

REPUBLIQUE 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 biologique
Spécialité : Écotoxicologie animal
Intitulé :

Evaluation de l'activité hépatoprotectrice de *Daphné gnidium L*, face à une toxicité induite par l'acétate de plomb chez le lapin.

Présenté Par :

Belhain Imane

Bougamouza Yasmine

Bouleghlem Hadjer

El medjadi Sara

Membre de Jury :

Mr. Djerrou Zouhir (Pr)

Président

Univ. Du 20 Août 1955 – Skikda

Mr. Bendjama Abdallah (MCA)

Promoteur

Univ. Du 20 Août 1955 – Skikda

Mr. Laib Messaoud (MCA)

Examineur

Univ. Du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2023/2024

SOMMAIRE

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux	IX
Résumés.....	X
Introduction	1
Partie I : Synthèse bibliographique.....	2
1. Généralités sur la plante <i>Daphné gnidium L.</i>.....	2
1.1. Présentation de la famille tyhmelaeeceae	2
1.2. Présentation de l'espèce <i>Daphné gnidium L.</i>	2
1.2.1. Description	2
1.2.2. Classification scientifique	3
1.2.3. Distribution géographique.....	4
1.3. Utilisation thérapeutique de <i>Daphné gnidium L.</i>	4
1.4. Utilisation traditionnelle et activités pharmacologiques	4
2. Généralités sur le plomb	5
2.1. Les propriétés physico- chimiques du plomb	5
2.2. Toxicocinétique du plomb	6
2.2.1. Absorption	6
2.2.2. Inhalation	6
2.2.3. Ingestion	6
2.2.4. Contact cutané	7
2.2.5. Distribution	7
2.2.6. Elimination	7
2.3. Intoxication par le plomb	7
2.3.1. Toxicité pulmonaires	7
2.3.2. Toxicité Hépatique	7
2.3.3. Toxicité cardiovasculaire	8
2.3.4. La neurotoxicité par le plomb	8
2.3.5. Néphrotoxicité	8
2.3.5.1. Une néphropathie subaiguë	9
2.3.5.2. Une néphropathie tardive	9
2.3.6. Effets cancérigènes	9

2.4. Les acétates de plomb	9
2.4.1. Propriétés physico-chimiques	9
2.4.2. Les effets toxiques de l'acétate de plomb	9
2.4.2.1. Exposition a courte durée	9
2.4.2.2. Exposition prolongée ou répétée.	9
3. Le système hépatique	10
3.1. Le foie et les voies biliaires	10
3.1.1. Anatomie du foie	10
3.1.2 Vascularisation et circulation du sang dans le foie.....	10
3.1.3. Les voies biliaires et la vésicule biliaire	11
3.1.4. Structure du tissu hépatique	12
3.2. Les fonctions du foie	12
3.2.1. Les enzymes hépatiques	13
3.2.2. Métabolisme des xénobiotiques	13
3.2.3. Métabolisme des lipides et des glucides	13
3.2.4. Synthèse des protéines sanguines	13
3.2.5. Détoxification	14
3.2.6. Production de la bile	14
3.2.7. Autres fonctions	14
3.3. Pathologies du foie	14
3.3.1. L'ictère	14
3.3.2. L'hypertension portale et les hémorragies digestives	15
3.3.3. L'encéphalopathie hépatique	15
3.3.4. Hépatotoxicité	15
3.4.1. Les agents hépatotoxiques	16
3.4.1.1. Les métaux lourds	16
3.4.1.2. Les médicaments.....	16
3.4.2. Les plantes hépatotoxiques	16
3.4.3. Les plantes hépatoprotectrices.....	17
Partie II : Matériel et méthodes.....	18
1. Objectif du travail	18
2. Lieu et durée de l'étude	18
3. Matériels	18
3.1. Produits chimiques	18
3.2. Matériel de mensuration	19

3.3. Matériels biologiques	19
4. Méthodes.....	20
4.1. Préparation de l'acétate de plomb	20
4.2. Préparation de la plante	20
4.3. Préparation des lapins	20
5. Expérimentation.....	21
5.1. Plan	21
5.2. Suivi des animaux	21
5.3. Prélèvement du sang	22
6. Mesures et observations.....	22
6.1. Analyses hématologiques	22
6.2. Bilan biochimique	23
Partie III Résultats et discussion :.....	24
Résultats.....	24
1. Etat général des lapins	24
2.1. Paramètres biochimiques	24
2.2. Les transaminases	25
3. Paramètres hématologiques	26
Discussion.....	29
1. L'objectif de l'étude	29
2. L'impact sur les paramètres biochimiques	29
3. L'effet sur les transaminases	29
4. L'effet sur les paramètres hématologiques	29
5. L'effet de l'extrait méthanoïque de <i>Daphné gnidium L</i> sur les paramètres biochimiques et hématologiques chez les lapins intoxiqué par l'acétate de plomb	30
Partie IV Conclusion et persptives.....	31
Références bibliographiques.....	32

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions «Allah », l'omnipotent, pour nous avoir donné la force, la patience et le courage pour mener ce travail à son terme.

Nos remerciements les plus chaleureux et les plus vifs s'adressent à notre encadrant, Dr.BENDJAMA Abdallah pour son entière disponibilité, ses encouragements et le temps conséquent qu'il nous a accordé.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et notre sincère reconnaissance

Nos profonds remerciements s'adressent aussi aux Pr. DJERROU Zouhir président de jury et Dr.LAIB pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'avoir acceptées d'évaluer ce travail.

Qu'ils soient assurées de notre respectueuse considération.

En second lieu, nous tenons également à remercier Pr.DJERROU, qui nous a beaucoup aidé durant la partie pratique de notre expérimentation, et nous tenons à remercier aussi Mr.AMARA Mohamed Lamine qui nous a aidé à réaliser les analyses au niveau de laboratoire médicale, et son soutien moral et encouragement

Nos sincères remerciements s'adressent à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

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

Dédicace

En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers.

À mes parents

A ma très chère mère, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous

Les sacrifices consentis et ses conseils, pour sa présence dans ma vie.

A la mémoire de mon père que dieu ait son âme.

À ma chère sœur Sara

Ma meilleur amie qui m'a toujours inspirée par sa force. Sa présence a illuminé mon Chemin à travers les hauts et les bas de la vie Et à son mari pour son encouragement.

À mes chers frères

Badis, Saïd et Oussama, je célèbre notre lien indéfectible, merci d'avoir été mes anges gardiens. Cette réussite est aussi la vôtre.

À mes petits anges

Younes et tesnim qui ont été une source constante de joie, de tranquillité et de bonheur.

À ma famille et à mes amis

En particulier à Abir et Marwa pour leur soutien indéfectible et leur amour constant.

A mes chères quadri nômes Yasmine, Hadjer et Sara, notre collaboration a été un pilier essentiel de ce travail.

A mes enseignants de l'école primaire jusqu'à l'université.

A tous les collègues de la promotion Eco toxicologie animal 2023-2024

A tous ceux qui sont proches de mon cœur et qui m'encouragent et me soutiennent pour

Donner le meilleur de moi-même.

Imane

Dédicace

En tout premier lieu je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la volonté, la patience et la force durant toutes mes années d'étude.

À mon père

Que je lui remercie infiniment pour son amour, ses conseils ainsi que son soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.

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 toi. Puisse ce travail te témoigner mon affection et mon profond amour.

À mes chères sœurs Imène et Lamis, et mes chers frères Sid Ali et Wassim

Qui m'ont tant donné de courage pour accomplir cette mission, pour leur amour, soutien, et intérêt que je vais jamais l'oublier.

À mes petits anges Aline et Amir

Pour chaque sourire et chaque moment de bonheur qui m'ont encouragé à continuer et à donner le meilleur.

À ma belle-mère Nadjet

Pour ses conseils et ses encouragements constants.

À mes cousines Wafa et Sana

Pour leurs conseils et les souvenirs des bons moments passés ensemble.

À toute ma famille

Pour leur soutien et encouragement.

& enfin, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Yasmine.

Dédicace

Merci à Dieu de m'avoir accordé le courage et la force nécessaires pour terminer ce travail.

À mes chers parents

Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, pour leur patience et leur amour.

Il n'y a pas de dédicace qui puisse exprimer mon respect, ma considération et mes sentiments profonds envers eux.

Je demande à Dieu de les bénir et de prendre soin d'eux en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

À mes chères sœurs Meriem et Houda

Celles qui m'ont encouragé et qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail.

À ma famille, mes proches.

À tous mes amis.

À mes chères quadri nomes

Yasmine, Imane et Sara, faire ta connaissance est vraiment génial.

À la petite belle fille Loulou

À tous ceux qui m'ont aidé à réaliser cet ouvrage.

À tous Ceux qui j'aime

Hadjer

Dédicace

Avant tout je remercie mon dieu le tout puissant qui m'a donné la force pour achever ce modeste travail

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents

Pour leur amour et leur soutien

À mon chère mari

Qui est toujours à mes côtés Pour son soutien moral et son encouragement car il est toujours cru en moi

À mon chère Ali mon bonheur

À mes frères

Raouf hamza Karim et ma sœur roumaïssa

Mes collègues

Imane, Yasmine et hadjer

À toute ma famille et ma belle famille et mes amis

Tous ceux qui m'aident de près ou de loin

Je dis juste merci du fond du cœur

Sara

Liste des abréviations :

% : pourcentage

ADN : acide désoxyribonucléique

C° : Degré Celsius

Ca⁺² : calcium

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine

Cm : centimètres

EDTA : Éthylène Diamine Tétra

ETM : élément trace métallique

G : gramme

GB : globules blancs

Gly : glycémie

GR : globules rouges

H₂ O : formule chimique de l'eau

HGB : Hémoglobine

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

J : jours

Kg : Kilogramme

L : litre

M : mètre

Mg : milligramme

ML : millimètres

NFS : Numérotation de la formule sanguine

NMDA : récepteur au (N-méthyl-D-aspartate)

PB (ch₃ cooh)₂ : acétate de plomb

PB : plomb

PbAc : Acétate de plomb

PLT : les plaquettes

PP : plante + plomb

PT : plante

S : seconde

T : témoin

T° : température

TGO : glutamate-pyruvate transaminase

TGP : l'aspartate aminotransférase

VGM : volume globulaire moyen

Liste des figures :

Figure 1 : la plante *Daphné gnuidium L* avant la formation des feuilles et fruits

Figure 2 : *Daphné gnuidium L* en plein fleuraison

Figure 3 : anatomie du foie

Figure 4 : circulation du sang et de la bile dans le foie

Figure 5 : l'animalerie du département des sciences de la nature et de la vie

Figure 6 : acétate de plomb

Figure 7: La plante *Daphné gnuidium L* après la récolte

Figure 8 : les lapins dans des cages métalliques

Figure 9 : Balance sensible

Figure 10 : séchage de feuilles dans la cuve

Figure 11 : prise du poids des lapins

Figure 12 : prélèvement du sang

Figure 13 : Automate de NFS model mindray BC-30 S

Figure 14 : spectrophotomètre model R-T 9200

Figure 15 : variations des paramètres biochimiques

A : acide urique mg/l

B : créatinine

C : cholestérol g/l

D : Triglycérides m/ mol

E : glycémie g/l

Figure 16 : variation du taux des TGO et Tgp U/l

Figure 17 : Variations du taux de quelques paramètres de NFS

A : Taux de Globules blancs 10^9 /l

B : Taux d'hémoglobine g/dl

C : Taux des plaquettes 10^9 /l

D : Taux de concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine g/dl

E : Taux du volume globulaire moyen fl

Liste des tableaux :

Tableau 01 : résultats de l'ANOVA des paramètres biochimiques.....

Tableau 02 : résultats de l'ANOVA du taux des transaminases.....

Tableau 03 : résultats de l'ANOVA des paramètres hématologiques.....

Tableau 04 : comparaisons statistiques entre les trois traitements.....

Résumé :

Daphné gniduum L, connu sous le nom de Lazzaz est une plante qui pousse dans la région méditerranéenne et appartient à la famille des Tyhmelaeceae. Cette plante est couramment utilisée dans la médecine traditionnelle, elle a effet antioxydant, anti radicalaire, antimicrobien et hépatoprotecteur vis-à-vis de l'intoxication au tétrachlorure de carbone. De nombreuses études et analyses chimiques indiquent la présence de composés tels que les coumarines et les flavonoïdes, ainsi que la présence de diterpènes toxiques.

Cette étude a été menée pour évaluer l'hépatotoxicité induite par l'acétate de plomb chez les lapins et la recherche d'éventuelle d'activité hépatoprotectrice de la plante daphné gniduum. notre étude a été réalisée pendant 30 jours sur 15 lapins divisés en 3 lots : le 1 lot est servi comme témoin, le 2 lot a été gavé (gavage oral) par 3ml d'une solution aqueuse d'acétate de plomb à 20mg/kg/j, et les lapins de 3eme groupe recevant 3ml de la solution d'acétate de plomb et 5ml d'une suspension aqueuse de la poudre de la plante à titre de 40mg/kg/j. Les résultats obtenus montrent une hyperglycémie, chez les deux lots traités par le plomb et la plante, suite à la modification du métabolisme hépatique des protéines, et une anémie microcytaire engendrée par l'acétate de plomb qui inhibe la production des enzymes responsable de la production de l'hème. Les résultats du traitement par la plante ont montrés une diminution non significative du taux d'acide urique, augmentation très hautement significative du taux de HGB et une diminution hautement significative du taux de CCMH et GB.

Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de Daphné gniduum protège le foie à faible dose contre l'hépatotoxicité et donc possède un effet hépatoprotecteur.

Mots clés : Daphné gnidium, le foie, l'acétate de plomb, l'activité hépatoprotectrice...

Abstract:

Daphne gniduum L known as Lazzaz is a plant that grows in the Mediterranean region and belongs to the Tyhmelaeeae family. This plant is commonly used in traditional medicine and has antioxidant, anti-radical, antimicrobial, and hepatoprotective effects against carbon tetrachloride poisoning. Numerous studies and chemical analyses indicate the presence of compounds such as coumarins and flavonoids, as well as toxic diterpenes.

This study was conducted to evaluate the hepatotoxicity induced by lead acetate in rabbits and to investigate the potential hepatoprotective activity of the *Daphne gniduum* plant. Our study lasted for 30 days with 15 rabbits divided into 3 groups: the first group served as a control, the second group was orally gavaged with 3ml of an aqueous solution of lead acetate at

20 mg/kg/day, and the rabbits in the third group received 3ml of lead acetate solution and 5ml of an aqueous suspension of the plant powder at a dose of 40mg/kg/day. The results showed hyperglycemia in both groups treated with lead and the plant, indicating changes in hepatic protein metabolism, and a microcytic anemia induced by lead acetate inhibits the production of enzymes responsible for heme production. The results of treatment with the plant showed a non-significant decrease in uric acid levels, a highly significant increase in HGB levels, and a highly significant decrease in MCHC and WBC levels.

These results suggest that the aqueous extract of *Daphne gniduum L* protects the liver at a low dose against hepatotoxicity and therefore has a hepatoprotective effect.

Key words: *Daphne gnidium L*, liver, lead acetate, hepatoprotective activity ...

الملخص :

دافني غنيدويم المعروف باسم لزاز هو نبات في منطقة البحر الأبيض المتوسط وينتمي إلى عائلة

Tyhmelaeeae

يستخدم هذا النبات بشكل شائع في الطب التقليدي وله آثار مضادة للأكسدة ومضادة للجذور ومضادة للميكروبات والكبد ضد التسمم برابع كلوريد الكربون. تشير العديد من الدراسات والتحليلات الكيميائية إلى وجود مركبات مثل الكومارينات والفلافونويد، بالإضافة إلى الديتيريبيبات السامة

تم إجراء هذه الدراسة لتقييم السمية الكبدية الناتجة عن أسيتات الرصاص في الأرنب ولتحقيق النشاط الوقائي الكبدية المحتمل لنبات دافني غنيدويم. استمرت دراستنا لمدة 30 يوماً مع 15 أرنباً مقسماً إلى 3 مجموعات: كانت المجموعة الأولى بمثابة شاهد، وتم حقن المجموعة الثانية عن طريق الفم بـ 3 مل من محلول مائي من أسيتات الرصاص عند 20 مغ/كغ/يوميًا، وتلقّت الأرنب في المجموعة الثالثة 3 مل من محلول أسيتات الرصاص و5 مل من مائي معلق مسحوق النبات بجرعة 50 مغ/كغ/يوميًا. أظهرت النتائج ارتفاع سكر الدم في كلتا المجموعتين المعالجتين بالرصاص والنبات، مما يشير إلى تغيرات في استقلاب البروتين الكبدية. ويثبط فقر الدم الكيسي الدقيق الناجم عن أسيتات الرصاص إنتاج الإنزيمات المسؤولة عن إنتاج الهيم. ، HGB أظهرت نتائج المعالجة مع النبات انخفاضًا غير كبير في مستويات حمض اليوريك، وزيادة كبيرة في مستويات GB و CCMH وانخفاضًا كبيرًا في مستويات

يحمي الكبد بجرعة منخفضة من السمية الكبدية *Daphné gniduim L* تشير هذه النتائج إلى أن المستخلص المائي من وبالتالي له تأثير حراري للكبد.

الكلمات المفتاحية : دافني غنيدويم، الكبد، أسيتات الرصاص، نشاط حماية الكبد...

Le foie est un organe principal pour le métabolisme intense et l'excrétion. Il joue un rôle primordial dans la régulation de l'homéostasie de l'organisme. Cet organe est le lieu de transformations biochimiques des différentes substances qu'y transitent (Rajib, 2009).

Le foie se trouve donc exposé à diverses agressions qui ont parfois de graves répercussions sur tout l'organisme (Djahra, 2014).

L'hépatotoxicité est le fait que certaines substances dites hépatotoxiques ou hépatotoxines, sont capables d'induire la destruction des hépatocytes (cellules du foie) ou des hépatopathies (dysfonctionnements du foie).

Le plomb, et ces dérivés, est un élément toxique pouvant provoquer plusieurs effets indésirables sur la santé (INRS, 2008) et des altérations structurales et des troubles comportementaux chez l'homme et les animaux de laboratoire (Ponce-Canchihuamán et al., 2010 ; Aziz, 2012).

Ce métal de couleur gris bleuâtre et sans gout ni odeur peut être avalé avec les aliments contaminés et l'eau de boisson polluée (Mathee et al., 2013). Après un bref passage dans le sang, ce métal s'accumule lentement dans les différents tissus mous de l'organisme (Chanel et al., 2017).

Malgré les progrès de la pharmacologie, la médecine traditionnelle est très présente dans certains pays du monde, en particulier, les pays en voie de développement (Tabuti et al., 2003).

Les plantes médicinales sont largement utilisées pour la prévention et le traitement de diverses maladies, Ils sont aujourd'hui des sources de substances naturelles utilisées dans le Traitement de nombreuses maladies (Abou et al., 2015).

Daphné gnidium L, est une espèce connue pour son importance écologique, sa richesse en principes actifs et en substances naturelles lui confèrent des vertus thérapeutiques méritant d'être étudiée et valorisée par la détermination de leurs activités biologiques.

Dans le cadre de cette étude, nous mettrons en place une contribution pour évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Daphné gnidium L*, par des essais in vivo chez les lapins intoxiqués par l'acétate de plomb.

Ce travail est divisé en deux parties essentielles :

La première partie est consacrée à la synthèse bibliographique

La deuxième partie est consacrée à la partie expérimentale et est partagée en deux chapitres :

- Le premier chapitre est consacré aux matériel et méthodes utilisées dans ce travail.
- Dans le deuxième chapitre on a présenté les résultats éminents de cette étude.
- Et dans le troisième chapitre on a essayé d'interpréter et de discuter nos résultats.

Synthèse bibliographique :

Avant-propos :

Dans nos jours les plantes médicinales possèdent plusieurs activités thérapeutiques , elles sont définies comme l'action ou l'ensemble d'effets conduisant à la prévention , le diagnostic et le traitement des maladies physiques et psychiques .les activités thérapeutiques potentielles des plantes médicinales sont donc multiples .beaucoup de plantes médicinales possèdent plusieurs activités thérapeutiques car le plus souvent elles contiennent plusieurs principes actifs dont les effets sont additifs et/ou complémentaires .

1. Généralités sur la plante *Daphné gniduum L*

1.1. Présentation de la famille tyhmelaeeae :

Tyhmelaeeae est une famille d'arbres aux herbes vivaces ou lianes, avec 46 à 50 genres et 891 espèces. La famille est présente dans le monde entier, bien que rarement dans les zones très froides, et elle est particulièrement commune en Afrique tropicale et en Australie. Les feuilles sont presque toujours isolées ; elles sont simples ; entière et non stipulées. Les fleurs sont hermaphrodites tétramères ou pentamères , Les fleurs sont souvent en tête, et ce qui semble être le tube de la corolle est en fait formé par le calice, la corolle et les étamines ensemble, les anthères étant portées vers le haut du tube , et des poils qui sont souvent soyeux-appréciés (Heywood ,1996) . Il n'y a souvent que deux locules dans l'ovaire, chacun avec un ovule pendulaire. Le fruit est une baie ou une capsule, et les graines peuvent avoir un appendice charnu complexe. De nombreuses plantes ont des brindilles qui sont particulièrement flexibles, et les plantes de la famille ont souvent une odeur désagréable. La plupart des membres des tyhmelaeeae sont pollinisés par des papillons et d'autres insectes à longues langues ; leurs graines sont soit animales, soit dispersées par le vent (Encyclopedia Britannica, 2023).

1.2. Présentation de l'espèce *Daphné gniduum L*

1.2.1 Description :

Daphné gniduum L(Lazzaz en arabe; flax-leaved Daphné en anglais et Garou, Daphné garou et Thyméle en français) est une plante de la famille des Tyhmelaeeae, originaire de la péninsule ibérique (Dif,2014) .C'est un arbuste des sables de l'Atlantique et des arbustes méditerranéens et en Afrique du nord (Algérie ,Tunisie, Maroc) surtout dans les régions montagneuses (Hayet ,2018) , mesurant de 60 cm à 2 m ou plus de hauteur, avec de fines branches feuillues. (Dif, 2014).

Les tiges pouvant atteindre 70 cm à 1 m de hauteur, sont droites, divisées dès leur base en rameaux souples, minces, très feuillés, Les feuilles sont présentes sur toute la longueur de la tige (figure01), mesurant au plus 5 à 7 mm de large, sont cuspides et très compactes. (Hayet, 2018)

Les fleurs sont blanches, caduques et odorantes (figure02). Le fruit est une baie nue, ovoïde de 5 à 8 mm, d'abord verte, redevenant rouge vif à maturité puis oranger à épicarpe brillant en murissant avec une seule graine (monosperme). La graine est ovoïde à un seul embryon et à albumen triploïde. La floraison est longue s'étale de mars à octobre et c'est pour cette raison que les fleurs et les fruits coexistent ; il s'agit d'une plante entomogame (Lachachi, 2021)



Figure 01 : la plante *Daphné gniduum L*
avant la formation des fleurs et fruits

figure 02 : *Daphné gniduum L* en plein floraison

1.2.2. Classification scientifique : (Mohammedi, 2012)

Règne	Végétal
Embranchement	Phanérogames
Sous-Embranchement	Angiospermes
Classe	Edicots
Ordre	Malvales
Famille	Tyhmelaeceae
Genre	Daphné
Espèce	<i>Gnidium L</i>

1.2.3. Distribution géographique :

Les membres de la famille des Thyméléacées sont répandus surtout dans l'hémisphère sud et dans les climats tropicaux et tempérés voire dans les zones arides pour quelques espèces et sont absents seulement dans les régions aux climats froids.

Les Thyméléacées représentent la famille la plus cosmopolite de l'ordre des malvales. Nous la rencontrons dans l'ancien monde, en Afrique du sud, en Australie et en Europe et elle est abondante en région méditerranéenne (Ouazlifi, 2015).

1.3.1. Utilisation thérapeutique de *Daphné gniduum* L :

D.gnidium est une plante utilisée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle comme purgative et antiseptique.

L'écorce a été utilisée comme un agent diurétique, dans le traitement des douleurs dentaires et contre l'hépatite, Cette plante était utilisée aussi sous forme de pommade aux propriétés épispastiques et cicatrisantes ainsi que dans les traitements des affections dartreuses et de la syphilis.

Les feuilles en infusion ont été employées comme un agent hypoglycémiant pour le traitement des maladies cutanées et dans les avortements

En phytothérapie, la plante est indiquée aussi dans le traitement des leucémies, des tumeurs solides, la sclérose en plaque, le sida ainsi contre la gale (Lachachi, 2021)

1.3.2. Utilisation traditionnelle et activités pharmacologiques :

Dans la médecine traditionnelle l'infusion des feuilles est utilisée pour traiter les maladies de la peau et contre l'hépatite virale .Cette plante est également utilisée dans l'usage locale (Maroc) soigne contre la chute des cheveux séchées les feuilles et pulvérisée en mélange avec le henné bouillir quelques feuilles et on les applique sur la région malade (Djermouni, 2004)

Pour guérir la maladie de l'hépatite virale On écrase les tiges fraîche, en la sève qu'on l'applique sur le front ou on met les feuilles desséchés sur les braises, puis on a aspiré la fumé dégagée (Sassi, 2008)

Selon la tradition la plante *Daphné gniduum* était utilisé sous forme de pommade leur feuilles sèche sont utilisés dans les traitements des cheveux... (Débigue, 1984)

Dans la pharmacopée traditionnelle elle était utilisés grâce à ses propriétés antiseptiques, insecticides et dépurative ; Cette plante possède également des effets antioxydants et antimicrobiens grâce à la richesse de ces feuilles en polyphénols, elle est indiqué dans les traitements des leucémies et des tumeurs (Dif, 2014 ; Gueriani et Boudarf, 2018)

D'autres études ont montré que l'extrait des racines de cette espèce a une activité anticancéreuse qui inhibe la prolifération des cellules mammaires cancéreuses (Chaouki, 2009).

Ferrari, 2002 et EL Fennouni, 2012 ont noté que toutes les parties de la plante sont toxiques par leurs feuilles et leurs fruits, le contact de la sève avec la peau peut causer chez certaines personnes des dermatites.

Les mêmes auteurs ont constaté que l'ingestion des fruits déclenche une ulcération du tube digestif, et une violente inflammation de la bouche, avec tuméfaction des lèvres et de la langue, ptyalisme, vomissements puis une diarrhée hémorragique s'installe souvent avec coliques. Enfin, dans les cas graves, on note l'apparition de signes neurologiques : une ataxie avec convulsions, céphalées et vertiges. Dans les cas plus graves on assiste à un œdème du poumon, une néphrite et diminution du rythme cardiaque, jusqu'au point de causer la mort.

I.2. Généralités sur le plomb :

Depuis des siècles, le plomb a été largement utilisé dans le monde entier en raison de sa facilité d'extraction, de sa malléabilité et de son faible point de fusion. Il a notamment été employé dans les canalisations d'eau, la verrerie, des objets variés (soldats), des peintures, des céramiques, des toitures, des additifs de carburants, des batteries, des composants électroniques, différents alliages... Il était utilisé par les Romains sous forme d'acétate de plomb afin de conserver leur vin. Chez l'homme, le plomb n'a pas de fonction physiologique connue, sa présence dans l'organisme est toujours un signe de contamination. L'intoxication par le plomb est une maladie mystérieuse dont les symptômes ne sont pas assez marqués pour pouvoir être facilement diagnostiqués. La détection tardive de cette maladie est souvent due à la confusion avec d'autres maladies digestives, neuropsychiatriques ou hématologiques (Titton et al. 2010).

2.1. Les propriétés physico- chimiques du plomb :

Le plomb est de couleur grise bleuâtre il n'a ni goût ni odeur caractéristique, c'est un métal mou, très malléable, T° de fusion (327°C), volatil dès 500°C, il a une grande résistance aux acides (sauf à l'acide nitrique). Le monoxyde de plomb (PbO) Le dioxyde de plomb (PbO₂) Le tétraoxyde de plomb ou le minium (Pb₃O₄) sont ces dérivés inorganiques.

Le plomb a largement été répandu dans l'environnement, il peut s'accumuler dans le sol et une fois le sol contaminé la toxicité peut être transférée aux écosystèmes (Cechi, 2008).

2.2. Toxicocinétique du plomb :

Il est important de connaître le métabolisme du plomb pour comprendre certains aspects des intoxications, notamment les différences entre enfants et adultes, voire entre femmes enceintes et fœtus. Il est important d'évaluer les différentes étapes de ce métabolisme, de l'absorption à l'excrétion. Étudier les mécanismes de transmission dans différents tissus et d'accumulation dans des organes spécifiques et en tirer des réponses pour l'évaluation des risques et la surveillance biologique des individus exposés. (Chanel et al. 1999)

2.2.1. Absorption : Les voies de pénétration du plomb sont les poumons, le tractus gastro-intestinal et la peau secondaire :

2.2.2. Inhalation : Le plomb est une substance importante pour les personnes exposées à des environnements industriels ou vivants dans des environnements d'entreprises polluantes avec des émissions atmosphériques. Le plomb atmosphérique peut se présenter sous forme de vapeur, de gaz ou de particules. Les vapeurs et les gaz des composés métalliques sont peu solubles dans l'eau, ils se déplacent donc vers les alvéoles, où ils pénètrent dans le sang. Les particules métalliques se déposent dans les voies respiratoires par plusieurs processus :

- Impact au niveau du nez, de la trachée et des bronches. Les plus grosses particules sont exposées à de grands flux d'air.

- Sédimentation de particules de poussières assez grosses transportées par de faibles courants d'air dans les voies respiratoires et les alvéoles de plus petit diamètre. Diffusion pour les particules les plus fines. Les particules qui adhèrent aux voies respiratoires ciliées et ne sont pas absorbées sont généralement éliminées dans les 24 heures. Ceux qui atteignent la zone profonde non ciliée du poumon remontent vers la zone ciliée et sont soit excrétés par la voie lymphatique, soit lysés et transportés dans la circulation sanguine. Si vous inhalez 30 µg de plomb chaque jour, vous ingérez 20 à 2 230 de cette dose, soit 6 à 9 µg pour 1 µg de Pb/m³ d'air. (Chanel et al., 1999)

2.2.3. Ingestion :

Il s'agit généralement de la principale voie d'ingestion. Le taux de transit systémique est de 5 à 10 % chez les adultes et de 40 à 50 % chez les enfants. L'empoisonnement est exacerbé par le jeûne, la carence en fer, les carences en calcium, en vitamine D, en phosphate, en sélénium et en zinc. La relation entre la quantité de plomb absorbée et la teneur en plomb dans le sang est linéaire (Benhadou et al., 2019)

2.2.4. Contact cutané :

Les composés inorganiques du plomb ne sont pas considérés comme des sensibilisants de la peau. Un rapport décrit des cas de travailleurs exposés au plomb qui ont eu une peau sèche, rouge et des démangeaisons (dermatite) (Benlahcene, 2008)

2.2.5. Distribution :

Lorsque l'organisme est en équilibre, le plomb est stocké dans :

- Le sang (à 2 %), où près de 98 % du plomb se trouve dans les érythrocytes. Le plomb biologiquement actif est principalement présent dans les tissus mous (5 à 10 %) et dans les os (plus de 90 % chez l'adulte et 75 % chez l'enfant) (Garnie, 2005).

2.2.6. Elimination : l'élimination du plomb se déroule en trois étapes : Une première étape, rapide, consiste à retirer le plomb non fixé.

– Une seconde, lente, correspond à la partie du plomb qui est faiblement liée.

– Une troisième, très lente, ne pourrait intervenir que plusieurs années plus tard.(Chanel et al, 1999). Le plomb est principalement excrété à travers l'urine (>75 %) et les glandes fécales (15-20 %) ; le reste est éliminé par les phanères, la sueur et les urines. (Benhadou et al., 2019)

2.3. Intoxication par le plomb :

La toxicité du plomb est connue depuis l'antiquité. Toutefois, la recherche clinique physiopathologique s'est longtemps limitée à l'analyse de l'effet toxique. La présence de plomb peut entraîner une variété d'effets secondaires sur la santé. (Benhadou et al.,2019)

2.3.1. Toxicité pulmonaires : Les poumons jouent un rôle essentiel dans le système respiratoire. Le plomb inhalé peut avoir un impact sur les fonctions physiologiques en réduisant les macrophages alvéoles. Et l'accroissement de la prévalence des affections respiratoires telles que l'asthme, la tuberculose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer du poumon. (Khazeri, 2012).

2.3.2. Toxicité Hépatique : La cytolyse hépatique est un signe d'intoxication aiguë par le plomb. Elle ne s'observe qu'après des contaminations massives, correspondant à une plombémie supérieure à 1500 µg/L et généralement, à 2000 µg/L. Le plomb inhibe la synthèse des hémoprotéines, et en particulier celle du cytochrome P450, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effets toxiques d'autres substances, en cas de co-exposition. Ce sont des effets potentiels du plomb qui n'ont été que très peu étudiés (Alvares et al., 1976).

2.3.3. Toxicité cardiovasculaire :

Le cœur est entouré de l'aorte et des artères pulmonaires, ainsi que des veines pulmonaires et de la cave inférieure. En interaction avec les systèmes Ca^{2+} dépendants, le plomb provoque une vasoconstriction des artérioles, ce qui entraîne une hypertension artérielle importante. Une intoxication aiguë se caractérise par la nécrose des cellules endothéliales, accompagnée d'exsudations péri vasculaires ou d'extravasation hématique avec microhémorragies focales.

La vasoconstriction coronaire et la perturbation des équilibres ioniques entraînent une toxicité cardiaque, entraînant une diminution de la contractilité et des troubles de l'excitabilité myocardique. (Hunter et Wobeser, 1979 ; Kaminsky et al.,1993).

2.3.4. La neurotoxicité par le plomb :

L'exposition prénatale et postnatale précoce au plomb est directement responsable d'un trouble spécifique du développement qui survient tard. Le plomb agit de manière irréversible sur certains mécanismes du développement et sur certains systèmes de neurotransmission, ce qui pourrait être réversible. Aux différents stades du développement cérébral, les effets cellulaires du plomb sont encore présents.

Les mécanismes métaboliques liés au calcium et au plomb sont en concurrence Différents effets pharmacologiques ont été expliqués :

- *interaction avec les protéines

- *effet sur la libération de certains neurotransmetteurs (glutamate, dopamine...)

- *effet sur les canaux calciques voltage-dépendants et liés au récepteur NMDA

- *effet sur la protéine kinase C et sur le métabolisme énergétique au niveau des mitochondries.

Le plomb bloque les enzymes glutamiques. Le glutamate joue un rôle essentiel dans la transmission de l'influx nerveux dans le cerveau adulte en tant que neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Pendant la maturation, selon le stade de développement du cerveau, le glutamate et le récepteur NMDA jouent différents rôles :

Le développement, la multiplication des cellules, la migration, la synaptogénèse et la stabilisation synaptique. On a constaté que la mise en place d'antagonistes du récepteur NMDA entraîne des dysfonctionnements de fermeture du tube neural. L'excès de glutamate peut entraver la prolifération cellulaire, la migration des neurones et la synaptogénèse. Différentes recherches ont démontré que la faible consommation de plomb inhibe la formation de dendrites de neurones dans le cortex frontal et l'hippocampe (Benlahcene, 2008)

2.3.5. Néphrotoxicité : Il existe deux catégories de néphropathies causées par l'exposition au plomb :

2.3.5.1. Une néphropathie subaiguë : qui se produit peu de temps après le début de l'exposition au Plutonium. Dans son étude histologique, elle se distingue par une hyperplasie des cellules tubulaires proximales, accompagnée d'une atteinte mitochondriale et d'inclusions intranucléaires. (Benhadou et al, 2019)

2.3.5.2. Une néphropathie tardive : se produit après une période d'exposition de 10 à 30 ans, à des niveaux d'impregnation équivalents à une plombémie supérieure à 600 µg/L. Il s'agit d'une insuffisance rénale modérée et définitive causée par des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles sans caractère spécifique. (Benhadou et al., 2019)

2.3.6. effets cancérogènes :

En 1980 le groupe d'experts réunis par le Centre national de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu que l'exposition à de fortes doses de plomb pourrait être associée à un risque accru d'un Cancer respiratoire et gastrique (IARC, 1980)

Certains composants du plomb a des mécanismes indirects reposant sur la perturbation de l'activité d'enzymes impliquent dans la synthèse et la répartition de l'ADN. En particulier il a été montré que l'ion Pb^{2+} stimuler l'activité de la protéine Kinase C cela indiquerait un potentiel cancérogène. (Chanel et al. 1999)

2.4. L'acétate de plomb :

2.4.1. Propriétés physico-chimiques :

Les acétates de plomb divalent sont représentés par les composés suivants :

-L'acétate anhydre $Pb(C_2H_3O_2)_2$: c'est un solide blanc, bien cristallisé, fondant à 280 C°. Il est faiblement soluble dans l'alcool

.-L'acétate tri hydraté $Pb(CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O$: il se présente sous forme de cristaux blancs. Il est soluble dans l'eau et Il est pratiquement insoluble dans l'alcool (Benlahcene, 2008).

2.4.2. Les effets toxiques de l'acétate de plomb :

2.4.2.1. Exposition a courte durée :

Les substances provoquent une irritation pour les yeux. Et peut avoir des effets sur le sang et le système nerveux central. Cela peut entraîner une anémie hémolytique, des troubles nerveux et une insuffisance rénale. Les effets peuvent être retardés. Une surveillance médicale est conseillée. (INRS ,2018)

2.4.2.2. Exposition prolongée ou répétée :

La substance peut avoir des effets sur le sang, la moelle osseuse, le système cardiovasculaire, les reins et le système nerveux. Cela peut provoquer une élévation de la pression artérielle, une paralysie, une atteinte rénale et des effets comportementaux. Cette substance est peut-être cancérogène pour l'homme. Cause des effets toxiques graves sur la reproduction chez l'homme. (INRS ,2018)

Le système hépatique :

1. Le foie et les voies biliaires :

1.1 Anatomie du foie :

Le Foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes.

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit.

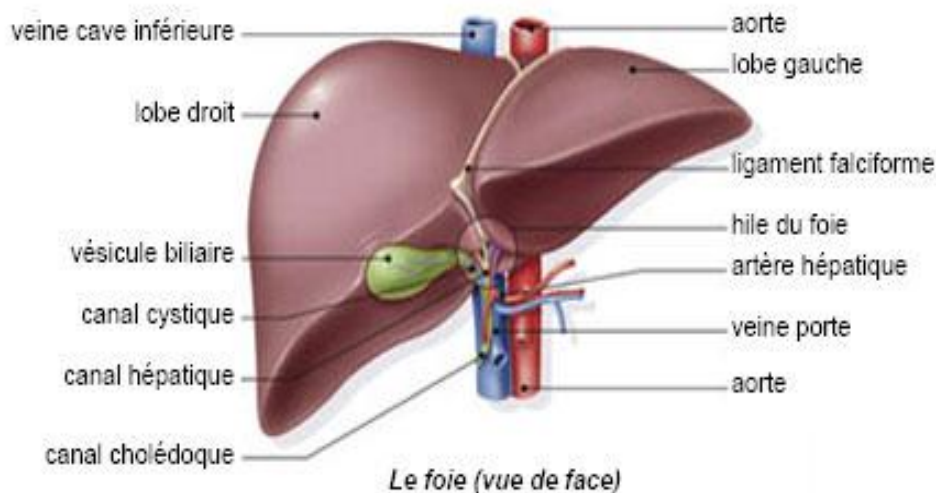


Figure 03 : Anatomie du foie

1.2. Vascularisation et circulation du sang dans le foie : Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte).

Le foie est alimenté par deux gros vaisseaux sanguins : la veine porte et l'artère hépatique. Le sang drainé par la veine porte provient de l'œsophage, de l'estomac et des intestins. La veine

porte amène ainsi au foie un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments. L'artère hépatique provient du cœur et apporte au foie un sang riche en oxygène.

Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les différentes parties. On appelle « segment » une partie du foie qui est alimentée par une branche de la veine porte hépatique et une branche de l'artère hépatique.

Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur. (Manouni et al. 2020)

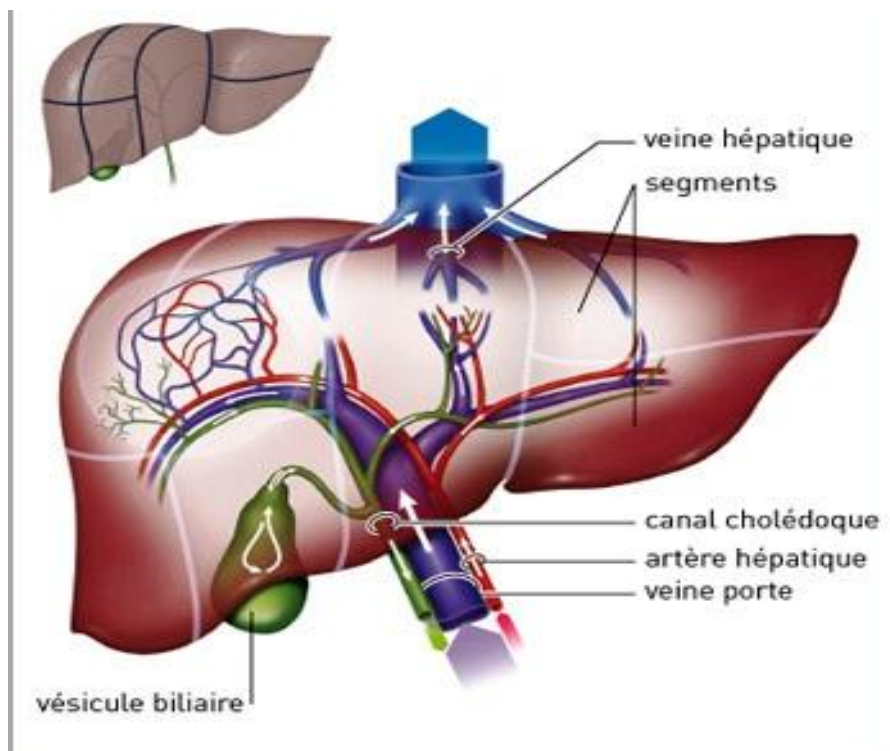


Figure 04 : Circulation du sang et de la bile dans le foie

L'artère hépatique est responsable de l'oxygénation du foie, avec 1/3 du sang. Les divers vaisseaux qui y sont associés forment des réseaux de capillaires autour des cellules hépatiques. Le sang sort du foie par les veines hépatiques (droite et gauche) qui vont ensuite rejoindre la veine cave inférieure. (Manouni et al. 2020).

1.3- Les voies biliaires et la vésicule biliaire :

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de **voies biliaires**. Ils collectent la **bile** et la mènent à la sortie du foie dans le canal hépatique commun, qui prend plus loin le nom de **canal cholédoque**. Ce canal débouche dans le duodénum - la partie haute de l'intestin - où la bile est utilisée pour la digestion.

Une partie de la bile est stockée, sous forme concentrée, dans la **vésicule biliaire**. Elle est reliée au canal cholédoque par le canal cystique.

Fréquemment, le canal cholédoque et le canal de Wirsung se rencontrent au niveau de l'ampoule de Vater, qui se termine dans le duodénum par la papille duodénale principale. L'ouverture de ces canaux est régulée par le sphincter d'Oddi qui se ferme en dehors de la digestion. La bile n'est pas capable de se déverser, elle remonte dans le canal cystique vers la vésicule biliaire. La digestion entraîne la contraction de la vésicule biliaire, le relâchement du sphincter d'Oddi et la libération de la bile dans le duodénum. La vésicule biliaire et le canal cystique forment la voie biliaire accessoire. (Manouni et al., 2020).

1.4. Structure du tissu hépatique

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent :

- les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent
- des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules.

Au centre de chaque lobule hépatique, une veine Centro lobulaire collecte le sang qui quitte le lobule.

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang.

Le tissu hépatique est constitué de cellules hépatiques ou hépatocytes qui représentent la grande majorité des cellules constituant le foie. Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses fonctions métaboliques. En plus des cellules de Kupffer : 10 % des cellules hépatiques sont des macrophages qui résident à la surface interne des cellules endothéliales. Ils protègent le foie et assurent la phagocytose des bactéries ou éléments étrangers circulant dans le sang. Il participe également à la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges (Claire, 2014).

2. Les fonctions du foie :

Depuis la veine porte, le sang atteint le foie, qui regorge de substances résultant de la digestion ou du fonctionnement des organes digestifs. Ces molécules sont absorbées dans les cellules hépatiques, qui sont équipées d'enzymes spéciales et permettent leur conversion chimique.

Ces changements apportés par le foie sont essentiels pour l'organisme (Claire, 2014) leurs principaux objectifs sont :

2.1. Les enzymes hépatiques :

Les principales enzymes hépatiques testées en routine pour évaluer la fonction hépatique sont l'alanine Amin transférase (ALT ou GPT), l'aspartate Amin transférase (AST ou GOT), la gamma-glutamyltransférase (GT) et la phosphatase alcaline (PAL). Ces enzymes sont regroupées respectivement sous les termes transaminases (pour les deux premières) et enzymes chole statiques (pour les deux dernières). D'autres enzymes peuvent être testées pour clarifier le diagnostic de certaines maladies du foie, telles que la 5'-nucléotidase (5'NU), le cholinestérase, le glutamate déshydrogénase (GLDH) ou la leucine- -arylamidase (LAP). (Dagmar, 2011)

2.2. Métabolisme des xénobiotiques :

Les xénobiotiques sont des substances chimiques qui ne sont normalement pas présentes dans l'environnement des organismes vivants (Abdelsalam et al., 2020). Les cellules humaines sont équipées d'une variété d'enzymes pour contrer les effets nocifs probables causés par ces composés étrangers (Das et al., 2016).

La transformation des xénobiotique est surtout effectuée par le foie, qui contient une multitude d'enzymes (Prakash, 2016). En plus du foie, des processus de biotransformation se produisent dans le plasma, dans les poumons, dans le tractus gastro-intestinal et dans la peau. En raison de leur faible solubilité dans l'eau, les substances lipophiles sont réabsorbées dans les tubules rénaux et ne sont excrétées que lentement par les reins. La vitesse d'élimination des composés lipophiles dépend de leur transformation en substances hydrosolubles. La biotransformation hépatique augmente la polarité des xénobiotiques, augmentant ainsi leur solubilité dans l'eau et améliorant leur excrétion biliaire et rénale (Dancygier et al. 2010).

2.3. Métabolisme des lipides et des glucides : Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils stockent. Ils synthétisent également du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques (Etal, 2014). Les hépatocytes constituent aussi un point de stockage des vitamines et d'oligo- éléments (ex : fer, cuivre) en plus de leur récrimination.

Le métabolisme des glucides : contribue à la stabilité de la glycémie, en libérant glucose dans la circulation en cas d'hypoglycémie ou être stocké en cas d'hyperglycémie, il est soit libéré par glycogénolyse, soit conservé sous forme glycogène (glycogénogenèse) (Ozougwu, 2017 ; Bessaguet et Desmoulière, 2021).

2.4. Synthèse des protéines sanguines : A partir des acides aminés issus de la digestion, les hépatocytes synthétisent de façon continue la plupart des protéines plasmatiques, y compris l'albumine et la majorité des globulines (hémoglobine...) et les facteurs de la coagulation (Mony et Duclos- Vallée, 2014).

2.5. Détoxification : Les systèmes de détoxification assurent une biotransformation des substances étrangères (xénobiotiques) pour diminuer leur lipophile, augmenter leur polarité et favoriser leur élimination. La détoxification se déroule en trois phases :

-La phase I : est dite de fonctionnalisation correspond principalement à des réactions d'oxydation, mais aussi à des réactions de réduction et d'hydrolyse, catalysées par les cytochromes P450 (CYPs). (Buxeraud et al., 2016 ; Pankewich, 2016)

-La phase II est dite de conjugaison : transforme les substances oxydées issues de la première phase en molécules hydrosolubles par différents mécanismes. On parle alors de sulfoconjugaison, de glycuconjugaison, de détoxification par méthylation ou par acétylation. (Rowland et al, 2013 ; Blaurock-Busch, 2014).

-Une dernière phase dite de solubilisation prend en charge d'éliminer enfin les métabolites de l'organisme alors devenus hydrosolubles, grâce à la bile (Guérineau, 2010 ; Berthou, 2014).

2.6. Production de la bile : Le foie sécrète chaque jour 600 à 800 ml de bile dans les intestins. La bile est une sécrétion d'eau essentielle pour l'organisme. Il est formé par les hépatocytes et modifié par les cholangiocytes par des phénomènes de sécrétion et de réabsorption lors de son passage dans les voies biliaires (Erlinger, 2018).

2.7. Autres fonctions : Le foie joue un rôle dans la fonction des hormones thyroïdiennes en tant que site de dés iodation de T4 en T3, activation de vitamine D, fonction immunologiques et de protection et la synthèse de tous les facteurs de coagulation (Ozougwu ,2017; Kalra et al.,2021).

3. Pathologies du foie :

3.1. L'ictère : L'ictère est une altération de la couleur (jaunâtre) de la peau et des muqueuses d'origine bilirubinique. Lorsque le taux de bilirubine est d'environ 2 à 3 mg/dl (34 à 51 micromoles/L) l'ictère apparaît.

On peut suggérer la cause de l'ictère par : Un ictère aigu chez un patient jeune et en bonne santé peut être associé à une hépatite virale aiguë, surtout lorsqu'il y a un prodrome viral et/ou des facteurs de risque ; cependant, il est également courant de subir une surdose de paracétamol. Il est probable que cette substance soit responsable de l'ictère aigu après une

exposition aiguë à des médicaments ou à des toxines chez des patients qui sont en bonne santé. L'hépatopathie alcoolique semble être associée à une longue histoire de consommation excessive d'alcool, surtout lorsque les stigmates habituels sont présents. Un ictère léger, récurrent, sans symptômes de dysfonction hépatobiliaire peut indiquer un trouble héréditaire, habituellement un syndrome de Gilbert. (Tholey et al.2023)

3.4. L'hypertension portale et les hémorragies digestives : L'hypertension portale est la complication la plus courante de la cirrhose, avec l'hémorragie digestive. Le plus souvent, elle est associée à une rupture de varices œsophagiennes. Sa situation a considérablement évolué depuis les années 1980 (Bouzbib et al.. 2021)

3.5. L'encéphalopathie hépatique : Les troubles neurologiques ou neuropsychiatriques liés à une atteinte du foie et/ou à un shunt porto-systémique sont appelés encéphalopathie hépatique (EH). Il s'agit d'une complication courante et grave des affections du foie. Même si sa physiopathologie précise reste à déterminer, il semble que l'hyperammoniémie et l'inflammation systémique jouent un rôle ensemble. (Thabut, 2020)

La toxicité de l'ammoniaque est le mécanisme physiopathologique principal de l'EH. Des facteurs précipitants, dont l'existence est connue depuis près de 50 ans, s'ajoutent fréquemment. Différents éléments de précipitation ont été mentionnés dans les séries principales publiées d'EH clinique et d'EH minime. L'élimination de ces divers facteurs pourrait donc contribuer à la résolution de la poussée d'EH, à la prévention de la récurrence (prophylaxie secondaire) et à la prévention de l'EH (prophylaxie primaire). Ces facteurs sont principalement liés aux autres complications de la cirrhose (hémorragie digestive, infection, déshydratation-traitements diurétiques, pertes digestives, troubles métaboliques-hyponatrémie, alcalose hypokaliémique, insuffisance rénale). Selon les facteurs, les mécanismes impliqués varient et incluent une augmentation de l'ammoniémie, la présence d'un syndrome inflammatoire ou encore une agression neurologique spécifique. Ces éléments pourraient encourager l'éducation (thabut, 2020).

La fibrose et la cirrhose hépatique, la stéatose, l'hépatite alcoolique, les hépatites virales, les hépatites médicamenteuses et l'hépatite fulminante sont aussi des troubles les plus courants en cas de dysfonctionnement du foie (Hôpital universitaire Paule brousse, 2014).

4. Hépatotoxicité :

Définition : Le pouvoir d'une substance (médicament, composés actifs de plantes médicinales) de provoquer des dommages touchant tout ou une partie de foie induit par l'ingestion de composés chimiques ou organiques hépatotoxiques (Rachel ,2009).

La toxicité du foie manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore nécrose (mort des cellules du foie) dans les cas les plus sévères (Pastier ,2022).

4.1. Les agents hépatotoxiques :

- **Les métaux lourds** : Les métaux lourds s'accumulent dans l'organisme et provoquent des effets toxiques à court et/ou à long terme.

Ils peuvent affecter le système nerveux, les fonctions rénales, hépatiques, respiratoires ou autres (Dietrich, 1998). Les métaux lourds sont toxiques à cause de leur : non-dégradabilité et donc leur persistance dans les milieux ; leur toxicité à faible concentration : leur tendance à s'accumuler dans les organismes vivants et à se concentrer le long des chaînes trophiques (Christophe, 2020). Certains éléments comme le (Pb, Hg, As, Cd) peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques et sensorielles, hépatiques et rénales, voire de cancers (Chakroun, 2016).

- **Les médicaments** : Le corps doit traiter des médicaments (modification chimique ou métabolique) afin de les utiliser et de s'en débarrasser, et la plupart de ces traitements se produisent dans le foie via ses enzymes (Le, 2020) faisant du foie une cible potentielle d'effets toxiques (Pelletier, 2016). Il existe plus de 1 000 médicaments qui peuvent nuire au foie (Seeffl, 2013). Les médicaments peuvent endommager le foie en endommageant directement les cellules hépatiques (hépatocytes), ou en obstruant l'écoulement de la bile du foie (cholestase), ou par les deux (Tholey, 2021).

4.3. Les plantes hépatotoxiques : Certaines plantes dangereuses par simple action mécanique d'épines d'autres le sont par leurs constituants toxiques. Des intoxications recensées en 2013 par le CAP (Centre antipoison algérien) étaient dues à l'ingestion de plantes toxiques soit accidentellement suite à des erreurs en rapport avec un usage alimentaire où en rapport avec un usage médical, une toxicité par simple contact (dermatites irritatives ou allergique) cependant la toxicité de certaines plantes peut dans certains cas être mortelle (Bensakhria, 2018).

Larrey, 2005 a cité plusieurs plantes médicinales hépatotoxiques :

-Alcaloïdes de la pyrrolizidine : *Crotalaria*, *Senecio (sénéçon)*, *Heliotropium*, *Symphytum officinale* (consoude)

- Chardon à glu et impila : *Atractylis gummifera-L*, *Callilepsa laureola*
- Germandrée petit-chêne : *Teucrium chamaedrys*
- Phytothérapie asiatique : préparations végétales composites utilisées en dermatologie, Jin Bu Huan (*Lycopodium serratum*), Ma Huang (*Ephedra*), Shou-Wu-Pian (*Polygonum multiflora*), Xiao-Chai-Chu-Tang (*Scho-Saiko-To*) ou TJ9, Chaso et *Onshindo*
- Plantes contenant de l'essence de pennyroyal : *Mentha pulegium*, *Hedeoma pulegioides*
- Chélidoïne (*Chelidonium majus*)
- Kava (*Piper méthyesticum*)
- Thé vert (*Camellia sinensis*)
- Senné (*Cassia angustifolia*)
- Scutellaire (*Scutellaria*)
- *Teucrium polium L*
- Prostata (*Serenoa*)
- Cathis edulis
- Bourache (*Borago officinalis*)
- Feuille de chaparral (*Larrea tridentata*)
- Huile de margosa savaete (*Azadirachta indica*)

4.4. Les plantes hépatoprotectrices : Les plantes médicinales peuvent constituer une source vitale de nouveaux composés potentiellement utiles pour le développement de thérapies efficaces pour lutter contre divers problèmes hépatiques. De nombreuses herbes se sont révélées efficaces comme agents hépatoprotecteurs. (Elumalai et al, 2012). Plusieurs plantes médicinales ont été testés pour un effet hépatoprotecteur éventuel : *Gynandropsis gynandra* :(Rao et al, 2013), *Rhantherium suaveolens* (Amrani et al 2014), *Solanum nigrum* (Liu et al.,201

1. Objectif du travail :

Le principal objectif du présent travail est d'étudier les effets induits par l'acétate de plomb chez les lapins et l'effet protecteur possible de la plante *Daphné gniduum L.*

2. Lieu et durée de l'étude :

L'étude expérimentale a été réalisée au niveau de l'animalerie du département des sciences de la nature et de la vie de la faculté des sciences de l'université de Skikda durant une période de 30 jours. Les analyses effectuées sont réalisées au laboratoire de la polyclinique à Beni Béchir, Skikda, et les analyses histologique ont été effectuées au niveau du service d'anatomie pathologique à L'EPH de Skikda.



Figure 05 : l'animalerie du département des sciences de la nature et de la vie

3. Matériels :

3.1. Produits chimiques :

Le produit utilisé dans cette expérimentation est l'acétate de plomb ($C_2 H_3 O_2)_2$ sous forme d'une poudre blanche et l'eau distillée qui ont été fournis par le laboratoire de l'agronomie du département des sciences, université de Skikda.

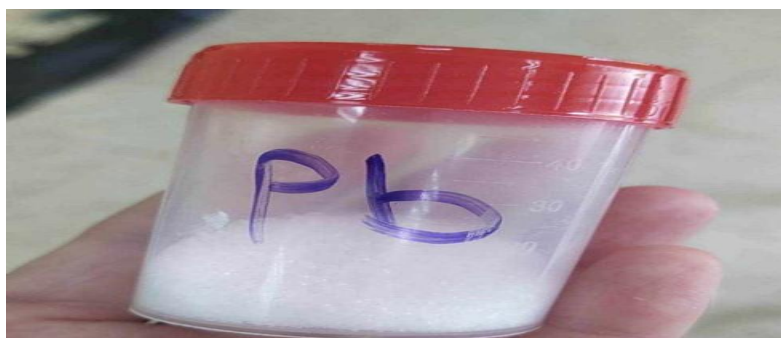


Figure 06 : acétate de plomb

3.2. Matériel de mensuration :

- ❖ Balance de cuisine pour peser les lapins.
- ❖ Balance sensible pour mesurer les substances d'essais.
- ❖ Thermomètre digital model pic.
- ❖ Seringues et des sondes pour le gavage
- ❖ Broyeur model Bomann.



Figure 07 : balance sensible (photo originale)

3.3. Matériels biologiques :

- La plante *Daphné gnidium L* obtenue d'une montagne de la région de Collo, Skikda (Figure 05)
- des lapins de race locale et de sexe male et d'un poids corporel de 1400 g en moyenne ont été achetés d'une ferme privée située à Hamma Bouziane (Figure 06).



Figure 08 : La plante *Daphné gnidium L* après la récolte (photo originale)



Figure 09 : Les lapins dans des cages métalliques (photo originale).

4. Méthodes :

4.1. Préparation de l'acétate de plomb :

Une solution aqueuse suffisante d'Acétate de plomb est préparée chaque semaine pour les dix lapins de sorte que chaque animale reçoit 20 mg/ Kg/ jour. La solution est conservée dans un flacon en verre.

4.2. Préparation de la plante :

Les feuilles sont nettoyées avec l'eau de robinet, elles sont ensuite séchées dans une cuve à 37°C pendant 2 jours. Les feuilles sèches sont réduites en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique model Bomann.



Figure 10 : séchage des feuilles dans la cuve (photo originale)

4.3- Préparation des lapins :

Quinze (15) lapins ont été utilisés dans cette étude. Les animaux ont été logés dans des cages métalliques et ont été soumis à une période d'adaptation de 10 jours aux conditions de l'animalerie puis ils ont été répartis en trois groupes expérimentaux, ces derniers ont reçu un

régime standard de granules d'une quantité de 80 g/ jour / lapin et de l'eau à volonté pendant toute la période de l'expérience.

5- expérimentation :

➤ plan :

Les animaux sont repartis en 3 groupes de cinq lapins chacun.

- Le 1^{er} groupe : est constitué par des lapins témoins soumis à un régime alimentaire normal
- Le 2^{ème} groupe : est constitué par des lapins recevant, par voie orale (gavage gastrique), 3 ml d'une solution aqueuse d'acétate de plomb à 20 mg / Kg/ j.
- Le 3^{ème} groupe : est constitué par des lapins recevant, par voie orale, 3 ml de la solution d'acétate de plomb et 5 ml d'une suspension aqueuse de la poudre de la plante à titre de 50 mg / Kg/ j.

➤ suivi des animaux :

Durant toute la période expérimentale, les animaux sont pesés (figure 11) chaque début de semaine (1/7j).

Des mesures de la température rectale et des fréquences respiratoires et cardiaques sont également effectuées hebdomadairement (j7, j14, j21 et j28).



Figure 11 : prise du poids des lapins (photo originale)

➤ prélèvement du sang :

Au 30^{ème} jour de l'expérimentation, un prélèvement de sang a été effectué à l'aide des aiguilles spéciales de la veine marginale de l'oreille de chaque lapin, le sang est recueilli dans des tubes EDTA et héparines.

Les tubes sont marqués et sont immédiatement placés et transportés dans une glacière au laboratoire d'analyses à Beni Béchir, Skikda.



Figure 12 : prélèvement du sang (photo originale).

6 – Mesures et observations effectuées

6-1. Analyses hématologiques :

Les prélèvements de sang sont analysés par un automate NFS model min Dray Bc-30s.

Les paramètres hématologiques mesurés sont : le nombre d'érythrocytes, l'hématocrite, le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), les plaquettes sanguines (PLT), le nombre de globules blancs (GB) ainsi que la formule leucocytaire.



Figure 13 : Automate de NFS model min Dray Bc-30s (photo originale)

6-2. Bilan biochimique :

Les paramètres mesurés sont : acide urique, créatinine, triglycérides, cholestérol et glycémie à l'aide un spectrophotomètre model RT-9200 (**Figure 15**). L'analyse des transaminases : TGO et TGP ont été effectués également avec un automate.



Figure 14 : spectrophotomètre model RT-9200.

1. Etat général des lapins :

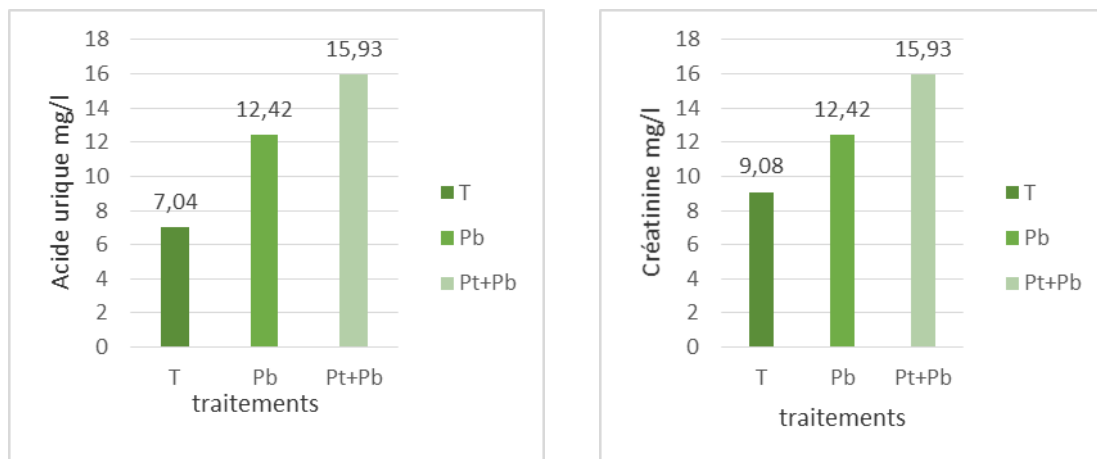
Les lapins du groupe intoxiqué par le Pb ont manifesté une diarrhée, un comportement agressif, des troubles légers de respiration et une rougeur des yeux. Un cas de mortalité a été enregistré dans ce groupe après 11 jours du début de traitement.

Les lapins du groupe traité par le plomb et la plante ont observé une augmentation du poids moyen, Alors que les lapins du groupe témoin n’ont pas manifesté des troubles visibles.

2.1. Paramètres biochimiques

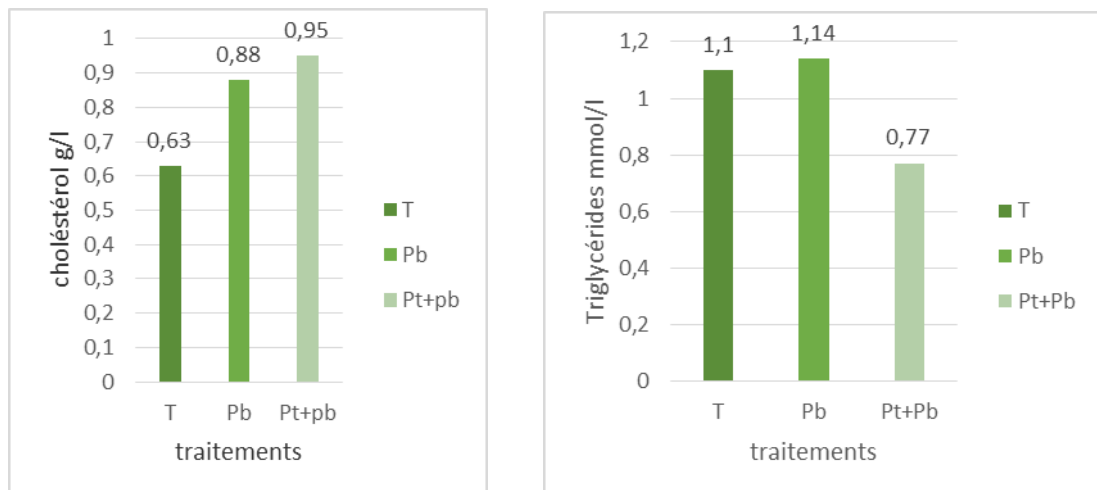
Les résultats illustrés dans (la figure 22) indiquent que le lot traité par le plomb et la plante enregistre les hautes valeurs de la plupart des paramètres étudiés, suivi par le 2eme lot traité par le plomb seul, alors que le lot témoin exprime des valeurs inférieures.

L’analyse statistique montre une différence significative (tableau 01) dans le paramètre glycémie (figure 22 E), les différences enregistrées dans les autres paramètres sont statistiquement non significatives ; La comparaison des traitements montre une différence significative entre le lot témoin et le lot traité par le plomb et la plante ($p = 0.009$) (tableau 05)



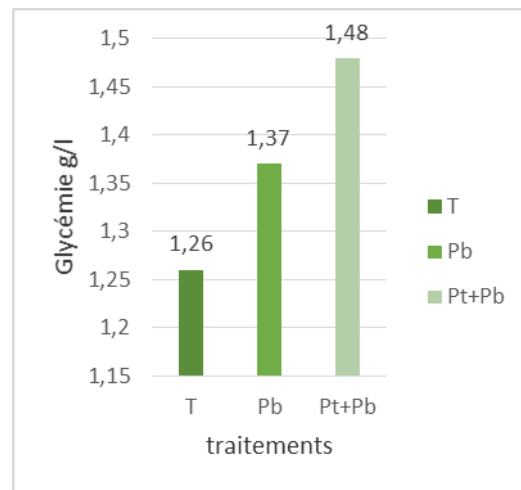
A : Acide urique mg/l

B : Créatinine mg/l



C : Cholestérol g/l

D : Triglycérides mmol/l



E : Glycémie g/l

Figure 15 : variations des paramètres biochimiques

Tableau 01 : résultats de l'ANOVA des paramètres biochimiques

paramètre	DDL	Moyenne des carrés	F	P
Créatinine	2	14,37	1,52 ^{ns}	0,26
Cholestérol	2	0,14	1,44 ^{ns}	0,27
Glycémie	2	0,06	4,87*	0,03
Acide urique	2	100,18	3,51 ^{ns}	0,06
Triglycérides	2	33,66	3,17 ^{ns}	0,08

*hautement significatif (0.05 ≥ p > 0.01) ; ns (non significatif)

2.2. Les transaminases :

Les taux de TGO et TGP augmente légèrement du lot témoins aux deux autres lots, le groupe traité par la plante enregistre la plus grande valeur de TGO (54 UI), alors que le groupe intoxiqué par le plomb enregistre celle de TGP (75,75 UI) (figure 23).

L'analyse statistique montre que les différences mentionnées ne sont pas significatives (Tableau 02)

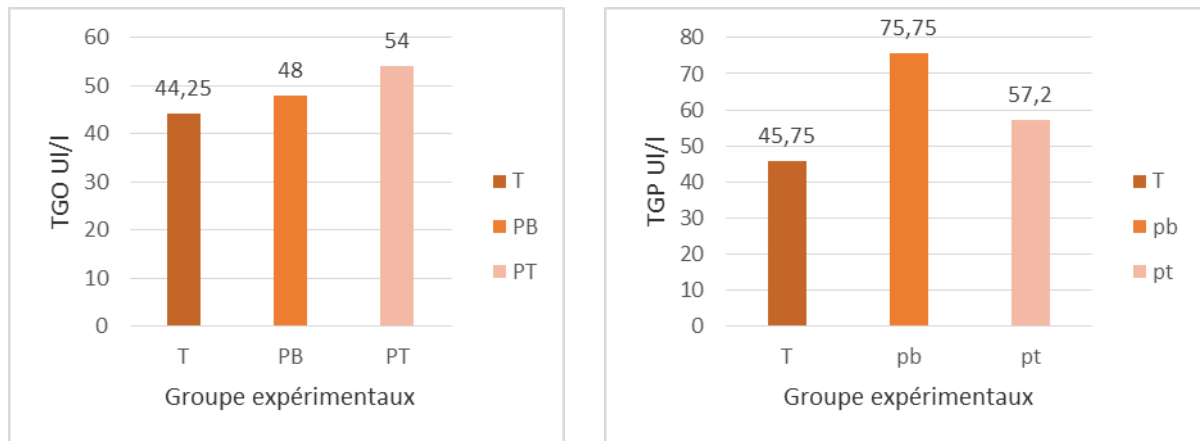


Figure 16 : Variations des taux de TGO et TGP UI/l

Tableau 02 : résultats de l’ANOVA du taux des transaminases

Paramètre	DDL	Moyenne des carrés	F	p
TGO	2	120,94	0,25 ^{ns}	0,78
TGP	2	1146,00	1,99 ^{ns}	0,18

Ns (non significatif)

3. Variation des paramètres hématologiques :

Le groupe intoxiqué par le plomb a enregistré une diminution dans les paramètres GB (A), HGB (B), VGM (E) (figure24). Une diminution du taux de ces deux derniers par rapport au groupe témoin. Par contre le taux de PLT (C) est le plus bas dans le groupe témoin.

Une diminution du taux de GB (A) et HGB (B) chez le groupe traité par la plante *Daphné gnidium* par rapport au groupe témoin.

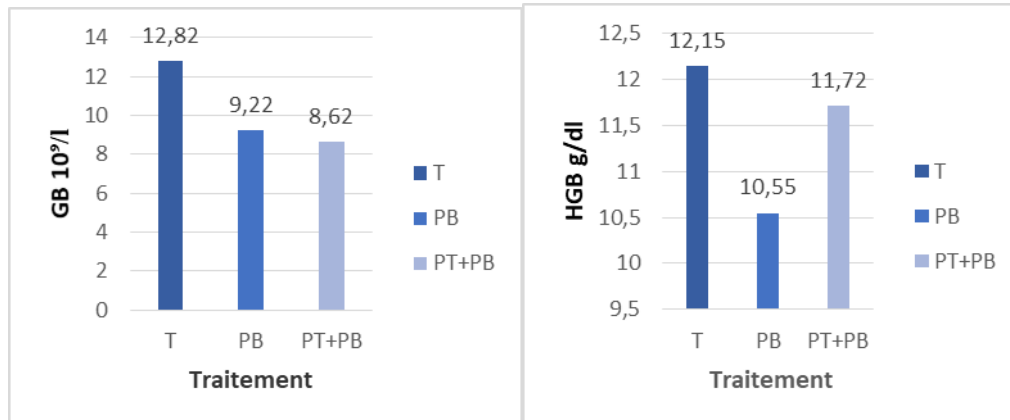
Une augmentation du taux des PLT (C) a été notée chez le groupe intoxiqué par le plomb et le groupe traité par la plante *Daphné gnidium* qui a enregistré une valeur maximale (417,2 10⁹ /l) par rapport au groupe témoin.

Un également du taux de VGM (E) chez le groupe traité par la plante *Daphné* et le groupe témoin.

Une diminution du taux de CCMH (D) chez le groupe intoxiqué par le plomb et le groupe traité par la plante qui a enregistré une valeur minimale (30 ,52 g/dl) par rapport au groupe témoin (figure 24)

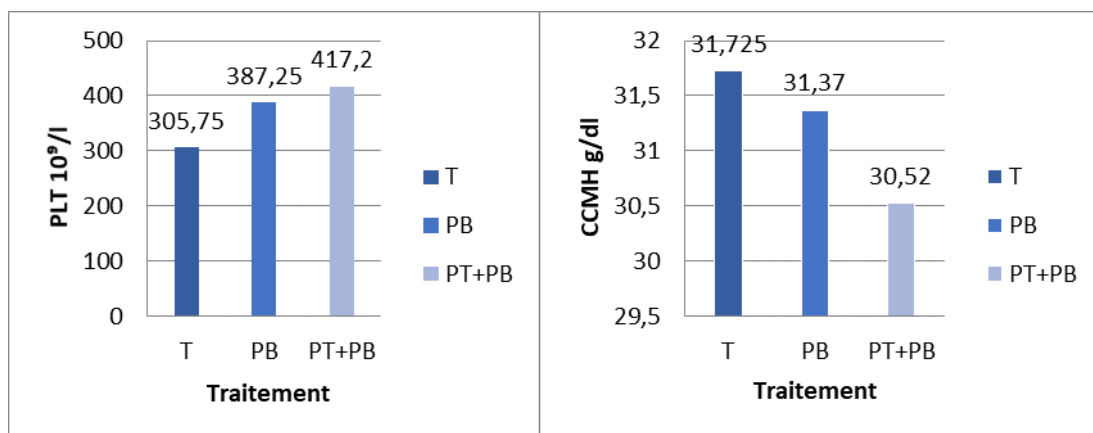
L’analyse statistique montre une différence significative (Tableau 03) dans les paramètres HGB, GB, CCMH. Les différences enregistrées dans les autres paramètres sont statistiquement non significatives.

la comparaison des traitements montre une différence très hautement significative entre le lot témoin et celui traité par le plomb concernant les paramètres HGB ($p=0,004$) et GB ($p=0,00$) ; des différence hautement significative entre le lot témoin et celui traité par le plomb et la plante intéressant les quatre paramètres CCMH, Glycémie ($p=0,009$), GB ($p=0,005$) et HGB ($p=0,014$) aucune différence significative n'est enregistrée entre les deux lots traités par le plomb et la plante (Tableau 05)



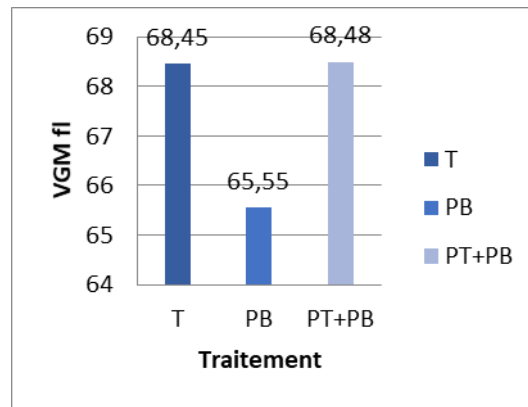
A : Taux de Globules blancs 10⁹ /l

B : Taux d'hémoglobine g/dl



C : Taux des plaquettes 10⁹ /l

D : Taux de concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine



E : Taux du volume globulaire moyen

Figure 17 : Variations du taux de quelques paramètres de NFS

Tableau 03 : résultats de l’ANOVA des paramètres hématologiques

paramètre	DDL	Moyenne des carrés	F	p
GB	2	25,84	10,77**	0,002
HGB	2	3,43	15,42***	0,00
PLT	2	16633,63	1,49 ^{ns}	0,26
CCMH	2	1,921	6,980*	0,010
VGM	2	14,163	3,101 ^{ns}	0,082

* significatif **hautement significatif ; *** très hautement significative ; ns (non significatif)

Tableau 04 : comparaisons statistiques entre les trois traitements.

	Glycémie	HGB	GB	CCMH
T vs P	P= 0.13ns	P= 0.004***	P= 0.00***	P= 0.2ns
T vs PP	P= 0.009**	P= 0.014**	P= 0.005**	P= 0.009**
P vs PP	P= 0.2ns	P= 0.34ns	P= 0.61ns	P= 0.053ns

T= Témoin ; P= traité par le plomb ; PP= traité par le plomb et la plante

Discussion :

L'objectif de la présente étude était l'évaluation de l'hépatotoxicité du plomb et l'effet hépatoprotecteur possible de la plante *Daphné gnidium*.

L'exposition au plomb peut produire une vaste gamme d'effets indésirables sur la santé, il est parmi les polluants les plus toxiques.

Les résultats présentés dans l'étude ont montré une augmentation significative de la glycémie chez les animaux traités par le plomb et la plante, ceci est peut être lié aux effets néfastes sur le pancréas. Les autres paramètres biochimiques enregistrent une augmentation, mais statistiquement non significative, par rapport aux témoins. Ceci peut être expliqué par une insuffisance rénale ou les cellules rénales ne seront plus capables de contrôler le processus d'exécution urinaires (Fowler, 1991). Plusieurs études montrent que l'acétate de plomb provoque la néphrotoxicité (INSERM.1999).

La participation du foie à de nombreuses étapes du métabolisme des lipides, à l'estérification et à l'élimination du cholestérol a été largement utilisée pour l'étude des maladies hépatiques. Selon nos résultats, il a été démontré que le plomb a provoqué une légère variation des niveaux des triglycérides dans le sang.

Les résultats montrent une légère augmentation de l'activité enzymatique des transaminases sériques (TGO et TGP) chez les lapins intoxiqués par le Pb. L'augmentation de ces enzymes indique une lésion hépatique s'expliquant par la fuite de ces enzymes hépatocytaires vers le plasma via la perforation engendrée (Attia et al. 2013 ; Orabi et al. 2013). (Uyanik et al., 2001 ; Pari and Murugavel, 2005) ont remarqués l'augmentation anormale de ces enzymes dans le sang dans une étude sur les rats.

Les résultats montrent également une diminution significative dans le nombre des globules blancs et une diminution hautement significative de la concentration corpusculaire moyenne (CCMH) et de l'hémoglobine (HGB) comparativement au groupe témoin, on peut constater que l'acétate de plomb a provoqué une anémie (chute du taux du HGB) de type microcytaire (VGM modifié). Cette anémie peut être causée par une faible synthèse d'HGB ; qui peut se produire soit en inhibant l'activité de l'enzyme major responsable de la synthèse de l'hème (l'acide aminolévulinique déshydratase (ALAD) soit en provoquant un métabolisme défectueux du fer due à la capacité du PbAc à lutter contre les cations divalents comme le fer (El-boshy et ; al., 2019).

(Suradkar et al. 2009) ont noté que le plomb induit une diminution significative des globules rouges, hématocrite, VGM, hémoglobine chez les rats wister intoxiqués par 100 ppm et 1000

ppm de l'acétate de plomb pendant 28 jours. Le plomb inorganique peut avoir des effets nocifs sur certains types de globules sanguins, y compris la réduction de la production d'hémoglobines et de la durée de vie et de l'activité de globules rouges (CCHST, 2019). La diminution de ces paramètres sanguins pourrait être due à l'inhibition de la synthèse de l'hème par le plomb, sur les enzymes responsable de la synthèse de l'hème et également à la réduction de la durée de la vie des hématies (Klassen et al, 2001).

Pour lutter contre les effets toxiques de l'acétate de plomb, en utilisons une plante hépato protectrice administrée par voie orale chez les lapins intoxiqué par l'acétate de plomb.

Nos résultats montrent une augmentation non significative du taux d'acide urique, de créatinine, de cholestérol chez le groupe traité par la plante *Daphné gnidium* par comparaison au groupe intoxiqué par le plomb. Le taux de triglycérides a subi une diminution non significative chez le groupe (pp) par rapport aux groupe (Pb).

Les résultats ont montré aussi une augmentation non significative du taux de TGO par contre une diminution du taux de TGP chez le groupe traité par la plante *Daphné gnidium* à une dose de 50 mg pendant 30 jours par rapport au groupe (Pb). Une augmentation non significative du taux de VGM et de PLT et une augmentation très hautement significative du taux de HGB chez le groupe traité par la plante comparativement au groupe (PB) et une diminution hautement significative du taux de CCMH et GB chez le groupe traité par la plante par rapport au groupe (PB).

La plante médicinale *Daphné gnidium L* est une plante commune en Algérie est employée dans la médecine traditionnelle pour soigner l'hépatite et d'autres affections. Selon des recherches, il a été démontré que l'extrait aqueux des feuilles de *Daphné gnidium L* a des propriétés hépato protectrices et curatives contre les dommages du foie causés par le carbone trichloré (CCl₄).

Dans une étude, les rats administrés à une dose de 300 mg/kg d'extrait aqueux de *Daphné gnidium L* ont présenté une diminution importante du poids relatif du foie, des taux sanguins d'enzymes hépatiques (ALT, AST, ALP, GGT), de la bilirubine totale et de l'activité de la peroxydase de glutathion (CAT) et une augmentation des taux de glutathion hépatique (GSH). En outre, ils ont restauré l'architecture hépatique normale. (Medila, et Al .2021)

Ces résultats peuvent confirmer l'efficacité de cette plante *Daphné gnidium* due à la présence des composants biologiques actifs peuvent réduire l'accumulation de l'acétate de plomb.

Conclusion :

Le présent travail a porté sur l'investigation de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux des feuilles de *Daphné gnidium L.* chez les lapins.

Les résultats de notre étude montrent que l'exposition quotidienne des lapins à l'acétate de plomb pendant une période de 30 jours provoque systématiquement :

- Une hépatotoxicité traduite par des rapports organocorporels.
- Des anomalies du métabolisme biochimique (glycémie, acide urique, créatinine, triglycéride, cholestérol).
- Une augmentation des concentrations des biomarqueurs du fonctionnement hépatique TGO et TGP
- Une diminution du nombre de globules rouges, CCMH et de l'hémoglobine qui justifie la présence d'une anémie .

Dans la présente étude, l'extrait aqueux des feuilles de *Daphné gnidium L.* présente un effet protecteur contre une hépatotoxicité non létale, entraînant une réduction concomitante des activités enzymatiques sériques (TGP) et a redressé le taux de l'hémoglobine et le taux du volume globulaire moyen par rapport au groupe traité par l'acétate de plomb.

A la lumière de nos résultats on peut dire que la plante *Daphné gnidium* à des effets protecteurs intéressants sur le système hépatique.

En perspective nous proposons de :

- Prolongée la durée de l'expérimentation pour pouvoir bien visualiser les effets de l'intoxication et de l'effet neutralisant du traitement par la plante.
- Identifier les molécules bioactives de notre plante pour bien élucider les mécanismes d'atténuation de l'hépatotoxicité induite par l'acétate de plomb.
- poursuivre les études sur les propriétés biologiques et thérapeutiques de la plante *Daphné gnidium L.*

Référence bibliographique :

Abdelsalam, N.A., Ramadan, A.T., Elrakaiby, M.T., Aziz, R.K (2020) :

Toxicomicrobiomics : The Human Microbiome vs. Pharmaceutical, and Environnemental Xenobiotics. Front. Pharmacol. p11-390.

Abou, B., Yapi H. F., Gnahoue G., Djyh, B. N (2015): Evaluation of the Hepatoprotective activity of the ethanol extract of gomphrena celosioides. Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research, 5 (4).p 2231-2560.

Attia,A .M .,Ibrahim,F ., Nabil ,G .,Azziz,S (2013) :Antioxydant effects of ginger (Zingiber officinale Roscoe) against lead acetate-induced hepatotoxicity in rats .African journal of pharmacy and pharmacology.7(20) . p 1213-1219

Amrani,A.,Benaissa,O.,Boubekri,N.,Zama,D.,Biod ,K.,Beroal, E.N.,Enayache ,F.Benayache,S.Buttuzzi,S(2014):effethépatoprotecteur et antiradicalaire d'un extrait butanolique de *Rhantheriumsuevolens*; p386-392

Badiaga, M(2011) : Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* (Smith). Une plante médicinale africaine récoltée au Mali, Thèse de Doctorat, Université de Bamako. p 37.

Benhadou, I., Maiza, M., Radim, F (2005) : Etude de la toxicité du plomb sur certains organes chez le lapin .université IBN KHALDOUN-TIARTET. p 5.7

Benlahcen, K (2008) : Etude neurobiochimique et histologique de l'intoxication chronique à l'acétate de plomb chez les rats wistar .université Oran .p 9.51.52

Bensakhria, A (2018) : Les plantes toxiques. Joh Moores. Université Liverpool.

Bessaguet, F., Desmoulier, A (2021) : Le foie. Actual. Pharm.p 60, 57–61.

Berthou, A (2014) : .Nutrition et Détoxification du foie : Info ou Intox ? .la santé par la Nutrition.

Blaurock-Busch, E(2014) : la désintoxication naturelle 1er édition .p 28-29

Buxeraud, J., Faure, S and Picard, N (2016):Les principales interactions Médicamenteuses pharmacocinétiques. Gérer les interactions médicamenteuses à l'officine.

Cecchi, M (2008) : Devenir du plomb dans le système sol plante (Fève et tomate) .l'institut nationale de Toulouse .p8

Chanel, O., Dollfus, C., Haguenoer, J ., Harteman, M.,Huel, P . , Larroque, G ., Deverneuil, M (1999) : le plomb dans l'environnement quel risque pour masanté ? Doctorale dissertain institut nationale de la santé et de la recherche médicale (INRSM). p 22.23. 53. 195

Charlotte Bouzbib., Dominique Thabut. , Marika, Rudle (2021) : spécificités de l'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale. p 474-481

Chakroun, R (2016) : Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds Toxiques en faibles concentrations dans l'eau de boisson/ Bulletin De Veille Scientifique n° 28.

Christophe M (2020) : Les métaux lourds ou éléments traces métalliques/ connectésnotreplanete.info

Chaouhi, Y., Muanda, N., Kone, D., Dicko, A Soulimani, R (2009): phytochimicale composition and antioxidant capacity of three Malian Médicinalplants, p 147-160.

Claire, Pr., Jean-Charles (2014) : Les fonctions du fois centre hépatobiliaire hôpital Universitaire Paul PARIS. Revu scientifique

Dancygier H (2010): Hepatic Biotransformation/ Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Danielle tholey, MD, SidneyKimmel(2023) : ictère -ttoubles hépatiques et biliaires

Das, A., Srinivasan, M., Ghosh, T.S., Mande, S.S (2016): .Xenobiotic Metabolism and Gut Microbiomes. PLOS ONE 11, e0163099.

Debuigue, G (1984) : Larousse des plantes qui guérissent, librairie Larousse. p5-6

Dejermouni, K ET Navef, B (2004) :100 plantes médicinales d'Algérie .édition Palais de livre.

Dietrich, M (1998) : Les métaux lourds et leurs effets sur la santé, conférence, l'écolePolytechnique de Zurich.

Dobignard, A., Chatelain, C (2010-2013) : Index synonymique de la flore D'Afrique du Nord (4 vol.). Genève : C. J. B. G

Dominique, T (2020) : Encéphalopathie hépatique

Djahra, AB (2014) : Etude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, Antihépatotoxique du marrube blanc ou marrubium vulgare l. Thèses de doctorat en science Biologie végétale.

El fennoui, M (2012) : Les plantes réputées abortives dans les pratiques traditionnelles D'avortement .université MOHAMED V REBATE MROC .p 6

Encyclopaedia Britannica (2023) : revue scientifique.

<https://www.britannica.com/search?query=Thymelaeceae>

El-Boshy, M.,Reffat, B .,Qasem, A .,Khan, A .,Ghaith, M.,Almasmoum, H. ,Mahbub, A. ,Almaimani, R (2019) :The remedial effect of the Thymus vulgaris extract against lead toxicity-induced oxidative stress, hepatorenal damage immunosuppression, and hematological disorders in rats .Environ .Sci .pollut . Res. Int. p 26 .22736.22746

Ferrari, J (2002) : Contribution à la connaissance du métabolisme secondaire des thymelaeceae et investigation phytochimique de l'une d'elles.

Fowler, BA (1991) : Du Val G .effects of lead on the kidney : Roles of high-Affinity lead binding proteins .Environ Health perspect. p 91. 77. 80

Garnie, R (2005) : Toxicité de plomb et ses dérivés.EMC toxicologie pathologique p67-88

GUERIANI, R ., BOUDRAF, O (2018) : étude phytochimiques et effets antifongiques de daphné gnidium L .Université AKLI MOHAND OULHADJ-BOUIRA p 3-4- 5-6-

Guerineau, B(2010) :La détoxification, comment ça marche ?. Les secrets de la Micronutrition.

Hunter, B., wobeser, G (1980): Encephalopathy and peripheral neuropathy in lead-poisoned mallard ducks.Avian Diseases. P169-178.

IARC.Lead and lead compound.In: Some Metallic Compounds, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Lyon: IARC, (1980) p325-416

INRS (2008) : Cancer du poumon et exposition professionnelle aux métaux, une revue des études épidémiologiques .INSERM, ERI(EP) 2R, Evaluation et prévention des risques

professionnels et environnementaux . institut nationale de santé publique du Québec. p 53 -En ligne <http://www.inrs.fr/dms/inrs/cataloguePapier/DMT/TI-TC-120/tc120.pdf>

Kaminsky, P ., Klein, M, & DUC, M (1993) : Physiopathologie de l'intoxication par le plomb inorganique. Revue de médecine interne p 14

Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, CJ (2021): Physiology, Liver. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438>

Khazri, B (2012) : Contribution à l'étude de fritillaria oranensis pomeldans les monts de Tessala (AlgerieOccidentle) : habitat écologique et rareté. Université de DjilaliLiabes (SIDI BEL ABBESS)

Klassen, D (2001): Casarrett and Doull's Toxicology the basic sience of poisons 6thedn McGraw-Hill Médical publishing division .p812 .841

Larrey, D ;(2005) ; Service d'hépatogastro-entérologie et transplantation Hôpital Saint Eloi, 80 rue Augustin Fliche-34295 MONTPELLIER Cedex 5

Lachachi, A (2021) : Caractérisation chimique .ctivativités biologique et valorisation d'extraits de plantes sous-utilisées de la région de l'ouest d'algerie.Université AboubekerBelkaid .TELMECEN p 22-23-

Le J. 2020. Drug Metabolism/ Le Manuel MSD

Liu,F.,MA,X.LI;Z.HAN;Q.LI;R.LI;C.CHANGE;Y.ZHOA;C.LIN;Y(2016)
:hepatoprotectrice effets of Solanumnigrumagainstethanol-inducedinjury in primaryhepatocytes and micewithanalysis of glutathione S-Transferase Al ; Journal of the chnese Medicate Association p 65 -71

Manouni, CH., Batouche, Djamil., Batouche., Djilali (2018) : Les principales fonctions de la fois .édition 2020 .p1-2-3

Madri-Belbah, H (2018) : Etude de l'effet des polyphénols du Daphné gnidum L sur les proprités des dépôts électrolytetiques de nikel .Université 8 mais 45 GULMA P

Marguerite pastier (2022) : Dictionnaire Oncyclopidique des soins infirmiers.

- Mathee, A., Khan, T., Naicker, N., Kootbodien, T., Naidoo, S., & Becker, P. (2013)** :Lead exposure in young school children in South African subsistence fishing communities. *Environmental research*, p 126, 179-183.
- Medila I., Toumi I., ADAIKA, A (2021)**: hepatoprotective and curative activities exacties extract against CCL4 –induced liver injury in rats
- Mohammedi, Z(2012)** : Étude phytochimique, activités biologique de quelques plants 10.médicinal de la région nord et sud ouest de l’Algérie, doctorat Abou bekr belkaid, telemcen
- Mony, C. , Duclos-Vallée , J (2014)** :Les Fonctions du Foie . . Centre Hépatobiliaire Paul Brousse .france.
- Mustafa Mouhand, D (2015)** : Etude écologique phytochimique et valorisation de plantes médicinales des monts de tessla (*daphné gnuiduim L*).Universété SIDI BEL ABBES p 32-33
- Ouzlifi, D (2015)** : Contribution a une étude morphologique de *daphné gnuiduim L* .Université ABOU BEKER TELMCEM
- Orabi S, H., Elbially B, E., SHAWKY, M (2013)**: Ameliorating and Hypoglycemic effects of Zinc against Acute Hepatotoxic effect of Chlorpyrifos .global Veterinaria 10 (4): p 439-446
- Ozougwu, J (2017)**: "Physiology of the liver", International Journal of Research in Pharmacy And Biosciences, vol. 4, no. 8, p. 13-24
- Pankewich, R (2016)** : Détox et santé 1 : guide d’introduction a la détoxification par le Foie.
- Pari, L., MURUGAVEL, P (2005)**: Role of diallyltetrasulfide in ameliorating thecadmium induced biochemical changes in rats *Environ .Toxicol .pharmacol* p 20.493.500
- Pelletier G., 2016**. Les Hépatites Médicamenteuses/ Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse.
- Rachel, T(2009)** : Hépatotoxicité pharماسiste, B pharm,MseVarité hospitalière de rechercheet d'enseignement VIH/sida centre Hospitalière de l'université Montrale.
- Rajib, A., Md., Monirul, I., Km, I. J. B., Ashik, M. &Ekramul, H (2009)**: Hepatoprotective Activity of Methanol Extract of Some Medicinal Plants against CarbonTetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats, *European Journal of Scientific Research* p 37 -302-310

Rowland, A., Miners, J and Mackenzie, P (2013): The UDP glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. V (45), p: 1121– 1132.

RAO MLLIKARJUNA; T. GANGA RAO; B. RAJESWARA RAO; P.SAMBASIVA RAO; E (2013): Evaluation of hepatoprotective activity of *Gynandropsis gynandra*. *Journal of pharmacy Research* p928-932

Sassi, M (2008) : Les plantes médicinales. dar el fiker TUNISIE p 32

Seeff, L., Stickel F; Navarro VJ; Hepatotoxicity of herbals and dietary supplements. In, Kaplowitz N, De Leve LD, eds (2013): *Drug-induced liver disease*. Third ed. Amsterdam: Elsevier, p. 631-58

Suradkar, S., Ghodasara H, Ghodasara., J.Priti., V.JATIN., P,VIKAS., J., PRAJAPATI, K (2009): Haemato-Biochemical Alteration induced by lead acetate toxicity in wistar Rats, *Veterinary world*, Vol 2 (11) p 429 .431

Tabuti J.R.S., Lye K.A., Dhillon, S.S (2003): Traditional herbal drugs of Bulamogi Uganda: plants, use and administration, *Journal of Ethnopharmacology* .p88. 19 .44.

Teschke, R., Editor, A., Andrade, R, J., Editor, A (2016): Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents/ *International Journal of Molecular Sciences*. Vol 17(2) : 224.

Tholey, D (2021); Lésion du foie provoquée par les médicaments/ *Le Manuel MSD*.

Uyanik, F., Eren, M., Atasever, A., Tuncoku, G., Kolsuz (2001): changes in some biochemical parameters and organs of broilers exposed to cadmium and effect of zinc on cadmium induced alteration. *Vet. Med.* p 5.56 .128.134