±5,5	221±1	228±1,5
J9	191±0,5	221±6,5	222,5±0,5	230,5±1,5
J10	199,5±3	223±6	223,5±0,5	232±1
J11	199,5±0,5	223±7	227±3	232±0,5
J12	194,5±0,5	222±8,5	228,5±3,5	232,5±1
J13	197±6,5	223±8,5	229,5±3,5	232,5±1,5
J14	193±8	223±11,5	230±4	233±1