

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
جامعة 20 اوت 1955-سكيكدة  
UNIVERSITE 20 AOUT 1955-SKIKDA



Faculté des sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

**Évaluation de l'effet protecteur de *Thymus vulgaris* L. chez les lapins  
intoxiqués au paracétamol.**

Présenté par :

- Gomri Hana
- Silini Hind

Soutenu publiquement le 23/06/2024

Membre de Jury :

- ✓ Président : Dr. Laib M. (MCA) Université 20 Août A955 Skikda
- ✓ Encadreur : Prof. Djerrou Z. Université 20 Août A955 Skikda
- ✓ Examineur : Dr. Bouzebda A. (MCA) Université 20 Août A955 Skikda

Année Universitaire : 2023/2024.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سَجَانِكُمْ لَا يَعْلَمُ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا بِإِذْنِكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ"

سورة البقرة الآية 31.

صدق الله العظيم

## Remerciements :

*Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, le courage, la patience et la volenté pour réaliser ce mémoire de fin d'étude.*



J'exprime tout d'abord mes profonds remerciements et ma vive connaissance au **professeur en pharmacotoxicologie Djerrou Zouhir** pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique **pour sa disponibilité, ses conseils et** la confiance qu'il m'a accordé m'ont permet de réaliser ce travail.

- ✓ Mes remerciements vont également aux membres de jury pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail :

Président : Dr. Laib M. (MCA)

Encadreur : Prof. Djerrou Z

Examineur : Dr. Bouzebda A (MCA)



## *Dédicace*

*A DIEU tout puissant, père éternel, le miséricordieux, merci pour ta présence à mes côtés. Tu as répandu sur moi ta grâce, ta paix et toute intelligence pour accomplir ce travail.*

*Que ton nom soit loué à jamais. Que tu puisses me donner la force de faire chaque jour ta volonté, te servir et t'honorer dans cette carrière que tu me fais la grâce d'embrasser.*

*À ma mère a mon père : Merci de ton amour fidèle, ta simplicité, ta générosité et ton affection naturelle envers toute personne. Tu t'es imposée de réels sacrifices pour la réussite de tes enfants.*

*mon seul frère Firas Abd El Rahmen Pour sa présence dans le voyage de ma vie*

*A mes sœurs Malak , Chahd , Doha . A ma meilleure amie Anfel ,*

*Et aussi un merci tout particulier à ma tante Samia , qui est comme ma deuxième maman*

*A tous ceux qui ont fait un bout de chemin avec moi , amis d'un jour ou d'une vie .*

*Gomri Hana*



# DÉDICACE

*Je remercie tout d'abord Dieu « ALLAH », le Tout puissant de m'avoir donnée travail n'aurait pas abouti et de mon 'avoir donné la force et le courage pour pouvoir réalises ce modeste travail.*

*Avec l'expression de reconnaissance, je dédie ce travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

***A ma chère maman, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.***

***A mon cher papa pour son amour et son dévouement.***

*A vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui.*

*« Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration pour vous. Puisse ce travail vous témoigne mon affection et mon profond amour »*

*A mes chères sœurs **Randa, Amina, Imane et Doria**, qui je le sais, ma réussite est très importante à leurs yeux. Que dieu vous garde pour moi.*

*A ma meilleure amie **Oumaima**, qui une personne très cher à moi avec un cœur plein de bonté et gentillesse, tu es un cadeau que la vie m'a offert. Que dieu te garde pour moi.*

*A mes amis, mes enseignants et pour ceux qui m'ont donné de l'aide un jour, que Dieu vous paye pour tous vos bienfaits.*

*Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.*

*SILINI HIND ☺*

## Table des matières

*Remerciement*

*Dédicace*

*Table des matières*

*Liste des tableaux*

*Liste des figures*

*Liste des abréviations*

*Introduction* ..... 1

*Partie Théorique*

*Chapiter I:Le foie et l'hepatotoxicité induite par le paracétamol*

*I– Etude histo-physiologique du foie* ..... 5

*1. Anatomie* ..... 5

*1-1 Situation* ..... 5

*1-2 Morphologie* ..... 6

*1-3 Segmentation hépatique* ..... 6

*1-4 Vascularisation hépatique* ..... 7

*1-5 Voie biliaire intra et extra-hépatique* ..... 7

*2. Histologie* ..... 7

*2-1 Organisation structurelle du foie* ..... 7

*2-2- Cellules composant le foie* ..... 8

*2-2-1- Les cellules hépatocytes* ..... 8

*2-2-2- Les cellules endothéliales* ..... 8

*2-2-3- Les cellules de kupffer* ..... 9

*2-2-4- Les cellules étoilées (Ito)* ..... 9

*2-2-5- Les cellules Natural Killer (pitcells)* ..... 9

*3. Fonctions du foie* ..... 9

*3-1 Métabolisme des glucides et lipides* ..... 9

*3-2 La bilirubine* ..... 9

*3-2-1 Formation* ..... 10

*3-2-2 Absorption hépatique* ..... 10

*3-2-3 Conjugaison* ..... 10

*3-2-4 Excrétion biliaire* ..... 10

*3-3 Production de la bile* ..... 10

*3-4 Détoxification* ..... 10

<i>II. Hépatotoxicité induite par le paracétamol</i> .....	<i>11</i>
<i>1- Définition de l'hépatotoxicité</i> .....	<i>11</i>
<i>2- Types d'hépatite</i> .....	<i>11</i>
<i>2-1 – L'hépatite selon l'aspect lésionnel</i> .....	<i>11</i>
<i>2- 1 – 1 – Stéatose</i> .....	<i>11</i>
<i>2-1- 2 - Choléstase</i> .....	<i>12</i>
<i>2-1-3-Cirrhose</i> .....	<i>13</i>
<i>2-1-4-Fibrose</i> .....	<i>14</i>
<i>2-1-5-Nécrose</i> .....	<i>15</i>
<i>2-2-L'hépatite selon la cause</i> .....	<i>15</i>
<i>2-2-1- L'hépatite alcoolique</i> .....	<i>15</i>
<i>2-2-3- Auto-immune</i> .....	<i>15</i>
<i>2-2-4- L'hépatite médicamenteuse</i> .....	<i>15</i>
<i>2-3- Les enzymes hépatiques</i> .....	<i>16</i>
<i>2-3-1- Les transaminases</i> .....	<i>16</i>
<i>2-3-1- 1- ALT alanine aminotransférase (transaminase glutamo pyruvate TGP)</i> .....	<i>16</i>
<i>2-3-1-2 -AST aspartate aminotransférase (transaminase glutamo oxaloacétique TGO)</i> .....	<i>16</i>
<i>2-3-2- GGT (gamma glutamyl transférase)</i> .....	<i>16</i>
<i>2-3-3- PAL (phosphatase alcaline)</i> .....	<i>17</i>
<i>2-3-4- BRB (bilirubine)</i> .....	<i>17</i>
<i>2-3-5- Albumine</i> .....	<i>17</i>
<i>2-3-6-TP – INR Temps de prothrombine et rapport international normalisé</i> .....	<i>17</i>
<i>3- Le paracétamol</i> .....	<i>18</i>
<i>3-1- Généralités sur le paracétamol</i> .....	<i>18</i>
<i>3-1-2 Définition</i> .....	<i>18</i>
<i>3-1-3 Structure et propriétés physico-chimiques :</i> .....	<i>18</i>
<i>3-1-3-1 Structure chimique</i> .....	<i>18</i>
<i>3-1-3-2 Propriété physique du paracétamol</i> .....	<i>18</i>
<i>3-1-3-3 Spécialités</i> .....	<i>19</i>
<i>3-1-4 La pharmacocinétique</i> .....	<i>19</i>
<i>3-1-4-1 Absorption</i> .....	<i>19</i>
<i>3-1-4-2 Distribution</i> .....	<i>19</i>
<i>3-1-4-4 Elimination</i> .....	<i>20</i>
<i>3-1-5 Mécanisme d'action du paracétamol</i> .....	<i>21</i>
<i>4-Posologie</i> .....	<i>22</i>
<i>4-1 La posologie usuelle chez le patient adulte sain</i> .....	<i>22</i>
<i>4-2-La posologie usuelle chez les patients à risque et l'enfant</i> .....	<i>22</i>

<i>5- Intoxication au paracétamol.....</i>	<i>22</i>
<i>5-1 Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol.....</i>	<i>22</i>
<i>5-1-1 Métabolisme .....</i>	<i>23</i>
<i>5-1-2 Déplétion du glutathion.....</i>	<i>23</i>
<i>5-1-3. Dommages hépatiques.....</i>	<i>24</i>
<i>5-2 Les effets indésirables.....</i>	<i>24</i>

## **Chapiter II: Thymus vulgaris L.**

<i>1. Historique .....</i>	<i>26</i>
<i>2 _ Description botanique .....</i>	<i>27</i>
<i>3 _Dénominations internationales.....</i>	<i>28</i>
<i>4 _ Répartition géographique .....</i>	<i>28</i>
<i>4_1_ Dans le monde .....</i>	<i>28</i>
<i>4_2_ En Algérie.....</i>	<i>28</i>
<i>5 – Taxonomie .....</i>	<i>29</i>
<i>6 _ Composition chimique.....</i>	<i>30</i>
<i>7 _ Utilisation en médecine.....</i>	<i>31</i>
<i>7-1- Effets antioxydants .....</i>	<i>31</i>
<i>7-2- Effets anti-inflammatoires .....</i>	<i>31</i>
<i>7-3- Effets antimicrobiens.....</i>	<i>32</i>

## *Partie Expérimentale*

<i>1 – Objectif.....</i>	<i>34</i>
<i>2 - Lieu et durée de l'expérimentation.....</i>	<i>34</i>
<i>3 – Matériel et méthodes .....</i>	<i>34</i>
<i>3 – 1 – Matériel.....</i>	<i>34</i>
<i>3-1-1- Matériel biologique .....</i>	<i>34</i>
<i>3-1-2- Matériel non biologique .....</i>	<i>35</i>
<i>3-1-3- Matériel végétal .....</i>	<i>36</i>
<i>3-2- Méthodes .....</i>	<i>37</i>
<i>3-2-1- Répartition et traitement des lapins .....</i>	<i>37</i>
<i>3-2-2- Poids corporels et état clinique des lapins.....</i>	<i>38</i>
<i>3-2-3- Etude hémato-biochimique .....</i>	<i>38</i>
<i>3-2-4- Etude histologique.....</i>	<i>38</i>
<i>3-2-5- Etude statistique .....</i>	<i>41</i>
<i>4- Résultats et discussions.....</i>	<i>43</i>
<i>4-1- Résultats .....</i>	<i>43</i>
<i>4-1- 1- Poids corporels et état clinique des lapins.....</i>	<i>43</i>
<i>4-1-2 Effet du traitement sur les paramètres biochimiques.....</i>	<i>45</i>

<i>4-1-2-1-Urée</i> .....	45
<i>4-1-2-2- Créatinine</i> .....	45
<i>4-1-2-3- Glutamate-oxaloacetate-transaminase</i> .....	46
<i>4-1-2-4- Gamma-glutamyl-transferase</i> .....	47
<i>4-1-2-5- Phosphatase alcaline</i> .....	47
<i>4-1-2-6- Glutamate-pyruvate-transaminase</i> .....	48
<i>4-1-2-7- Glycémie</i> .....	49
<i>4-1-2-8- Bilirubine directe</i> .....	49
<i>4-1-2-9- Bilirubine totale</i> .....	50
<i>4-1-3 Effet du traitement sur les paramètres hématologiques</i> .....	51
<i>4-1-3-1-Globules blancs</i> .....	51
<i>4-1-3-2-Globules rouges</i> .....	51
<i>4-1-3-3-Hémoglobine</i> .....	52
<i>4-1-3-4-Volume globulaire moyen</i> .....	53
<i>4-1-3-5- Hématocrite</i> .....	53
<i>4-1-3-6- Les plaquettes sanguines</i> .....	54
<i>4-1-4 Effet du traitement sur l'histologie du foie et du rein</i> .....	55
<i>4-2- Discussion</i> .....	57
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b> .....	61
<b>Liste des Références</b> .....	64
<b>Résumés</b> .....	71

## Liste des tableaux

N°	Titre	page
1	Localisation des principales espèces du Thym en Algérie	29
2	Classification de <i>Thymus vulgaris</i> L.	30
3	Classification du lapin <i>Oryctolagus cuniculus</i>	34
4	Variation des poids chez les différents groupes d'animaux	43
5	Variation des battements cardiaques, mouvements respiratoires, et de la température rectale chez les groupes d'animaux	44

## Liste des figures

N°	Titre	page
1	<b>Anatomie générale du foie</b>	5
2	<b>Position du foie dans le corps</b>	6
3	<b>Mécanismes de la stéatose hépatique.</b>	12
4	<b>Cirrhose du foie</b>	14
5	<b>Fibrose du foie</b>	14
6	<b>Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique</b>	20
7	<b>Mécanisme d'action du paracétamol</b>	21
8	<b>Métabolisme toxicocinétique du paracétamol.</b>	23
9	<b>Aspect morphologique de <i>Thymus vulgaris</i> L.</b>	28
10	<b>Lapins <i>Oryctolagus cuniculus</i></b>	35
11	<b>Matériel utilisé pendant la période d'application du traitement</b>	35
12	<b>Matériel de prélèvement sanguin</b>	36
13	<b>Matériel de dissection</b>	36
14	<b>L'extrait aqueux de <i>Thymus vulgaris</i> L.</b>	37
15	<b>Administration du thym par voie orale</b>	37
16	<b>L'ouverture de la cavité thoracique</b>	39
17	<b>Conservation des organes</b>	39
18	<b>Les lames d'étude histologique</b>	41
19	<b>Variation de l'urée (g/L) chez les différents groupes d'animaux</b>	45
20	<b>Variation de la créatinine (mg/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	46
21	<b>Variation de la glutamate-oxaloacetate-transaminase (U/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	46
22	<b>Variation du gamma – glutamyl- transférase (U/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	47

<b>23</b>	<b>Variation de la phosphatase alcaline (U/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>48</b>
<b>24</b>	<b>Variation du glutamate pyruvate transaminase (U/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>48</b>
<b>25</b>	<b>Variation de la glycémie (g/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>49</b>
<b>26</b>	<b>Variation de la bilirubine directe (mg/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>50</b>
<b>27</b>	<b>Variation de la bilirubine totale (mg/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>50</b>
<b>28</b>	<b>Variation de globules blancs (<math>10^3/\text{mm}^3</math>) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>51</b>
<b>29</b>	<b>variation de globules rouges (<math>10^6/\text{mm}^3</math>) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>52</b>
<b>30</b>	<b>Variation d'hémoglobine (g/dL) chez les différents groupes.</b>	<b>52</b>
<b>31</b>	<b>Variation de volume globulaire moyen chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>53</b>
<b>32</b>	<b>Variation de l'hématocrite (%) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>54</b>
<b>33</b>	<b>Variation des plaquettes sanguines (g/L) chez les différents groupes d'animaux.</b>	<b>54</b>
<b>34</b>	<b>Micrographies du foie et du rein d'un lapin du groupe témoin non traité (CRL)</b>	<b>56</b>
<b>35</b>	<b>Micrographies du foie et du rein d'un lapin du groupe intoxiqué au Paracétamol (PARA)</b>	<b>56</b>
<b>36</b>	<b>Micrographies du foie et du rein d'un lapin du groupe intoxiqué au Paracétamol et traité par l'extrait aqueux du thym à dose 200 mg/kg (PARA-TH)</b>	<b>57</b>

## Liste des abréviations

<b>ACC</b> : Acétyl COA Carboxylase.
<b>AINS</b> : Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>ALT</b> : Alanine Amino Transférase
<b>ANSM</b> : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>AST</b> : Aspartate aminotransférase
<b>BRB</b> : Bilirubine
<b>CNRD</b> : Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur
<b>COX-1</b> : Cyclo-oxygénase 1
<b>COX-2</b> : Cyclo-oxygénase 2
<b>CRL</b> : Les lapins témoins négatifs
<b>CYP-1A2</b> : L'isoforme
<b>CYP-2E1</b> : L'isoforme
<b>CYP-3A4</b> : L'isoforme
<b>DCI</b> : La dénomination commune internationale
<b>E2</b> : Les prostaglandines
<b>FNS</b> : formule sanguine complète
<b>G2</b> : Les prostaglandines
<b>GB</b> : Globules Blancs
<b>GC-MS</b> : Chromatographie en phase gazeuse spectrométrie de masse
<b>GGT</b> : Gamma Glutamyl Transférase
<b>GR</b> : Globules Rouges
<b>H2</b> : Les enzymes prostaglandines synthases
<b>HAA</b> : Hépatite Alcoolique Aigue.
<b>HAI</b> : Hépatite Auto-Immune.
<b>HCT</b> : Hématocrite
<b>HGB</b> : Hémoglobine
<b>Ito</b> : Les cellules étoilées
<b>LXR</b> : Liver x receptor.
<b>NAFLD</b> : Non alcoholic fatty liver disease
<b>NAPQI</b> : N-acétyl para-benzoquinone-imine
<b>NASH</b> : Stéatose hépatique non alcoolique.
<b>P450</b> : Les cytochromes

<b>PAL</b> : Phosphatase alcaline
<b>PARA</b> : Les lapins intoxiqués au paracétamol
<b>PARA-TH</b> : Les lapins traités par le thym
<b>Pitcells</b> : Les cellules Natural killer
<b>PLT</b> : Plaquettes
<b>POX</b> : Laperoxydase
<b>TGO</b> : Transaminase Glutamyl Oxaloacétate
<b>TGP</b> : Transaminase Glutamo Pyruvate
<b>TP –INR</b> : Temps de prothrombine et rapport international normalisé
<b>TQ</b> : Temps de Quick
<b>VGM</b> : Volume Globulaire Moyen



***Introduction***

***générale***

## **Introduction**

L'utilisation des plantes aromatiques par l'homme est une pratique antique. De nos jours la majorité des habitants du globe terrestre utilisent de très nombreuses plantes, compte tenu de leurs propriétés aromatiques, comme source d'assaisonnement ou comme remède en médecine traditionnelle. Cependant, cette utilisation ne se base sur aucun critère scientifique, elle tient compte simplement des observations au cours des siècles (**Yakhlef, 2010**).

Le foie a une structure complexe liée à la diversité de ses fonctions. En effet, il joue un rôle essentiel dans la détoxification de nombreux xénobiotiques (alcool, médicaments, etc.), dans la formation de la bile et dans le métabolisme des protéines, des hydrates de carbone et des lipides (**Caroline, 2010**).

Le paracétamol est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Cependant le paracétamol peut être toxique pour le foie.

*Thymus vulgaris* L. est une plante herbacée vivace indigène d'Europe centrale et méridionale, Afrique et Asie. Il est riche en huiles essentielles et en substances phénoliques antioxydantes. Il est largement utilisé en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies, notamment troubles gastro-entériques et bronchopulmonaires, anthelminthiques, carminatifs, sédatifs, diaphorétique. Il a été rapporté que son huile essentielle possède de nombreuses activités biologiques, notamment anti-vers, antiseptique, antispasmodique, antimicrobienne et antioxydante. *T. vulgaris* est une espèce bien connue du genre *Thymus* et largement étudié pour ses activités chimiques et biologiques (**Nikolic et al, 2020**).

Le thymol et le carvacrol sont les constituants les plus importants des substances volatiles huiles de l'espèce. Les autres constituants chimiques du *T. vulgaris* comprennent le caféique

Acide, triterpénoïdes, hydrocarbures saturés à longue chaîne et aldéhydes aliphatique. Compte tenu du fait que *T. vulgaris* L. est plus cher, certaines industries des plantes médicinales ont tendance à utiliser d'autres espèces de *Thymus* ayant des composants différents, pour de nombreux médicaments. Il est donc crucial développer une méthode d'identification adaptée et fiable pour confirmer la qualité des extraits et des plantes médicinales (**Asha et Lizzy, 2017**).

Face aux différents problèmes encourus par l'utilisation des agents synthétiques, l'attrait pour des sources naturelles est devenu aujourd'hui et plus que jamais important. Notre présente étude

S'inscrit dans cette perspective et cherche à approfondir les connaissances sur l'espèce et *Thymus vulgaris* L. et à les valoriser en évaluant les activités antimicrobiennes, antioxydantes et anti-inflammatoires de leurs huiles essentielles mais aussi, leur toxicité afin s'assurer de leur innocuité (Abdeli, 2017).

*Thymus vulgaris* L. est une plante herbacée vivace indigène d'Europe centrale, méridionale, d'Afrique et d'Asie. Elle est riche en huiles essentielles et en substances phénoliques antioxydantes. Cette plante est largement utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies, notamment les troubles gastro-entériques et bronchopulmonaires, ainsi que pour ses propriétés anthelminthiques, carminatives, sédatives et diaphorétiques. Son huile essentielle est réputée pour ses nombreuses activités biologiques, telles que ses effets anti-vers, antiseptiques, antispasmodiques, antimicrobiens et antioxydants. *T. vulgaris* est une espèce bien connue du genre *Thymus* et a fait l'objet de nombreuses études pour ses activités chimiques et biologiques (Nikolic et al., 2020).

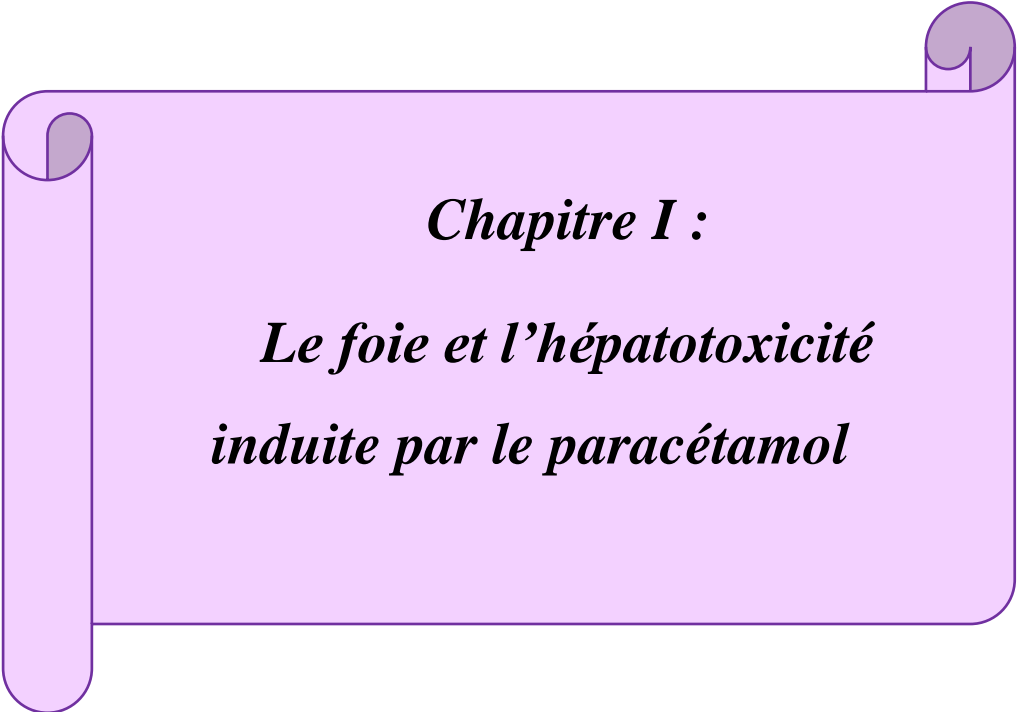
Le thymol et le carvacrol sont les constituants les plus importants des substances volatiles de cette espèce. Les autres composants chimiques de *T. vulgaris* comprennent l'acide caféique, des triterpénoïdes, des hydrocarbures saturés à longue chaîne et des aldéhydes aliphatiques. En raison du coût élevé de *T. vulgaris*, certaines industries de plantes médicinales ont tendance à utiliser d'autres espèces de *Thymus* qui contiennent des composants différents pour de nombreux médicaments. Il est donc crucial de développer des méthodes d'identification adaptées et fiables pour confirmer la qualité des extraits et des plantes médicinales (Asha et Lizzy, 2017).

Face aux problèmes rencontrés avec l'utilisation d'agents synthétiques, l'intérêt pour les sources naturelles est devenu plus important que jamais aujourd'hui. Notre étude s'inscrit dans cette perspective en cherchant à approfondir les connaissances sur l'espèce *Thymus vulgaris* L. et à valoriser ses propriétés en évaluant ses éventuels effets protecteurs face à l'intoxication subaiguë au paracétamol.

Notre travail se divise en trois chapitres : la première porte sur le foie et l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, le deuxième sur *Thymus vulgaris* L. Après avoir posé les bases théoriques, le dernier chapitre présente l'étude expérimentale où nous avons examiné l'hépatotoxicité induite par le paracétamol ainsi que l'effet hépatoprotecteur de *Thymus vulgaris* L. Nous décrivons les matériaux et méthodes utilisés ainsi que les résultats obtenus.



***Partie***  
***Théorique***



***Chapitre I :***  
***Le foie et l'hépatotoxicité***  
***induite par le paracétamol***

## I- Etude histo-physiologique du foie

Le foie adulte, organe le plus volumineux du corps après la peau, est considéré, du fait de son rôle majeur dans l'homéostasie tissulaire, comme un des organes les plus complexes de l'organisme (après le cerveau). Le foie est constitué de différents types cellulaires dont les hépatocytes, cellules majoritaires puisqu'elles constituent à elles seules 70 à 80% du poids hépatique, et les cholangiocytes (Chaira, 2015).

### 1. Anatomie

Sur le plan anatomique, le foie est divisé en deux lobes principaux droit et gauche par l'insertion du ligament falciforme. Le lobe droit étant le plus volumineux, il se situe à droite du ligament falciforme, et le lobe gauche se situe à gauche du ligament falciforme [Figure 01] (Bouchet et cuilleret, 2001).

L'étude descriptive des faces de l'organe permet d'identifier : une face antérieure lisse, une face postérieure accolée au diaphragme et une face inférieure où pénètre le pédicule hépatique (Castaing et Yeilhan, 2017).

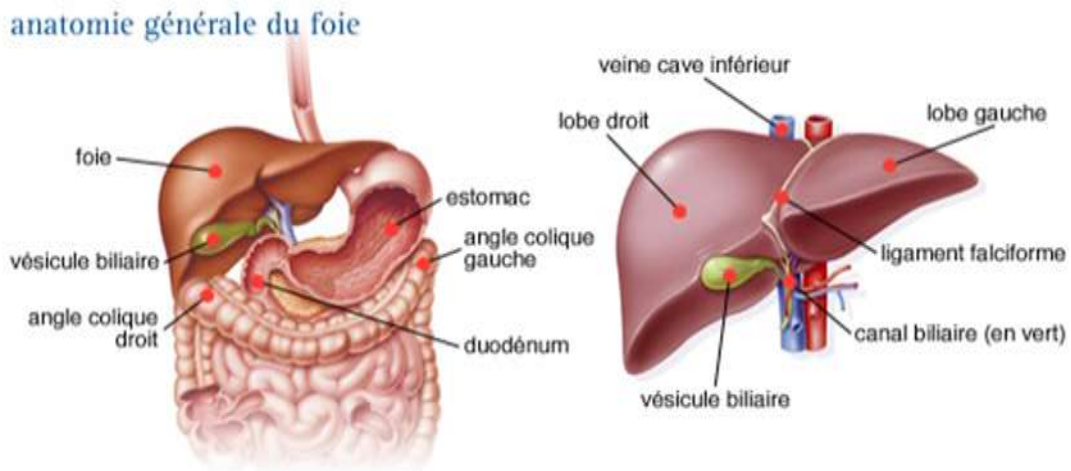
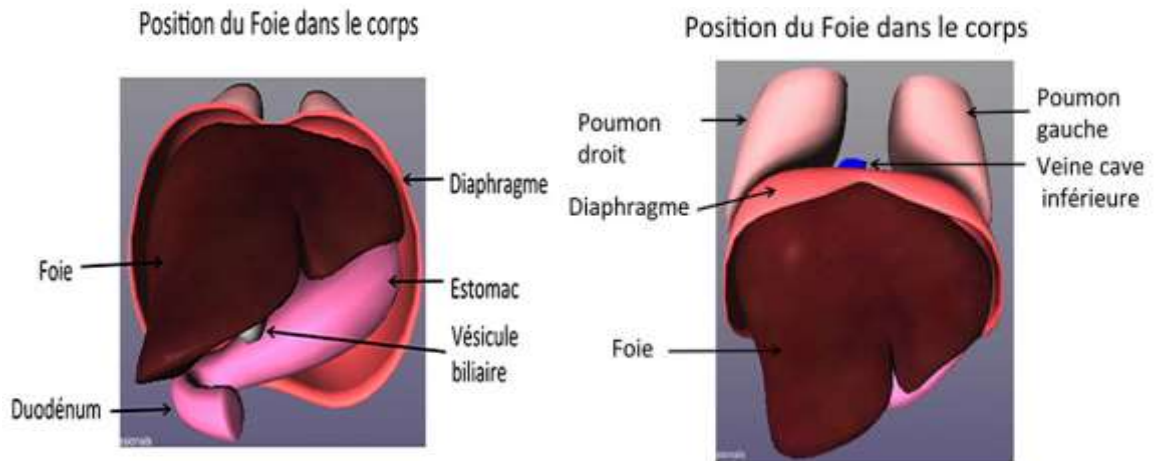


Figure 1 : Anatomie générale du foie.

#### 1-1 Situation

Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit (Ciaccio et castaing, 2015).



**Figure 2 : Position du foie dans le corps**

(Ciaccio et Casting, 2015)

### 1-2 Morphologie

Lisse, souple, brun rouge, le parenchyme hépatique est friable entouré d'une mince capsule fibreuse : Capsule de Glisson. Il représente 2% de la masse corporelle chez le cadavre, chez le vivant 2300 à 2500 g, sa longueur est 28 cm, l'épaisseur est 8 cm et la hauteur principale 16 cm. La Consistance ferme à la palpation et donne une matité à la percussion. Sa faible cohésion explique la fréquence de ces ruptures lors des traumatismes. Il contient 10% du volume sanguin total du corps, débit 1,4l/min. Le foie présente une vascularisation :

- Porte : fonctionnelle et nourricière, 70% du flux sanguin hépatique.
- Artérielle : nourricière, 30%.
- Drainage veineux par les sus hépatiques (**Boukhatmi, 2015**).

### 1-3 Segmentation hépatique

Elle divise le foie en huit segments. Elles sont séparées par le principal écartement. Chaque branche est elle-même divisée en deux branches, qui déterminent quatre parties du foie, deux à droite et deux à gauche, que l'on nomme des secteurs. À son tour, chaque branche se subdivise en deux (division de 3 Ordre) qui drainent des portions de foie plus petites que l'on peut le voir. La numérotation des segments est réalisée en utilisant le lobe caudé, auquel on attribue le chiffre I, et en les tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. Ceci est appelé segments (**Lussier, 2014**).

### 1-4 Vascularisation hépatique

Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte. En pénétrant dans le foie, ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un très dense réseau de vaisseaux extrêmement fins. Le sang de l'artère hépatique apporte essentiellement l'oxygène nécessaire aux cellules du foie. Selon les personnes, l'anatomie varie. Le foie peut posséder une à trois artères :

- L'artère hépatique moyenne, qui naît du tronc cœliaque,
- L'artère hépatique droite, qui naît de l'artère mésentérique supérieure,
- L'artère hépatique gauche, qui naît de l'artère gastrique gauche (**Ciaccio, 2016**).

### 1-5 Voie biliaire intra et extra-hépatique

Les voies biliaires sont un ensemble de canaux collectant la bile synthétisée dans le foie et excrétée dans l'intestin grêle. Les voies biliaires sont divisées en deux types, les voies biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques. Les voies biliaires intra-hépatiques sont formées par un ensemble de petits canaux et se réunissent en deux canaux hépatiques droit et gauche (canaux sortant du foie). Ces canaux forment un canal hépatique commun qui devient extra-hépatique (**Pierre et al, 2011**). Les voies biliaires extra-hépatiques comprennent :

- a) La voie biliaire principale qui est constituée par la réunion des deux canaux hépatiques droit et gauche formant ainsi le canal hépatique commun. Ce canal se joint au canal cystique qui est lui-même relié à la vésicule biliaire, il devient alors le canal cholédoque, qui descend derrière le pancréas et s'abouche dans la deuxième portion du duodénum au niveau de l'ampoule de Vater et le sphincter d'Oddi (**Pierre et al, 2011**).
- b) La vésicule biliaire reliée par le canal cystique à la voie principale est un réservoir de bile qui est déversée dans le duodénum au moment de l'alimentation pour se mélanger au bol alimentaire et permettre la digestion (**Pierre et al, 2011**).

## 2. Histologie

### 2-1 Organisation structurelle du foie

Le foie est formé par les éléments ci-dessous :

#### La séreuse péritonéale :

Le foie est entièrement recouvert de péritoine viscéral, à l'exception de la zone nue, qui est l'endroit où le foie entre en contact avec le diaphragme. Le ligament falciforme est formé par les

*Par le paracétamol*

---

deux feuillets droit et gauche du péritoine viscéral qui se rapprochent en avant et s'écartent en arrière pour former le ligament coronaire et les ligaments triangulaires (**Khodja, 2023**).

**La capsule de Glisson :**

La capsule de Glisson est la capsule qui enveloppe le foie. Elle est composée d'un ensemble de tissus conjonctifs qui divise le foie en plusieurs lobes. Elle enveloppe également les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires (**Marc, 2022**).

**Le lobule hépatique :**

Le lobule hépatique est l'unité anatomique du parenchyme hépatique. Il est centré par la veine centrolobulaire et limité en périphérie par des cloisons, réelles ou imaginaires selon les espèces, réunissant les espaces portes adjacents (**Scoazec, 2003**).

**2-2- Cellules composant le foie****2-2-1- Les cellules hépatocytes**

Les cellules parenchymateuses ou hépatocytes Ces cellules sont de loin le type cellulaire le plus abondant dans le foie (environ 60%) et sont le site majeur du métabolisme intermédiaire et du métabolisme des xénobiotiques, ainsi que de stockage. De taille et de forme hétérogène, les hépatocytes présentent du point de vue ultra-structural d'une part une face vasculaire faisant face aux sinusoides et assurant ainsi les échanges avec la circulation sanguine, et d'autre part une face biliaire, apicale, qui contribue à la formation du canalicule biliaire, structure dépourvue de paroi propre puisque formée de l'accolement des membranes de plusieurs hépatocytes (**Gandillet, 2004**).

**2-2-2- Les cellules endothéliales**

Les cellules endothéliales, ou sinusoidales sont les cellules qui bordent la paroi des capillaires sinusoidales. Constituent un réseau capillaire extrêmement spécialisé dans lequel se font les échanges entre les hépatocytes et le sang circulant. Le cytoplasme des cellules endothéliales qui le composent est « fenêtré » par de multiples pores cytoplasmiques, ce qui permet les échanges entre les hépatocytes et le sang circulant par l'intermédiaire de l'espace de Disse, qui sépare la cellule endothéliale de l'hépatocyte (**James, 2017**).

**2-2-3- Les cellules de kupffer**

Localisées dans la lumière des sinusoides, les cellules des kupffer sont des macrophages qui, principalement, phagocytent les particules étrangères et éliminent les endotoxines, et d'autres substances nocives (**Mairif, 2015**).

**2-2-4- Les cellules étoilées (Ito)**

Les cellules étoilées représentent environ 5 à 8 % des cellules hépatiques, et stocke l'essentiel de la vitamine A de l'organisme au sein de ses gouttelettes lipidiques. Elles jouent un rôle dans le métabolisme et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire (**Gilgenkrantz, 2023**).

**2-2-5- Les cellules Natural Killer (pitcells)**

Ce sont des lymphocytes intrahépatiques, situées dans la lumière des capillaires sinusoidaux. Ils interviennent au cours de mécanismes de défense immunitaire (**Michael et al, 2004**).

**3. Fonctions du foie****3-1 Métabolisme des glucides et lipides**

Les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes. En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine. Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent aussi synthétiser du glucose à partir d'acides aminés notamment. On parle alors de néo-glycogénèse. Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés (**Leverve, 1999**).

**3-2 La bilirubine**

La bilirubine est un pigment de couleur jaune présent dans la bile et en faible quantité dans le sang. Une accumulation de bilirubine dans l'organisme se traduit par une jaunisse. Une bilirubine élevée peut être le signe d'une hépatite (**David, 2023**).

### **3-2-1 Formation**

La bilirubine est le produit de dégradation des hémoprotéines, dont le principal est l'hémoglobine. La bilirubine non conjuguée est hydrophobe et potentiellement neurotoxique à fortes concentrations plasmatiques. Elle circule dans le sang liée à l'albumine (**Labrune et petit, 2020**).

### **3-2-2 Absorption hépatique**

La bilirubine non conjuguée se lie à l'albumine dans le sang avant d'être transportée vers le foie où elle est captée par les hépatocytes et conjuguée à l'acide glucuronique ce qui la rend soluble dans l'eau (**Danielle, 2023**).

### **3-2-3 Conjugaison**

La bilirubine non conjuguée dans le foie est conjuguée pour former principalement le diglucuronide de bilirubine (bilirubine conjuguée associée à une réaction de type directe). Cette réaction, catalysée par l'enzyme glucuronyl transférase microsomique, rend la bilirubine soluble dans l'eau (**Danielle, 2023**).

### **3-2-4 Excrétion biliaire**

Les hépatocytes adjacents forment des canalicules minuscules qui fusionnent progressivement en ductiles, canaux biliaires inter lobulaires, et canaux hépatiques plus larges (**Danielle et al, 2023**).

### **3-3 Production de la bile**

Les cellules du foie secrètent de la bile de façon continue. Liquide jaunâtre, la bile contient de la bilirubine, des acides biliaires, du cholestérol, de la lécithine et de nombreux autres composants. Les acides biliaires et d'autres composants de la bile interviennent dans la digestion des graisses qui se déroule dans l'intestin grêle. La bile a aussi pour fonction de transporter jusqu'à l'intestin les produits liposolubles à éliminer après leur passage dans le foie (**Charles et al, 2014**).

### **3-4 Détoxification**

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits lipo-solubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydro-solubles sont

---

reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines (**Charles et al, 2014**).

## II. Hépatotoxicité induite par le paracétamol

### 1- Définition de l'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie. Le foie est un organe important car il permet à notre organisme d'éliminer les substances nuisibles auxquelles nous sommes quotidiennement exposés (**Rachel, 2009**).

### 2- Types d'hépatite

#### 2-1 – L'hépatite selon l'aspect lésionnel

##### 2- 1 – 1 – Stéatose

La stéatose hépatique non-alcoolique (équivalent du terme anglais nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]) englobe un spectre allant de la stéatose hépatique simple (en anglais nonalcoholic fatty liver [NAFL]) jusqu'à la stéatohépatite non alcoolique (équivalent du terme anglais non alcoholic steatohepatitis [NASH]). La NAFLD est caractérisée par une accumulation intra-hépatique excessive de graisses (stéatose), qui peut être isolée ou associée à une inflammation hépatique non-spécifique. La NASH est la forme progressive de NAFLD et elle est définie par l'association d'une stéatose dans plus que 5% des hépatocytes à une inflammation lobulaire et à des lésions de souffrance hépatocytaire (**Larysa, 2014**).

La stéatose hépatique, caractérisée par l'accumulation d'acides gras sous forme de gouttelettes de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, lors d'une consommation excessive d'aliments riches en sucres et en graisse, le métabolisme des lipides est perturbé, ce qui peut entraîner une accumulation ectopique de lipides dans le foie. Cette accumulation anormale peut être attribuable à une captation accrue de lipides circulants, une lipogenèse de novo accrue, une mauvaise excrétion des lipides via les VLDL, ou encore une diminution de la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres dans les hépatocytes. Il est estimé que chez les patients atteints de NAFLD, 15% du contenu en triglycérides hépatiques provient de l'alimentation, 60% de la libération d'acides gras libres par le tissu adipeux et 25% (au lieu de 10% chez les patients sains) résultent des hépatocytes eux même via la lipogenèse de novo. La lipogenèse de novo est activée par l'expression de

## Par le paracétamol

nombreuses enzymes lipogéniques telles que l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), sous le contrôle des facteurs de transcription ChREBP, LXR (Liver X receptor), stimulés respectivement par le glucose et l'insuline. Outre les lipides, la consommation de sucres, fréquents dans les boissons sucrées, et dont la consommation est souvent très importante chez les patients atteints de NAFLD, stimule également la lipogénèse de novo en augmentant l'expression des facteurs de transcription SREBP-1c et ChREBP (Marine, 2021).

En conséquence de l'accumulation chronique de lipides hépatiques, notamment de triglycérides, une lipotoxicité s'installe en parallèle d'une glucotoxicité, induisant un stress du réticulum endoplasmique, une dysfonction mitochondriale et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), favorisant, à terme, l'inflammation et la souffrance hépatique, et ainsi le développement de la NASH (Marine, 2021).

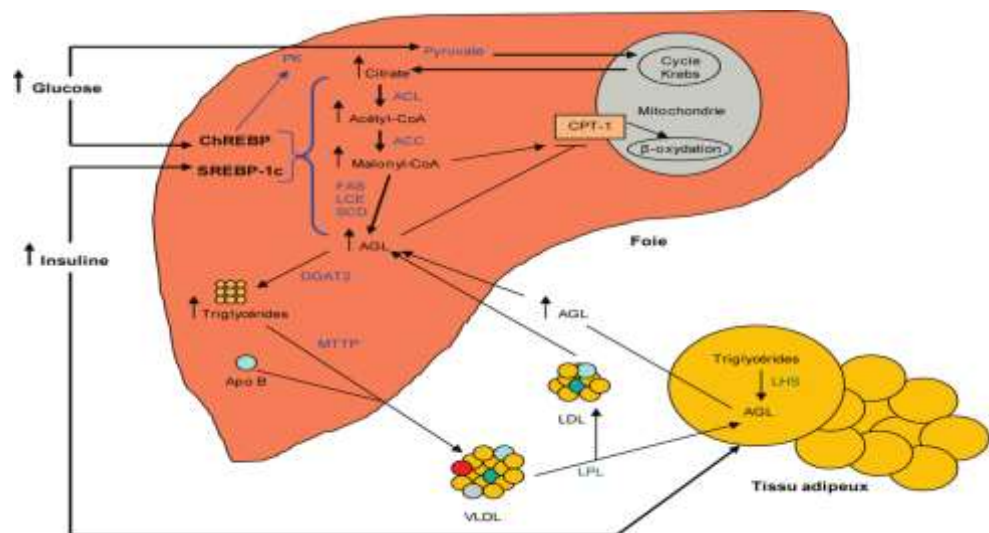


Figure 03 : Mécanismes de la stéatose hépatique.

### 2-1- 2 - Choléstase

La choléstase est une maladie associée à un défaut de formation de la bile qui est lié à une incapacité d'excrétion des acides biliaires dans le canalicule biliaire, résultant en des taux élevés d'acides biliaires dans le sérum et dans le foie. De manière chronique, la rétention et l'accumulation des acides biliaires, molécules hydrophobes et toxiques, dans le foie, provoquent des dommages tissulaires, une inflammation et une fibrose au niveau hépatique (Nettie, 2020).

La choléstase est une manifestation de symptômes due à une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire en raison d'une obstruction ou d'une diminution de production de la bile par les hépatocytes. Les causes de cet arrêt de sécrétion sont multiples et peuvent être dues aux cellules

*Par le paracétamol*

---

hépatiques ou même encore à l'ampoule de Vater. Elle se caractérise principalement par un prurit généralisé. La cholestase est responsable de nombreuses conséquences comme la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles ainsi que l'absence d'élimination des substances normalement éliminées par la bile. Le reflux de la bilirubine conduit à l'ictère. Lors de la cholestase, l'hépatocyte va fabriquer plusieurs substances en excès comme les phosphatases alcalines, le gamma glutamyl transpeptidase, la 5'-nucléotidase et le cholestérol. La cholestase entraîne la formation de dépôts pigmentaires appelés thrombi biliaires, dans les hépatocytes et la lumière des canalicules biliaires **(Pernel, 2013)**.

**2-1-3-Cirrhose**

La cirrhose est une pathologie chronique et irréversible du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle et une réorganisation pathologique du tissu hépatique. Elle est responsable d'une morbidité et mortalité élevée et est la première cause de greffe hépatique que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe. Le diagnostic peut être suggéré par certaines anomalies biologiques et certains signes échographiques. L'histologie (biopsie hépatique) reste le « gold standard » pour la confirmation du diagnostic, toutefois aujourd'hui des méthodes non invasives biologiques (par exemple : le fibrotest) ou d'imagerie (élastographie, par exemple par fibroscan) permettent de réaliser le diagnostic de cirrhose sans biopsie. Les aspects thérapeutiques englobent le traitement des facteurs étiologiques et des complications. Une partie de la prise en charge et du suivi peut facilement être réalisé en médecine générale **(Sophie et al, 2019)**.

Comme pour les cirrhoses d'autres étiologies, le risque de la cirrhose virale est la décompensation, c'est à dire, l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale. Le délai de survenue d'une décompensation par rapport à la contamination varie de 20 à 27,5 ans. L'espérance de vie à 5 ans d'une cirrhose décompensée est inférieure à 50% en l'absence de transplantation, La cirrhose C est actuellement la première indication de la transplantation hépatique dans les pays industrialisés **(Chaouch, 2011)**.

## Par le paracétamol

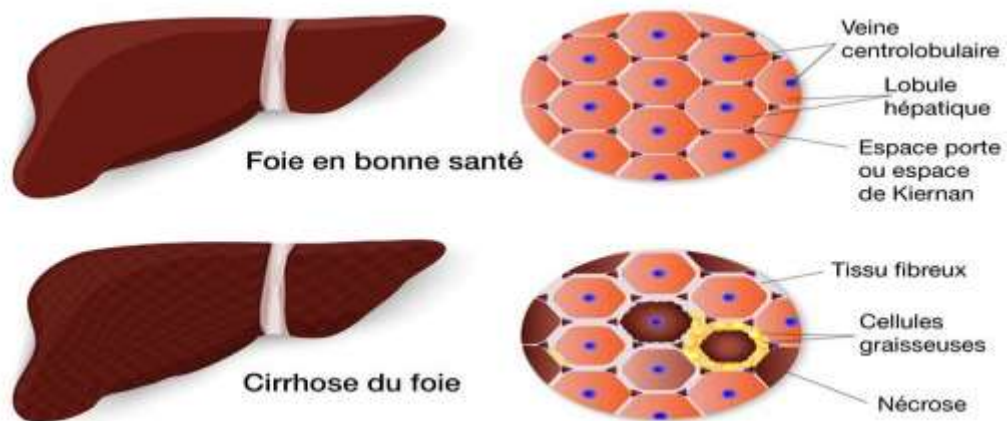


Figure 04 : Cirrhose du foie.

## 2-1-4-Fibrose

La fibrose hépatique est une conséquence majeure des maladies chroniques du foie, qu'elles soient causées par l'alcool, des virus comme les hépatites, des facteurs génétiques ou métaboliques comme l'obésité et le diabète. Elle se caractérise par la formation de tissu cicatriciel remplaçant les cellules hépatiques endommagées. Les nodules de régénération peuvent se former autour des cellules hépatiques restantes. La fibrose varie en gravité selon les dommages subis par le foie, évoluant parfois vers une cirrhose. À l'échographie, le foie montre une diminution de taille et une augmentation d'échogénicité du parenchyme, parfois accompagnée d'une hépatomégalie et de bords plus arrondis (Bouzitoune, 2018).

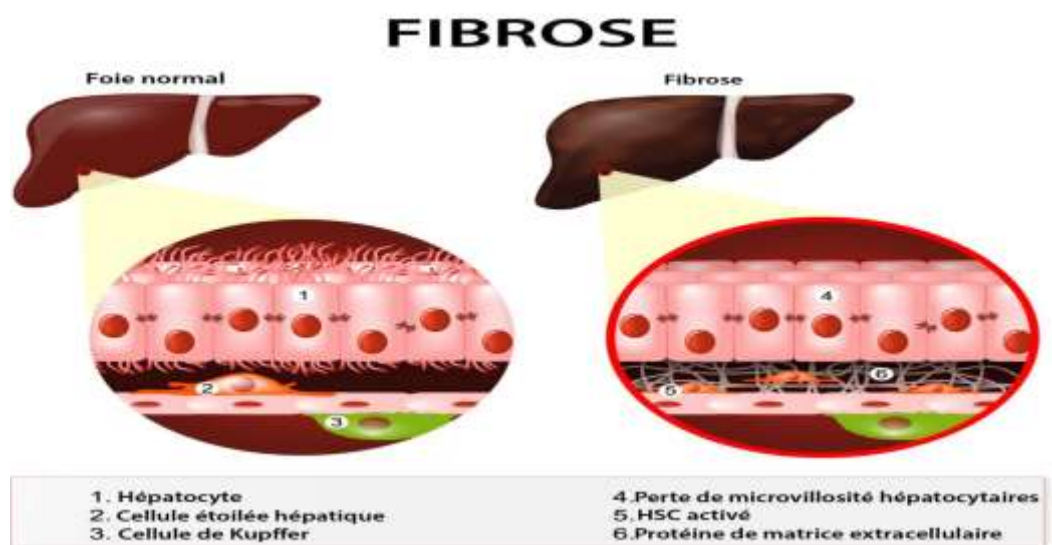


Figure 05: Fibrose du foie

**2-1-5-Nécrose**

La nécrose toxique est le résultat d'une attaque de xénobiotiques sur la membrane des hépatocytes. Elle peut se produire chez n'importe quel patient ayant pris une dose suffisante de médicament pour déclencher l'atteinte histologique. Elle est donc prévisible et étroitement liée à une prise importante de médicament. Généralement on observe alors des taux d'aminotransférases très élevés pouvant atteindre plusieurs milliers d'UI/ml (**Pernel, 2013**).

**2-2-L'hépatite selon la cause****2-2-1- L'hépatite alcoolique**

Hépatite alcoolique aiguë (HAA) Elle associe trois critères histologiques principaux qui sont : lésions hépatocytaires, corps hyalins de Mallory, et infiltrats inflammatoires à prédominance de leucocytes polynucléaires. Dans la forme asymptomatique, l'HAA se traduit alors simplement par des anomalies du bilan hépatique. A long terme, elle entraîne la formation de fibrose puis de cirrhose constituée. La forme symptomatique survient dans la grande majorité des cas chez un patient ayant déjà une cirrhose alcoolique : soit sous forme de décompensation d'une cirrhose chez un patient non sevré (la plus fréquente), soit sur présentation dite "typique" (en réalité moins fréquente) avec altération de l'état général associée à une symptomatologie pouvant mimer une angiocholite (douleurs hypochondre droit, fièvre, ictère) (**Nasrallah, 2014**).

**2-2-3- Auto-immune**

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie de cause indéterminée, responsable d'une destruction progressive du parenchyme hépatique. Elle est caractérisée histologiquement par une infiltration de cellules mononuclées au niveau du tractus portai. L'analyse sérologique montre une hypergammaglobulinémie (principalement associée à une augmentation de la fraction d'IgG chez 80% de patients) et la présence d'auto-anticorps circulants. L'étiologie et la pathogénèse de l'hépatite auto-immune sont encore inconnues. Toutefois, trois facteurs sont à considérer dans le développement de cette maladie 1) le facteur génétique, 2) l'âge et le sexe 3) le facteur environnemental (**Hajoui, 2005**).

**2-2-4- L'hépatite médicamenteuse**

Les hépatites médicamenteuses sont de plus en plus rencontrées avec le développement de la pharmacologie et de la pharmacovigilance. Le diagnostic peut paraître cependant difficile en l'absence de moyens permettant d'éliminer une autre cause ou lorsque la prise du médicament

---

*Par le paracétamol*

---

responsable est méconnue. Les hépatopathies médicamenteuses sont des lésions hépatiques induites par médicaments hépatotoxiques. Les plus fréquentes de ces lésions sont les hépatites. La liste des médicaments responsables s'allonge considérablement avec le développement de l'industrie pharmaceutique. L'aphorisme de CLAUDE BERNARD « Tous les médicaments sont en définitive des poisons, ils n'en diffèrent que par l'intensité moins grande de leur action » reste encore vrai. Aucun médicament ne peut être formellement exclu de cette liste (**Mamadou, 2008**).

## **2-3- Les enzymes hépatiques**

### **2-3-1- Les transaminases**

#### **2-3-1-1- ALT alanine aminotransférase (transaminase glutamo pyruvate TGP)**

Anciennement appelée Transaminase Glutamo Pyruvique : TGP a pour nom scientifique : Alanine -2oxoglutarate aminotransférase (ALAT). L'ALAT est essentiellement trouvée dans le foie, mais elle se rencontre aussi par ordre de concentration décroissante dans le rein, le coeur, le muscle squelettique, le pancréas, la rate, les poumons et le sérum. Au plan cellulaire, elle est surtout cytoplasmique, mais il existe une forme mitochondriale très instable et très peu étudiée. Après sa sortie dans le flux sanguin, l'enzyme cytoplasmique a une demi-vie de 45 heures en moyenne (**Josué, 2007**).

#### **2-3-1-2 -AST aspartate aminotransférase (transaminase glutamo oxaloacétique TGO)**

Anciennement dénommée « sérum glutamooxaloacétique transférase (SGOT) » a une distribution beaucoup plus large, dans le foie (dans les mitochondries à 90%), mais aussi dans le coeur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau. Il n'y a pas d'iso-enzymes spécifiques d'un tissu donné. Le dosage sanguin estime la partie cytoplasmique de cette enzyme, soit environ 10% du total. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 17 heures. Cette différence de demi-vie entre ALAT et ASAT explique que les ASAT se normalisent plus rapidement que les ALAT dans les situations aiguës. La méthode de dosage utilisée en France est généralement spectrophotométrique à +30°. Le taux normal se situe pour la plupart des laboratoires français entre 5 et 30 UI/l pour les ALAT et entre 5 et 25 UI/l pour les ASAT (**Cristophe, 2011**).

#### **2-3-2- GGT (gamma glutamyl transférase)**

La gamma-glutamyltransférase (GGT) est un enzyme microsomal qui se trouve dans les hépatocytes et cellules épithéliales biliaires, mais aussi dans les cellules des tubes rénaux et le pancréas. La GGT est inductible par des médicaments (entre autres antiépileptiques, contraceptifs) et l'alcool. Une augmentation de la GGT n'est cependant pas spécifique, et sa valeur isolée dans le

*Par le paracétamol*

---

diagnostic d'abus d'alcool n'est que restreinte. Une augmentation isolée de la GGT ne mérite pas nécessairement d'examen complémentaires en l'absence de facteurs de risque d'hépatopathie (Kathrin, 2014).

**2-3-3- PAL (phosphatase alcaline)**

Les phosphatases alcalines ne sont pas toujours un très bon indicateur d'hépatopathies car elles sont souvent normales. Cependant les phosphatases alcalines augmentent de 2 à 4 fois lors de cholestase en raison d'une surproduction de PAL par les hépatocytes soumis à la cholestase ainsi qu'une excrétion insuffisante de bile (Pernel, 2013).

**2-3-4- BRB (bilirubine)**

La bilirubine totale se partage en bilirubine directe (conjuguée) et indirecte (non conjuguée). Une élévation plus importante de la bilirubine indirecte par rapport à la bilirubine directe témoigne d'une hémolyse. La bilirubine directe est un indicateur de la fonction hépatocytaire d'élimination (Jaunin Stalder, 2009).

**2-3-5- Albumine**

Protéine synthétisée essentiellement par le foie, c'est le constituant majeur des protéines plasmatiques. L'albumine peut être diminuée dans les maladies chroniques du foie, mais peut également diminuer pour d'autres raisons comme la déficience en protéines (malnutrition) (Djerrou, 2011).

**2-3-6-TP – INR Temps de prothrombine et rapport international normalisé**

Le temps de prothrombine (temps de Quick [TQ]) peut être exprimé en unités de temps (s) ou, de préférence, comme un rapport du TQ du patient sur la valeur du contrôle du laboratoire. L'INR est plus précise que le temps de prothrombine (temps de Quick [TQ]) dans le suivi des patients sous anticoagulants. Le TQ ou l'INR sont une mesure efficace de la capacité du foie à synthétiser du fibrinogène et des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : facteurs II (prothrombine), VII, IX, et X. Des modifications peuvent survenir rapidement, car certains de ces facteurs de la coagulation impliqués ont une demi-vie biologique courte (p. ex., 6 heures pour le facteur VII) (Saiman, 2023).

### 3- Le paracétamol

#### 3-1- Généralités sur le paracétamol

##### 3-1-2 Définition

Le paracétamol ou acétaminophène est une molécule aux propriétés analgésiques et antipyrétiques en vente libre, présent dans toutes les pharmacies familiales, souvent utilisé en automédication, et à large utilisation pédiatrique. C'est l'antalgique - antipyrétique le plus consommé dans le monde. Il est utilisé dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée quand une action anti-inflammatoire n'est pas nécessaire. La multiplicité des formulations galéniques disponibles est un atout indéniable, puisqu'elles permettent de choisir la présentation et la voie d'administration appropriée à chaque situation clinique. C'est un antalgique efficace et maniable à condition de respecter ses contre-indications (hypersensibilité et insuffisance hépatocellulaire, ses précautions d'emploi. En effet, le paracétamol présente très peu d'effets indésirables notamment au niveau gastro-intestinal par rapport aux autres antalgiques et/ou antipyrétiques (**Richard, 2022**).

##### 3-1-3 Structure et propriétés physico-chimiques :

###### 3-1-3-1 Structure chimique

Formule brute :  $C_8H_9NO_2$

Nom chimique : N-acétyl-p-aminophénol

Dénomination : Acétaminophen, Para-acétaminophénol, Hydroxy-4- acétanilide

DCI : Paracétamol

Poids moléculaire : 151.16 g/mol (**Sordalab, 2017**).

###### 3-1-3-2 Propriété physique du paracétamol

Le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère. Sa solubilité est faible dans l'eau (1.2 g pour 100 ml dans une eau à 20°C) et c'est un composé très peu liposoluble, ce qui implique qu'il n'est pas retenu dans les graisses de l'organisme. Le paracétamol est stable à l'état sec et en solution aqueuse sauf en milieu très alcalin, c'est un acide faible, il se trouve donc essentiellement sous sa forme non ionisée dans l'estomac et dans l'intestin grêle, ce qui facilite son absorption à ce niveau (**Julie, 2023**).

### 3-1-3-3 Spécialités

De nombreuses spécialités, contenant de paracétamol seul, sont commercialisées dans les pharmacies : Doliprane, Efferalgan, Dafalgan, Dolyc, Paralgan, Paramol. Le paracétamol entre aussi dans la composition de plusieurs autres spécialités en association avec différents principes actifs (Site 2) : associé à des antihistaminiques et/ou des vasoconstricteurs : (Actifed, Fervex, Dolirhume, Humex...) pour soigner les rhinopharyngites ou les états grippaux. Et associé à d'autres antalgiques comme l'acide acétylsalicylique (Novacetol), la codéine (Codoliprane), Dafalgan), Codéine, Compralgyl, Klipal...), l'opium et la caféine (Lamaline), le tramadol (Ixprim, Zaldia et les génériques Tramadol/Paracétamol) pour traiter les douleurs (**Driad, 2009**).

### 3-1-4 La pharmacocinétique

De nombreux travaux concernant la pharmacocinétique du paracétamol ont été publiés depuis une cinquantaine d'années. Nous avons fait une synthèse des données les plus pertinentes.

#### 3-1-4-1 Absorption

La substance active est rapidement absorbée à 90-98% au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 min après l'ingestion. L'absorption du paracétamol est diminuée avec la prise concomitante du bol alimentaire. La forme galénique intervient également dans l'absorption : les formes effervescentes et lyophilisées vont augmenter la vitesse d'absorption. L'absorption d'APAP par voie rectale est plus lente que la voie orale, mais l'absorption est totale. Cependant, il est irrégulier et sa biodisponibilité est inférieure à la voie orale. Après administration, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures (**Bannwarthet et péhourcq, 2003**).

#### 3-1-4-2 Distribution

Le médicament est distribué de manière rapide et uniforme dans le corps. Ces concentrations dans l'organisme sont comparables dans la salive, le sang ou le plasma et environ 25% du Paracétamol dans le sang est lié aux protéines plasmatiques. Le temps d'activité antalgique est donc significativement plus court avec les comprimés effervescents qu'avec les comprimés classiques, le premier restant plus efficace que le dernier au cours des 45 premières minutes suivant la prise orale de Paracétamol 1g (**Dehostingue, 2019**).

### 3-1-4-3 Métabolisme

Le point essentiel est que le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée.

A dose «thérapeutique» (< 3 g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera gluco- ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P-450 (surtout l'isoforme CYP-2E1, accessoirement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinoneimine (NAPQI). Celui-ci, produit en quantité infime à dose thérapeutique, est cependant conjugué au glutathion hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate, avant élimination dans l'urine (Seirafi et al, 2007).

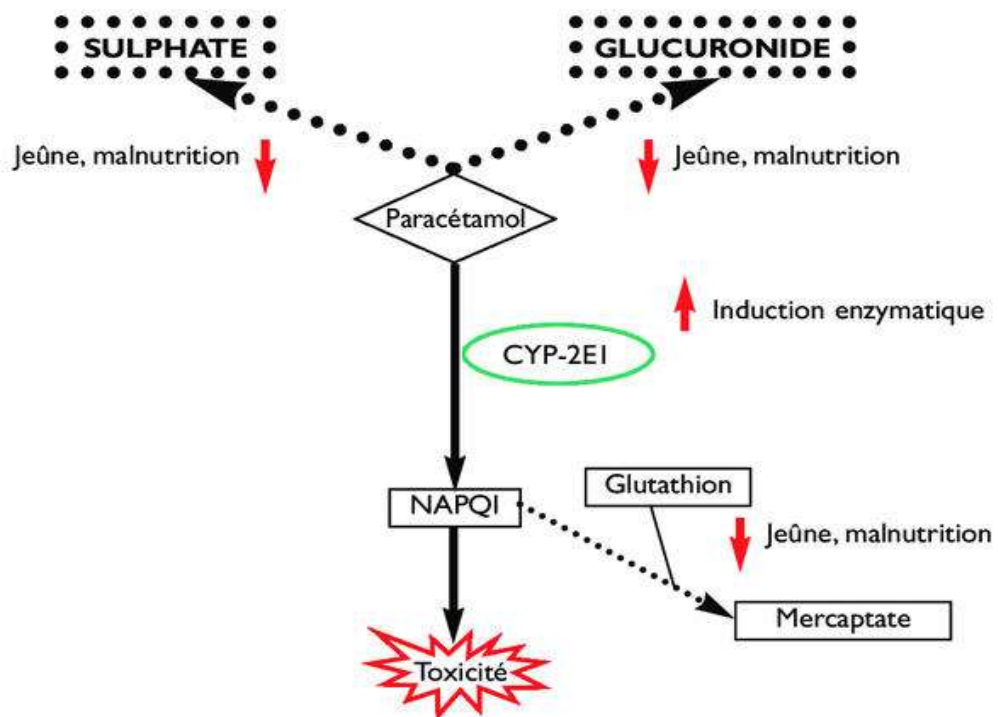


Figure 06 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

### 3-1-4-4 Elimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée et sulfoconjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination du paracétamol administré par voie rectale est près de 2 fois supérieure à celle obtenue par une prise orale. Les demi-vies d'élimination plasmatiques sont

## Par le paracétamol

identiques pour les voies orale et intraveineuse. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux métabolites conjugués est augmentée tandis que la demi-vie plasmatique du paracétamol reste inchangée (Driad, 2009).

### 3-1-5 Mécanisme d'action du paracétamol

Le mécanisme d'action précis du paracétamol, responsable de ses effets thérapeutiques et secondaires, demeure à clarifier davantage. Il agit principalement au niveau du système nerveux central en inhibant la production des enzymes COX-1 et COX-2, impliquées dans la formation des prostaglandines. Contrairement aux AINS, le paracétamol n'agit pas directement sur ces enzymes mais accélère la dégradation et capture les radicaux libres sur le site peroxydase. Cela contribue à réduire les concentrations locales de radicaux libres et de prostaglandines stables, expliquant ainsi son effet antalgique. En outre, le paracétamol pourrait potentialiser l'activité des neurones sérotoninergiques de la moelle épinière, renforçant leur contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. Il pourrait également limiter la libération de béta-endorphines (Collin et Claire, 2012).

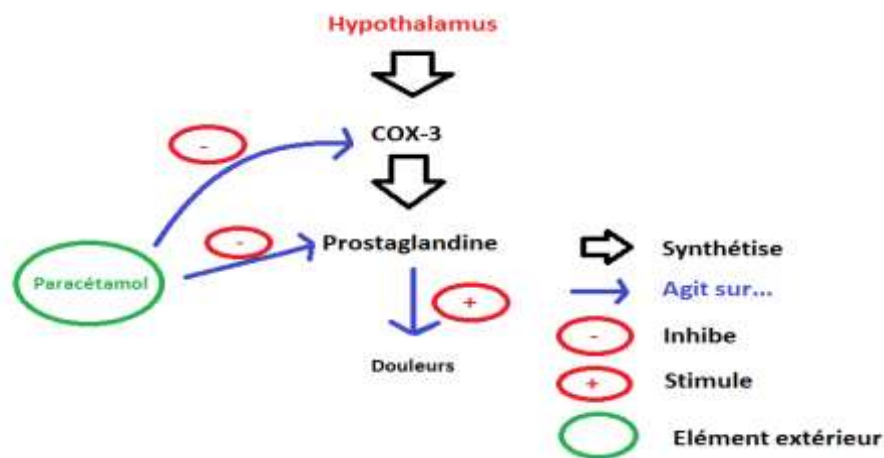


Figure 07 : Mécanisme d'action du paracétamol (Christmann et al, 1995).

## 4-Posologie

### 4-1 La posologie usuelle chez le patient adulte sain

La posologie usuelle recommandée par le Centre National de Ressources de lutte contre la douleur (CNRD) et par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est de :

- 15mg/Kg toutes les 6 heures,
- 1g par prise et 4g par 24 heures sachant que le délai entre deux prises est de 4 à 6 heures.

La dose maximale est de :

- 80 mg/Kg/ 24h chez l'adulte de plus de 38 Kg,
- 60 mg/Kg/ 24h chez l'adulte de moins de 38 Kg.

### 4-2-La posologie usuelle chez les patients à risque et l'enfant

La posologie usuelle recommandée est de :

- 1g par prise et 3g par 24 heures toutes les 6 heures.

La posologie maximale est de :

- 60mg/Kg/24h chez l'enfant et le patient à risque,
- 40 mg/Kg chez le nouveau-né de terme inférieur à 32 SA. L'intervalle de temps entre chaque prise est de 6h mais peut être rapporté à 4 heures au besoin (Meurthe et Moselle, 2012).

## 5- Intoxication au paracétamol

### 5-1 Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol

Le mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol a été analysé chez l'homme et chez l'animal. La toxicocinétique d'un médicament diffère de sa pharmacocinétique. Le paracétamol est largement converti en glucuro- et sulfoconjugués non toxiques puis excrétés dans les urines. Une petite quantité de paracétamol est métabolisée par les cytochromes P450 en produit intermédiaire toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine. Ce métabolite intermédiaire fortement électrophile est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit. Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques

## Par le paracétamol

conduisant à des lésions cellulaires provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire figure (8) (Laetitia, 2014).

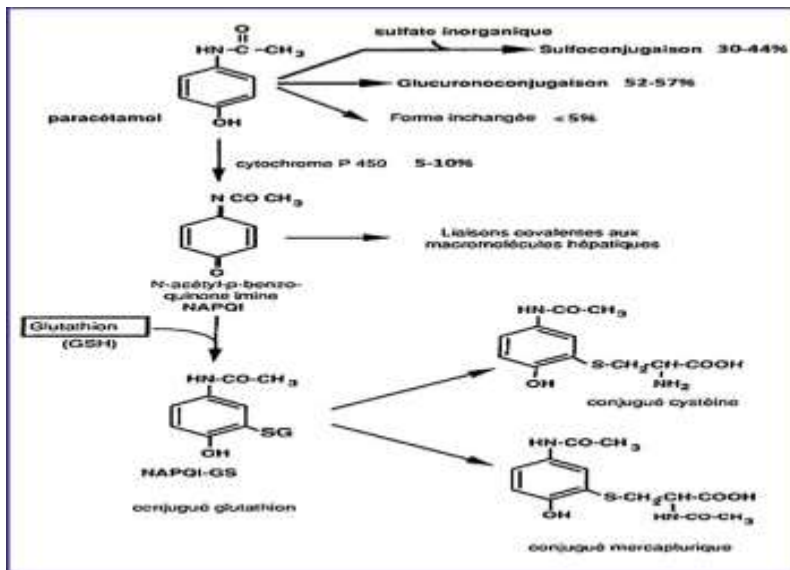


Figure 08 : Métabolisme toxicocinétique du paracétamol.

### 5-1-1 Métabolisme

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie. Une petite quantité est convertie en un métabolite inactif par l'enzyme glucuronosyltransférase et excrétée dans l'urine. Cependant, une grande partie du paracétamol est métabolisée par une autre voie, principalement par le cytochrome P450, en un métabolite toxique appelé N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) (Tremblay, 2011)

### 5-1-2 Formation de NAPQI

Le NAPQI est normalement neutralisé par le glutathion, un antioxydant naturel présent dans le foie. Cependant, à des doses élevées de paracétamol, le métabolisme par le cytochrome P450 conduit à une production excessive de NAPQI, dépassant la capacité de neutralisation du glutathion (Villoing, 2019).

### 5-1-2 Déplétion du glutathion

Lorsque la quantité de NAPQI dépasse la capacité du glutathion à le neutraliser, le NAPQI réactif commence à s'accumuler et à réagir avec les protéines hépatiques, ce qui endommage les cellules hépatiques. De plus, la liaison covalente du NAPQI aux protéines hépatiques peut entraîner une cascade de réactions qui mènent à une nécrose cellulaire (Ramlawiet Christophe, 2013).

**5-1-3. Dommages hépatiques**

Les lésions hépatiques résultent de la nécrose des hépatocytes, ce qui entraîne une inflammation et une perturbation de la fonction hépatique. Dans les cas graves, cela peut conduire à une insuffisance hépatique aiguë, une insuffisance multi-organique et la mort si elle n'est pas traitée rapidement. Il est important de souligner que la toxicité hépatique du paracétamol est généralement associée à des doses excessives, souvent prises intentionnellement (surdose) ou accidentellement. Des mesures de sécurité, telles que le respect des doses recommandées et la prise en charge médicale appropriée en cas de surdosage, sont essentielles pour prévenir les dommages hépatiques graves (Djerir, 2020).

**5-2 Les effets indésirables**

Le paracétamol est une molécule très ancienne, nous avons alors un bon recul sur ces effets indésirables et ils sont peu nombreux. Il a été observé quelques rares cas d'hypersensibilité de type choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire ainsi que des rashes cutanés. Lors de l'apparition de ces effets, l'arrêt du traitement par le paracétamol s'impose. Malgré l'existence d'anticorps IgE spécifiques au paracétamol, peu de réactions anaphylactoïdes sont rapportées dans le monde entier et elles ne peuvent être considérées comme significatives. Des manifestations d'eczéma allergiques ont été rapportées chez le personnel soignant au cours de l'administration de proparacétamol sous forme injectable. La préparation des solutions injectables nécessite l'usage de gants et préconise l'utilisation d'un système de transfert afin d'éviter les projections. Les récentes découvertes sur son mécanisme d'action mettant en jeu les récepteurs endocannabinoïdes soulèvent des interrogations sur le référencement d'éventuels effets périphériques similaires à ceux observés après la prise du cannabis. En effet, il semblerait que la prise de paracétamol à dose thérapeutique a été signalée, pour promouvoir un comportement social chez les souris, voir même impacter leurs concentration et mémorisation (Laetitia, 2014).



***Chapitre II :***

***Thymus vulgaris***

**L.**

## 1. Historique

Depuis l'antiquité, l'homme utilisait les plantes comme une source principale de nourriture, par la suite, il s'est développé pour les utiliser comme médicament et remède afin de soigner les différentes maladies. Jusqu'à maintenant, les plantes sont encore destinées à la santé humaine malgré les efforts des chimistes qui essayent de synthétiser de nouvelles molécules. D'après des études statistiques, plus de 25% des médicaments dans les pays développés dérivent directement ou indirectement des plantes (**Benmoussa, 2019**).

L'Algérie couvre une superficie de 2 381 741 km<sup>2</sup> et constitue le premier grand pays d'Afrique et l'un des pays méditerranéens avec une richesse floristique remarquable qui est directement liée à diversité des écosystèmes et des paysages. Le nombre de taxons de son la flore est estimée à environ 4000 individus dont 300 taxons endémiques dont environ 90 % sont présents dans le nord du pays. Astéracées et les Lamiacées représentent deux familles importantes de plantes médicinales. Et plantes aromatiques poussant en Algérie, y compris les plantes essentielles espèces productrices d'huile (**Sasoui et al, 2020**).

Les plantes médicinales constituent un élément important de la biodiversité, à la fois sur le plan économique et sanitaire. Pour garantir la continuité de leur utilisation et protéger les espèces sauvages menacées, il est indispensable de réaliser un inventaire complet de la flore médicinale de chaque pays (**Nacer et Moualla, 2015**).

Le genre *Thymus* qui appartient à la famille des Lamiaceae (Labiatae) comprend 350 espèces Répandu partout dans le monde ( **Al fatimi et al , 2010** ) .

Le nom thym vient du grec langue de « thymos », qui signifie parfumé (une expression liée à l'arôme spécifique) ou de "thumos", qui signifie "courage", et "vulgaris" à ses racines sont latines et signifie « commun » ou « répandu ». *Thymus vulgaris* L. communément appelé thym des champs ou le thym citronné (**Huiban et Lasc, 2022**).

Le thym (*Thymus vulgaris* L.) appartient à la famille des Lamiacées et est une plante aromatique et médicinale très important pour l'industrie horticole. Le thym est un arbuste vivace aux tiges ligneuses et il atteint une hauteur de 30 à 50 cm. C'est une plante typique de la région méditerranéenne. Le thym possède des propriétés antiseptiques, antispasmodique, carminatif, diaphorétique, désinfectant, déodorant, diurétique, expectorant, sédatif, tonique et antihelminthique. Ses propriétés sont dues à ses principaux composants : le thymol et le carvacrol. Cependant, il existe plusieurs chémotypes du thym, tels que : géraniol, linalol,  $\alpha$ -terpinéol, thymol, carvacrol, p-

cymène, transsabinène hydraté, terpinène-4-ol, bornéol et 1, 8-cinéole, la plupart ayant une activité antimicrobienne (**Juan et al, 2006**).

*Thymus vulgaris L.* est une plante herbacée vivace indigène d'Europe centrale et méridionale, Afrique et Asie. Il est riche en huiles essentielles et en substances phénoliques antioxydantes. Il est largement utilisé en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies, notamment troubles gastro-entériques et broncho-pulmonaires, anthelminthiques, carminatifs, sédatifs,

Diaphorétique. Il a été rapporté que son huile essentielle possède de nombreuses activités biologiques, notamment anti-vers, antiseptique, antispasmodique, antimicrobienne et antioxydant. *T. vulgaris* est une espèce bien connue du genre *Thymus* et largement étudié pour l'activité chimique et biologique (**Nikolic et al, 2020**).

En général, les huiles essentielles peuvent contenir environ 20 à 80 composés phytochimiques

Concernant *Thymus vulgaris*, il existe plusieurs chémotypes qui sont nommés conformément Avec le composé majeur, par exemple le thymol, le carvacrol, le terpinéol et le linalol. En plus de ceci, ont rapporté que l'huile de thym est principalement composée de thymol (38,1 %), de p-cymène (29,1 %), le  $\gamma$ -terpinène (5,2 %), le linalol (3,7 %) et le carvacrol (2,3 %). Par ailleurs, il a été affirmé que les propriétés biologiques de l'huile de thym sont principalement dues à ses principaux constituants, le thymol et carvacrol.

Outre le fait que l'huile de thym est l'une des huiles essentielles les plus appréciées dans l'alimentation et industries cosmétiques, de nombreuses études ont souligné son potentiel thérapeutique dans diverses pathologies (**Octavia et cornelia,2020**).

## 2 \_ Description botanique

La plante se présente comme un semi-arbuste vert, avec une hauteur comprise entre 15 et 30 cm Les fleurs sont petites tubulaires, de couleur rose ou violette. Le fruit est un schizocarpe contenant un ou plusieurs voir Il existe des données montrant que *Thymus vulgaris L.* (**Huiban et al , 2022**).

Les tiges deviennent ligneuses avec l'âge, Les feuilles de thym sont terriblement petit, généralement de 2,5 à 5 mm de long et varie considérablement en forme et en poils couvrant, selon les variétés, chaque espèce ayant une taille plutôt parfum complètement différent et certains composants aériens charnus sont utilisés pour l'huile volatile production, principalement par distillation à la vapeur. Le contemporain et le marché des herbes séchées l'utilise pour des fonctions culinaires (**Prasanth et al, 2014**).

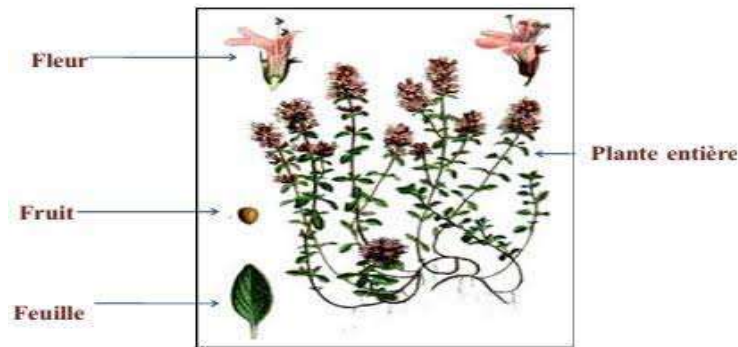


Figure 09 : Aspect morphologique de *thymus vulgaris* L

### 3\_Dénominations internationales

Français : thym vulgaire, thym des jardins, farigoule, frigoule, barigoule, thym commun, thym cultivé. Anglais: common thyme, garden thyme, culinary thyme, french thyme, winter thyme.

Espagnol: farigola, tem, timo, tomillo comun, tomizo.

Arabe: Zaitra, زعيرة. ( Benourad, 2015 ).

Portugais: timo, tomilho, tomulho-vulgar (Bourketa, 2022).

### 4 \_ Répartition géographique

#### 4\_1\_ Dans le monde

Le *Thymus vulgaris*, aussi appelé thym commun, thym cultivé ou farigoule, est une espèce de plante à fleurs de la famille des Lamiacées (comme la menthe). Originnaire du sud de l'Europe, on le retrouve de l'ouest de la Méditerranée jusqu'au sud de l'Italie (Hossienzadeh et al, 2015).

Il est très répandu dans le nord-ouest africain (Maroc, Tunisie, Algérie et Libye), les montagnes d'Ethiopie et d'Arabie du sud-ouest en passant par la péninsule du Sinaï en Egypte. Il se trouve également en région Macaronésienne et en Himalaya. Il peut même atteindre les limites de la région tropicale et du Japon Dans le nord, il pousse en Sibérie, en Europe nordique jusqu'aux bords du Groenland La région de l'ouest méditerranéen est considérée comme étant le centre de l'origine du genre *Thymus*, l'espèce *T. vulgaris* provient particulièrement du sud de l'Europe, de l'Espagne à l'Italie. Le thym est maintenant très cultivé au Portugal, France, Allemagne, Espagne, Italie, Algérie, Maroc, Tunisie, Egypte, Turquie, Chine, Russie, Angleterre et les Etats-Unis d'Amérique (Abdelli, 2017).

#### 4\_2\_ En Algérie

L'Algérie est connue par sa richesse en plantes médicinales au regard de sa superficie et sa diversité bioclimatique. Le thym est une plante répandue en Algérie. Les différentes espèces qui y

existent sont réparties le long du territoire national, du Nord Algérois à l'Atlas saharien, et du Constantinois à l'Oranais. Sa répartition géographique est représentée dans le tableau (Touhami, 2017).

**Tableau 01 : Localisation des principales espèces du Thym en Algérie**

Espèces	Découverte par	Localisation
<i>T. Capitatus</i>	Hoffman et Link	Rare dans la région de Tlemcen
<i>T. Fontanasii</i>	Boiss et Reutre	Commun dans le tell endémique Est Algérie Tunisie
<i>T. Commutatus</i>	Battandie	Endémique Oran
<i>T. Numidicus</i>	Poiret	Assez rare dans : Le sous-secteur de l'atlas tellien la grande et la petite Kabylie De Skikda à la frontière Tunisienne Tell constantinois
<i>T. Guyonii</i>	Noé	Rare dans le sous-secteur des Hauts plateaux algérois-oranais et constantinois
<i>T. Lancéolatus</i>	Desfontaine	Dans le sous-secteur des Haut plateaux algérois, oranais(Tiaret) et constantinois
<i>T. Pallidus</i>	Coss	Très rare dans le sous-secteur de l'Atlas saharien et constantinois
<i>T. Hirtus</i>	Willd	Commun sauf sur le littoral

## 5 – Taxonomie

La situation botanique de l'espèce *Thymus vulgaris* L. est donnée ci-dessous tableau (Herb Eqbal et al, 2017) :

Tableau 02 : Classification de *Thymus vulgaris* L.

Catégorie	Classement
Régne	Plantes
Sous-règne	Trachéobionte
Super division	Spermatophytes
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Astéridés
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	Thymus L.
Espèce	Thymus vulgaris L.

## 6 \_ Composition chimique

*T. vulgaris* L. contient des substances biochimiques des composés tels que les stéroïdes, les terpénoïdes, les flavonoïdes, alcaloïdes, tanins, saponines, etc. Le thym est l'un des principales sources de composés phénoliques monoterpéniques. Ils contiennent du thymol, du carvacrol, du p-cymène,  $\alpha$ -pinène, linalol, bornéol et 1, 8 cinéole. Heidari et coll. créosol identifié 2-méthoxy-4-méthylphénol, thiophénol (benzèthiol), loliolide 3-méthoxy-5-méthylphénol, acide quinique à travers Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS) analyse comme le montre (Neetu et Poonam, 2022).

*Thymus vulgaris* renferme une huile volatile de couleur pâle, jaune ou rouge, avec une odeur riche, douce, herbacée et aromatique et un goût persistant, corsé et épicé. L'huile est composée d'une quantité très variable en phénols (20 – 80%) , thymol (30 – 70%) et carvacrol (3 – 15%) en sont les majeurs constituants. Elle contient également des alcools tels que linalool (4 – 6.5%) et  $\alpha$ -terpinéol (7.8 – 8.9%), des monoterpènes hydrocarbonés tels que p-cymène (15 – 20%) et  $\gamma$ -terpinène (5 – 10%) (Abdelli, 2017).

Acides phénoliques: Le thym contient des acides phénoliques comme l'acide rosmarinique, l'acide caféique et l'acide férulique. Ces composés possèdent des propriétés antioxydantes et des propriétés anti-inflammatoires.

Flavonoïdes: Le thym contient des flavonoïdes comme l'apigénine, la lutéoline, la naringénine et la thymonine. Les flavonoïdes ont des effets antioxydants et peuvent contribuer à l'action de l'herbe bienfaits potentiels pour la santé.

Tanins : Le thym contient des tanins, qui contribuent à ses propriétés astringentes (Yessen et al, 2024).

## 7 \_ Utilisation en médecine

Le thym est considéré comme antiseptique, antimicrobien, médicamenteux, astringent, médicinal, carminatif, désinfectant, médicament et tonique. Le thym est incroyablement utile en cas d'infections intestinales diverses et infestations, comme les ankylostomes, les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Son constituant actif, le thymol, est actif contre les bactéries coccidies. Le thym peut également améliorer le fonctionnement du foie et agir comme un stimulant de l'appétit. Ce sera être utilisé dans le traitement des infections des tubes cartilagineux, bronchiques et urinaires. Le thym est utile dans le traitement de laryngite et d'inflammation. Le principal composant de l'huile volatile du thym, le thymol, est actif contre les bactéries coccidies. Il est utilisé pour les problèmes de peau comme la peau grasse, la sciatique, l'acné, la dermatite, les affections cutanées et les piqûres d'insectes (Hosseinzadeh et al, 2015).

### 7-1- Effets antioxydants

*Thymus vulgaris* L. se situait parmi les fines herbes séchées contenant les plus grandes capacités antioxydantes. Différents composés du thym inhibent la peroxydation lipidique induite in vitro au niveau des mitochondries et des microsomes. Ils inhibent également partiellement la production de l'anion superoxyde. À côté de l'huile, qui a été largement étudiée pour ses propriétés antioxydantes, l'extrait aqueux des feuilles de *Thymus vulgaris* a présenté une activité antioxydante importante, et les caractéristiques antioxydantes observées n'étaient pas entièrement liées à la teneur en phénols de l'huile essentielle dans n'importe quelle méthode analytique, mais vraisemblablement fortement dépendantes de l'acide rosmarinique, composé phénolique principal dans l'extrait aqueux de *Thymus vulgaris* (Yakhlef, 2010).

### 7-2- Effets anti-inflammatoires

L'huile de *Thymus vulgaris* est une combinaison de monoterpènes. La plupart des composés de cette huile sont le terpénoïde naturel le thymol et son composé chimique phénol, le carvacrol, qui possède des propriétés médicinales, antioxydantes, antimicrobiennes,

Effets anti-tissulaires, antispasmodiques et antibactériens. Terpénoïdes, glycosides de flavonoïdes et résine synthétique des acides ont également été trouvés dans *Thymus* spp (**Hosseinzadeh et al, 2015**).

### **7-3- Effets antimicrobiens**

La sur utilisation des antibiotiques à devenir l'un des plus grands défis de la santé humaine. La propagation rapide d'agents pathogènes résistants aux antibiotiques est alarmante. Par conséquent, la recherche et le développement d'un nouveau la génération d'antimicrobiens est devenue impérative. Les agents antimicrobiens sont un groupe de matériaux qui, de manière sélective détruire les agents pathogènes en interférant avec leur croissance ou leur survie. Avec l'émergence de phénomènes de résistance aux antibiotiques actuels, de nouveaux composés alternatifs tels que les composés d'origine végétale sont explorés. En raison des avantages de leurs propriétés biochimiques et biophysiques inhérentes propriétés comprenant la biocompatibilité, la biodégradabilité et faible cytotoxicité, les biomolécules végétales ont un énorme potentiel pour l'application antimicrobienne et ont été largement étudié ces dernières années (**Reut Ismail et al, 2022**).



*Partie  
expérimentale*

### 1 – Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet hépato protecteur du *Thymus vulgaris* L. chez le lapin intoxiqué au paracétamol.

### 2 - Lieu et durée de l'expérimentation

L'ensemble de ce travail a été effectué au sein de l'animalerie de l'Université 20 Août 1955 - Skikda, au Département des Sciences de la Nature et de la Vie (SNV), Faculté des Sciences.

### 3 – Matériel et méthodes

#### 3 – 1 – Matériel

##### 3-1-1- Matériel biologique

✓ Les lapins :

Le modèle animal choisis dans notre étude est le lapin de souche synthétique (*Oryctolagus cuniculus* L.). Le lapin est un modèle essentiel en recherche scientifique car il est phylogénétiquement plus proche de l'homme, sa manipulation est aisée. Dans cette étude, 15 lapins mâles adultes âgés de 4 à 5 mois et pesant entre 1,7 et 2,8 kg ont été utilisés. Les lapins ont été acclimatés aux conditions de laboratoire pendant 15 jours, suivis d'un traitement de 10 jours dans l'animalerie.

**Tableau 03 : Classification du lapin *Oryctolagus cuniculus* (Nikiema, 2017).**

Règne	Animal
Embranchement	Vertébrés
Classe	Mammifères
Superordre	Glires
Ordre	Lagomorphes
Famille	Leporidae
Sous-famille	Leporinae
Genre	<i>Oryctolagus</i>
Espèce	<i>Cuniculus</i>



Figure 10 : Lapins *Oryctolagus cuniculus* (photo personnelle, 2024)

### 3-1-2- Matériel non biologique

- Matériel utilisé pendant la période d'application du traitement : l'eau distillée - doliprane 500 mg - Balance de cuisine- stéthoscope cardiaque - thermomètre – une sonde de gavage- broyeuse (SAYONA).



Figure 11 : Matériel utilisé pendant la période d'application du traitement (photo personnelle, 2024).

- Matériel de prélèvement : Cotton - alcool chirurgical- des aiguilles de prélèvement sanguin - les tubes de prélèvement sanguin EDTA et héparinés - glacière –



**Figure 12 : Matériel de prélèvement sanguin (Photo personnelle, 2024).**

➤ Matériel de dissection et conservation: Une trousse à dissection comportant un scalpel, deux pinces fines, une paire de ciseaux forts, une paire de ciseaux fins, une sonde cannelée- les flacons rouge – formol 10 %.



**Figure 13 : Matériel de dissection et conservation (photo personnelle, 2024).**

### 3-1-3- Matériel végétal

Une quantité de 150 g de thym séché a été achetée chez un herboriste, cette dernière a été broyée avec une broyeuse de marque SAYONA jusqu'à obtenir une poudre. La poudre fine a été ensuite utilisée pour la préparation de l'extrait aqueux de *Thymus vulgaris* L.



**Figure 14 : L'extrait aqueux de *Thymus vulgaris* L. (photo personnelle, 2024).**

### **3-2- Méthodes**

#### **3-2-1- Répartition et traitement des lapins**

L'expérimentation a été accomplie sur 15 lapins réparties en 3 lots homogènes de 5 lapins chacun.

Groupe CRL : Les lapins de ce groupe ne sont pas traités et ont servi de témoin négatif.

Groupe PARA : Les lapins de ce groupe ont reçu par gavage oral une dose de 250 mg/kg de paracétamol avec 5 ml d'eau distillée pendant 10 jours.

Groupe PARA-TH : Les lapins de ce groupe ont reçu par gavage une dose de 250 mg/kg de *Thymus vulgaris* L. avec 5 ml d'eau distillée pendant 10 jours, une heure avant l'administration du paracétamol.



**Figure 15 : Administration du thym par voie orale (photo personnelle, 2024).**

### **3-2-2-Poids corporels et état clinique des lapins**

Les lapins ont été pesés avant le début de l'expérience et au 10<sup>ème</sup> jour après traitement. Chaque lapin a fait l'objet d'un examen clinique (température rectale, mouvements respiratoires et battements cardiaques) aux jours (0, 3, 6 et 10).

### **3-2-3- Etude hémato-biochimique**

Dix jours après le début du traitement, un prélèvement sanguin a été effectué sur les lapins. Les lapins ont été mis à jeun pendant 12 heures avant le prélèvement sanguin ensuite le sang a été prélevé dans la veine marginale de l'oreille du lapin, les tubes ont été répartis comme suit :

**Tube hépariné :** Ce tube est destiné aux analyses biochimiques suivantes : Transaminases Glutamo-Oxaloacétique (TGO) et glutamo-pyruvique (TGP), Phosphatase alcaline (PAL), Gamma-Glutamyl Transférase (GGT) Créatinine, Glycémie, Bilirubine totale (BRB) et directe, Urée.

**Tube EDTA :** Ce tube est destiné aux analyses hématologiques suivantes : Formule sanguine complète (FNS) : Hémoglobine (HGB), Globules blancs (GB), Globules rouges (GR), Volume Globulaire Moyen (VGM), Plaquettes (PLT), Hématocrite (HCT).

Les tubes sont correctement étiquetés et identifiés comme "témoin" ou "traité" et Les échantillons sanguins sont transportés dans une boîte à isolement thermique (glacière) au laboratoire CRMT SONATRACH – SKIKDA pour réaliser les paramètres biochimiques et hématologiques.

### **3-2-4- Etude histologique**

Après 10 jours de traitement, un lapin de chaque cage (CRL, PARA et PARA-TH) a été sacrifié. Les lapins ont été mis à jeun pendant plus de 12 heures avant de les sacrifier tout en respectant les règles d'éthique expérimentale. Chaque lapin a été placé sur le dos, pattes écartées. Une incision cutanée a été réalisée à l'aide de ciseaux à dissection, allant du dessous du menton aux organes génitaux en ligne droite. Les pattes postérieures ont été luxées pour mettre les fémurs en contact. Les muscles abdominaux ont été incisés le long de la ligne blanche. Les côtes ont été coupées de chaque côté à l'aide de ciseaux solides et le diaphragme a été désinséré. La cavité thoracique a été ouverte, révélant les organes internes (les reins gauches et les foies).



**Figure 16 : L'ouverture de la cavité thoracique (Photo originale, 2024).**

Les reins et les foies ont été prélevés et conservés dans du formol à 10%. L'objectif était de préserver les structures tissulaires pour des analyses histologiques. Les coupes histologiques ont été réalisées au service d'anatomo-pathologie de l'hôpital de Skikda.



**Figure 17 : Conservation des organes (Photo originale, 2024).**

Les foies et les reins ont été soumis aux techniques histologiques suivantes :

- ✓ **La fixation :** Le foie et le rein prélevés sont coupés en petits fragments et déposés dans des blocs sur lesquelles sont inscrits le nom du traitement utilisé et l'état de l'animal et l'organe, et immergés dans le liquide fixateur qui est le formol 10%. Cette fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des tissus.
- ✓ **La déshydratation :** Après la fixation, les tissus sont déshydratés dans des bains d'alcool de concentrations croissantes à une température ambiante (70°, 80°, 90°, 95°, 99° et 100°). Chaque bain dure 45min à une heure.

✓ **Eclaircissement** : Cette opération s'effectue après la déshydratation, les pièces sont placées dans 3 bains successifs de toluène qui est miscible à la paraffine à une température ambiante. Chaque bain dure 45min à une heure.

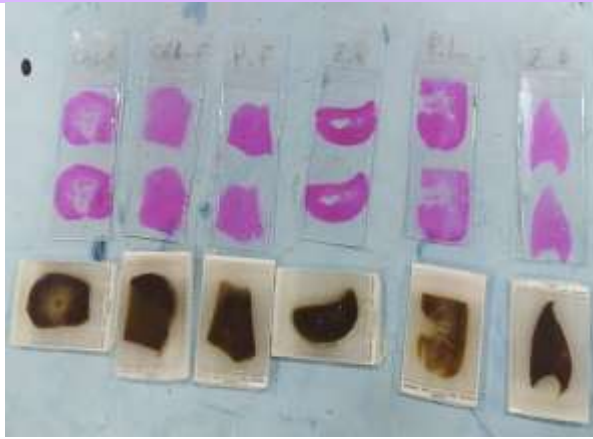
✓ **L'inclusion** : Elle a été effectuée avec de la paraffine, qui est un mélange d'hydrocarbure solide à poids moléculaire élevé et de faible affinité. Ces substances sont caractérisées par leur indifférence aux agents chimiques. Les échantillons sont placés dans deux bain successifs de paraffine pendant une heure pour le premier et une nuit pour le 2<sup>ème</sup> à une température de 56°C puis coulés dans des moules métalliques, ensuite des moules plastiques seront fixées dessus et le volume sera complété avec de la paraffine puis mis au congélateur pendant 15min.

L'inclusion a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières.

✓ **Traitement des lames** : Après inclusion à la paraffine, les blocs contenant les fragments des foies et des reins sont coupés à l'aide du microtome selon des lames d'une épaisseur de 2 à 5µm.

✓ **Etalement des lames** : Une fois les coupes terminées, elles sont mises sur une lame de verre recouverte de colle (1g d'albumine + deux gouttes de glycérine dans 1000ml d'eau distillée) puis placées sur une plaque chauffante réglée à une température convenable, inférieure à celle du point de fusion de la paraffine.

✓ **La coloration** : Les colorations réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour pouvoir reconnaître les différents éléments du tissu. Pour cela on a utilisé la technique à l'hématoxyline éosine. Les coupes sont successivement déparaffinées par passage dans un bain de xylène de 15min, réhydratées par passage dans un bain d'alcool de 15 min ensuite dans un bain d'eau de robinet jusqu'à la disparition de la teinte jaune puis immergées dans le colorant hemalun 5min après lavées par l'eau de robinet ensuite dans un bain d'éosine 1% pendant 4 à 5min puis lavées par l'eau ensuite passage dans 2 bains d'alcool, un bain de xylène + acétone et 3 bains de xylène. Enfin le montage de lame et lamelle dans l'Eukitt.



**Figure 18 : Les lames d'étude histologique (Photo originale, 2024).**

### 3-2-5- Etude statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins l'écart type moyen ( $M \pm SD$ ). L'analyse statistique des données a été effectuée par le test *ANOVA* en utilisant un logiciel Origin® version 6.

Les différences sont considérées comme :

-Significatives lorsque: \*  $P \leq 0,05$ .

-Hautement significatives lorsque : \*\*  $P \leq 0,01$ .

-Très hautement significatives lorsque : \*\*\*  $P \leq 0,001$ .



*Résultats et  
Discussions*

#### 4- Résultats et discussions

##### 4-1- Résultats

##### 4-1- 1- Poids corporels et état clinique des lapins

Les résultats consignés dans le tableau 4 ont montré que les différences entre les moyennes obtenues des différents groupes d'animaux n'étaient pas significatives ( $P > 0,05$ ). Le poids moyen pour le groupe PARA a évolué de 2531 g jusqu'à 2181,8 g et de 2477,2 jusqu'à 2402,8 pour les lapins du groupe PARA-TH, alors que la moyenne enregistrée pour le groupe témoin CRL a variée de 2531 g jusqu'à 2503,4 au terme de la période d'expérimentale.

Les battements cardiaques et les mouvements respiratoires ainsi que la température rectale des lapins n'ont pas subi de modifications significatives ceci pour les différents groupes de lapins ( $P > 0,05$ ).

**Tableau 04 : Variation des poids chez les différents groupes d'animaux.**

Poids corporels			
Groupes d'animaux	J0	J10	Valeurs de $P$
CRL	2531±226.78	2503,4±236.91	>0,05
PARA	2256±158.31	2181,8±438.99	
PARA-TH	2477,2±253.93	2402,6±235.22	

**Tableau 05 : Variation de battements cardiaques, mouvements respiratoires et température rectale chez les groupes d'animaux.**

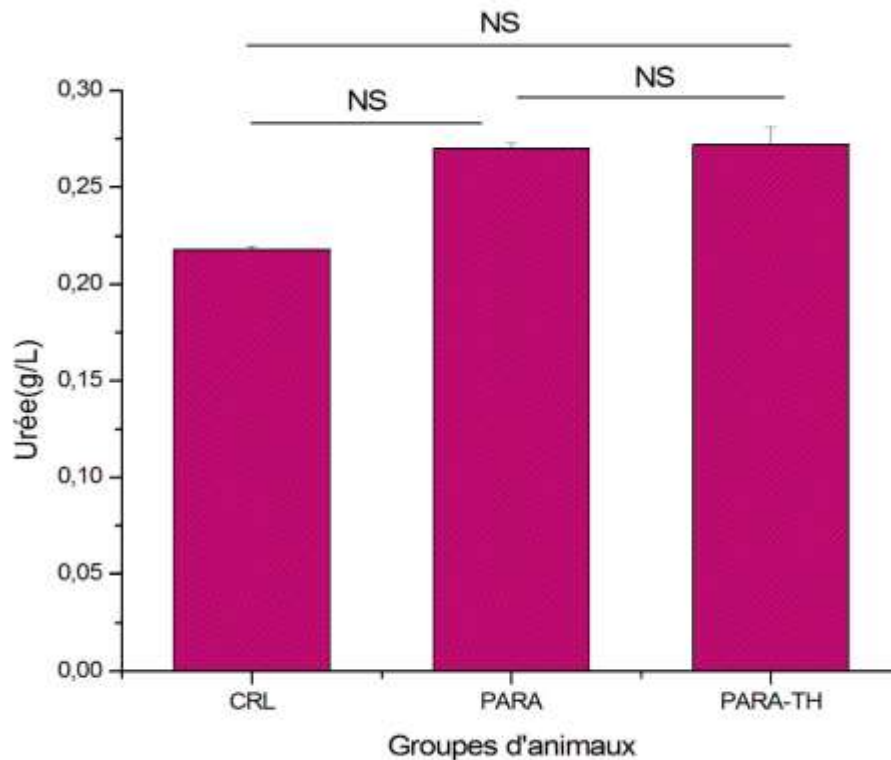
Variation de battements cardiaques des lapins					
Groupes d'animaux	J0	J3	J6	J10	Valeurs de P
CRL	173,2± 9.33	174,4±10.03	170,4±9.20	168,8±11.09	0,435
PARA	161,2±3.34	155,2±6.57	163,2±15.9	163,2±8.67	
PARA-TH	160±10.95	152,8±21.42	172,8±8.67	174,4±7.26	
Variation des mouvements respiratoires des lapins					
Groupes d'animaux	J0	J3	J6	J10	Valeurs de P
CRL	75, 2±5.21	71,2±5.21	80,8±6.57	88±7.48	0,320
PARA	89,6±2.19	86,4±8.29	79,2±11.45	89,6±2.19	
PARA-TH	69,6±9.12	69,6±8.29	80±11.66	85,6±9.20	
Variation de température rectale des lapins					
Groupes d'animaux	J0	J3	J6	J10	P
CRL	38,32±0.481	38,22±0.657	38,62±0.785	37,74±1.88	0,908
PARA	38,32±0.356	38,64±0.320	38,16±0.656	37,74±0.726	
PARA-TH	37,46±0.835	37,48±1.018	38,82±0.376	37,66±1.064	

#### 4-1-2 Effet du traitement sur les paramètres biochimiques

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques montrent que le traitement par le paracétamol et le thym affecte certains paramètres biochimiques dont la glycémie, les transaminases, et la bilirubine (totale et directe).

##### 4-1-2-1-Urée

Les résultats illustrés dans la figure (19) montrent une augmentation non significative de l'urée ( $P > 0,05$ ) chez les groupes PARA et PARA-TH PAR rapport au groupe CRL témoin.



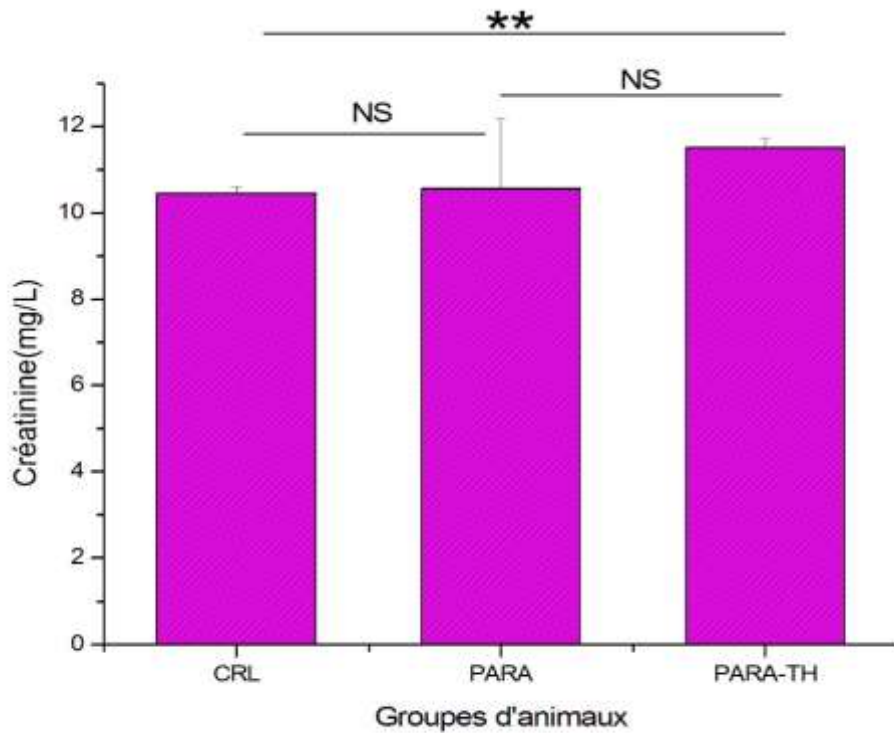
**Figure 19 : Variation de l'urée (g/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol.

PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA,  $n = 5$  lapins de chaque groupe.

##### 4-1-2-2- Créatinine

Les résultats illustrés dans la figure (20) montrent une augmentation hautement significative ( $P < 0,01$ ) dans le groupe PARA-TH par rapport au groupe CRL.

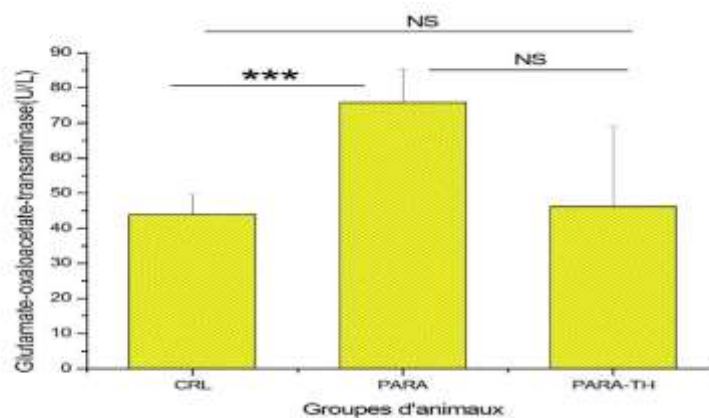


**Figure 20 : Variation de la créatinine (mg/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### 4-1-2-3- Glutamate-oxaloacetate-transaminase

Les résultats illustrés dans la figure (21) montrent une augmentation très hautement significative ( $P < 0,001$ ) dans le groupe PARA par rapport au groupe CRL et une diminution non significative dans le groupe PARA-TH par rapport aux autres groupes.

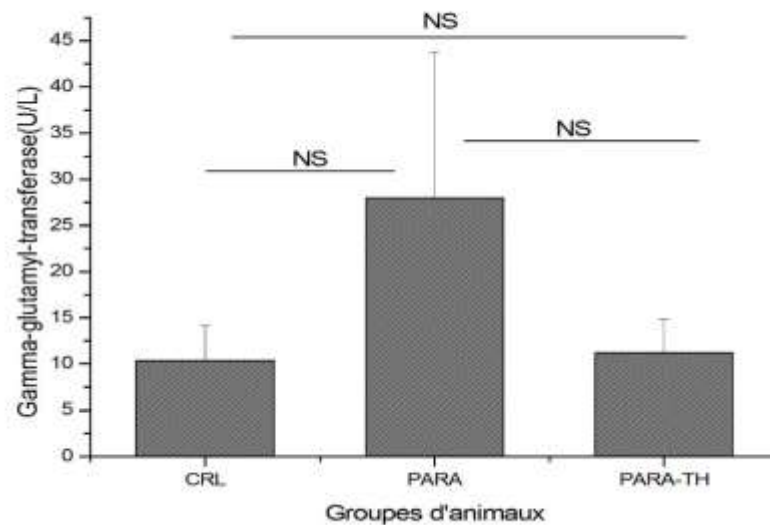


**Figure 21 : Variation de la glutamate-oxaloacetate-transaminase (U/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym, Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-2-4- Gamma-glutamyl-transferase**

Les résultats illustrés dans la figure (22) montrent une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) dans le groupe PARA par rapport au groupe CRL et une diminution non significative dans le groupe PARA-TH par rapport au groupe PARA.

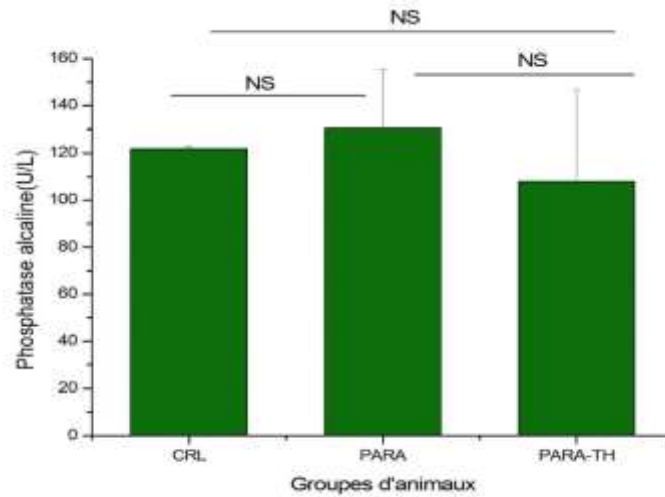


**Figure 22 : Variation du gamma – glutamyl- transférase (U/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-2-5- Phosphatase alcaline**

Les résultats illustrés dans la figure (23) montrent une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) entre CRL et PARA groupe intoxiqué et une diminution non significative chez les lapins du groupe PARA-TH par rapport aux autres groupes.

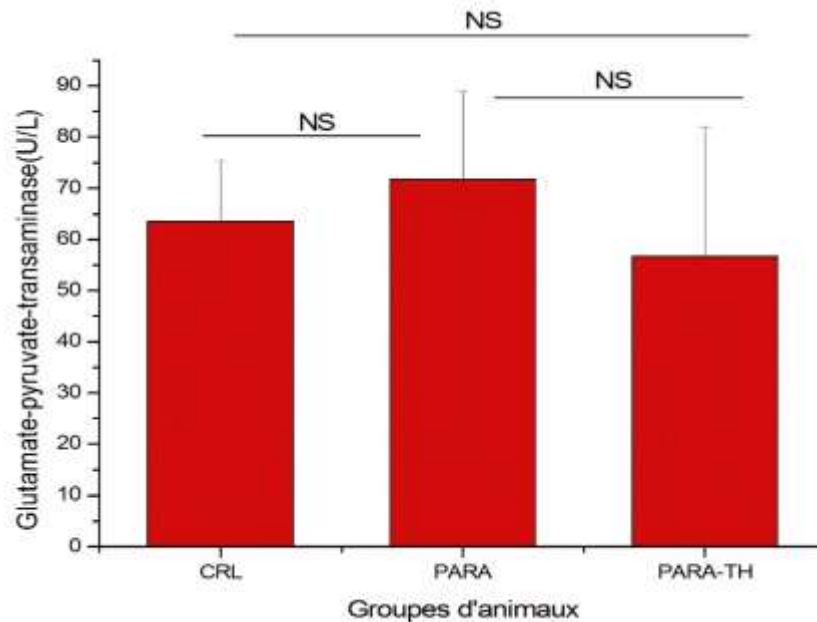


**Figure 23 : Variation de la phosphatase alcaline (U/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol, PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### 4-1-2-6- Glutamate-pyruvate-transaminase

Les résultats illustrés dans la figure (24) montrent une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) chez le groupe PARA et une diminution mais non significative chez le groupe PARA-TH.

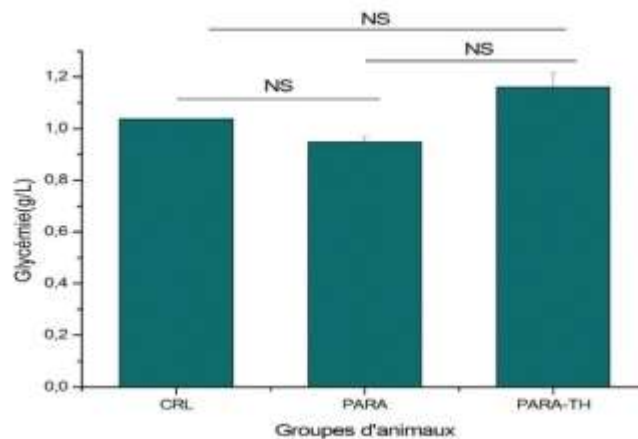


**Figure 24 : Variation du glutamate pyruvate transaminase (U/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol, PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-2-7- Glycémie**

Les résultats illustrés dans la figure (25) n'ont montré aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) entre les trois groupes d'animaux.

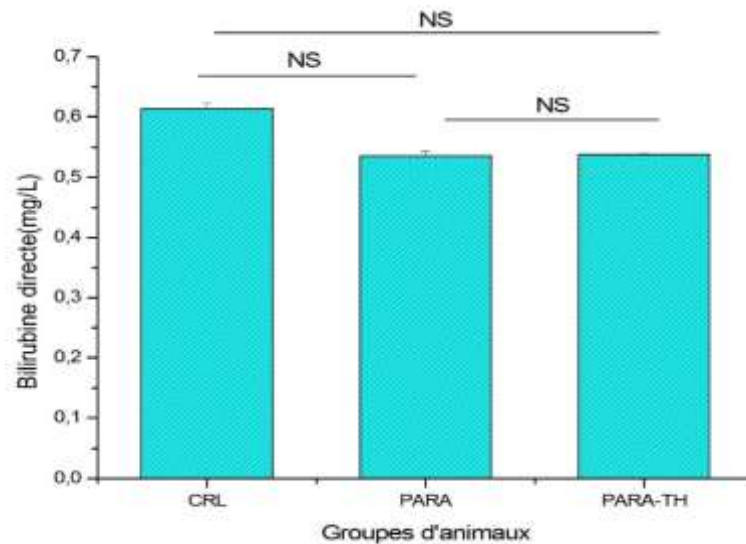


**Figure25 : Variation de la glycémie (g/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-2-8- Bilirubine directe**

Les résultats illustré dans la figure (26) montrent une diminution de la concentration de la bilirubine directe mais non significative ( $P > 0,05$ ) chez les deux groupes PARA et PARA-TH par rapport au groupe CRL.

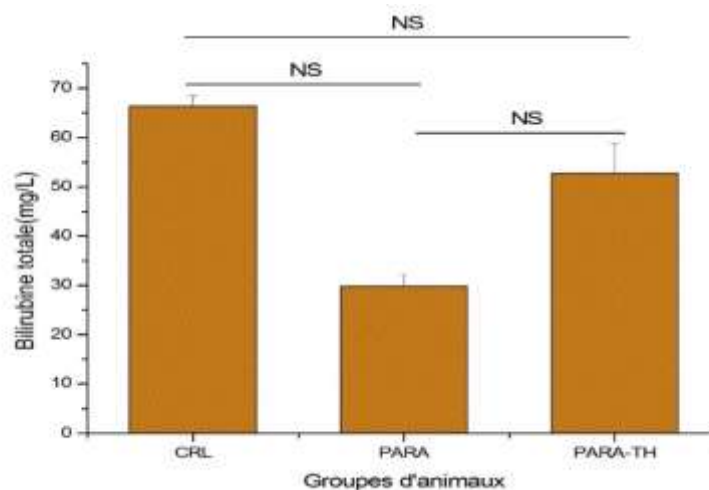


**Figure 26 : Variation de la bilirubine directe (mg/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym, Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### 4-1-2-9- Bilirubine totale

Les résultats illustrés dans la figure (27) montrent une diminution non significative de la concentration de la bilirubine directe ( $P > 0,05$ ) entre les groupes d'animaux PARA-TH et PARA par rapport au groupe CRL.



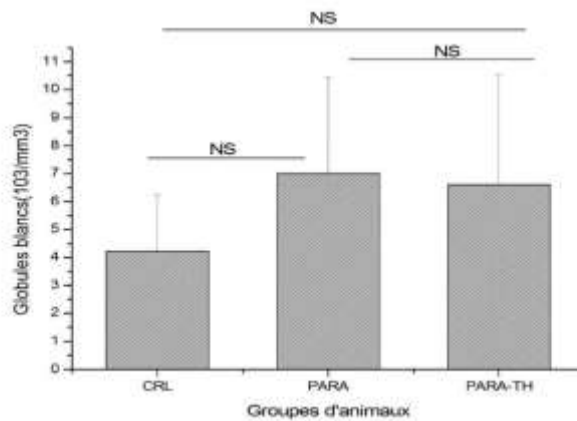
**Figure 27 : Variation de la bilirubine totale (mg/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-3 Effet du traitement sur les paramètres hématologiques**

##### **4-1-3-1-Globules blancs**

Les résultats illustrés dans la figure (28) montrent une augmentation non significative ( $P>0,05$ ) de la concentration des globules blancs chez le groupe PARA intoxiqué par le paracétamol et PARA-TH traité par le thym par rapport au groupe CRL témoin.

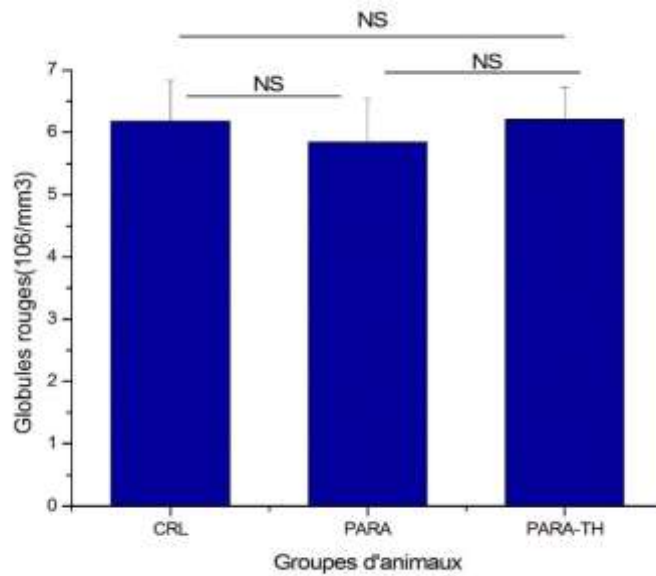


**Figure 28 : Variation de globules blancs ( $10^3/\text{mm}^3$ ) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

##### **4-1-3-2-Globules rouges**

L'analyse statistique des nombres de globules rouges n'a montré aucune différence significative entre les trois groupes de lapins (fig 29).

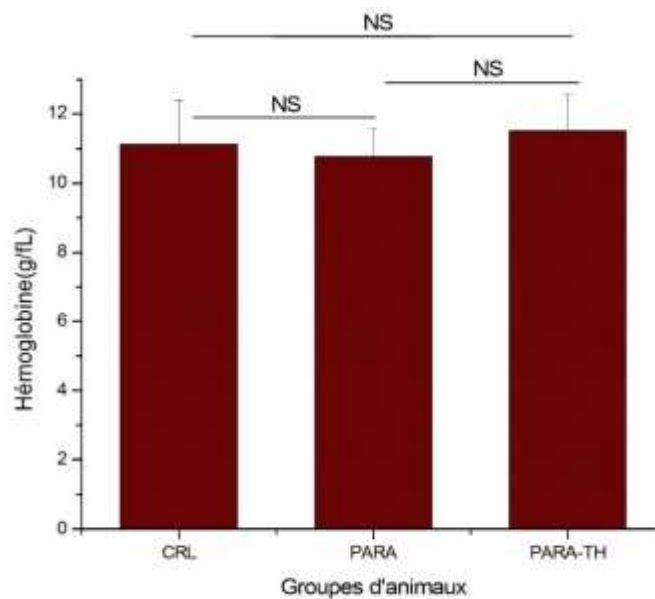


**Figure 29 : variation de globules rouges (10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### 4-1-3-3-Hémoglobine

Les résultats de l'hémoglobine représentés par la figure (30) montrent une diminution non significative ( $P > 0,05$ ) chez les lapins du groupe PARA par rapport au groupe CRL et PARA-TH.

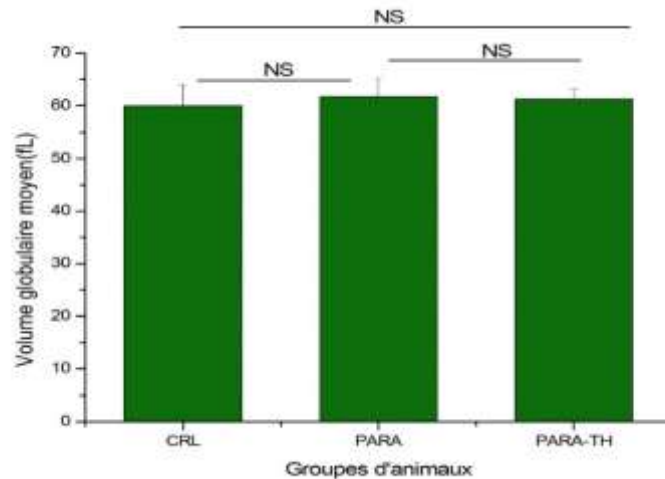


**Figure 30 : Variation d'hémoglobine (g/dL) chez les différents groupes.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-3-4-Volume globulaire moyen**

La figure (31) montre des valeurs de la concentration de volume globulaire moyen dans les normes physiologiques de l'espèce lapine, aucune différence significative n'a été notée entre les différents groupes d'animaux.

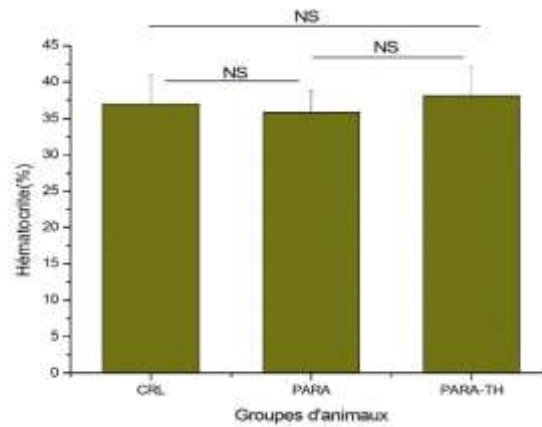


**Figure 31 : Variation de volume globulaire moyen ( ) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### **4-1-3-5- Hématocrite**

Les résultats illustrés dans la figure (32) montrent une diminution non significative ( $P > 0,05$ ) dans le groupe PARA par rapport au groupe CRL et PARA-TH.

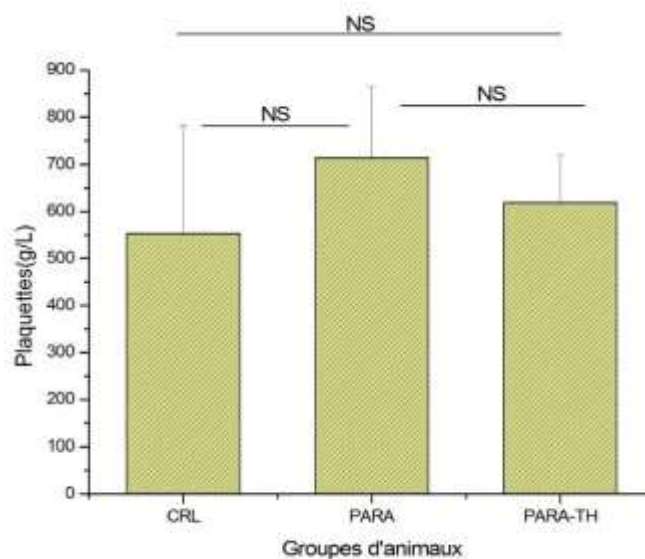


**Figure 32 : Variation de l'hématocrite (%) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### 4-1-3-6- Les plaquettes sanguines

Les résultats représentés dans la figure (33) montrent une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) chez les lapins du groupe PARA par rapport au groupes CRL et PARA-TH.



**Figure 33 : Variation des plaquettes sanguines (g/L) chez les différents groupes d'animaux.**

CRL : groupe témoin non traité , PARA : groupe intoxiqué par gavage au paracétamol , PARA-TH : groupe traité par gavage par le thym , Nos résultats sont présentés sous formes de moyennes avec les écarts types et analysés par le test ANOVA, n = 5 lapins de chaque groupe.

#### 4-1-4 Effet du traitement sur l'histologie du foie et du rein

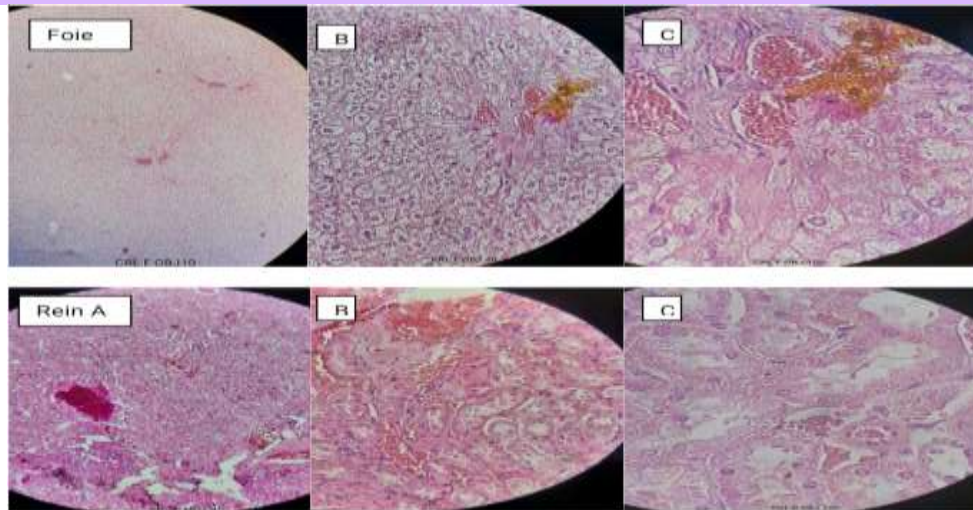
Les micrographies (fig 34–36) montrent des différences marquées dans l'architecture hépatique des trois lapins soumis à des traitements variés.

La première micrographie (fig 34), celle du foie du lapin n'ayant reçu aucun traitement, révèle une architecture hépatique normale. Les hépatocytes sont organisés en travées régulières, entourées de sinusoides bien délimités. Les noyaux des cellules hépatiques apparaissent uniformes et aucune lésion n'est visible.

La seconde micrographie (fig 35), provenant du foie du lapin intoxiqué par paracétamol quotidiennement pendant 10 jours, montre des lésions hépatiques légères. On observe une désorganisation partielle des travées d'hépatocytes, avec des signes de nécrose cellulaire. Les sinusoides sont dilatés et certaines cellules présentent des vacuoles cytoplasmiques, indiquant un stress oxydatif et des dommages cellulaires.

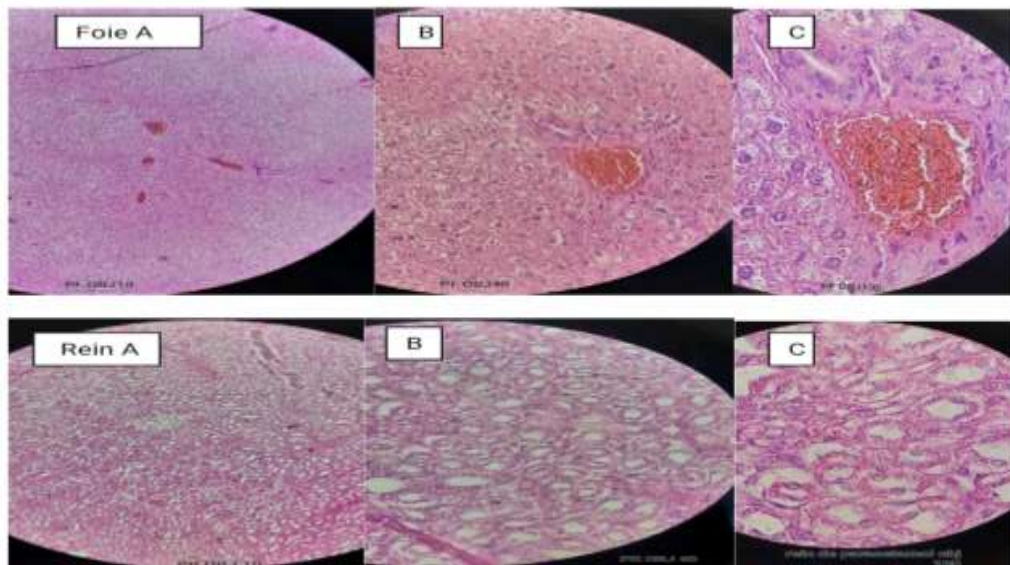
Enfin, la troisième micrographie (fig 36), du foie du lapin intoxiqué par paracétamol mais traité avec *Thymus vulgaris* L., montre une réduction notable des lésions par rapport au deuxième lapin. Bien que des signes de stress hépatique soient présents, tels que quelques hépatocytes vacuolisés, l'architecture générale est mieux préservée. Les travées d'hépatocytes sont plus régulières et les sinusoides moins dilatés, suggérant un effet protecteur du *Thymus vulgaris* contre la toxicité induite par le paracétamol.

Concernant l'étude histologique du rein, les trois micrographies (fig 34 – 35 – 36) montrent des sections de reins de lapins, chacune révélant des aspects distincts malgré des traitements différents. Le premier lapin, non traité (fig 34), présente une architecture rénale normale avec des glomérules distincts entourés de tubules rénaux bien définis et d'un tissu interstitiel clair. Dans le deuxième cas (fig 35), bien que ce lapin ait été intoxiqué par du paracétamol quotidiennement pendant 10 jours, aucune anomalie structurale n'est observée dans le rein. Les micrographies montrent des glomérules et des tubules rénaux intacts, suggérant une résilience à court terme malgré l'exposition au paracétamol. Enfin, le troisième lapin, intoxiqué également par du paracétamol mais traité avec *Thymus vulgaris* (fig 36), présente une structure rénale similaire à celle du lapin non traité, avec des glomérules et des tubules rénaux conservant leur intégrité. Les images révèlent un tissu interstitiel préservé et une absence d'infiltration inflammatoire notable.



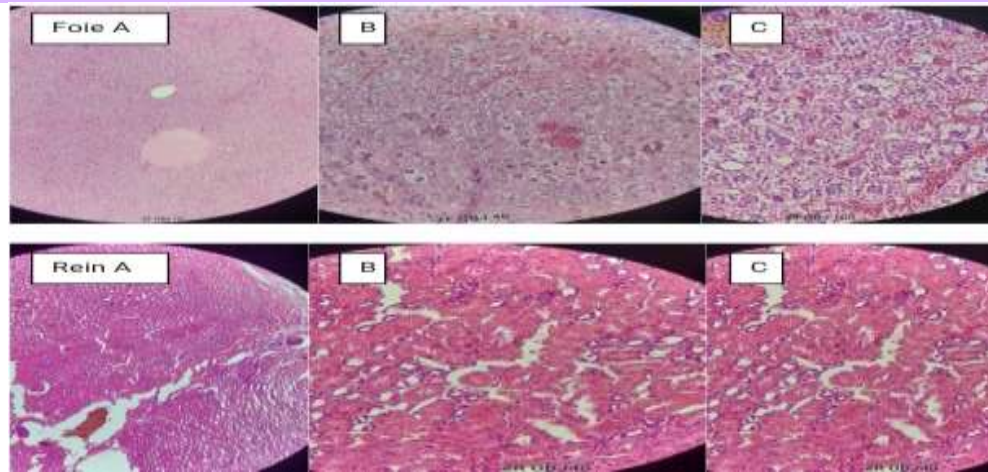
**Figure 34 : Micrographies du foie et du rein d'un lapin du groupe témoin non traité (CRL)**

**A : x10, B : x40, C : x100 (Photo originale, 2024).**



**Figure 35: Micrographies du foie et du rein d'un lapin du groupe intoxiqué au Paracétamol (PARA).**

**A : x10, B : x40, C : x100 (Photo originale, 2024).**



**Figure 36 : Micrographies du foie et du rein d'un lapin du groupe intoxiqué au Paracétamol et traité par l'extrait aqueux du thym à dose 200 mg/kg (PARA-TH).**

**A : x10, B : x40, C : x100**

**(Photo originale, 2024).**

#### **4-2- Discussion**

Notre étude vise à démontrer l'effet protecteur potentiel de *Thymus vulgaris* L. sur l'hépatotoxicité induite par l'administration par gavage oral de paracétamol pendant 10 jours chez les lapins *Oryctolagus cuniculus*.

Le modèle animal choisi pour notre étude est le lapin de souche synthétique (*Oryctolagus cuniculus*), largement utilisé en recherche scientifique en raison de sa proximité phylogénétique avec l'homme et de sa facilité de manipulation. Le lapin européen, *Oryctolagus cuniculus*, fait partie de l'ordre des lagomorphes, littéralement ceux qui ressemblent au lièvre. Il appartient à la famille des Léporidés (Leporidae) et à la sous-famille des Leporinae (**Laetitia, 2021**). Le lapin est souvent utilisé pour les tests de toxicité et de sécurité en recherche et en industrie pharmaceutique. Il est hypersensible aux agents tératogènes, et sa réponse à ces agents est très similaire à celle de l'homme, contrairement à la souris. De nombreux tests dermatologiques sont réalisés sur le lapin, notamment l'évaluation de l'irritation ou de la corrosion cutanée d'un produit, les tests de phototoxicité pour évaluer les interactions entre un produit à tester et les ultraviolets (UV), ainsi que les tests de comedogénicité pour contrôler l'hyperproduction de sébum au niveau de l'oreille externe. Le lapin a également été largement utilisé pour étudier la physiopathologie et l'immunologie de nombreuses maladies infectieuses d'origine virale (**Boukabene, 2020**).

Les lapins ont été intoxiqués par gavage oral au paracétamol à une dose de 250 mg/kg, avec un groupe gavé par l'extrait aqueux de *Thymus vulgaris* à la même dose (**Gamal et al., 2019**). Les résultats concernant les variations des états cliniques, du poids corporel, de l'appareil

cardiovasculaire et de la température des lapins n'ont pas montré une perturbation significative pendant la durée du traitement.

Le foie, en raison de sa structure complexe et de ses multiples fonctions métaboliques, joue un rôle essentiel dans la détoxification de nombreux xénobiotiques (alcool, médicaments, etc.), la formation de la bile, ainsi que le métabolisme des protéines, des glucides et des lipides (**Caroline, 2010**).

Le paracétamol est l'un des médicaments les plus consommés au monde, utilisé comme analgésique et antipyrétique, généralement bien toléré avec peu d'effets secondaires. À dose thérapeutique, 90% du paracétamol absorbé est métabolisé et éliminé sous forme de métabolites inactifs (paracétamol-o-glucuronide et paracétamol-o-sulfate), tandis que 10% est métabolisé en N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI), un métabolite réactif. Le NAPQI peut entraîner des altérations de la fonction hépatique en cas de surdosage ou de métabolisation incorrecte, en induisant une déviation des voies métaboliques habituelles vers la voie oxydative du cytochrome P450, conduisant à la formation et à l'accumulation de ce métabolite hautement réactif (**Izabela, 2022**).

Dans nos conditions expérimentales, après 10 jours de suivi et de traitement par paracétamol à 250 mg/kg par voie orale, nous avons observé quelques perturbations dans les paramètres biochimiques, avec une augmentation significative des concentrations des transaminases TGO, GGT et PAL chez les lapins intoxiqués par le paracétamol par rapport aux groupes CRL (contrôle) et PARA-TH. Notamment, l'augmentation du taux sérique de TGO indique des lésions hépatiques, ces enzymes étant libérées dans la circulation lors de dommages cellulaires (**Nicole et al., 2009; Chaouch, 2011**).

Dans notre étude, le paracétamol a induit une augmentation des paramètres biochimiques TGO, GGT et PAL, alors que les autres paramètres ont montré une augmentation non significative. Concernant les paramètres hématologiques, les résultats n'ont montré aucune modification significative dans tous les groupes d'animaux.

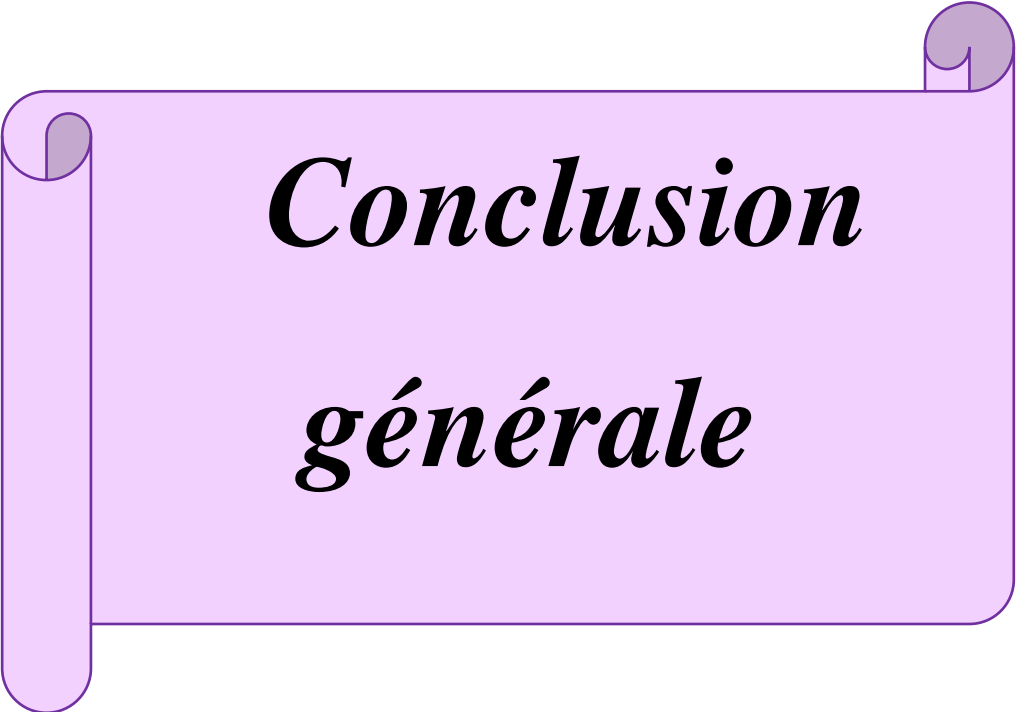
Nous avons observé que le traitement par *Thymus vulgaris* L. a provoqué une diminution significative des transaminases TGO (glutamate oxaloacetate transaminase) (U/L) ( $P < 0,001$ ) chez les lapins traités par le thym comparativement aux lapins intoxiqués par le paracétamol sans traitement. De même, la gamma glutamyl transférase (GGT) a montré une diminution significative ( $P < 0,05$ ) chez les lapins traités par *Thymus vulgaris* L. par rapport aux lapins intoxiqués par le paracétamol, ce qui pourrait être expliqué par les propriétés chimiques du *Thymus vulgaris* L.,

réduisant ainsi les altérations des enzymes hépatiques, notamment la GGT présente dans les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires, et utilisée comme marqueur de cholestase hépatique (Nicole et al., 2009). Les transaminases sont des enzymes synthétisées par les hépatocytes, leur activité sérique augmentant en cas d'inflammation et de nécrose hépatique (Chaouch, 2011).

Le thym contient des composés tels que le thymol et le carvacrol, reconnus pour leurs propriétés antimicrobiennes. Ces composés peuvent inhiber la croissance de bactéries, de champignons et de virus, faisant du thym un potentiel remède naturel contre certaines maladies infectieuses. De plus, on pense que le thym agit comme un analgésique. Ses composés aromatiques, lorsqu'ils sont inhalés, peuvent avoir un effet calmant sur le système nerveux et aider à réduire le stress et l'anxiété (Majedi et al., 2024).

Il est à noter que le traitement par *Thymus vulgaris* L. n'a pas provoqué de perturbation significative dans les paramètres rénaux (urée et créatinine) et les paramètres hématologiques ( $P > 0,05$ ), suggérant que l'impact du paracétamol se manifeste principalement sur le foie et les enzymes hépatiques, plutôt que sur les reins. De plus, aucun effet significatif n'a été observé dans les paramètres hématologiques des différents groupes d'animaux ( $P > 0,05$ ).

Les résultats de l'examen histologique du foie et du rein ont montré des lésions hépatiques légères avec des signes de nécrose cellulaire dans le groupe intoxiqué par le paracétamol (PARA), comparativement au groupe traité avec *Thymus vulgaris* L. (PARA-TH). Le traitement par *Thymus vulgaris* L. semble donc réduire notablement les lésions hépatiques induites par le paracétamol.



***Conclusion***  
***générale***

## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'utilisation du thym (*Thymus vulgaris* L.) comme plante médicinale pour le foie remonte à des siècles et est ancrée dans la médecine traditionnelle à travers le monde. Cette herbe aromatique est réputée pour ses propriétés bénéfiques pour la santé du foie, grâce à ses composés bioactifs aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et hépatoprotectrices.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence l'effet toxique du paracétamol (APAP) ainsi que l'effet protecteur potentiel de l'extrait aqueux de *Thymus vulgaris*. Le paracétamol est l'antalgique de choix, bien qu'il présente des limites et nécessite le respect des doses recommandées, adaptées à chaque patient.

À dose thérapeutique, 90% du paracétamol absorbé est métabolisé et éliminé sous forme de métabolites inactifs (paracétamol-O-glucuronide et paracétamol-O-sulfate), tandis que 10% se transforme en métabolites réactifs N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI). La NAPQI est détoxifiée par conjugaison avec le glutathion hépatique, selon les réserves disponibles. À dose supra-thérapeutique, le paracétamol entraîne une accumulation de la NAPQI dans les hépatocytes, provoquant leur cytolyse.

Nos résultats montrent que le paracétamol induit une élévation du taux plasmatique des transaminases ASAT ainsi que du gamma GT. En revanche, le gavage par l'extrait aqueux de *Thymus vulgaris* corrige les taux plasmatiques des transaminases ASAT et GGT, tout en favorisant la réorganisation du parenchyme hépatique.

Les données biochimiques confirment l'hépatotoxicité du paracétamol chez le lapin en fonction de la dose administrée. Cette étude met en lumière les effets du paracétamol, évalués par la perturbation du métabolisme biochimique, et démontre l'effet protecteur et régénératif du *Thymus vulgaris*.

En conclusion, le thym est une plante médicinale précieuse, offrant un potentiel considérable pour soutenir la santé du foie grâce à ses propriétés hépatoprotectrices et anti-inflammatoires. Son utilisation judicieuse, en complément d'une alimentation équilibrée et d'un mode de vie sain, peut contribuer à maintenir la santé et le bien-être du foie.

En perspective, il serait intéressant de :

## Conclusion générale

---

- ✓ Tester d'autres doses de paracétamol et réaliser des études de toxicité chronique pour évaluer les effets à long terme.
- ✓ Augmenter le nombre d'animaux et la durée d'expérimentation.
- ✓ Explorer d'autres espèces animales (rats, singes) pour évaluer l'effet du paracétamol avec la même dose.
- ✓ Tester d'autres formes de préparation de *Thymus vulgaris* afin d'optimiser les puissants effets de cette plante médicinale.



*Liste des  
Références*

Liste des Références

**A**

Ahodantin, J. Protéine HB $\alpha$  du virus de l'hépatite B : impacts sur la polyploidisation Hépatique au cours du développement et de la maladie du foie. Thèse virologie. France : Université pierre et marie curie. 2017, 342p.

Al-Fatimi1 M, Wurster M, Gudrun Schröder and Ulrike Lindequist In vitro Antimicrobial, Cytotoxic and Radical Scavenging Activities and Chemical Constituents of the Endemic Thymus laevigatus (Vahl) ORIGINAL ARTICLE. 4 (1) : (2010) 49-63

Anthony Ch , Alexis Kouhaili, Sébastien Montella. Comment agissent l'aspirine et le paracétamol sur notre corps humain. Rapport. Ribeaupierre : Lycée Ribeaupierre.1955,5p.

Asha D and Lizzy Mathew *Chemical profiling of Thymus vulgaris L. using HPTLC Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2017, 6(4): 1017-1023

**B**

Bannawarth B, Péhourcq F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocénitiques et pharmacodynamiques. Drugs. 2003, 63(2) :25-13.

Benmoussa K , Valorisation des huiles essentielles de Lamiaceae Algériennes (Genres : Origanum et Thymus) these de doctorat en sciences Agronomiques Université Hassiba Benbouali de Chlef 2019 p 182

BENOURAD F Etude des pouvoirs antimicrobiens et pharmacologiques des extraits de Thymus vulgaris L. et l'induction de la défense chez la tomate vis-à-vis de Fusarium oxysporum, Botrytis cinerea, et Phytophthora parasitica. these de doctorat En Sciences agronomiques Universite Abd Elhamid Ibn Badis Année universitaire 2015 pages 170

Bouchet A , Cuilleret Jacque. Anatomie topographiiue descriptive et fonctionelle. Livre. France : Simep,1985,2423p.

Boukhatmi, L. Anatomie du foie. Rapport médecine. Oran : Université de médecine d'oran,2024,6p.

Boukreta S Etude de la toxicité de Voliam Targo® (Abamectine + Chlorantraniliprole) chez le lapin d'une souche locale en Algérie thèse doctorat en sciences biologiques Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou Soutenue publiquement le 29/01/2022 . pages 228

**C**

Caroline R Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de détoxification in vivo et in vitro docteur de l'université paris xi pharmacie 2010 p 71 thèse

Castaing D, A veilhan. Anatomie du foie et des voies biliaires. Centre hépato-biliaire CHB. 2006, 40-760p.

Chojnacki, J. Connaissance et utilisation actuelle du paracétamol en médecine vétérinaire. Thèse médecine vétérinaire et santé animale. Créteil : école nationale vétérinaire alfort,2023,90p.

Ciaccio O, Castaing Denis. Le foie et les voies biliaires : Anatomie. CHB : centre hépato-biliaire Paul brousse. [En ligne].2015. [Consulté le 24 mars 2015]. Disponible sur :<https://www.centre-hepato-biliaire.org>

Ciaccio, O. Quoi de neuf en chirurgie biliaire. Centre hépato-biliaire. [En ligne].2016. [Consulté le 11 juin 2016]. Disponible sur : <https://fr.slideshare.net>

Claire, M , Jean-charles Duclos-Vallée. Les fonctions du foie. CHB : Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. [En ligne]. 2014. [consulté le 6 octobre 2014]. Disponible sur :<https://www.centre-hepato-biliaire.org>

Collin, Claire. Le surdoage en paracétamol consécutif à une algie dentaire enquête épidémiologique et revue de littérature. Thèse chirurgie dentaire. France : Université de lorraine, 2012,230p. Meurthet et moselle

**D**

Danielle T . Structure et fonction du foie. MSD : manuel MSD version pour professionnels de la santé. [En ligne]. 2023. [consulté septembre 2023]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com>

David B . Bilirubine : Dosage sanguin, taux bas ou élevé, interprétation des résultats. Doctissimo. [En ligne].2023. [Consulté septembre 2023]. Disponible sur :<https://www.doctissimo.fr>

Dehaustingue, J. La consommation de paracétamol chez l'adulte et ses conséquences. Thèse docteur en pharmacie. France : Université de Picardie,2019,92p.

Djerir, N. Les cellules stellaires : cible thérapeutique pour la fibrose hépatique découverte de l'association hypertrophie des cellules stellaires/fibrose hépatique stratégies thérapeutique par ARN interférence. Thèse école doctorale médicament, toxicologie, chimie, Imageries. Paris : université de paris,2020,345p.

## Liste des Références

---

Djerrou Z , étude des effets pharmaco toxicologiques des plantes médicinales d'algerie : activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de pistacia lentiscus L these de doctorat en Sciences universite mentouri de constantine 2011 pages 156 .

Driad, Y. Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. Thèse docteur en pharmacie. France : Université Henri Poincaré-Nancy, 2009, 112p.

### E

Eqbal M. A. Dauqan<sup>1\*</sup>, Aminah Abdullah<sup>1,2</sup> Medicinal and Functional Values of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Journal of Applied Biology & Biotechnology 5 (02) : 017-022 , 2017

Erica A. Soto-Mendivil <sup>1</sup> , Juan F. Moreno-Rodríguez <sup>2</sup> , Mirna Estarrón-Espinosa <sup>3</sup> , Jorge A. García-Fajardo <sup>3</sup> and Eva N. Obledo-Vázquez <sup>3</sup> chemical composition and fungicidal activity of the essential oil of thymus vulgaris against alternaria citri <sup>4</sup> (16) : 2006

### F

Feuillé, M. Capsule de Glisson : *définition, schéma*. *Le journal des femmes*. [En ligne]. 2022. [consulté le 20 avril 2022]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes>.

### G

Gandillet, A . Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse science du vivant. Strasbourg : Université Louis Pasteur Strasbourg 1, 2004, 150p.

Gilgenkrantz, H. Fibrose hépatique : vive la sénescence. *Med SCI(Paris)*. 2009, 25(2) : 137-138

### H

Hosseinzadeh S <sup>1\*</sup>, Azizollah Jafarikukhdan<sup>2</sup>, Ahmadreza Hosseini<sup>3</sup>, Raham Armand The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of *Thymus vulgaris* International Journal of Clinical Medicine, 2015, 6, 635-642

ABDELLI W Caractérisation chimique et étude de quelques activités biologiques des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* et de *Thymus vulgaris* these de doctorat microbiologie appliquée universite abdelhamid ibn badis – mostaganem 2017 pages 214

Hosseinzadeh S <sup>1\*</sup>, Azizollah Jafarikukhdan<sup>2</sup>, Ahmadreza Hosseini<sup>3</sup>, Raham Armand<sup>4</sup> The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of *Thymus vulgaris* International Journal of Clinical Medicine, 2015, 6, 635-642

**I**

Ismail M , 1 Widad Ben Bakrim , 1,2 Gabin Thierry M. Bitchagno , 1 Hassan Annaz , 1 Mona F. Mahmoud , 3 and Mansour Sobeh the Phytochemistry, Traditional Uses, and Biological and Pharmacological Activities of *Thymus algeriensis* 2022, Article , 39 pages

**K**

Khodja Djalel L . Anatomie du foie. KENHUB. [En ligne].2023. [Consulté le 12 décembre 2023]. Disponible sur :<https://www.kenhub.com>

**L**

La brune P, Petit F. Physiologie de la bilirubine. EM consulte. [En ligne].2020. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible sur :<https://www.emconsulte.com>

Laetitia J . Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français. Thèse docteur en pharmacie. Mans : Université angers,2014,143p.

Lasc C. 1 , Huiban F., Popescu Sorina1 , Borozan Aurica Breica1\* *Thymus vulgaris L. – a multifunctional plant with antimicrobial and antiviral properties* JOURNAL of Horticulture, Forestry and Biotechnology 26(4): pages 27 - 30, 2022

Le square. Les traitements du cancer du foie. L'institut national du cancer. CHRU de montpellier.2011,84p.

Le verve, X . Rôle du foie dans le métabolisme des nutriments en nutrition artificielle. Nutrition clinique et métabolisme.1999,13(4) : 225-231

Lussier, V. L'ABC du foie. Volet hépatites. 2014, 61p.

**M**

Mairif, S. Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en algérie. Guelma : Université 8mai 1945 Guelma.2015,154p.

Majedi1 S , \*, Ali Omar Yassen2 , Sanaa Yaseen Issa Assessing the combination of three plant species: *Thyme (Thymus vulgaris)*, Damask Rose (*Rosa damascena*), and *Stachys lavandulifolia vahl*, to determine their synergistic effects on antimicrobial properties 1 (2024) 294-310

## Liste des Références

---

Majedi1 S , \*, Ali Omar Yassen2 , Sanaa Yaseen Issa1 Assessing the combination of three plant species: Thyme (*Thymus vulgaris*), Damask Rose (*Rosa damascena*), and *Stachys lavandulifolia* vahl, to determine their synergistic effects on antimicrobial properties 7 (2024) 294-310

Moualla N, Naser M and A.Ibraheem3 chemical composition of essential oil *thymus vulgaris l* at syrian coast journal 8 (1) : 117 -120 2015

### N

NEETU J \* AND POONAM CHOUDHARY Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Aspect of *Thymus vulgaris*: A Review Article 2022, 84(6):1369-1379

Nicole J , oliver pashe , jacques cornuz articles thématiques médecine de premier recours 2009

NIKIEMA A Caractérisation Phénotypique des populations de lapin (*Oryctolagus cuniculus*) au burkina faso memoire de fin de cycle en vue de l'obtention du diplome d'ingenieur du developpement rural option : vulgarisation agricole universite nazi boni (unb) institut du developpement rural (idr) 2017

Nikolić M , MScA , Jasmina Glamočlija, PhDa , Isabel C.F.R. Ferreira, PhDb , Ricardo C. Calhelha, PhDb , Ângela Fernandes, MScb , Tatjana Marković, PhD c , Dejan Marković, PhDd , Abdulhamed Giweli, PhD e , Marina Soković, PhDa Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Thymus serpyllum* L., *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut and *Thymus vulgaris* L. essential oils pages 01 – 25

### O

Octavia TAMAS-K 1 , Cornelia doștețan abălaru2 , Ramona GROSU3 , Andreea BUTA1 , Rodica MĂRGĂOAN1\*, Laurenț ognean1 Medicinal properties of *Thymus vulgaris* essential oil: a review 63 (2) : 2020, p 129 -135

### P

Papamichail M, Perez S, Gritzapis D, Baxevanis C. Natural Killer lymphocytes : biology, development and function. National Library of medicine.2004,53(3) :176-86.

Prasanth R V1 \*, Ravi Vital Kandisa1 , Varsha PV1 and Satyam S2 Review on *Thymus vulgaris*Traditional Uses and Pharmacological Properties journal 3 ( 3) : 2014, 3 pages

### R

Ramlawi M, Marti Christophe, Sarasin Francois. Intoxication aigue au paracétamol. Revue médicale suisse .2013.394(9) :1478-1481.

**S**

Sartor, Ch . Hnf4 $\alpha$  and choline metabolism role in  $\beta$ -catenin activated liver carcinogenesis. Thèse aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Paris : Université PARIS-SUD,2015,11p.

Scoazec, J. Physiologie et physiopathologie des vaisseaux hépatiques. Hépatologie.2002,6p.

Seirafi M, Iten Anne, Haderque Antoine. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Revue médicale suisse.2007.129(3) :2345-2349.

Sordalab.fiche de données de sécurité. France. [En ligne].2010. [Consulté le 30 novembre 2010].

Disponible sur : <https://www.sordalab.com>

**T**

Touhami A Etude chimique et microbiologique des composants des huiles essentielles de différents genres Thymus récoltées dans les régions de l'Est Algérien pendant les deux périodes de développement these doctorat Chimie Organique universite badji mokhtar annaba 2017 pages 173

Tremblay M , Le blanc Allana, Kho Michelle, Saunders Travis, Larouche Richard, Colley Rachel, Goldfield Gary, Connor Gorber Sarah. *Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in schoolaged children and youth. International Journal of behavioral nutrition and physical activity. 2011, 98(8) : 22p.*

**V**

Villoing, B. Intoxication au paracétamol. Urgences-online. [En ligne].2019. [Consulté le 23 février 2019]. Disponible sur :<https://urgences-serveur.fr>

Vincent, R. Paracétamol. Collège Nationale de pharmacologie médicale. [En ligne].2024. [Consulté le 29 mai 2024]. Disponible sur :<https://pharmacomedicale.org>

**Y**

Yakhlef Gh étude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *thymus vulgaris l.* et *laurus nobilis l.* magister en biochimie appliquée universite el hadj lakhdar –batna– -2010 pages 110



*Résumés*

**Résumé :**

La présente étude vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur de *Thymus vulgaris* L. chez les lapins mâles de souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*. Pour cela, quinze lapins mâles ont été répartis en trois lots, chaque lot comprenant cinq lapins : un lot témoin négatif non traité (CRL), un lot intoxiqué par le paracétamol à une dose de 250 mg/kg (PARA), et un lot intoxiqué par le paracétamol à la même dose et traité avec *Thymus vulgaris* L. à 250 mg/kg avec de l'eau distillée pendant dix jours de traitement (PARA-TH). Les effets ont été évalués en termes de poids corporel, de variations des paramètres biochimiques de la fonction hépato-rénale, de paramètres hématologiques ainsi que d'histologie du foie et du rein. Nos résultats montrent une modification non significative du poids corporel, de la température, des mouvements respiratoires et des battements cardiaques chez les lapins. Le paracétamol provoque une augmentation significative des transaminases gamma glutamyl transférase et glutamate oxaloacetate transaminase. *Thymus vulgaris* L. a réduit significativement la perturbation des enzymes hépatiques. L'examen histologique du foie et du rein révèle des lésions hépatiques légères avec des signes de nécrose cellulaire dans le groupe intoxiqué par le paracétamol (PARA) par rapport au groupe CRL. Le groupe PARA-TH, de sa part, a montré une réduction notable des lésions hépatiques. En conclusion, le paracétamol induit des effets hépatotoxiques en altérant certains paramètres biochimiques du foie. *Thymus vulgaris* L. diminue l'hépatotoxicité et pourrait ainsi exercer un effet hépatoprotecteur.

**Mots clés :** foie, lapins, paracétamol, *Thymus vulgaris* L., bilan hépatique, étude histologique.

## ملخص :

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير المحافظ على الكبد لنبات الزعتر *Thymus vulgaris* L. في سلالة ذكور الأرانب *Oryctolagus cuniculus* الاصطناعية. تم تقسيم خمسة عشر أرنب ذكر إلى ثلاث مجموعات، كل مجموعة تتألف من خمسة أرانب: مجموعة سيطرة سلبية غير معالجة (CRL) ، مجموعة مسممة بالباراسيتامول بجرعة 250 ملغ/كغ (PARA) ، ومجموعة مسممة بالباراسيتامول بنفس الجرعة ولكن تم علاجها بنبات الزعتر *Thymus vulgaris* L. بجرعة 250 ملغ/كغ مع ماء مقطر لمدة عشرة أيام (PARA-TH). تم تقييم الآثار من حيث الوزن الجسماني، وتغيرات المعايير البيوكيميائية لوظيفة الكبد والكلى، والمعايير الهيماتولوجية، وأنسجة الكبد والكلى. أظهرت نتائجنا عدم وجود تغيرات كبيرة ومعنوية في وزن الجسم، ودرجة الحرارة، ومعدل التنفس، ومعدل نبض القلب لدى الأرانب. زاد الباراسيتامول بشكل كبير من مستويات إنزيمات الجاما جلوتاميل ترانسفيراز وجلوتامات أوكسالوأسيتات ترانساميناز. خفف نبات الزعتر *Thymus vulgaris* L. بشكل كبير من الاضطراب في إنزيمات الكبد. كشف الفحص النسيجي للكبد والكلى عن آثار خفيفة في الكبد مع علامات لتصلب الخلايا في مجموعة المسممة بالباراسيتامول (PARA) مقارنة بالمجموعة CRL. أما مجموعة PARA-TH ، فقد أظهرت قليلاً ملحوظاً للآثار في الكبد. في الختام، يؤدي الباراسيتامول إلى آثار سامة على الكبد عن طريق تغيير بعض المعايير البيوكيميائية للكبد. يقلل نبات الزعتر *Thymus vulgaris* L. من السمية للكبد وقد يمارس تأثيراً محافظاً على الكبد.

الكلمات الرئيسية: الكبد، الأرانب، الباراسيتامول، نبات الزعتر *Thymus vulgaris* L. ، تقييم الكبد،

دراسة نسيجية.

**Abstract:**

This study aims to evaluate the hepatoprotective effect of *Thymus vulgaris* L. in male synthetic strain of *Oryctolagus cuniculus* rabbits. Fifteen male rabbits were divided into three groups, each consisting of five rabbits: a negative control group not treated (CRL), a group intoxicated with paracetamol at a dose of 250 mg/kg (PARA), and a group intoxicated with paracetamol at the same dose but treated with *Thymus vulgaris* L. at 250 mg/kg with distilled water for ten days (PARA-TH). Effects were assessed in terms of body weight, variations in biochemical parameters of hepato-renal function, hematological parameters, and liver and kidney histology. Our results show no significant changes in body weight, temperature, respiratory rate, and heart rate in rabbits. Paracetamol significantly increased gamma glutamyl transferase and glutamate oxaloacetate transaminase levels. *Thymus vulgaris* L. significantly mitigated the disturbance in hepatic enzymes. Histological examination of the liver and kidney revealed mild hepatic lesions with signs of cellular necrosis in the paracetamol-intoxicated (PARA) group compared to the CRL group. The PARA-TH group, however, exhibited a notable reduction in hepatic lesions. In conclusion, paracetamol induces hepatotoxic effects by altering certain liver biochemical parameters. *Thymus vulgaris* L. reduces hepatotoxicity and may exert a hepatoprotective effect.

**Keywords:** liver, rabbits, paracetamol, *Thymus vulgaris* L., hepatic assessment, histological study.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 20 Août 1955 - SKIKDA -  
Faculté des Sciences  
Département Sciences de la nature et de la vie



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة  
كلية العلوم  
قسم علوم الطبيعة والحياة

Skikda le : 16/07/2024

## Attestation de correction du mémoire Master

Je soussigné : Prof. DJERROU ZOUHİR

Certifie que les étudiants :

Silini Hind

Gomri Hama

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé : Évaluation de l'effet protecteur de *Phymus vulgaris* L. chez les  
lapins intoxiqués au paracétamol

ont apporté les corrections relatives à leur mémoire de Master.

Visa de l'encadreur

Prof. DJERROU Z.



## بطاقة معلومات خاصة بذاكرة التخرج

رقم التسجيل :

اسم و لقب الطالب :

2019...36002276.....\*

.....silini..laïd.....\*

2019...36005436.....\*

.....Gomri..Rana.....\*

.....\*

.....\*

.....\*

.....\*

اسم و لقب المشرف على المذكرة : DJERROU ZOUHIER زهير جبر

عنوان المذكرة : Évaluation de l'effet protecteur de *Thymus vulgaris* L.

chez les lapins intoxiqués au paracétamol

القسم : Département de science de la nature et de vie

المستوى : Master 2

التخصص : Biochimie appliquée