

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة 20 أوت 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 :

**« Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'huile végétale de
Pistacia lentiscus L. chez des lapins intoxiqués par le
tétrachlorure de carbone. »**

Présenté Par :

BOURAOUI Bisma, BRIOUA Wafa,

BOUSSBOULA Manel & ANDRIAMALALA Laza Faniry.

Membre de Jury:

Dr. Ghannem Maya (MCB)	Président	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
Pr. Djerrou Zouhir	Promoteur	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
Dr. Bouzebda A. (MCB)	Examineur	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2022/2023

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier sincèrement le Tout-Puissant et Miséricordieux, **Dieu**, qui nous a accordé la force et la patience nécessaires pour accomplir ce travail et nous a guidés sur la voie de la connaissance.

Nous adressons nos remerciements les plus chaleureux à notre encadreur, **Pr. DJERROU ZOUHIR**, d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous le remercions pour la qualité exceptionnelle de son encadrement, sa patience, sa rigueur, ses avis compétents, ses précieux conseils et sa disponibilité tout au long de la préparation de ce mémoire.

Nous souhaitons également exprimer notre reconnaissance au chef du département, **Dr. BOUDJELAB**, ainsi qu'à tous les professeurs du département **SNV**. Ils nous ont guidés et encouragés tout au long de notre parcours universitaire en Master, et nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.

Nous tenons à remercier vivement les membres du jury, **Dr. GHENNAM MAYA** pour l'honneur de présider le jury, et **Dr. BOUZEBDA** pour avoir accepté d'examiner notre travail. Nous sommes également reconnaissants envers nos familles pour leur soutien matériel et moral tout au long de cette période de préparation.

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

Dédicace

*First, I thank **God** for being with me and helping me to reach this most important moment in my life that I dreamed of throughout my academic career.*

I give my dedication to :

*To the dear of my heart, my pride, my support, and my strength, Abi : **Radoune Bouraoui**.*

*To the sweetheart of my soul my best friend and my big supporter Omi : **Lamia Al-Azri** .*

*To the pieces of my heart, my brother and sister: **Mohamed Rida Bouraoui (didou)***

*And **Amira Bouraoui (marmar)** .*

*To my dear : **Jeremy** my safety zone .*

*To my soul mate : **Darine** , my sister, my friend, and my life clan.*

*To my dear : **Ahlem** the most elegant lady in the world.*

*To: **Manel** our little panda to my dear colleague **Laza** and to all my girls:*

***Dali, Randa, Assma and Meriem** .*

*At the end I extend my sincere thanks and respect to our distinguished professor,
Mr. Djerrou Zouhir who provided us with the appropriate conditions and sufficient support
to finish this work.*

“It’s never the end it’s only our first step to reach the sky.”

Besma Bouraoui.

Dédicace

Alhamdulillah.

Tout d'abord je dois remercier le bon DIEU tout puissant d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui et de m'avoir permis de mener à bien ce travail avec mes collègues qui est le fruit d'années de labeur.

*Je dédie ce modeste travail à ceux qui me sont les plus chers au monde, **EL Padre** Et **LA Madre** en témoignant de ma grande reconnaissance pour m'avoir orienté vers la bonne voie.*

*À tous ceux que j'aime en particulier : mes frères **ANIS, KHALED, HANI** et **HICHAM** aussi à ma grande famille surtout ma chère tante **Faten** et son époux **Belkacem**.*

*À ma belle cousine **HOUDA** qui m'a soutenu pendant mon cursus.*

*À ma sœur **BESMA** la plus adorable fille que j'ai reconnue dans toute ma vie et à **MANEL** notre chère copine et notre collègue de mémoire **LAZA**.*

*Très chaleureusement je remercie l'ensemble des enseignants qui ont participé à ma formation depuis que j'ai commencé mes études surtout à **Mr. Djerrou**.*

À tous ceux qui m'aiment, ceux qui j'aime et ceux qui m'ont soutenu, même d'un mot, de près ou de loin.

BRIOUA Wafa .

Dédicace

Au seuil de cette réalisation, je rends grâce à Dieu pour chaque étape de ce parcours, car c'est par Sa volonté et Sa guidance que j'ai pu surmonter les défis et atteindre mes objectifs

*À mes merveilleux parents, mon père **IDRISS** et ma mère **SALIMA***

Vous êtes les gardiens de mon bonheur, les architectes de mes rêves et les anges qui ont éclairé mon chemin. Vos sacrifices silencieux, votre soutien inconditionnel et votre amour inépuisable ont façonné la personne que je suis aujourd'hui.

*À ma sœur bien-aimée **SANA** et à son époux **MOHAMED***

Je vous suis éternellement reconnaissant pour votre amour inébranlable et votre soutien sans faille qui ont fait de cette étape de ma vie une expérience inoubliable.

*À ma chère sœur **IMANE** et à son époux **SEIF***

Malgré la distance qui nous sépare, votre soutien infailible et votre présence constante ont été mes plus fidèles compagnons tout au long de cette aventure, et cela restera à jamais gravé dans mon cœur

*À mes petits anges, **ANES** et **ASSIL***

Votre innocence, votre joie de vivre et votre amour infini illuminent ma vie chaque jour,

*À mon oncle bienveillant **Yassine***

Merci d'être là pour moi. Je suis reconnaissant(e) de t'avoir dans ma vie.

*À mon petit cousin **MEHDI** qui est mon petit frère.*

*À mes **grands-parents** chéris merci pour tout*

*À **HANENE** et **KAWTHER***

mes complices de vie je suis profondément reconnaissant pour chaque instant partagé ensemble.

*À mes chers collègues de mémoire **BESMA**, **AHLEM** et **LAZA***

Cette dédicace est une reconnaissance pour notre collaboration précieuse, notre soutien mutuel et notre détermination à atteindre ensemble nos objectifs académiques.

Enfin, À tous ceux qui me soutiennent et m'aiment !

BOUSBOULA MANEL.

Dédicace

*Gloire à **Dieu**, le Père tout puissant qui m'a guidé, protégé et donner grâce durant ces grandes années d'études loin de ma patrie.*

Je dédie cet humble travail :

*Ho an'ireo masoandro amambolan'ny fiainako sy fahasambarako : ny reniko **RAMIARILALA Verohanitra** « ma plus grande admiratrice » sy ny raiko **ANDRIAMALALA Marcel** « loharanomp-pahendreko » izay nanao ny ainy tsy ho zavatra ka nanohana, nanoro, sy nankahery tamim-pitia tsy misy fetra.*

*A mes chères frères et sœur **Fenitra** et **Menja** qui m'ont largement soutenu.*

*A mon père spirituel, le père **Michelle Guillaume**.*

*A mes chères collègues **Besma**, **Wafa** et **Manel** qui ont pu traverser avec moi les moments difficile de ce travail et ces années de partages.*

A mes meilleurs amis et mes familles d'Algérie.

Et à tous ceux que j'aime !

Que cette dédicace soit le témoignage de mon amour et de ma gratitude éternelle envers vous. Je vous remercie du plus profond de mon cœur !

ANDRIAMALALA LAZA FANIRY .

LISTE DES ABREVIATIONS

ANOVA : Analyse de variance.

ALAT : Alanine aminotransférase.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ALP : La phosphatase alcaline.

ATSDR : The agency for toxic substances and disease.

ACGIH : American conference of governmental industrial hygienists.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

CCL4 : Tétrachlorométhane.

CCL300* : Trichlorométhyle peroxyde.

CCL3 : Trichlorométhyle.

CAT : Chloramphenicol acétyltransférase / catalase.

CRL : Témoin négatif.

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique.

EPA : Environmental protection agency.

GSH : Glutathione.

ITRC : The interstate technology and regulatory council.

ICSC : International civil service commission.

ISCSC : International symposium on catalysis and specialty chemicals.

IARS : International agency for research on cancer .

INRS : Institut national de la recherche scientifique.

LDH : Lactate déshydrogénase.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PCE : Pillai college of engineering.

PLFO : *Pistacia lentiscus* fatty oil .

SNV : Science de la nature et de la vie.

S.N.P.N: Société nationale de la protection de la nature.

SOD : Superoxyde dismutase.

TAS : Antioxydant total.

TGO : La glutamate oxaloacétate transaminase.

TGP : La glutamate pyruvate transaminase.

TPR : Protides totaux.

TBL : Bilirubine totale.

TCC : Tétrachlorure de carbone.

UNEP : UN environnement programme.

Résumé

Pistacia lentiscus L. est un arbrisseau qui fait partie de la famille des Anacardiacees. Cette plante est bien connue dans la médecine populaire en Algérie et est recommandée pour le traitement des douleurs dorsales, des troubles respiratoires et des brûlures cutanées. L'objectif de cette étude était de connaître l'hépatotoxicité du CCL4 et d'évaluer l'effet hépatoprotecteur d'huile végétal de *Pistacia lentiscus* L. en mesurant les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, tels que l'ASAT, l'ALAT et le PAL ; aussi TPR, Créatinine, Urée et TBIL. Nous avons administré quotidiennement cette huile chez des lapins à doses de 1 ml/kg pour un groupe. Pour un autre groupe elle a été administrée pendant 7 jours avant l'intoxication au CCL4 par voie orale. Le CCL4 a été administré à raison de 0,5 ml/kg chaque jour pendant 7 jours pour induire des lésions hépatiques chez les lapins. Les résultats de ce teste ont démontré l'effet hépatoprotecteur en diminuant le taux des marqueurs hépatiques PAL, ALAT, ASAT et bilirubine et en augmentant le taux de TPR, ainsi qu'un effet rénoprotecteur en diminuant significativement le taux d'urée et non significativement le taux de créatinine.

Mots clés : *Pistacia lentiscus*, huile végétale, huile, médecine traditionnelle, tétrachlorométhane, CCL4, hépatoprotecteur, hépatotoxicité, lapins, foie, marqueurs hépatiques.

ملخص :

نبات المستكة هي شجيرة تنتمي لعائلة البطيديات.

هذا النبات معروف في الطب الشعبي في الجزائر ويوصى به لعلاج الام الظهر واضطرابات الجهاز التنفسي وحروق الجلد الهدف من هذه الدراسة هو معرفة السمية الكبدية لرابع كلوريد الكربون وتقييم التأثير الكبدي لزيت نبات المستكة عن طريق قياس المعلمات البيوكيميائية لوظائف الكبد مثل البيلوروبين والبروتين في الدم وتحليل انزيم الفوسفاتاز القلوي وأيضا انزيم ناقل امين الالانين وتحليل انزيم ناقل امين الاسبارتات وكذلك تحليل اليوريا.

قمنا بإعطاء هذا الزيت للأرانب يوميا بجرعات واحد مل لكل كجم لمجموعة واحدة ولمجموعة أخرى تم اعطاؤه لمدة سبعة أيام قبل التسمم برابع كلوريد الكربون عن طريق الفم بمعدل نصف مل لكل كجم يوميا.

تم اعطاؤهم رابع كلوريد الكربون للحث على تلف الكبد عند الارانب وأظهرت نتائج هذا الاختبار التأثير الوقائي للكبد عن طريق خفض مستوى الواسمات الكبدية البيلوروبين و تحليل انزيم الفوسفاتاز القلوي و انزيم ناقل امين الالانين و تحليل انزيم ناقل امين الاسبارتات و عن طريق زيادة مستوى البروتين في الدم بالإضافة الى تأثير وقائي عن طريق خفض مستوى اليوريا بشكل كبير و عدم اظهار مستوى الكرياتينين بشكل ملحوظ.

الكلمات المفتاحية

التأثيرات العلاجية, المستكة, البطم العدسي, عائلة البطيديات, رابع كلوريد الكربون , الطب التقليدي, الزيت النباتي, الارانب, الكبد, السمية الكبدية, التأثير الوقائي, البيوكيميائية, البروتين في الدم, تحليل أنزيم الفوسفاتاز القلوي, إنزيم ناقل أمين الالانين , تحليل انزيم ناقل أمين الأسبارتات, تحليل اليوريا, البيلوروبين, التأثير الوقائي للكبد, الواسمات الكبدية, الكرياتينين

Abstract:

Mastic tree (*Pistacia lentiscus* L.), it's a tree that is part of the Anacardiaceae family (cashew family or sumac family). This plant is well known in folk medicine in Algeria and is recommended for the treatment of back pain, respiratory disorders and skin burns. The objective of this study was to know the hepatotoxicity of Carbon tetrachloride (CCL4) and to evaluate the hepatoprotective effect of Mastic tree oil by measuring the biochemical parameters of liver function, such as: Urea, Total Serum Bilirubin Test, protein in the blood, Alanine aminotransferase , Aspartate Transaminase , creatinine. We administered this oil daily to rabbits at doses of 1 ml/kg for one group. For another group it was administered for 7 days before CCL4 intoxication orally. CCL4 was administered at a rate of 0.5 ml/kg daily for 7 days to induce liver damage in rabbits. The results of this test demonstrated the hepatoprotective effect by decreasing the level of hepatic markers / PAL, ALT, AST and Bilirubin and by increasing the TPR level, as well as a renoprotective effect by significantly decreasing the urea level and not significantly the creatinine level.

Key words :

Mastic tree, Traditional medicine, Vegetable oil, Oil, Hepatotoxicity, Rabbits, Carbon tetrachloride, CCL4, Liver, Hepatic markers.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.

Dédicaces.

Résumés.

Liste des tableaux.

Liste des figures.

Introduction générale 1

Chapitre I : Synthèse bibliographique :

I. Le CCL4 :

1. Historique et usages 4

2. Caractéristiques physicochimiques et production 4

3. Emission et source d'exposition 5

4. Toxicocinétique 6

4.1. Voie d'absorption 6

4.2. Distribution 6

4.3. Métabolisme 6

4.4. Elimination 8

5. Effet toxique sur la santé 8

5.1. Toxicité aiguë 8

5.2. Toxicité chronique 9

6-2.1. Effets hépatiques 9

6-2.2. Effets rénaux 9

6-2.3. Effet sur le système nerveux	10
6-2.4. Effet digestif	10
6-2.5. Effet hématologique	10
6-2.6. Effet sur le système cardiovasculaire	10
6-2.7. Effet cancérogène	11
6-2.8. Effet sur la peau et les yeux	11
6-2.9. Effet sur le système reproducteur	11
6-2.10. Effet sur le poumon	11
6-2.11. Effet sur le système immunitaire	11

II. Le Foie :

1. Définition	12
2. Forme, couleur et consistance	12
3. Anatomie descriptive	12
3.1. La morphologie externe	12
3.1.1. La face supérieure	12
3.1.2. Face inférieure	13
3.1.3. Face postérieure	14
3.2. Vascularisation	14
4. Les cellules du foie.....	15
5. Les rôles du foie	16
6. Exploration fonctionnelle du foie	16
6.1. Exploration biologique	16
6.2. Exploration biochimique	16
6.2.1. Les transaminases	16
6.2.2. La Phosphatase alcaline	17

6.2.3. La Gamma-glutamyltrans-peptidase Gamma-GT	17
6.2.4. La bilirubine totale	17
7. L'hépatotoxicité	18
III. <i>Pistacia lentiscus</i> L. :	
1. Généralités	18
2. Les noms vernaculaires de <i>Pistacia lentiscus</i>	19
3. Classification hiérarchique (Al-Saghir & Porter 2012)	20
4. Habitat et répartition géographique	20
5. Description morphologique	20
6. Métabolites secondaires de <i>Pistacia lentiscus</i>	21
6.1. Les parties aériennes	22
6.2. Les fruits	22
6.3. La résine	22
6.4. L'huile essentielle	22
7. Les intérêts de l'exploitation de <i>Pistacia lentiscus</i>	23
7.1 Intérêts écologiques	23
7.2. Intérêts industriels	23
7.3. Intérêts thérapeutiques	23
7.3.1. Les utilisations en médecine vétérinaire	23
7.3.2. Les utilisations en médecine humaine	23
8. Activités biologiques de <i>Pistacia lentiscus</i>	24
9. L'Huiles Végétale de <i>Pistacia lentiscus</i> L. :	
9.1. Définition d'une huile végétale	25
9.2. Composition chimique d'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	25

Chapitre II : Matériels et Méthodes

1. Présentation du cadre de l'étude	27
2. Matériels	27
2.1. Matériel végétal	27
2.2. Matériel animal.....	27
3. Produits chimiques	29
4. Protocole expérimental	29
4.1. Répartition et traitement des lapins	29
4.2. Etat clinique des animaux	30
4.3. Prélèvement sanguin	31
4.4. Etude anatomopathologique	31
4.5. Etude histologique	31
4.6. Étude statistique	32

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Résultats	33
1.1. Paramètres biochimiques	33
1.1.1. Aspartate aminotransférase	33
1.1.2. Alanine aminotransférase	34
1.1.3. La Phosphatase alcaline	35
1.1.4. La bilirubine totale	36
1.1.5. Protides totaux sérique	37
1.1.6. Urée	38
1.1.7. Créatinine	39

1.2. Observation anatomopathologiques des organes	40
1.2.1. Le Foie	40
1.2.2. Les reins	41
1.2.3. La rate	41
1.2.4. Le cœur	42
1.3. Les résultats de l'état clinique des animaux	42
1.4. Les coupes histologiques	44
Du foie	44
Du rein	45
2. Discussion	45
Conclusion	51
Références	53

LISTE DES FIGURES

N° 1	Schéma métabolique du CCL4.	7
N° 2	L'appareil digestif humain.	9
N° 3	Face supérieure du foie.	13
N° 4	Face inférieure du foie.	13
N° 5	Système de vaisseaux et conduits intra-hépatiques.	15
N° 6	<i>Pistacia lentiscus</i> L. région Azzaba-Skikda.	19
N° 7	Mise en place des lapins dans les cages.	28
N° 8	Lapin <i>Oryctolagus cuniculus</i> .	28
N° 9	Variation du taux d'Aspartate aminotransférase (AST) chez les différents groupes.	33
N° 10	Variation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) chez les différents groupes.	34
N° 11	Variation du taux de Phosphatase alcaline (ALP) chez les différents groupes de lapins.	35
N° 12	Variation du taux de bilirubine totale (TBIL) chez les différents groupes.	36
N° 13	Variation du taux de Protides totaux sérique (TPR) chez les différents groupes de lapins.	37
N° 14	Variation du taux d'urée chez les différents groupes de lapins.	38
N° 15	Variation du taux de créatinine chez les différents groupes de lapins.	39
Organe	Anatomopathologie du foie	40
Organe	Anatomopathologie des reins.	41
Organe	Anatomopathologie de la rate.	41
Organe	Anatomopathologie du cœur.	42
N° 16	Coupes histologiques du foie de lapin, colorées à l'hématoxyline et l'éosine.	44
N° 17	Coupes histologiques du rein de lapin, colorées à l'hématoxyline et l'éosine.	45

LISTE DES TABLEAUX

N° 01	Caractéristiques principales du TCC.	5
N° 02	Différentes appellations de <i>Pistacia lentiscus</i> L.	19
N° 03	Tableau de classification de l'espèce <i>Oryctolagus cuniculus</i> .	28

Introduction générale

Introduction

Le foie est un organe vital pour l'homéostasie du corps et aussi le plus grand organe du corps des vertébrés. Il a comme fonction de régulation, de stockage de glucose, de synthèse de la bile et de protéine plasmatiques, de récupération et élimination des toxines (**Tomaipitnca et al. 2019**). Il est responsable de nombreuses fonctions métaboliques de plus de 500 des substances introduites ou déjà présentes dans l'organisme (**Singh et al. 2011**). De ce fait il est sujet à diverses agressions pouvant gravement affecter l'organisme.

Les agents causaux pouvant altérer la fonction du foie sont les divers composants chimiques indésirables tels que les agents thérapeutiques à utilisation chronique ou excessive (des antibiotiques, de l'aspirine, certains agents chimiothérapeutiques), les microbes (virus de l'hépatite, parasites du paludisme), l'obésité, anomalies génétiques, consommation chronique d'alcool, de certaines herbes, d'hormones (pilule contraceptive), de stéroïdes anabolisants, et les expositions aux produits chimiques toxiques (solvants industrielles) (**Begum et al., 2022**). Parmi ces derniers est le CCL4 qui est un solvant liquide très volatile.

Il a été produit en masse et rejeté dans la nature lors de l'évolution industrielle du 20^èm siècle et a été utilisé le plus souvent comme solvant, dans le nettoyage à sec et de réfrigérant avant d'être reconnue toxique à de nombreux organes notamment le foie, le rein et le poumon (**ATSDR, 2005**). Il est surtout connu comme agent hépatotoxique provoquant une nécrose cellulaire dans le foie (**Alirezaei et al., 2012**).

La toxicité du CCL4 est caractérisée par le stress oxydatif et la peroxydation lipidique entraînant des dommages aux molécules cellulaires comme les protéines, les thiols, ADN et lipides (**Shweta & Mehta, 2016**). Le stress oxydatif est un trouble caractérisé par un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses antioxydantes (**Taamalli et al., 2020**). L'organisme se protège de la toxicité des radicaux libres d'oxygène grâce à des mécanismes antioxydants enzymatiques (glutathion sérique et catalase) et non enzymatiques (vitamines) (**Koruk et al., 2004**).

Introduction

La maladie du foie est l'une des fléaux mondiaux grave pour les problèmes de santé malgré les progrès thérapeutiques récents. Selon l'OMS la maladie du foie en Algérie représente 1,8% des décès totaux. Le mode de traitements disponibles à l'heure actuelle est limité en efficacité et sont souvent trop coûteux. Parmi ces traitements il y a les interférons, les colchicines et les corticostéroïdes, mais ils sont incohérents et présentent une incidence d'effets secondaires profonds (**Ghosh et al., 2011**).

La plupart des médicaments utilisés aujourd'hui proviennent des plantes médicinales (**Roy et al., 2018**). Depuis des siècles, les plantes médicinales sont traditionnellement employées dans le traitement des maladies hépatiques et leur toxicité semble être basse (**Schuppan et al., 1999**). D'une autre part, ces dernières années, à cause de l'intérêt croissant pour les nutriments naturels et la médecine traditionnelle, les traitements alternatifs à base de plantes médicinales ont connu un essor important (**Yapici et al., 2023**). Différents extraits de plantes ont fait l'objet d'évaluations pour leur effet hépatoprotecteur contre diverses toxicités hépatiques induites expérimentalement.

Pistacia lentiscus est connu pour ses propriétés médicinales depuis l'antiquité ; en effet, les médecines traditionnelles pratiquées de part et d'autre des rives de la méditerranée, attribuent au lentisque des vertus dans le traitement des ulcères, l'hypertension, la toux, les maux de gorge, l'eczéma, des calculs rénaux et la jaunisse. Le mastic de *Pistacia* a été utilisé par les guérisseurs traditionnels pour le soulagement des douleurs abdominales, des maux d'estomac, la dyspepsie et l'ulcère gastroduodéal. Plusieurs études ont également signalé que l'huile essentielle des parties aériennes de *Pistacia lentiscus* possède des propriétés antifongiques et antibactériennes appréciables. L'huile de fruits du lentisque est souvent utilisée comme un remède d'application externe locale sous forme d'onguent pour soigner les brûlures ou les douleurs dorsales (**Bammou et al., 2015**).

La feuille de *P. lentiscus* a démontré une activité hépatoprotectrice significative contre l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat en réduisant le taux de bilirubine et l'activité des enzymes hépatiques. Cependant, une autre étude a rapporté une fibrose hépatique, une cholestase légère et une déplétion du glutathion réduit par l'administration à long terme d'extrait

Introduction

aqueux de feuilles chez des rats sains. L'administration de la gomme de *P. lentiscus* pendant 18 mois chez des volontaires sains a provoqué une réduction des enzymes hépatiques. Des extraits de fruits de *P. lentiscus* ont montré des effets bénéfiques sur les taux de HDL (high density lipoprpteins) et de LDL (low density lipoproteins) dans le modèle d'athérosclérose chez le lapin. Des changements positifs dans le profil lipidique ont été enregistrés après l'utilisation de noix de *P. lentiscus* pendant trois semaines chez des patients présentant une hypercholestérolémie modérée (**Mahbubah et al., 2013**).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets bénéfiques de l'huile végétale de *Pistacia Lentiscus* L. (PLFO) sur le foie et le rein de lapin intoxiqués par le CCL4, ainsi que la toxicité de cette huile.

Cette étude examinera les modifications biochimiques et histopathologiques du foie et du rein induites par le CCL4 et évaluera l'effet protecteur du PLFO sur ces modifications. L'étude évaluera également les mécanismes sous-jacents de l'effet hépatoprotecteur et d'éventuel effet néphroprotecteur de l'huile de lentisque.

Les résultats de cette étude pourraient avoir des implications pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement des maladies hépatiques.

Le contenu de ce document est structuré en trois sections complémentaires :

- ✓ Une synthèse bibliographiques détaillant le tétrachlorure de carbone, le foie et le *Pistacia lentiscus* L.
- ✓ Description en détail des matériels et méthodes utilisés lors des expérimentations.
- ✓ Les résultats et discussion présentant nos résultats, qui sont ensuite discutés en fonction des informations disponibles dans la littérature. Cette dernière partie est suivie d'une conclusion.

Chapitre I :

Synthèse

bibliographique

I. Le tétrachlorure de carbone (CCL4)

1. Historique et usages

Le CCL4 étant la formule brute du **tétrachlorométhane** est un solvant liquide incolore chloré très volatile (**ICSC, 2000**). Michael Faraday l'a synthétisé pour la première fois en 1820 par la décomposition de l'hexachloroéthane synthétiser par chloration de l'éthylène (**Michael, 1859**).

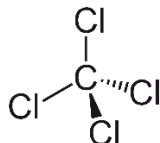
Aux Etats-Unis, le CCL4 était l'un des solvants de nettoyages et de dégraissage les plus utilisée au 20^e siècle (**Doherty, 2000**). Il a servi comme solvant et dissolvants dans la spectroscopie infrarouge et à résonnance magnétique (**Fuson et al., 1959**). Il intervient aussi dans le processus de fabrication de composé chimique comme source de chlore (**Appel, 1975**) ou de monomère pour le nylon (**Pratt, 2021**). Il a eu sa place dans la médecine (anthelminthique (**Hall, 1921**), anesthésiant (**Hadrin, 1954**)), la fabrication de réfrigérant (**John Pratt, 2021**), comme extincteur (**Pyrene fire extinguishes**), fumigène (insecticides et pesticide) (**Michael, 2018**) et pour réafficher les lettres et dessin du filigrane des timbres postaux (**Pratt, 2021**).

Il s'est avéré fortement toxique sur la santé humaine (**Pratt, 2021**) et impacte nocivement la couche d'ozone. En 1986 son utilisation comme pesticide a été interdite (**ITRC, 2002**). Le Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone (1987) et ses quatre amendements ont mis en œuvre une élimination complète de l'utilisation de la CCL4 dès 1996 (**UNEP, 2006**). Actuellement le CCL4 n'est utilisé que comme intermédiaire pour produire d'autres composés chimiques. Jusqu'à lors le CCL4 est encore produite par certaines entreprises ayant une dérogation (**INERIS, 2007**).

2. Caractéristiques physicochimiques et production

Le CCL4 possède une forme tétraédrique parfait composé par 4 atomes de chlore reliée par des liaisons covalente à un atome de carbone en position centrale. De ce fait, il est apolaire, ce qui lui donne une faculté de solubilisation des molécules d'huile ou de graisse.

Tableau 01 : Caractéristiques principales du TCC (INERIS, 2005).

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Code SANDRE	Synonymes	Formule développée
Tétrachlorure de carbone CCL4	56-23-5	200-262-8	1276	Tétrachlorométhane Perchlorométhane TCC	

A température ambiante il se transforme en un liquide incolore avec un odeur caractéristique des composés chloré. Il possède un point de fusion à -23°C , d'évaporation à partir de 20°C et d'ébullition de 76°C . Sa vapeur est plus lourde que celui de l'air (5,3/air), avec une densité relative plus élevée que l'eau (1,59 ; eau : 1) où il est faiblement soluble (0,1g/100ml à 20°C) (ISCSC, 2000), et il se décompose à partir de 400°C . Il est aussi soluble dans les solvants organiques comme le chloroforme et l'éthanol (INERIS, 2007). Il est non combustible et non comburant. Le CCL4 est biodégradable sous l'action de bactéries méthanotrophes (Bouwer et Mc carthy, 1983). Par précaution, il est conseiller de le placer dans un récipient incassable et de porter un vêtement de protection avec un appareil de protection respiratoire autonome (ICSC 0024).

Le tétrachlorure de carbone ne se produit pas naturellement (ATSDR, 2005). Il s'obtient soit par chloration du méthane ou du méthanol, soit lors de la synthèse du perchloroéthylène (PCE) où il est un coproduit pour l'équilibre de la réaction (Sherry *et al.*, 2018).

3. Emission et Sources d'exposition

Selon la NASA, 39 kilotonnes de CCL4 par an sont émises mondialement, ce qui ne devrait pas être le cas (NASA, 2014). Ils proviennent actuellement des déchets d'industries chimiques, para chimiques, des secteurs métallurgie, fabrication de pigments, colorants, plastiques, traitement des textiles des cuirs ... (INERIS, 2007).

Il est le plus présent dans l'air (0,1/milliard d'air) (ATSDR, 2005). C'était lors de son intense production qu'il a contaminé des sols et les eaux souterrains (Christian *et al.* 2010). Il s'élève très vite dans l'atmosphère et ne se liant pas fortement aux particules de sol et de poussière, il s'accumule dans les eaux souterraines. Il n'est pas très présent dans les aliments. La plus évidente source d'exposition pour l'homme est l'inhalation. Seuls les gens en contact ou à proximité des sites de déchets, d'enfouissement, d'utilisation du CCL4 sont les plus vulnérables (Michael, 2018).

4. Toxicocinétique

4.1. Voie d'absorption

85 à 91% de CCL4 ingérer peut entrer dans l'organisme et quelques gouttes suffit pour empoisonner un être humain. L'absorption du CCL4 se fait plus rapidement avec de l'eau ou du liquide qu'avec de l'huile (ASTDR, 2005). 30 à 60% du quantité inhaler entre dans l'organisme (ATSDR, 2005). L'absorption par voie cutané est peu significative mais assez rapide. Tout cela dépend de la durée, de la grandeur de la surface exposé, et le type de peau (ASTDR, 2005).

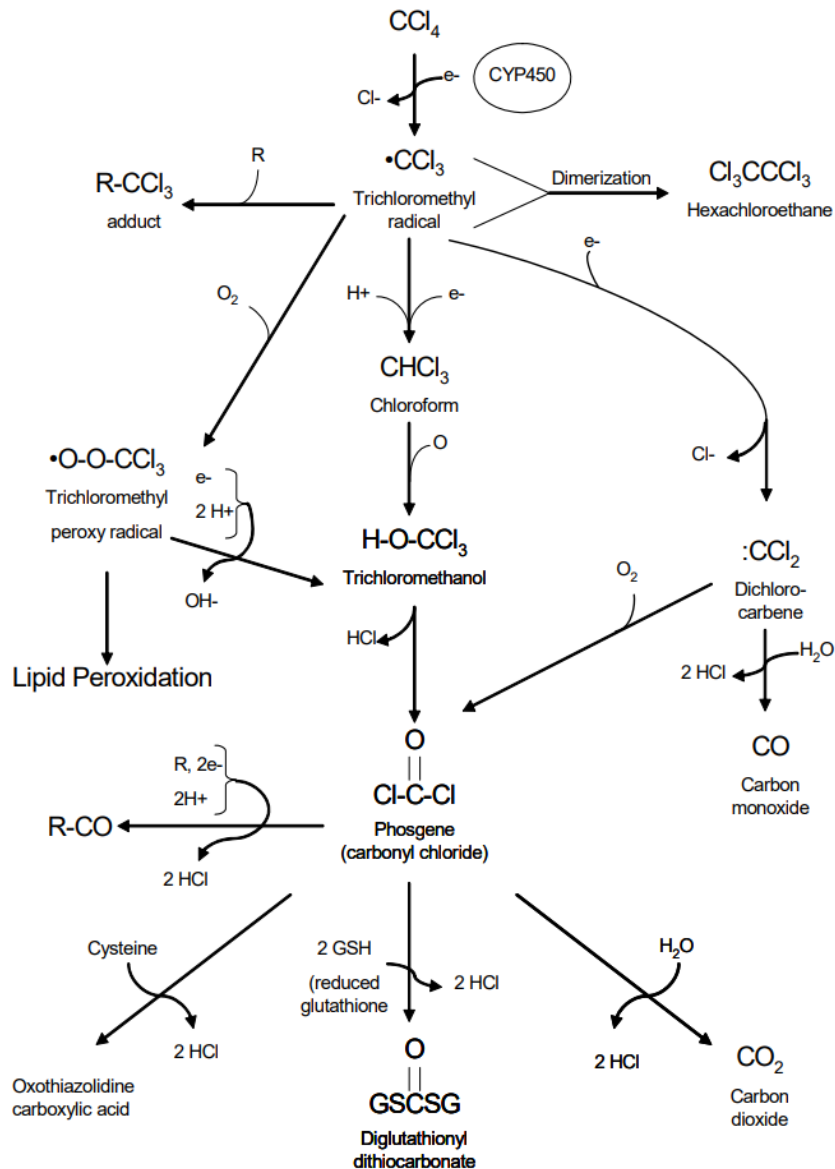
4.2. Distribution

Le tétrachlorométhane se distribue assez vite dans tous les organes et du fait de sa propriété lipophile, il s'accumule dans les tissus graisseux (IARC, 1999). Il trouve sa concentration maximum dans les organes dans les 30 minutes après inhalation, et 204 min pour les graisses où elle est le plus élevée, 2 heures après ingestion et celle des graisses au bout de 5,5 heures et était 50 fois plus concentré que celui du sang (ASTDR, 2005).

4.3. Métabolisme

Seule 50% du CCL4 absorber subissent le processus métabolique, et se réalise principalement dans le foie, au niveau du région centro-lobulaire (EPA, 2010). Le CCL4 est transformer tout d'abord par le Cytochrome P-450 (notamment le CYP2E1) en un radical trichlorométhyle (CCl3*).

En condition anaérobie, le radical trichlorométhyle peut se fixer directement aux macromolécules cellulaires (ADN, protéine, lipides) et altère les métabolismes essentiels comme le métabolisme des lipides (dégénération graisseuse). Il peut aussi se transformer en chloroforme, en hexachloroéthane, en dichlorocarbène (CCl2) par déshalogénations réductrice, ou en monoxyde de carbone.



CYP450, usually CYP2E1, but also CYP3A; R = acceptor molecule, such as protein or lipid.

Figure 01 : Schéma métabolique du CCL4 (ACGIH, 2001).

- Les électrons sont donnés par le NADPH ou NADH.

En condition aérobie, il se transforme en trichlorométhyle peroxyde (CCl₃OO*) qui initie la chaîne des réactions de peroxydation lipidiques, amenant à la dégradation des acides gras poly-insaturé (surtout ceux associé aux phospholipides) et produit des aldéhydes comme le 4-hydroxynonéal, provoquant une altération de la perméabilité membranaire. Le

catabolisme du trichlorométhyle peroxyde aboutit en un phosgène (COCl₂) et d'acide chlorhydrique (HCl).

Il perturbe aussi l'homéostasie du calcium cellulaire (**Shertzer *et al.*, 1988**). Cela entraîne un flux de Ca²⁺ dans les mitochondries et le noyau, entraînant la mort cellulaire ou module la transcription des gènes et nucléases, contrôlant l'apoptose cellulaire (**Ermak et Davies, 2002**).

4.4. Élimination

Le CCL₄ est éliminé en première partie et en plus grande quantité dans l'air exhalé de 34 à 75% selon l'animal et la dose administrée, 20 à 62% dans les fèces (**ASTDR, 2005**), et une toute petite quantité seulement sont excrétées dans les urines (**Guergoui, 2018**). Après la sixième heure, la concentration de CCL₄ dans les tissus ont rapidement diminuée chez des lapins (**ECH, 2008**). Cette élimination par expiration se fait en deux temps et la quantité exhalée est proportionnellement inverse à la dose administrée (**ASTDR, 2005**).

5. Effet toxique sur la santé

5.1. Toxicité aiguë

Les premières manifestations cliniques sont précédées par la dégénérescence nerveuse puis hépatique et rénale (**Stewart *et al.*, 1963**). La DL₅₀ est de 6380mg/Kg chez le lapin sans préciser la durée d'exposition. Il n'entraîne pas de mortalité chez le lapin à 5000mg/kg/j/voie orale des 14 premiers jours (**Ali *et al.*, 2015**).

La dégénérescence du système nerveux s'observe par des étourdissement et somnolence, des nausées et vomissements, de diarrhées et de dyspnées. Les plus graves rapportent une stupeur ou coma et dommages des cellules nerveuses (**ASTDR, 2005**), ou convulsion (**EPA, 2010**).

Une forte concentration de CCL₄ dans le foie provoque une nécrose centro-lobulaire. Si l'exposition perdure, il se forme des fibroses, voire de cirrhose. L'atteinte rénale est prédominante sous forme d'une tubulopathie aiguë et peut conduire à la néphrose, la néphrite, et l'insuffisance rénale.

Le CCL₄ provoque une légère irritation de la peau et des yeux. Les troubles de la vision se rétablissent au bout de quelques jours (**Cartlidge et Standring, 1991**).

Par ingestion, des sensations de brûlure de la bouche, œsophage, estomac et des douleurs abdominales se font ressentir, ainsi que de diarrhée plus tardivement. L'effet anesthésiant provoque aussi la mort (**Williams et Burk, 1990**).

5.2. Toxicité chronique

5.2.1. Effets hépatiques

Le CCL4 est l'un des éléments chimiques les plus utilisés en laboratoire pour générer des lésions hépatiques (**Abdullah, 2022**). Le foie contient abondamment les enzymes métaboliques du CCL4 et la concentration la plus faible se trouve dans le foie (**Tombolini et Mariano, 1996**).

Les signes du dommage hépatique sont le gonflement hépatique, hypoprotéinémie, dyslipidémie, augmentation des transaminases sériques et de la bilirubine totale (**Gracheva et al., 2019**). Après de longue exposition, les analyses histologiques montrent des accumulations de graisse causées par la désorganisation du RE (**Richard et al., 1989**), nécrose centro-lobulaire (**Bernacchi et al., 1983**), fibrose et cirrhose. Une atteinte hépatique fulminante se développe par interaction avec l'alcoolisme (**Manno et al. 1996**). Les mêmes facteurs toxicologiques du foie peuvent être le responsable dans les dommages tissulaires du poumon, rein et testicule (**IARC, 1999**). Les dommages hépatiques entraînent évidemment une réduction de tout processus métabolique dépendant du foie (hormonale ou pas).

5.2.2. Effets rénaux

L'atteinte rénale n'apparaît que quelques temps ou à des doses élevées après l'intoxication (**Rush et al. 1984**). Le dommage peut être dû aux radicaux libres qui se lient aux macromolécules ou initie la peroxydation lipidique dans les cellules rénales à cause de la concentration tubulaire ou du mécanisme sécrétoire.

Le dysfonctionnement rénal se rapporte en une anurie, protéinurie (associée à une néphropathie (**EPA, 2010**)), diminution de la clairance en PHA et inuline, concentration élevée d'azote uréique et de créatinine, ainsi qu'une diminution de débit sanguin rénal. Chez des lapins, une nécrose avec congestion cellulaire et dommage tissulaire a été observé (**Ahmad et al., 2023**).

5.2.3. Effet sur le système nerveux

En utilisant une dose hépatotoxique, du TBARS, un marqueur de la peroxydation lipidique a été retrouvé significativement dans la matière blanche où il y a le plus de lipide (Ritesh *et al.*, 2015). Il y a augmentation d'acide gras (Aydm *et al.*, 2015), diminution de la GSH, TAS et de la CAT. Ainsi que des aspects spongieux du cortex cérébral, une dégénérescence neuronale et des éosinophilie cytoplasmique au niveau de l'hippocampe (Altinoz *et al.*, 2018), de l'hémorragie (Stevens et Harold, 1953), de l'hypodynamisme, de la dépression ainsi qu'une diminution de l'appétit (chez des lapins) (Gracheva *et al.*, 2019).

5.2.4. Effet digestif

Par inhalation ou par ingestion, le CCL4 entraînerait du vomissement, douleur abdominale, de diarrhée (Ruprah *et al.*, 1985), ainsi qu'une sensation de chaleur (Hall et M.C. 1921), et de brûlure de la bouche. Cela résulterait du réflexe du système nerveux autonome ou de l'irritation (Sharma *et al.*, 2011).

5.2.5. Effet hématologique

Une augmentation du taux de globule blanc a été trouvée, peut-être suite au dommage hépatique (ATSDR, 2015), une diminution d'hémoglobine, d'hématocrite, et de globule rouge (Nagano *et al.*, 2007). Il apparaît aussi de l'anémie et de l'hémorragie interne et serait due à la diminution de facteur de coagulation par le foie ou sur les dommages de la moelle osseuse (Stevens et Harold, 1953).

5.2.6. Effet sur le système cardiovasculaire

Le CCL4 provoque un effet chronotrope négative en prolongent la phase de relaxation mais pas la vitesse du cœur (Toraason *et al.*, 1990), et d'une vasoconstriction fatale du foie (Chao-Tien *et al.*, 1993).

Le dommage cardiaque est caractérisé par des nécroses, des infiltrations leucocytaires, des pertes d'arrangement des fibres myocardiques ; une augmentation du poids du cœur, du taux de TBARS, de protéine carbonyle due au dommage protéique, des enzymes sériques liées aux fonctions du cœur : ALT, LDH, CK et CKMB (Eshaghi *et al.*, 2012) ; et d'une diminution du GSH et d'enzyme antioxydante : SOD, CAT, et GP (Hamed *et al.*, 2018).

5.2.7. Effet cancérigène

Le CCL4 est classifié par l'ACGIH comme une substance susceptible d'induire un cancer chez l'homme. Dans des établissements de nettoyage à sec, utilisant du CCL4, entre les années 1945 et 1978, 209 décès sur 5365 employés ont été diagnostiqués mort par le cancer de l'œsophage, du poumon, colon, peau, testicule, rein, foie, ... (**Blair et al., 1990**). Dans une étude faite sur le lapin, le cancer du foie ne se produisait qu'après cirrhose hépatique (**Jessica et al., 2023**).

5.2.8. Effet sur la peau, yeux

Chez l'homme, le contact direct avec la peau produit une légère sensation de brûlure et érythème, certaines personnes ont développé un gonflement, démangeaisons ou ampoule (**Public Health England, 2009**). Après exposition sur l'œil, des patients ont développé des troubles de la vision (**Williams et al., 1990**).

5.2.9. Effet sur le système reproducteur

Il n'y a pas d'effet évidente révélée chez l'être humain. Le fœtus n'est non plus la cible du CCL4. Le résultat d'une expérience sur des lapins montre une dégradation testiculaire (**Hussen et Wassan, 2013**). Chez une femelle de souris il altère le rythme d'œstrogène, réduction ovarienne et utérine (**Chatterjee, 1968**).

5.2.10. Effet sur le Poumon

Chez l'homme, elle entraîne des lésions pulmonaires comme de l'hémorragie, œdème, congestion pulmonaire, bronchopneumonie et prolifération épithéliale alvéolaire en cas d'ingestion. Mais cela n'arrive pas dans l'immédiat et résulterait du mauvais fonctionnement du rein (**Umiker et Pearce, 1953**). Les mêmes effets ont été trouvés chez le rat avec fibrose pulmonaire (**Pääkkö et al., 1996**).

5.2.11. Effet sur le système immunitaire

Aucune étude n'a été révélée chez l'homme. Chez des souris, il diminue la fonction immunitaire humorale et cellulaire (**Salyha, 1996**).

II. Le foie :

1. Définition

Le foie est le plus grand organe interne du corps humain. Il s'agit d'une glande abdominale distinctive et asymétrique qui fait partie du système digestif. Sa couleur est généralement brun rougeâtre (**Flament *et al.*, 1982**). Le poids moyen du foie est d'environ 1 500 g chez un cadavre, mais il est plus lourd chez une personne vivante car il est gorgé de sang, pesant entre 2 300 et 2 600 g (**Marc, 2012**). Le foie est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dans une région appelée hypochondre droite, située sous la cage thoracique et le diaphragme (**Flament *et al.*, 1982**) (**Figure 2**).

2. Forme, couleur et consistance

La forme du foie ressemble à la moitié supérieure d'un grand ovale horizontal bout droit. Sa couleur est brun-rouge, sa texture est dure, mais friable ; il est entouré d'une capsule fibreuse fine et résistante, la capsule de Glisson. Ses dimensions moyennes chez l'adulte sont de : 28 cm de longueur, 15 cm dans le sens antéro-postérieur et 8 cm d'épaisseur maximale à droite. Ses dimensions sont relativement plus élevées chez le nouveau-né et chez l'enfant que chez l'adulte (**Mellal, 2010**).

3. Anatomie descriptive

3.1. La morphologie externe

Le foie présente 3 faces : supérieure, inférieure et postérieure (**Mellal, 2010**).

3.1.1. La face supérieure

La partie supérieure est formée en prenant le moule du diaphragme. Elle est large du côté droit, mais devient progressivement plus étroite vers la gauche. À l'endroit où les deux tiers droits et le tiers gauche se rejoignent, on trouve l'insertion du ligament falciforme. Ce repli péritonéal sagittal, presque médian, s'étend entre le foie et le diaphragme. À l'avant, ce ligament se prolonge entre le ligament rond et la paroi abdominale antérieure. À l'arrière, ses deux couches s'écartent progressivement pour envelopper la veine cave inférieure sus-hépatique. Le ligament falciforme sépare le foie en deux lobes : un grand lobe droit et un lobe gauche plus petit (**Denis *et al.*, 2006**).

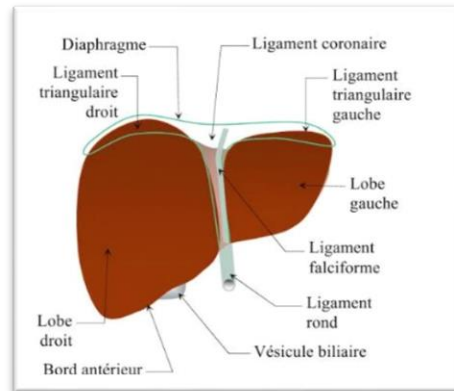


Figure 03 : Face supérieure du foie (Mellal, 2010)

3.1.2. Face inférieure

La face inférieure du foie est inclinée vers le bas et vers l'avant, et présente trois sillons distincts : un sillon transversal et deux sillons antéro-postérieurs, un à droite et un à gauche.

- ✚ Le sillon transversal : correspond au hile hépatique, situé dans la partie médiane du foie, où les éléments du pédicule hépatique se divisent, notamment la veine porte, l'artère hépatique et les voies biliaires.
- ✚ Le sillon antéro-postérieur droit : forme une gouttière qui s'élargit vers l'avant et abrite la fossette cystique, le lit de la vésicule biliaire.
- ✚ Le sillon antéro - postérieur gauche est étroit et profond. Au niveau du bord antérieur du foie, il présente une échancrure où il se prolonge par le ligament rond, également connu sous le nom de cordon fibreux de la veine ombilicale oblitérée. Il se prolonge en arrière vers la face postérieure par le sillon d'Arantius.

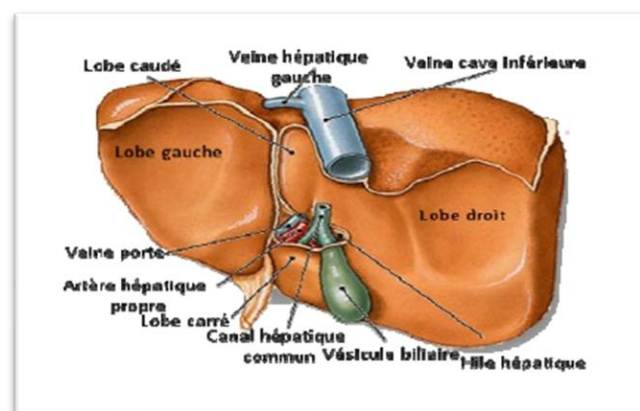


Figure 04 : Face inférieure du foie (Gosling *et al.*, 2003)

Ces sillons délimitent trois parties sur la face inférieure du foie : une partie droite marquée par trois empreintes, l'empreinte colique en avant, l'empreinte duodénale en dedans, et une partie gauche concave marquée par l'empreinte gastrique. Une partie moyenne est également présente, qui comprend de l'avant vers l'arrière le lobe carré, le hile du foie et le lobe de Spiegel (**Mellal, 2010**).

En outre, la face inférieure du foie est entièrement recouverte par le péritoine viscéral, à l'exception de la fossette cystique où le péritoine forme un pont autour de la vésicule biliaire qui adhère directement au tissu hépatique. Le péritoine viscéral de la face inférieure se réfléchit au niveau du hile hépatique pour former les deux feuillets du petit épiploon (**Mellal, 2010**).

3.1.3. Face postérieure

La face en question présente deux sillons longitudinaux qui la divisent en trois zones distinctes : le sillon de la vésicule biliaire et la fissure du ligament rond. Ces deux sillons sont reliés à leurs extrémités supérieures par un sillon transversal appelé le hile ou porte du foie. Ce dernier permet le passage des divisions de l'artère hépatique commune, de la veine porte et des voies biliaires. Le ligament rond s'élève le long de la fissure qui porte son nom pour se connecter à la branche gauche de la veine porte. Le lobe gauche du foie recouvre le corps de l'estomac et le petit omentum (**Gorina et al., 2003**).

À droite de la fissure du ligament rond se trouve un petit lobe quadrilatère appelé le lobe carré, qui est en relation avec la face antérieure de la région pylorique de l'estomac et la partie supérieure du duodénum. À droite du lobe carré, la vésicule biliaire est encastrée dans son sillon, tandis qu'à sa droite se trouve l'empreinte du rein droit. Le lobe droit du foie est également en contact avec l'angle colique droit et la partie descendante du duodénum (**Gorina et al., 2003**).

3.2. Vascularisation

Le foie est un organe hautement vascularisé dans le corps humain. Il représente plus de 10% du volume sanguin total et environ 1,4 litre de sang le traverse chaque minute chez un adulte moyen. Le foie est approvisionné en sang par deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte. Une fois à l'intérieur du foie, ces vaisseaux se ramifient en un réseau dense de vaisseaux extrêmement fins. L'artère hépatique transporte principalement

l'oxygène nécessaire aux cellules hépatiques. Il convient de noter que l'anatomie vasculaire du foie peut varier d'une personne à l'autre.

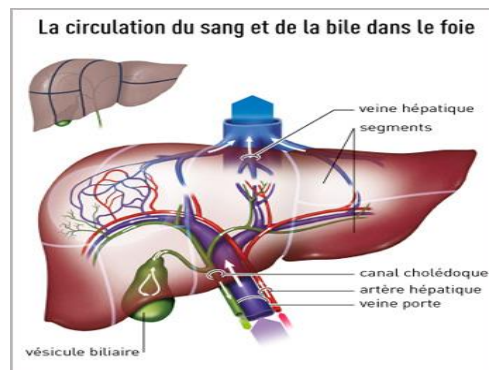


Figure 04 : Système de vaisseaux et conduits intra-hépatiques
(Gosling *et al.*, 2003).

Le foie peut être vascularisé par une à trois artères différentes :

- L'artère hépatique moyenne, qui prend naissance à partir du tronc cœliaque, une branche de l'aorte abdominale.
- L'artère hépatique droite, qui provient de l'artère mésentérique supérieure, une autre branche de l'aorte abdominale.
- L'artère hépatique gauche, qui émerge de l'artère gastrique.

Cependant, dans la plupart des cas, une seule artère hépatique est présente, connue sous le nom d'artère hépatique moyenne, issue du tronc cœliaque. Cette configuration anatomique est la plus courante dans la population et est appelée "modale" (Oriana et Denis, 2015).

4. Les cellules du foie

- Cellules parenchymateuses ou hépatocytes
- Cellules endothéliales
- Cellules de Kupffer
- Astrocytes (ou cellules Ito)
- Cellules "Natural killer" (ou pit cells)
- Fibroblastes

➤ Les hépatocytes

Les principales cellules fonctionnelles du foie, elles sont étroitement liées. Les courbes sinusoidales permettent l'échange avec le sang à travers l'espace de Disse et se forment à l'un des canalicules biliaires (**Stevens et Lowe, 2006**).

5. Les rôles du foie

Le foie remplit une variété de fonctions importantes pour le corps, et il est impliqué dans presque toutes les voies biochimiques, contrôle des maladies, apport énergétique, croissance et maintient l'homéostasie du corps. La bile sécrète et stocke les vitamines, elle joue un rôle important dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides (**Pandit et al., 2011**). Par conséquent, le foie assure la détoxification des médicaments ou des produits chimiques non-médicamenteux à travers plusieurs méthodes (**Hikino et Kiso, 1988**). Le plus important est que le médicament soit métabolisé par oxydation et réduction, Hydratation, hydrolyse, condensation, conjugaison ou isomérisation (**Thompson et al., 2017**). Le système de détoxification permet la biotransformation de molécules étrangères (xénobiotiques) réduisant leur lipophilie, accentuent leur polarité et facilitent leur élimination (**Jocelyn, 2011**).

6. Exploration fonctionnelle du foie

6.1. Exploration biologique

Le bilan biologique du foie revêt une importance capitale dans la prévention des maladies du foie par le dépistage précoce des maladies évitent un double préjudice, une évolution fatale pour la vie et des pertes financières conséquentes pour la prise en charge. Cette surveillance constitue le seul moyen pour éviter l'évolution compliquée des maladies du foie, mais surtout la propagation des maladies hépatiques contagieuses telle que les hépatites virales à transmission sanguine interhumaine (**Fouet, 1978**).

6.2. Exploration biochimique

6.2.1. Les transaminases

Aspartate aminotransférase (ASAT, également connue sous le nom de transaminase acide glutamate-oxaloacétate [TGO]) et alanine aminotransférase (ALAT, également connue sous le nom de transaminase glutamate-pyruvate [TGP]) (**Fouet, 1978**).

Intérêt : des taux élevés de transaminases dans le sang indiquent la présence de lyse Cellulaire (cytolyse), par exemple hépatite virale, microbienne ou toxique. Le dosage des

transaminases peuvent évaluer l'étendue des dommages aux cellules hépatiques, en particulier les hépatocytes.

6.2.2. La Phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline (ALP) est une enzyme présente dans de nombreux tissus. Elle Hydrolyse les organophosphorés et libère les phosphates minéraux insolubles essentiels pour la calcification et la minéralisation des os du squelette et joue également un rôle de "transporteur" du phosphate et d'autres substances (lipides et Ca^{2+} au niveau intestinal). (Chevrot, 2017).

Intérêt

- Joue un rôle essentiel en tant que "transporteur" de radicaux phosphates et d'autres substances, y compris les lipides et le calcium, au niveau de l'intestin (Chevrot, 2017).
- Mesurer son activité dans le sérum est important pour le diagnostic et la surveillance de diverses affections d'origine hépatique, cancéreuse ou osseuse (Chevrot, 2017).

6.2.3. La Gamma-glutamyl transpeptidase ou transférase « Gamma-GT »

Cette enzyme catalyse le transfert des groupements gamma-glutamyl vers d'autres peptides. On le trouve élevé dans certains troubles hépatobiliaires tels que : la cholestase intra et extra hépatique, le processus expansif intra-hépatique (tumeur bénigne ou maligne), l'hépatite aiguë secondaire à l'intoxication éthylique (par l'alcool) (Fouet, 1978).

Intérêt : soit lié au dosage de l'autre enzyme Activité enzymatique (transaminases et phosphatases alcalines) soit comme un examen de dépistage témoignant d'une atteinte hépatique (Fouet, 1978).

6.2.4. La bilirubine totale

La bilirubine provient principalement de la dégradation de l'hémoglobine dans le sang ou organes hématopoïétiques (bilirubine totale, libre ou conjuguée), ensuite la bilirubine est liée à l'albumine et transporté vers le foie où il est conjugué (bilirubine conjuguée ou directe) devient soluble et excrété dans la bile et les voies biliaires. La bilirubine totale est la somme des fractions de bilirubine non conjuguée et conjuguée (Blacquebelair, 1981).

Intérêt :

- Confirmer et évaluer le degré d'Ictère.
- Dépister les Maladies hépatiques : signes d'hépatites, de cholestase.

- Paramètre important dans le bilan hépatique systématique.
- Signe l'Anémie hémolytique et permet son évaluation.

7. L'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité se réfère à la capacité d'une substance, telle que les médicaments, à causer des dommages au foie. Les dommages au foie se manifestent par une inflammation (appelée hépatite) ou une nécrose (mort des cellules hépatiques) dans les cas les plus graves. La stéatose hépatique survient lorsque des acides gras s'accumulent dans le foie (**Dana et al., 1993**).

Les hépatites peuvent être virales ou non virales :

Les hépatites virales sont causées par des infections virales, telles que l'hépatite A, B, C, D et E, ainsi que le virus de l'hépatite G (**Benhamou, 2002**).

Les hépatites non virales sont principalement provoquées par des substances toxiques pour le foie, comme les médicaments, les parasites, et une consommation excessive d'alcool. L'hépatite auto-immune, une forme d'inflammation chronique du foie d'origine inconnue, est également classée dans les hépatites non virales (**Benhamou, 2002**).

III. *Pistacia lentiscus* L.

1. Généralités

Le nom d'angiosperme est basé sur les mots grecs *sperma* (graine) et un *angeion* (récipient ou capsule). En langage courant on parle de plantes à fleurs. Elles se caractérisent par leur mode de reproduction où les ovules sont contenus dans des ovaires et, après une double fécondation par le pollen mâle, elles forment des fruits puis des graines. Les parties stériles de la fleur, les pétales et les sépales, sont extrêmement diversifiés et ont pris de très nombreuses formes et couleurs au cours de l'évolution (**Linnaeus, 1753**).

2. Les noms vernaculaires de *Pistacia lentiscus* L.

Le pistachier lentisque est un arbuste connu et exploité depuis des milliers d'années par les habitants méditerranéens, cependant voici quelques appellations du lentisque à des langues différentes (S.N.P.N., 1893 ; Midani, 2018) :

Région	Nom	Références
Arabe d'Algérie	El dahraw	(Baba -Aissa, 1999)
Kabyle	Amadagh	(Baba -Aissa, 1999)
Français	Pistachier lentisque	(Garnier <i>et al.</i> , 1961)
Anglais	Masticktree	(Garnier <i>et al.</i> , 1961)
Italien	Lentischio	(Garnier <i>et al.</i> , 1961)

Tableau 2 : Différentes appellations de *Pistacia lentiscus* L.

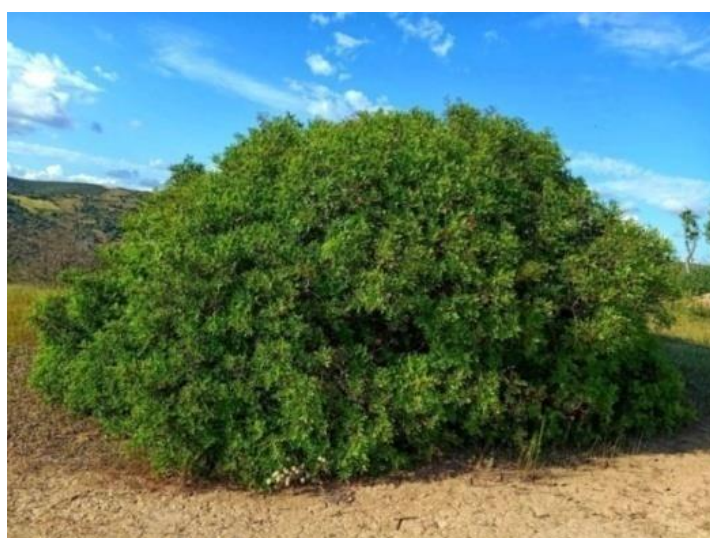


Figure 6 : *Pistacia lentiscus* L. région Azzaba-Skikda

3. Classification hiérarchique (Al-Saghir & Porter 2012)

- **Domaine** : BiotaEndl.(D.Don)
- **Règne** : Plantae Haeckel, 1866
- **Sous-Règne** : Viridaeplantae
- **Infra-Règne** : Streptophyta John, Williamson & Guiry, 2011
- **Classe** : EquisetopsidaC.Agardh, 1825
- **Clade** : TracheophytaSinnott ex Cavalier-Smith, 1998
- **Clade** : Spermatophyta
- **Sous-Classe** : MagnoliidaeNovák ex Takht., 1967
- **Super-Ordre** : RosanaeTakht., 1967
- **Ordre** : SapindalesJuss. exBercht. &J.Presl, 1820
- **Famille** : Anacardiaceae R.Br., 1818 [nom. cons.]
- **Sous-Famille** : Anacardioideae Arn., 1832
- **Tribu** : Rhoaeae Voigt, 1845
- **Genre** : *Pistacia* L., 1753
- **Espèce** : *Pistacia lentiscus* L., 1753
- **Sous-Espèce** : *Pistacia lentiscus* L., 1753 subsp. *lentiscus*

4. Habitat et répartition géographique

Pistacia lentiscus est largement distribuée dans les écosystèmes extrêmes du bassin méditerranéen, notamment dans les régions ensoleillées à basse altitude, et constitue, avec les myrtes et les cistes, d'immenses broussailles appelées maquis. C'est une espèce thermophile très vigoureuse prospérant dans tous les terrains secs et arides et sur les sols en friches où sa souche repousse abondamment et drageonne facilement (Garnier *et al.*, 1961; Baba-Aissa, 1999 ; Palacio *et al.*, 2005 ; Abdelwahed *et al.*, 2007 ; Bhourri *et al.*, 2010). Distribution de *Pistacia terebinthus* dans le bassin méditerranéen (AL-Saghir, 2006)

5. Description morphologique

Mélangée à toutes les autres plantes qui peuplent les champs et les chemins, dont plusieurs sont aussi magnifiques qu'elles soient, la lentille se reconnaît à sa belle couleur et surtout à son odeur très agréable, distincte et distinctive. *Pistacia* ou *Boswellia* a été décrite

comme l'une des plantes ligneuses les plus importantes du bassin méditerranéen (**Cortina et al., 2008**). C'est un arbuste ou arbuste résineux à l'odeur très prononcée, dense et buissonnant, de plusieurs mètres (1 à 6 m) de haut (**Garnier et al., 1961 ; Bayer et al., 1987 ; Baba-Aissa, 1999**) et de nombreux $2n = 24$ chromosomes (**Al Saghir, 2010**). Il se caractérise par des feuilles persistantes paripennées à 4-10 paires de folioles ovales et lancéolées, alternes, coriaces, feuilles composées, entières et sessiles ; l'axe est ailé entre les folioles paires. Ils sont vert foncé avec des reflets violets dessus, brillants dessus et clairs dessous (**Garnier et al., 1961 ; Baba-Aissa, 1999**).

Les fleurs sont très petites, de 2 à 3 mm de large, vertes ou rougeâtres, denses, unisexuées et disposées en épis cylindriques courts et serrés latéraux à l'aisselle des feuilles. La période de floraison est d'avril à juin. Les fleurs mâles sont caliciformes et à 5 pointes, ont 8 à 10 étamines rouge foncé, et produisent 47 000 à 60 000 graines de pollen par fleur. Quant aux fleurs femelles, elles sont jaune verdâtre, en forme de calice, à 3-4 pointes, parfois poilues, avec un style à 5 stigmates à trois bras et une loge uniloculaire, remplie d'un anatrope ovule, et Recueilli dans une inflorescence 4 à 21 fleurs. Les fleurs femelles ont des ovaires unicarpe et tricarpe (**Garnier et al., 1961 ; Bayer et al., 1987 ; Verduet Garcia-Fayos, 1998 ; Baba-Aissa, 1999**). Le fruit de lentisque est une petite drupe sèche de 4mm de long, globuleuse et légèrement comprimée, de la taille d'un pois, d'abord rouge puis noir à maturité, le noyau renferme une seule graine (**Garnier et al., 1961; Bayer et al., 1987**), son écorce grisâtre devenant avec le temps noirâtre et crevassée peut atteindre 5 à 6 m de hauteur et 1,80m de circonférence (**Garnier et al., 1961**).

6. Métabolites secondaires de *Pistacia lentiscus* L.

Comme d'autres plantes du genre *Pistacia*, le lentisque contient des centaines, voire des milliers de substances chimiques actives, l'analyse phytochimique des différentes parties a fait l'objet de nombreuses études via la composition des feuilles en composés phénoliques à savoir les acides phénoliques notamment l'acide gallique et ses dérivés glycosylés, les flavonoïdes dont les flavones (lutéoléine) (**Djeridane et al., 2007; López-Lázaro, 2009**), (le tricine et chysoérol), les flavonols (le myricétine, la quercétine et le kaempférol), des hétérosides (l'orientine, l'isoorientine, la vitexine et la rutine) et des anthocyanines (delphinidin 3-O-glycoside et cyaniding 3-O-glucoside) (**Benhammou**

et al., 2008; *Hamlat et Hassani*, 2008), mais aussi en tannins (*Wei et al.*, 2002 ; *Addelwahed et al.*, 2007 ; *Rogosic et al.*, 2008).

6.1. Les parties aériennes :

En outre, il a été rapporté que les parties aériennes sont extrêmement riches en monoterpènes, en huiles essentielles, citons : myrcène, α -pinène, Terpinen-4-ol, limonène, longifolène, β -caryophellène, D-germacrène, δ -caryophyllène, δ -cadinène, α -cadinol, β – bisabolène, β -bourbonène et oxide de caryophyllène (*Castola et al.*, 2000 ; *Amhamdi et al.*, 2009) mais aussi β -pinène, α -phellandrène, sabinène, para-cymène et γ -terpinène (*Castola et al.*, 2000 ; *Fernandez et al.*, 2000 ; *Dogan et al.*, 2003 ; *Duru et al.*, 2003 ; *Benhammou et al.*, 2008; *Gardeli et al.* 2008).

6.2. Les fruits

De même, les fruits sont riches en tannins, en monoterpènes (myrcène, α -pinène et limonène) (*Baba-Aissa*, 1999 ; *Castola et al.*, 2000), en flavonoïdes et les dérivés de galloyl incluant galloyl-glucosides, ellagitannins et acide galloyl-quinic (*Bhouri et al.*, 2010), en acides phénoliques, notamment l'acide gallique (*Addelwahed et al.*, 2007). On trouve aussi les acides gras insaturés comme l'acide oléique et linoléique (*Charaf et al.*, 2008).

6.3. La résine

La résine d'odeur forte, en forme jaune qui est obtenue par incision du tronc (*Bayer et al.*, 1987 ; *Castola et al.*, 2000 ; *Kordali et al.*, 2003) est formée de 80 à 90% d'acide masticique et de 10 à 20% de masticine (*Garnier et al.*, 1961).

6.4. L'huile essentielle

L'huile essentielle de mastic est un liquide incolore, d'odeur balsamique très prononcée, cette essence est formée principalement de α -pinène, β -cymène (*Castola et al.*, 2000 ; *Dafrera et al.*, 2002) et triterpénoïdes (*Assimopoulou et al.*, 2005).

7. Les intérêts de l'exploitation de *Pistacia lentiscus* L.

7.1. Intérêts écologiques

Sous les climats méditerranéens, *Pistacia lentiscus* a la capacité de repousser après les incendies et de prévenir l'érosion du sol dans les régions semi-arides. Cette capacité est due à son adaptation à la sécheresse et à sa résistance aux perturbations. La plante a également une forte capacité d'enracinement et une plasticité qui lui permet d'ajuster sa morphologie et sa fonction en réponse à la disponibilité réduite des nutriments et de l'eau en surface (Cortina *et al.*, 2008).

7.2. Intérêts industriels

Cette espèce présente un intérêt industriel particulier. Les huiles essentielles extraites des feuilles et des branches sont utilisées dans diverses industries telles que la parfumerie, l'alimentation et la pharmacutique (Longo *et al.*, 2007 ; Amhamdi *et al.*, 2009). De plus, sa résine, connue sous le nom de mastic résine Chio, était utilisée par les anciens Égyptiens pour embaumer les morts (Baba-Aissa, 1999). De nos jours, la gomme mastic est utilisée dans la pâtisserie, la confiserie, comme arôme en technologie alimentaire, dans les industries cosmétiques et pharmaceutiques, ainsi que dans l'industrie photographique et la fabrication de liqueurs (Barazani *et al.*, 2003 ; Kivçak *et Akay*, 2005).

7.3. Intérêts Thérapeutiques

7.3.1. Les utilisations en médecine vétérinaire

Pistacia lentiscus est une plante utilisée, aussi bien en médecine traditionnelle humaine que vétérinaire, sa consommation par les moutons et chèvres diminue le risque des infections par les larves contagieuses (Rogosic *et al.*, 2006 ; Landau *et al.*, 2010), à cet effet, l'huile du fruit qui est riche en acides gras insaturés est utilisée comme constituant des aliments du bétail (Charef *et al.*, 2008).

7.3.2. Les utilisations en médecine humaine

A ce jour, les feuilles frottées à l'intérieur des cruches à eau servent fréquemment à les désinfecter, afin de garder l'odeur aromatique du lentisque. La décoction des parties aériennes ou la résines sont utilisées comme un stimulant diurétique et dans le traitement d'hypertension, d'eczéma, des douleurs gastriques et les calculs rénaux, mais

aussi contre les infections de la gorge, la jaunisse, l'asthme, les troubles digestifs et la diarrhée (**Kordali et al., 2003 ; Ljubuncic et al., 2005 ; Cortina et al., 2008 ; Gardeli et al., 2008 ; Amhamdi et al., 2009**).

De plus, la mastication soit de la résine, soit tout simplement des feuilles ou des baies de *Pistacia lentiscus* est utilisée aussi pour soigner les problèmes bucco-gingivaux et les douleurs gastriques (gastrites, dyspepsies), les ulcères gastriques bénins et des ulcères duodénaux (**Chevallier, 1997 ; Janakat et Al-Merie, 2002 ; Dogan et al., 2003**), comme elle est aussi efficace contre les affections bronchiques, la toux et les furoncles (**Duru et al., 2003 ; Kordali et al., 2003; Ljubuncic et al., 2005; Balan et al., 2007; Benhammou et al., 2008; Amhamdi et al., 2009**).

Dans certaines régions d'Espagne, l'écorce de cette plante serait indiquée dans le traitement d'un certain nombre de maladies telles l'hypertension (**Kordali et al., 2003; Topçu et al., 2007**).

En Algérie, cette plante a servi comme vulnéraire, ses feuilles sont mâchées puis appliquées sur des blessures, ses fruits, employés contre les irritations (**BabaAissa, 1999**) et ces huiles essentielles utilisées dans le traitement des troubles respiratoires (**Tounes et al., 2008**).

8. Activités biologiques de *Pistacia lentiscus*

Récemment, les études pharmacologiques qui ont été effectuées sur *Pistacia lentiscus* ont rapporté, que les composés contenus dans cette plante ont de multiples activités biologiques (**Dogan et al., 2003**) à savoir : antioxydants, anti-inflammatoire, antipyrétique, antibactérienne, antivirale et anticancéreuse ...etc. (**Duru et al., 2003 ; Kordali et al., 2003 ; Ljubuncic et al., 2005 ; Balan et al., 2007 ; Benhammou et al., 2008 ; Amhamdi et al., 2009**).

D'après une étude réalisée par (**Bammou et al., 2015**), *Pistacia lentiscus* L, une plante médicinale, est utilisée traditionnellement pour traiter divers problèmes de santé tels que les ulcères, l'hypertension, la toux, les maux de gorge, l'eczéma et les calculs rénaux. Les guérisseurs traditionnels utilisent le mastic de *Pistacia* pour soulager les douleurs abdominales, les maux d'estomac, la dyspepsie et les ulcères gastro duodénaux. Des études ont également révélé que l'huile essentielle extraite des parties aériennes de *Pistacia*

lentiscus L. possède des propriétés antifongiques et antibactériennes significatives. Ainsi, cette huile essentielle pourrait être utile dans le traitement des infections causées par des champignons et des bactéries. Par ailleurs, l'huile végétale dérivée de *Pistacia lentiscus* L. est fréquemment utilisée pour traiter les blessures, les maladies gastriques, les affections hépatiques, les troubles dermatologiques, ainsi que la toux et l'asthme, comme indiqué dans les études de **Mezni et al. (2014)** et **Haouli et al. (2015)**.

9. L'Huile Végétale de *Pistacia lentiscus* L.

9.1. Définition d'une huile végétale

Une huile végétale se présente sous forme d'un mélange liquide ou semi-liquide dont la consistance reste fluide à température ambiante. Elle est composée principalement de substances hydrophobes : c'est-à-dire qui ne se mélangent pas avec l'eau. Ces huiles sont solubles dans des solvants organiques non polaires ou faiblement polaires et ne s'évaporent pas rapidement, ce qui leur confère la caractéristique d'être des « huiles fixes ou grasses » (**Karleskind, 1992 et FAO, 1993**).

9.2. Composition chimique d'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

Selon **Djerrou (2014)**, l'huile végétale obtenue à partir des baies de *Pistacia lentiscus* L. contient principalement trois acides gras. L'acide oléique constitue 54,4% de l'huile, suivi de l'acide palmitique avec 22,5% et l'acide linoléique avec 19,8%. D'autres acides gras tels que l'acide palmitoléique, stéarique, linoléique, arachidique et gadoléique sont présents en petites quantités, considérées comme des traces (**Trabelsi et al., 2012**).

Des études ont également révélé la présence de quatre classes de glycérophospholipides (PL) dans les huiles de lentisque, à savoir l'acide phosphatidique (PA), la phosphatidyléthanolamine (PE), le phosphatidylglycérol (PG) et le phosphatidylinositol (PI).

Les acides gras dominants dans ces glycérophospholipides sont l'acide palmitique, l'acide oléique et l'acide linoléique, tandis que les acides stéarique et linoléique sont présents en moindres concentrations (**Maameri Habibatni, 2014**).

Il convient de noter que l'huile de lentisque est riche en sitostérol, qui est le principal phytostérol, représentant 55,55% de la composition. Le cholestérol est également présent mais à une concentration plus faible, soit 44,45%. Cependant, le stigmastérol et d'autres

stérols n'ont pas été détectés dans cette huile (**Dhifi et al., 2013**). De plus, l'huile végétale de lentisque est abondante en tocophérol, un antioxydant, avec une teneur de 8111,137 mg/kg. Le tocophérol, présent sous quatre formes isomériques, contribue à la stabilité de l'huile de lentisque en protégeant contre l'oxydation (**Dhifi et al., 2013**).

En ce qui concerne les terpènes, l'huile de fruit de *P. lentiscus* en contient, mais en quantités relativement faibles. Les composés prédominants sont le myrcène, le pinène et le limonène (**Aouinti et al. 2013**).

Chapitre II :

Matériel et Méthodes

1. Présentation du cadre de l'étude :

Le but de cette étude est d'évaluer les effets toxicologiques du tétrachlorure de carbone (CCL₄) et surtout les dommages qu'il fait au foie chez les lapins, ainsi que les effets protecteurs potentiel de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. pour contrecarrer ou minimiser les effets du tétrachlorure de carbone.

L'étude a été réalisée dans l'animalerie du Département des Sciences de la Nature et de la Vie (SNV), Faculté des sciences, Université du 20 août 1955 à Skikda.

2. Matériels :

2.1. Matériel végétal :

L'étude expérimentale a été menée sur l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L., appelée localement dans notre région zit el darou. Cette dernière a été produite par une méthode traditionnelle dans la région de Tamalous-Skikda.

2.2. Matériel animal :

L'étude a été réalisée sur 20 lapins mâles sains (*Oryctolagus cuniculus* de souche synthétique). Ils ont un poids allant de 1200g à 1500g au début de l'expérience. Ces animaux ont été fournis par un fournisseur privé situé à la région d'EL Hamma Bouziane Constantine. Ces derniers ont été placés dans des cages en acier inoxydables (longueur 75cm, largeur 45cm, hauteur 31 cm) où ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard avec une densité de cinq lapins par cage. Les lapins sont soumis à des conditions expérimentales normales (température de 20 à 22 °C / une lumière naturelle). La litière a été changée chaque 2 jours durant toute la période expérimentale.

Les lapins ont reçu de l'eau et de la nourriture (110g/j/lapin) quotidiennement, de manière adéquate, avec un régime alimentaire de granule composé de : maïs, tourteaux de soja, issues, calcium, phosphate, acides aminés, oligo-éléments, poly vitamines, antioxydant, luzerne, huile de soja. L'eau d'abreuvement a été renouvelée quotidiennement.



Figure 7 : Mise en place des lapins dans les cages.



Figure 8 : Lapin *Oryctolagus cuniculus*.

Tableau 3 : Tableau de classification de l'espèce *Oryctolagus cuniculus* :

Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embranchement	Vertebrata
Classe	Mammalia
Sous-classe	Theria
Infra-classe	Eutheria
Ordre	Lagomorpha
Famille	leporidae
Genre	oryctolagus
Espèce	<i>Oryctolagus cuniculus</i>

3. Produits chimiques :

Les produits qui ont été utilisés dans cette expérimentation sont :

3.1. Le tétrachlorométhane :

Ou tétrachlorure de carbone est un composé chimique chloré de formule brute CCL_4 . À pression et température ambiante, c'est un liquide incolore, très volatil dont les vapeurs sont nocives pour les êtres vivants. Le produit a été fourni par le laboratoire de pharmacotoxicologie de Constantine.

3.2. L'alcool médical :

Est de l'alcool éthylique ou éthanol (alcool primaire de formule chimique C_2H_5OH) que l'on retrouve aussi dans les boissons alcoolisées. C'est un liquide incolore, très inflammable et soluble dans l'eau, reconnu pour son pouvoir antiseptique et désinfectant.

3.3. Formaldéhyde :

Un composé organique de la famille des aldéhydes, de formule chimique CH_2O . Le formol est utilisé pour la conservation ou fixation d'échantillons ou de certains prélèvements biologiques. Il a été ramené du laboratoire de la biochimie département SNV de l'université de Skikda.

3.4. Huile d'olive :

Huile végétale extraite des fruits de l'olivier, selon des méthodes traditionnelles, de la région d'Emdjez El Dachiche, Skikda.

4. Protocole expérimental :

4.1. Répartition et traitement des lapins :

Après une période d'adaptation de 06 jrs les lapins ont été répartis aléatoirement en 4 groupes de 5 lapins chacun. Les groupes sont :

Groupe 01 (CRL) : C'est le témoin négatif, les animaux de ce groupe n'ont reçu aucun traitement.

Groupe 02 (PLFO) : Les animaux de ce groupe sont traités par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose de 1ml/kg par voie orale.

Groupe 03 (CCL4) : Les animaux de ce groupe ont été intoxiqués par CCL4 à la dose de 0.5ml/kg (mélangée avec l'huile d'olive v/v).

Groupe 04 (CCL4+PLFO) : Les animaux de ce groupe ont été prétraités par l'huile de lentisque comme le groupe 2 pendant une semaine puis ils ont été intoxiqués par le CCL4 comme le groupe 3. Le CCL4 a été administré 1heure après l'huile de lentisque.

L'huile de *Pistachier lentisque* a été utilisée dans le deuxième groupe « PLFO » pendant trois semaines consécutives sans s'arrêter par une sonde gastrique.

Le produit (CCL4) a été appliqué dans le troisième groupe « CCL4 » pendant six jours, et dans le quatrième groupe « CCL4 + PLFO » pendant une semaine par une sonde gastrique quotidiennement.

4.2. L'état clinique des animaux :

L'état général des animaux (comportement, appétit, état des muqueuses, déjections...) ont été contrôlés quotidiennement tout au long de la période adaptative et expérimentale. Un examen clinique a été effectué au début de chaque semaine : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température rectale (thermomètre modèle KD101 LOT161105°). Le poids corporel a été pris par une balance de cuisine.

4.3. Prélèvement sanguin :

A la fin de l'expérience des prélèvements sanguins ont été réalisés chez tous les lapins des différents groupes. Ces prélèvements ont été effectués au niveau de la veine marginale de l'oreille en utilisant un tube contenant de l'héparine. Par la suite, les échantillons sanguins ont été acheminés vers le laboratoire de biochimie où des analyses biochimiques ont été exécutées au niveau du laboratoire de biochimie de l'hôpital de Tamalous.

Les paramètres biochimiques ont été mesurés à l'aide d'un automate (Mindray BS-200). Les paramètres incluaient : l'aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), bilirubine totale (TBL), Urée, la créatinine, protides totaux (TPR).

4.4. Etude anatomopathologique :

Après abattage de lapin à la fin de l'expérience, les organes (foie, rein et rate) ont été prélevés et ont fait l'objet d'une étude anatomopathologique. Ensuite découpés en morceaux et conservés dans des flacons contenant une solution de formaldéhyde pour d'éventuelle étude histologique.

4.5. Etude histologique :

L'étude histopathologique a été établie au service d'anatomopathologique de l'hôpital de Skikda selon le protocole expérimental du laboratoire qui consiste en :

- ✚ Déshydratation des organes prélevés (foies, reins et rate) qui sont baignés dans trois bains successifs concentrés d'éthanol, ensuite dans trois bains successifs concentrés de xylène afin d'éliminer toute trace d'alcool.
- ✚ Enrobage à la paraffine pour obtenir un bloc qui sera facilement coupé.
- ✚ Confection des coupes d'une épaisseur de 3-4 μ m à l'aide du microtome ; Ces dernières sont montées sur des lames de verre préalablement recouvertes de gélatine puis sont séchées.

- ✚ Déparaffinage des coupes dans du xylène et leur réhydratation dans des bains successifs d'éthanol.
- ✚ Coloration à l'hématoxyline et l'éosine (HE).
- ✚ Montage permanent entre lame et lamelle permettant de conserver les coupes colorées.
- ✚ Observation au microscope optique.

Les images ont été capturées par un smartphone.

4.6. Étude statistique :

Les résultats obtenus sont exprimés en moyennes plus ou moins l'écart type (Moyenne \pm SD).

L'analyse des données des quatre groupes a été effectuée par application du test de la Variance (One way ANOVA). Les différences sont considérées comme :

- Non significatives : lorsque $P > 0.05$.
- Significatives : lorsque $P \leq 0,05$.
- Hautement significatives : lorsque $P \leq 0,01$.

Chapitre III :

Résultats et Discussion

1. Résultats :

1.1. Paramètres biochimiques :

1.1.1. Aspartate aminotransférase :

Les résultats obtenus dans la figure (9) indiquent ce qui suit : une élévation bien notable et significative de l'AST dans le groupe (CCL4 Control) par rapport aux groupes (PLFO) et au témoin négatif (CRL), avec une différence d'environ 50 UI/L. Le groupe (CCL4+PLFO) a montré une élévation de l'AST mais non significative par rapport aux groupes (CRL) et (PLFO), ainsi qu'une diminution non significative par rapport au groupe (CCL4 Control).

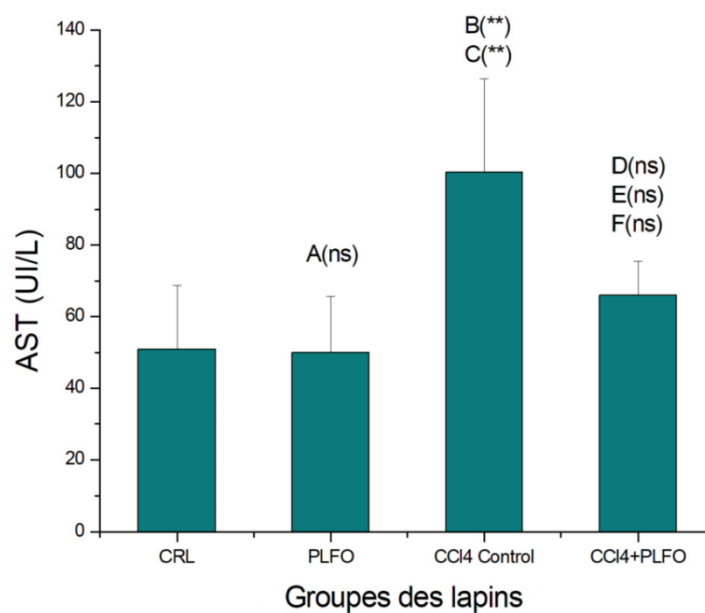


Figure 9 : Variation du taux d'Aspartate aminotransférase (AST) chez les différents groupes.

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

A : PLFO vs CRL ; B : CCL4 CONTROL vs CRL ; C : CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS. Ns =différence non significative : $P > 0,05$; **: $P \leq 0,01$.

1.1.2. Alanine aminotransférase

Les résultats obtenus dans la figure (10) révèlent les observations suivantes : une augmentation non significative dans le groupe (PLFO) par rapport au témoin négatif (CRL). Le groupe (CCL4 Control) a enregistré une élévation très hautement significative d'ALT par rapport aux autres groupes (PLFO et CRL). Le groupe (CCL4 + PLFO) a marqué une augmentation non significative en comparaison avec les groupes (PLFO) et (CRL), ainsi qu'une diminution significative par rapport au groupe (CCL4 Control).

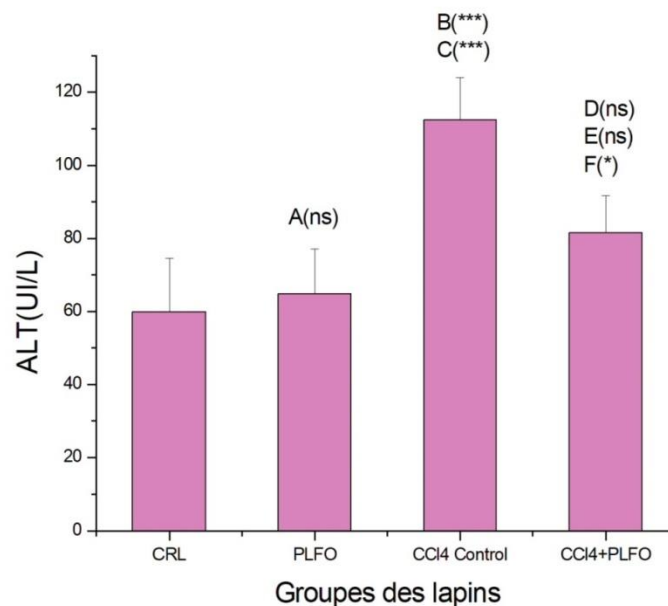


Figure 10 : Variation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) chez les différents groupes.

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe

intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

A : PLFO vs CRL ; B : CCL4 CONTROL vs CRL ; C : CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4 Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS. Ns = différence non significative : $P > 0.05$; * : $P \leq 0,05$; *** : $P \leq 0,001$.

1.1.3. La Phosphatase alcaline :

Les résultats obtenus dans la figure (11) indiquent qu'il y a une élévation non significative d'ALP dans le groupe (PLFO) par rapport au témoin négatif (CRL). Le groupe (CCL4 Control) a enregistré une élévation très hautement significative par rapport aux autres groupes (PLFO et CRL). Le groupe (CCL4+PLFO) a marqué une augmentation significative par comparaison au groupe (CRL) et non significative par rapport au groupe (PLFO), ainsi qu'une diminution très hautement significative par rapport au groupe (CCL4 Control).

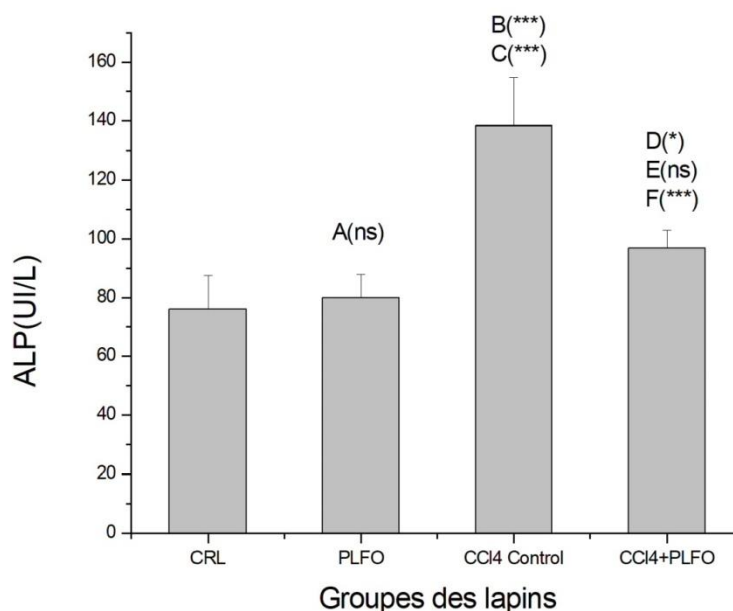


Figure 11 : Variation du taux de Phosphatase alcaline (ALP) chez les différents groupes de lapins.

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

A: PLFO vs CRL ; B: CCL4 CONTROL vs CRL ; C:CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4 Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS.

Ns = différence non significative : $P > 0.05$; * : $P \leq 0,05$; *** : $P \leq 0,001$.

1.1.4. La bilirubine totale

On remarque dans la figure 12 une diminution presque de 0,09 mg/L, qui n'est pas significative, chez le groupe (PLFO) par rapport au témoin négatif (CRL). Ensuite, le groupe (CCL4 Control) a enregistré une élévation très hautement significative de 1,25 mg/L par rapport aux autres groupes (PLFO et CRL), qui ne dépassent pas 0,5 mg/L. Le groupe (CCL4+PLFO) a marqué une augmentation significative par comparaison aux groupes (PLFO) et (CRL), ainsi qu'une diminution non significative par rapport au groupe (CCL4 Control).

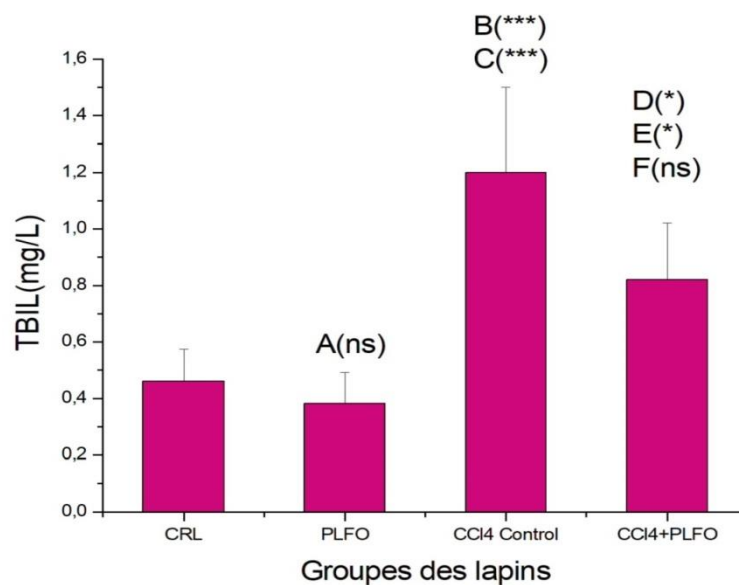


Figure 12 : Variation du taux de bilirubine totale (TBIL) chez les différents groupes.

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacha lentisques* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacha lentisques* L.

A: PLFO vs CRL ; B: CCL4 CONTROL vs CRL ; C:CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4 Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS.

Ns = différence non significative : $P > 0.05$; * : $P \leq 0,05$; ***: $P \leq 0,001$.

1.1.5. Protides totaux sérique

L'étude comparative du taux de (TPR) indique qu'il y a une augmentation non significative chez le groupe (PLFO) d'une valeur de 65 g/L par rapport au groupe (CRL) qui présente une valeur de 60 g/L. Les deux groupes (CCL4 Control) et (CCL4+PLFO) ont manifesté une diminution, mais non significative, par rapport aux autres groupes dont la valeur est inférieure à 60 g/L.

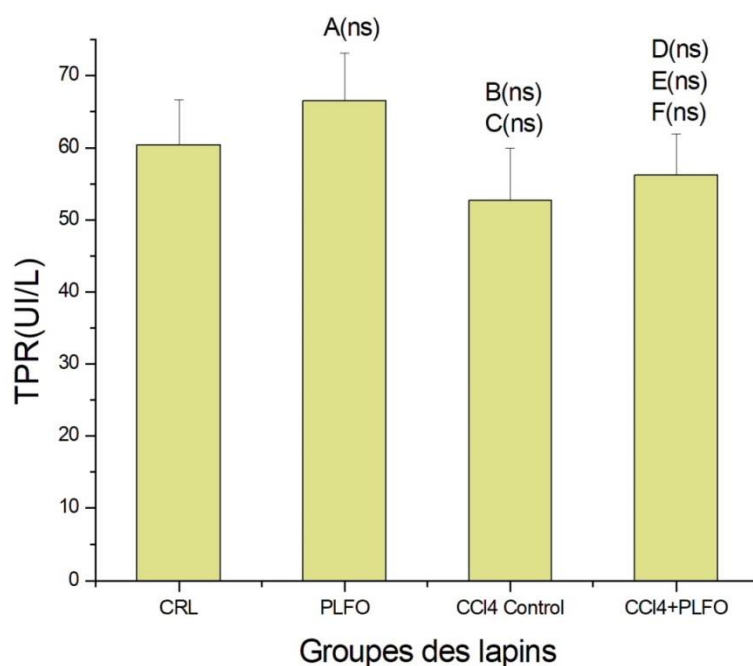


Figure 13 : Variation du taux de Protides totaux sérique (TPR) chez les différents groupes de lapins.

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

A: PLFO vs CRL ; B: CCL4 CONTROL vs CRL ; C:CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4 Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS.

Ns = différence non significative : $P > 0.05$.

1.1.6. Urée

Les résultats de la Figure (14) n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes (CRL, PLFO). Le groupe (CCL4 Control) a enregistré une augmentation hautement significative de 0,55 g/L par rapport aux groupes (CRL) et (PLFO). De plus, le groupe (CCL4+PLFO) a enregistré une élévation non significative par rapport aux groupes (CRL) et (PLFO), mais une diminution sensible et significative par rapport au groupe (CCL4 Control) d'une différence d'environ 1,5 g/L.

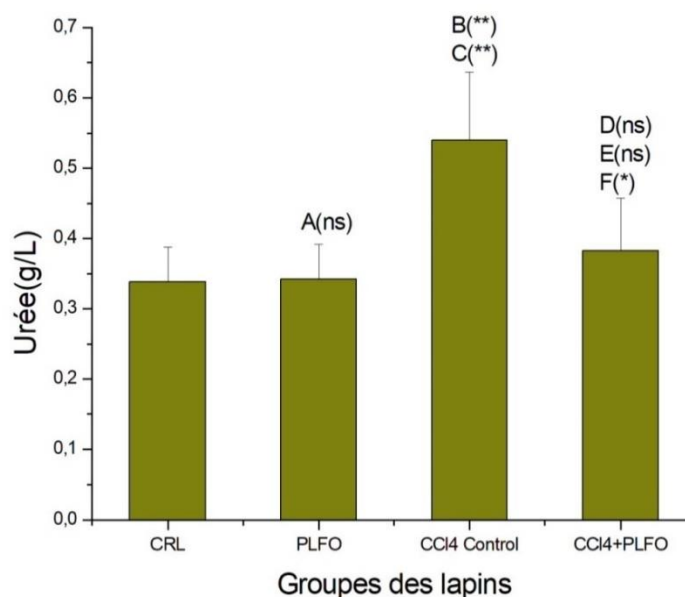


Figure14: Variation du taux d'urée chez les différents groupes de lapins.

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

A: PLFO vs CRL ; B: CCL4 CONTROL vs CRL ; C:CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4 Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS.

Ns =différence non significative : $P > 0.05$; * = $P \leq 0,05$; ** = $P \leq 0,01$.

1.1.7. Créatinine

Les résultats obtenus dans la figure (15) ont démontré ce qui suit : une diminution non significative estimée à 9 mg/L dans le groupe (PLFO) par rapport au témoin négatif (CRL). Le groupe (CCL4 Control) a enregistré une élévation de 11 mg/L, qui n'était pas significative par rapport au groupe (CRL), mais significative par rapport au groupe (PLFO). De plus, le groupe (CCL4+PLFO) a montré une augmentation non significative par comparaison aux groupes (CRL, PLFO), mais de faible valeur, ainsi qu'une diminution non significative par rapport au groupe (CCL4 Control).

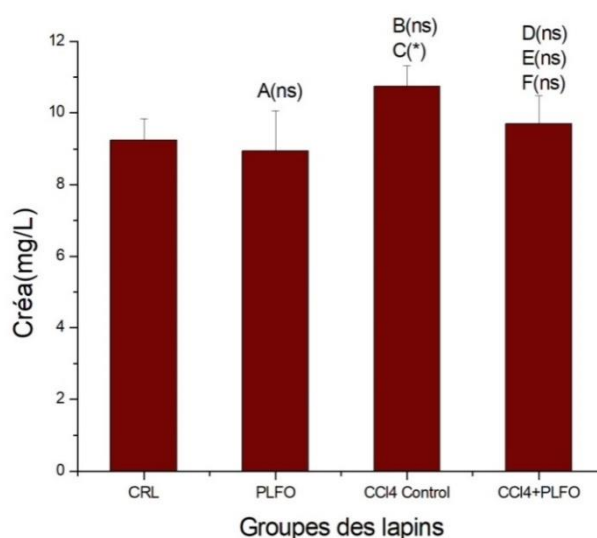


Figure 15 : Variation du taux de créatinine chez les différents groupes de lapins.



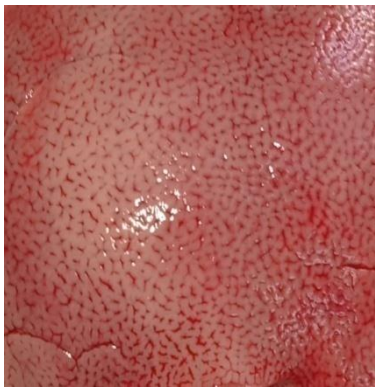
CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

A: PLFO vs CRL ; B: CCL4 CONTROL vs CRL ; C:CCL4 Control vs PLFO ; D: CCL4+PLFO vs CRL ; E : CCL4+PLFO vs PLFO ; F : CCL4+PLFO vs CCL4 Control. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart type, n=5. Les moyennes ont été analysées par le teste ANOVA en utilisant le logiciel SPSS.




Ns = différence non significative : $P > 0.05$; * : $P \leq 0,05$.

1.2. Observation anatomopathologique des organes :

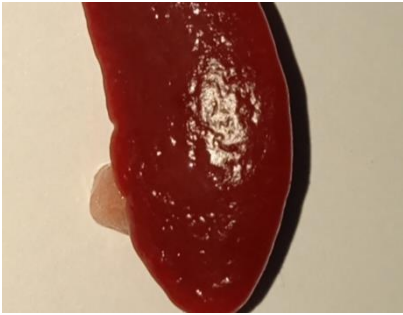


1.2.1. Le Foie :

Groupe PLFO :	Groupe CCL4 :	Groupe CCL4+PLFO :
		
Taille normale, deux lobes avec une surface homogène et de couleur rouge brun, tissus lisse avec une observation de la circulation sanguine normale.	Taille normale, deux lobes Surface hétérogène avec des morceaux jaune-vert tissu lobulaire La note de circulation sanguine est très faible.	Taille normale, deux lobes une surface non homogène et de couleur rouge brun et rose Petites parties rose Tissu lobé, circulation sanguine anormale.




1.2.2. Les reins :

Groupe PLFO :	Groupe CCL4 :	Groupe CCL4+PLFO :
		
Taille normale Surface homogène, nature lisse et couleur rouge brun Une forte circulation sanguine.	Taille normale Surface homogène et tissu lisse avec une couleur rose clair Une observation de la circulation sanguine très faible.	Taille normale Surface homogène et tissu lisse Couleur rouge brun avec des parties claires Circulation sanguine anormale.

1.2.3. La rate :

Groupe PLFO :	Groupe CCL4 :	Groupe CCL4+PLFO :
		
Taille volumineuse Surface homogène et lisse avec une couleur rouge brun Observation de la circulation sanguine forte.	Taille normale Surface homogène et tissu lisse avec une présentation d'une couleur rouge foncé Une observation d'une circulation sanguine faible.	Taille normale Surface hétérogène couleur rouge brun et la présence des parties claires Circulation sanguine anormale.

1.2.4. Le cœur :

Groupe PLFO :	Groupe CCL4 :	Groupe CCL4+PLFO :
		
<p>Taille volumineuse Surface homogène, rouge foncé et lisse Vaisseaux sanguins visibles et clairs Bonne circulation sanguine.</p>	<p>Taille normale Surface hétérogène, rose foncé avec des parties claires Tissu externe lisse Une circulation sanguine très faible.</p>	<p>Taille normale Surface hétérogène rouge et partie claire Tissu externe lisse Une faible visibilité des vaisseaux sanguins Une circulation sanguine anormale.</p>

1.3. Les résultats de l'état clinique des animaux :

Les résultats de l'état clinique des animaux exprimés selon les périodes suivantes :

- **Pendant la phase d'adaptation et avant le début de l'expérimentation :**

Bon état de santé pour la plupart des lapins, avec la présence de quelques lapins malades qui ont été traités avec certains antibiotiques et vitamines.

- **Pendant la phase expérimentale :**

Groupe témoins négatif :

Etat de santé bon, une consommation alimentaire et d'eau et une digestion normale, résultats du rythme cardiaque et température normaux.

- **Groupe traité par l'huile de lentisque :**

Une bonne consommation de sources alimentaire et d'eau, une prise de poids notable avec une digestion normale et des selles normales.

Rythme cardiaque normal et fort ainsi que les résultats de la prise de températures, comportement lent et calme.

Une observation de légers éternuements dans les 05 premières minutes après ingestion de l'huile pour certains lapins qui a disparu au fur et à mesure de la durée de l'expérience.

- **Groupe intoxiqué par le CCL4 :**

Manque de consommation des sources alimentaires et d'eau qui s'est intensifié au cours de l'expérience, une perte de poids importante et indigestion sévère accompagnée de selles collantes et liquides.

Rythme cardiaque irrégulier et une faiblesse de respiration mais la température rectale a été dans les normes.

Un comportement agressif et un certain nombre de décès enregistrés pendant la phase expérimentale.

- **Groupe prétraité par l'huile de lentisque et intoxiqué par le CCL4 :**

- **Pendant la période de traitement initial (semaine 01) avec de l'huile de lentisque :**

État de santé normal et une consommation normale d'aliment et d'eau avec une prise de poids et une digestion normale accompagnée de selles normales.

Rythme cardiaque normal et bon ainsi que les résultats des mesures de température plus une respiration normale et un comportement calme.

- **Période d'utilisation de l'huile de lentisque avec le CCL4 (semaine 2) :**

Faible consommation de nourriture et d'eau, changement et perte de poids importants et une digestion anormale et selles presque normales entrecoupées de

selles liquides. Changement de comportement des lapins et de leurs tendances à l'hostilité.

Rythme cardiaque normal, température normale et enregistrement de la mort de deux lapins.

1.4. Les coupes histologiques :

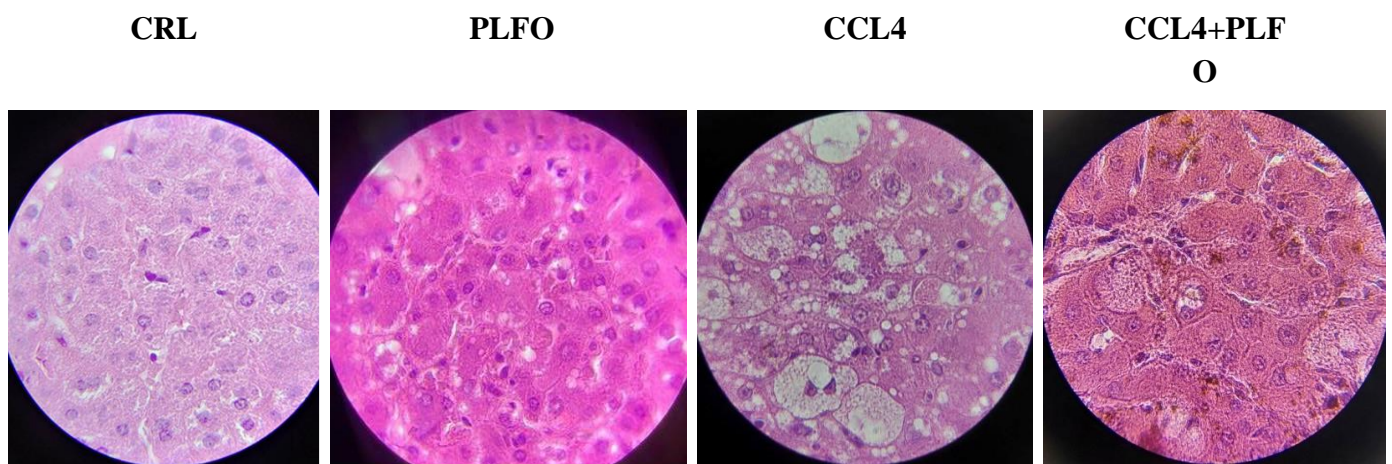


Figure 16 : Coupes histologiques du foie de lapin, colorées à l'hématoxyline et l'éosine. Grossissement X100

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

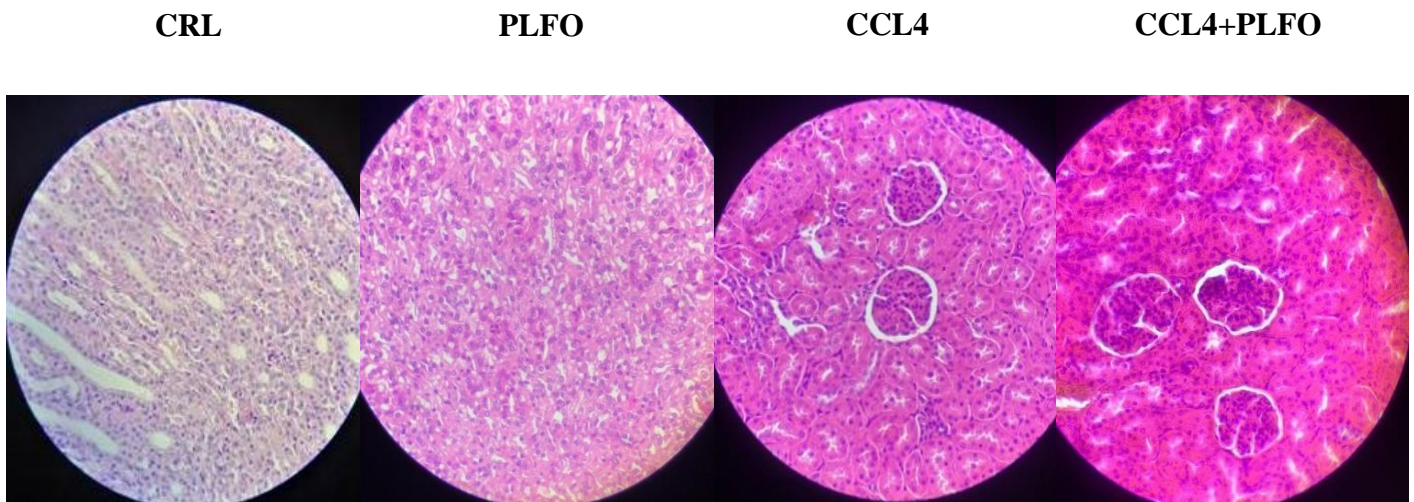


Figure 17 : Coupes histologiques du rein de lapin, colorées à l'hématoxyline et l'éosine. Grossissement X40

CRL : groupe témoin non traité ; PLFO : groupe traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. à la dose 1 ml/kg ; CCL4 Control : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone à la dose 0,5ml/kg par voie orale ; CCL4+PLFO : groupe intoxiqué par tétrachlorure de carbone et traité par l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.

2. Discussion

L'expérimentation sur des lapins pour modéliser des atteintes hépatiques présente certains avantages. D'un part, leur foie a une faible capacité de régénération. D'autre part, leur taille permet d'effectuer des études morphofonctionnelles *in vivo* des organes et des analyses sanguines tout au long de l'expérience (Gracheva *et al.*, 2019).

Afin d'évaluer la capacité hépatoprotectrice de certains médicaments, le CCL4 sert de modèle expérimental de par sa toxicité largement reconnue provoquant des lésions hépatiques ; et serait similaire aux dommages causés par les hépatite virales (Shailajan *et al.*, 2014 ; Begum *et al.*, 2022).

Le tétrachlorure de carbone (CCL4) est un agent hépatotoxique de référence. Il agit principalement par le biais de son métabolite réactif, le radical trichlorométhyle

(*CCL3), qui se lie de manière covalente aux protéines et aux lipides insaturés, et réagit avec l'oxygène pour former des radicaux trichlorométhylperoxy (CCl3OO*), entraînant ainsi une peroxydation lipidique et perturbant les processus biochimiques (Frank, 1992 ; Robert, 2007). Les membranes cellulaires riches en lipides insaturés sont particulièrement sensibles à ces altérations, ce qui peut provoquer leur rupture (Frank, 1992).

Les métabolites du CCL4 entraînent des modifications de la structure du réticulum endoplasmique et d'autres membranes, une perte d'activation des enzymes métaboliques et une réduction de la synthèse des protéines, ce qui entraîne des lésions hépatiques associées au stress oxydatif (Patience *et al.*, 2012 ; Ahmada *et al.*, 2021). La dégradation de la membrane par la peroxydation lipidique est l'un des principaux facteurs contribuant à l'hépatotoxicité (Kaplowitz *et al.*, 1986), et les membranes cellulaires riches en lipides insaturés sont particulièrement sensibles à ces altérations causées par les radicaux libres (Eidi *et al.*, 2012).

Nos résultats sur les marqueurs hépatiques révèlent une augmentation significative des niveaux des enzymes ALP, ALT et AST, ainsi que de la bilirubine, et une diminution du TPR chez le groupe intoxiqué par le CCL4 par rapport aux témoins. Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés par Al-Razzuqi *et al.* (2012) et Zamzami *et al.* (2019).

L'élévation des transaminases et de la bilirubine est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic hépatique (Singh *et al.*, 2011). Ces résultats indiquent un dommage structurel et fonctionnel de la membrane cellulaire du foie, étant donné que ces enzymes cytosoliques (ALP, ALT et AST) ne sont libérées dans la circulation sanguine qu'après une nécrose hépatique (Maameri *et al.*, 2015). L'augmentation de l'activité enzymatique de l'ALT est presque toujours le résultat d'une lésion des cellules hépatiques, car elle lui est spécifique et s'accompagne généralement d'une augmentation de l'AST et de l'ALP (Taamalli *et al.*, 2020 ; Lin *et al.*, 2018).

Le taux de ALP, de bilirubine et de protéine totale est lié à la fonction des hépatocytes. L'augmentation de l'ALP est due à une synthèse accrue, en présence d'une augmentation de la pression biliaire (Palanivel *et al.*, 2008). L'augmentation

de la bilirubine dans le sérum est révélatrice d'une obstruction dans l'excrétion de la bile résultant des dommages hépatiques (**Naji et al., 2017**). Son accumulation est un indicateur de la capacité des hépatocytes à la conjuguer et à l'excréter (**Patience et al., 2012**). La diminution des TPR est un signe de réduction de la synthèse des protéines essentielles, telles que l'albumine et les globulines, par le foie (**Ruot et al., 2002 ; Singh et al., 2011**).

Les résultats biochimiques de l'état fonctionnel du foie mettent en évidence des dommages aux membranes des hépatocytes et à la perméabilité des cellules hépatiques sous l'action du CCL4 (**Gracheva et al., 2019**).

Les résultats des marqueurs biochimiques rénaux ont montré une augmentation significative de la créatinine dans le groupe CCL4 par rapport aux groupes PLFO et non significative par rapport aux groupes CRL et CCL4+PLFO ; ainsi qu'une augmentation significative de l'urée par rapport au reste des groupes. Cela indique un dysfonctionnement rénal.

Les reins maintiennent l'équilibre des fluides corporels en excréant et en éliminant les métabolites tels que la créatinine, l'urée, l'acide urique et les minéraux présents dans le sang, ainsi qu'en éliminant les déchets azotés sous forme d'urine avec de l'eau (**Ahmad et al., 2021**). Le tétrachlorure de carbone joue un rôle dans l'intoxication rénale puisque son cortex présente du Cytochrome P450. Mais cet effet toxique sur la structure et fonction rénale est dépendante de l'état fonctionnel du foie (**Abdullah, 2022**).

L'augmentation de l'urée est due à la diminution du taux de filtration glomérulaire en raison de la toxicité du CCL4, car son élimination en dépend fortement (**Omar, 2014**).

Le prétraitement avec l'huile végétale de lentisque (PLFO) a diminué de manière significative le taux d'enzyme ALP et ALT, et de manière non significative le taux de AST et de bilirubine ; ainsi qu'une légère augmentation non significative du TPR par rapport au groupe CCL4 sans jamais atteindre la valeur du groupe témoin.

Le gavage au PLFO seule a montré un effet modérateur en une légère diminution non significative sur le taux de Bilirubine et une augmentation non significative de TPR uniquement, mais pas sur l'ALP, AST et ALT où une augmentation non significative a été observée.

L'effet préventif d'un médicament hépatoprotecteur contre la perturbation d'une hépatotoxine se traduit par la réduction des effets nocifs ou à préserver la physiologie normale du foie (**Sakr *et al.*, 2011**). Cela suggère que le dose de PLFO à 1ml/kg/bw présente un effet hépatoprotecteur vis-à-vis du CCL4 administré à la dose de 0,5ml/kg/bw. Deux études sur des rats à une dose de PLFO 0,5ml/Kg ou 2ml/kg sur une dose de 1,5ml/kg de CCL4 ont conclu un effet hépatoprotecteur (**Benberna *et al.*, 2014 ; Maameri *et al.*, 2015**).

Le prétraitement au PLFO avant intoxication au CCL4 avait diminué considérablement le niveau d'urée, et une légère diminution non significative de la créatinine. Cela suggère un rétablissement de la filtration glomérulaire (**Omar, 2014**).

On a aussi observé une diminution non significative de la créatinine dans le traitement à l'huile de *Pistacia lentiscus* L.

L'aspect superficiel du foie du groupe CCL4 est déshomogénéisé montrant une texture jaune vert lobulé avec une très faible circulation sanguine. Ceci a été peu amélioré avec le traitement à l'huile de lentisque.

Les reins du groupe CCL4 sont décolorés notant une très faible circulation sanguine. Celui traité par l'huile de lentisque s'est amélioré en rendant la couleur rouge brun mais avec une petite partie claire et une circulation sanguine normale.

Les animaux du groupe 1 et 2 étaient dans un état normal tout au long de l'expérience. Chez le groupe CCL4 une anorexie, des selles anormales, une perte de poids, des comportements agressifs ainsi que trois décès ont été enregistrés. À la première semaine de traitement les lapins sont en bon état clinique. Par contre à la deuxième semaine il s'est développé de l'hostilité, une perte d'appétit, des selles anormale et l'enregistrement de deux morts.

Ces mauvais comportements seraient dus à la dégénérescence du système nerveux entraînant tous les autres facteurs comme la diarrhée, perte de poids, et pertes de l'appétit (**Gracheva et al., 2019**). Le mauvais fonctionnement du foie serait à l'origine des troubles de l'homéostasie entraînant la mort (**Tomaipitnca et al., 2019**).

Les résultats des coupes histologiques ont montré chez le groupe témoin une architecture normale des hépatocytes, de la veine centrale, une travée hépatocyttaire à disposition radiale autour d'une veine centro-lobulaire et une triade portale entourée d'hépatocytes. En revanche, dans le groupe traité par le CCL4, on a observé la présence de nécroses, d'hépatocytes clarifiées et ballonnées, caractérisées par une marginalisation nucléaire et de l'inflammation. Ces observations histologiques corroborent les résultats biochimiques obtenus.

Le CCL4 a la capacité de générer des effets délétères sur le foie de lapin en induisant une nécrose et une accumulation de graisse (**Bernacchi, et al., 1983**). Les lésions du foie entraînent des fuites de transaminases et d'ALP, ainsi que la perte de l'intégrité structurale et fonctionnelle du foie (**Saraswat et al., 1993**). Le prétraitement avec le PLFO a permis d'améliorer ou presque les dommages causés par le CCL4 chez les lapins, avec l'absence de nécrose, des hépatocytes presque pleins et une veine centrale normale.

Les effets du CCL4 sur le rein sont également notables. Dans le groupe témoin, on observe des petites masses sphériques qui sont les corpuscules de Malpighi, ainsi que des tubes rénaux dans le cortex. Dans le groupe intoxiqué, on a identifié une congestion, une nécrose et un endommagement de l'épithélium tubulaire.

Le prétraitement avec le PLFO s'est avéré rénoprotecteur en favorisant la régénération de l'épithélium tubulaire.

Le traitement avec le PLFO n'entraîne pas de dommages tissulaires au foie et aux reins à cette dose.

Le *Pistacia lentiscus* L. est une espèce représentative de la famille des Anacardiacees, qui se distingue par sa composition principalement riche en tanins (**Bedon L. 1996**). Les tanins sont largement reconnus pour leur capacité à piéger les

radicaux libres, ce qui leur confère un potentiel inhibiteur de la peroxydation lipidique (**Lazouni et al., 2023**).

Le PLFO contient 32% d'acide gras où la majeure partie est de l'acide gras mono insaturé et polyinsaturé dont l'acide oléique 55,3% et AC. Linoléique 21,7% respectivement. Ils ont une vertu anti-inflammatoire et sont nécessaire à la réparation des membranes et à la respiration cellulaire. L'acide gras saturé prédominante est l'AC. Palmitique (23,2%). La teneur élevée en acide gras insaturé valorise l'huile comme antioxydant ainsi qu'une valeur nutritionnelle et diététique (**Charef et al., 2008**).

La partie insaponifiable de l'huile contient une grande quantité de tocophérol (8111,1mg/kg ; principalement du α -tocophérol) qui possède une haute capacité antioxydante. Elle contient aussi une large quantité de vitamine E qui est reconnue pour son interférence avec l'activité du CCL4 (**Naziroğlu et al., 1999 ; Dhifi et al., 2013**).

Conclusion
et
perspectives

Conclusion et perspectives

L'intérêt principal de cette étude est l'évaluation du risque de l'intoxication subaiguë au CCL4 et les mécanismes impliqués en utilisant une approche expérimentale hépato biochimique et également l'étude de l'efficacité de l'administration de l'huile de lentisque (*Pistacia lentiscus* L.) à réparer ou non les dommages causés par cet élément chimique.

En effet, les différents travaux entrepris chez les lapins ont permis de montrer que le tétrachlorure de carbone (CCL4) induit des effets délétères sur les différents compartiments de l'organisme surtout sur le système hépatique.

Les résultats obtenus ont montré que l'exposition subaiguë des lapins à CCL4 à une dose journalière de 0,5ml/kg pendant 7 jours entraîne un effet anorexigène traduit par une diminution de l'appétit. Cette intoxication au CCL4 a provoqué également une hypodynamie.

Le traitement des lapins par PLFO à la dose 1ml/kg a permis de corriger les effets délétères résultants par le CCL4 sur certaines fonctions et de montrer l'effet hépatoprotecteur de l'huile de lentisque.

L'administration de PLFO a réduit de manière significative les niveaux d'ALP et d'ALT, indiquant son efficacité dans l'atténuation du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique induite par CCL4. Ces résultats mettent en évidence les propriétés préventives du PLFO, qui aident à protéger le foie des dommages induits par le CCL4.

De plus, le PLFO a également montré un effet néphroprotecteur en réduisant significativement les niveaux d'urée, indiquant son potentiel de préservation de la fonction rénale.

L'examen anatomopathologiques et histologique du foie et des reins a confirmé les effets protecteurs de la PLFO vis-à-vis du CCL4. Ces examens ont révélé une légère amélioration de l'architecture tissulaire hépatique et rénale. Cela suggère que PLFO peut jouer un rôle dans la préservation de l'intégrité structurelle du foie et des reins, causés par le CCL4.

Conclusion et perspectives

L'utilisation répétée de PLFO n'a pas entraîné de perturbations anatomiques et fonctionnelles évidentes. Cependant, malgré cela, certains doutes subsistent quant à son utilisation à long terme.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour standardiser la composition chimique de cette huile et comprendre le mécanisme physiologique derrière ses activités. Des tests toxicologiques supplémentaires semblent plus que nécessaires, et d'autres vertus thérapeutiques restent à découvrir, dans l'espoir de trouver à cette huile une place dans la pharmacologie moderne.

Références bibliographiques

Références

A

- .Abdelwahed, A., Bouhlel, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P., ... & Chekir-Ghedira, L. (2007).** Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1, 2, 3, 4, 6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-biological interactions*, 165(1), 1-13.
- .Abdelwahed, A., Bouhlel, I., Skamdrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guirand, P., Steiman, R., Mariotte, A.M., Gherdia, K., Laporte, F., Dijoux, F., Ranca, M.G., and ChekirGhedira, L. (2007).** Study of antimutagenic and antioxidant activities 1, 2, 3, 4, 6- pentagalloylglucose from *Pistacia Lentiscus* confirmation by microarray expression profiling. *Chem. Biol. Inter.* 165:1-13
- .Abdullah, I.** Protective Effect of Glycyrrhiza Glabra Against Toxicity of Carbon Tetrachloride on Some Blood Parameters in Rabbits. *Alq J Med App Sci.* vol5, supp1, 2022, 2-8
- .ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). (2001). Cited by EPA March 2010.** Documentation of threshold limit values and biological exposure indices for chemical substances in the workroom air. 7th edition. Supplement. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- .Ahmad, B., Ilahi, I., Yousafzai, A. M., Attaullah, M., Rahim, A., Naz, D., Hazrat, A., Batiha, G. E.-S., Nassan, M. A., & Khalil, A. A. K. (2023).** Protective effects of *Zizyphusoxyphylla* on liver and kidney related serum biomarkers in (CCL4) intoxicate rabbits. *Brazilian Journal of Biology*, 83, e246980.
- . Ahmad, B., Ilahi, I., Yousafzai, A. M., Attaullah, M., Rahim, A., Naz, D., ... & Khalil, A. A. K. (2021).** Protective effects of *Zizyphusoxyphylla* on liver and kidney related serum biomarkers in (CCl 4) intoxicate rabbits. *Brazilian Journal of Biology*, 83.
- .Al-Habbal, M. J., Al-Habbal, Z., & Huwez, F. U. (1984).** A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 11(5), 541-544.

Références

- .Al-Mehdar, A. A., Dammag, M. A., & Hussien, T. A. (2015).** Assessment of hepatoprotective activity of Carallumacicatricosa against CCL4-induced liver damage in rabbits. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*, 3(34), 1-10.
- .Alirezaei, M.; Dezfoulian, O.; Kheradmand, A.; Neamati, S.; Khonsari, A.; Pirzadeh, A.(2012).** Hepatoprotective effects of purified oleuropein from olive leaf extract against ethanol-induced damages in the rat. *Iran. J. Vet. Res.*, 13, 218–226.
- .Al-Razzuqi, R., Al-Jawad, F. H., Al-Hussaini, J. A., & Al-Jeboori, A. (2012).** Hepatoprotective effect of Glycyrrhiza glabra in carbon tetrachloride-induced model of acute liver injury. *J Phys Pharm Adv*, 2(7), 259-263.
- . AL-Saghir, M. G. (2010).** Phylogenetic analysis of the genus Pistacia L.(Anacardiaceae) based on morphological data. *Asian Journal of Plant Sciences*, 9(1), 28.
- .Al-Saghir, M. G. (2010).** Perspective on chromosome numbers in the genus Pistacia L.(Anacardiaceae). *Int J Plant Breed Genet*, 4(3), 153-157.
- .AL-Saghir, M. G., & Porter, D. M. (2012).** Taxonomic revision of the genus Pistacia L.(Anacardiaceae). *American Journal of Plant Sciences*, 3(1), 12.
- .Al-Saghir, M. G., Porter, D. M., & Nilsen, E. T. (2006).** Leaf anatomy of Pistacia species (Anacardiaceae). *Journal of Biological Sciences*, 6(2), 242-244.
- .Altinoz, E. Y. Ü. P., Erdemli, M. E., Gul, M. E. H. M. E. T., Aksungur, Z., Gul, S. E. M. İ. R., Bag, H. G., ... &Turkoz, Y. U. S. U. F. (2018).** Neuroprotection against CCL4 induced brain damage with crocin in Wistar rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 93(8), 623-631.
- .Amhamdi, H., Aouinti, F., Wathelet, J. P., &Elbachiri, A. (2009).** Chemical Composition of the Essential Oil of Pistacia lentiscus L. from Eastern Morocco. *Records of Natural Products*, 3(2).
- .Aouinti F., Zidane H., Tahri M., Wathelet J. P., El Bachiri A. (2013).** Chemical composition, mineral contents and antioxidant activity of fruits of Pistacia lentiscus L. from Eastern Morocco. *Journal of Materials and Environmental Science*, 5 (1): 199-206.
- .Assimopoulou, A.N, Zlatanov, S.N. and Papageorgiou, V.P. (2005).** Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrates. *Food Chemistry*, 92: 721– 727

Références

.**ASTDR** Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2005. "Toxicological profile for Carbon Tetrachloride." Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp30.pdf>.

.**Aydın, Sevinç, Gökçe, Zehra and Yılmaz, Ökkeş.(2015)**. "The effects of *Juglans regia* L. (walnut) extract on certain biochemical parameters and in the prevention of tissue damage in brain, kidney, and liver in CCL4 applied Wistar rats" *Turkish Journal of Biochemistry*, vol. 40, no. 3, 2015, pp. 241-250.

.**Azouni, H. A., Kholkha, F., Mohammed Chaouche, T., Sari, M. C., & Sari, D. C. (2023)**. In vitro study on antioxidant ability of two plants *Thymus coloratus* and *Thymus euciliatus*. *Genetics & Biodiversity Journal*, 7(1), 162-169.

B

.**Baba-Aissa, F. (1999)**. *Encyclopédie des plantes utiles, Flore d'Algérie et du Maghreb*, p:1-218

.**Balan, K. V., Prince, J., Han, Z., Dimas, K., Cladaras, M., Wyche, J. H., ... & Pantazis, P. (2007)**. Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* L. var. *chia*. *Phytomedicine*, 14(4), 263-272.

.**Bammou, M., Daoudi, A., Slimani, I., Najem, M., Bouiamrine, E. H., Ibijbijen, J., & Nassiri, L. (2015)**. Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus* L.»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of applied biosciences*, 86, 7966-7975.

.**Bampouli, A., Kyriakopoulou, K., Papaefstathiou, G., Louli, V., Aligiannis, N., Magoulas, K., & Krokida, M. (2015)**. Evaluation of total antioxidant potential of *Pistacia lentiscus* var. *chia* leaves extracts using UHPLC–HRMS. *Journal of Food Engineering*, 167, 25-31.

.**Barazani, O., Dudai, N., Golan-Goldhirsh, A. (2003)**. Comparison, of Mediterranean *Pistacia lentiscus* genotypes by random amplified polymorphic DNA chemical and morphological analysis, *J of Chemical Ecology* 29, 1939-1951.

.**Bayer, E., Buttler, K.P., Finkenzeller, X. and Grau, J. (1987)**. Guide de la flore méditerranéenne, caractéristiques, habitat, distribution et particularité de 536 espèces. La Martinière Groupe, p: 94.

Références

.Bedon, L. (1996). Contribution à l'étude phytochimique de quinze plantes de Grande Kabylie, thèse de Doct.Pharm. université de Tours.

.BegumRayhana, Sonia AktherPapia, MstMarium Begum, Hongbin Wang, Rubaba Karim, Rebeka Sultana, Priyanka Rani Das, Taslima Begum, Md. Ragibul Islam, Nargis Manwar, Md. Sohanur Rahman, "Evaluation of Hepatoprotective Potential of Polyherbal Preparations in CCL4-Induced Hepatotoxicity in Mice", *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, vol. 2022, Article ID 3169500, 9 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3169500>

.Bellakhdar, J. (1997). Pharmacopée traditionnelle marocaine. Ibis Press, Paris P.764.

.Benberna Asma, MadaniRoqya, Rouabah Leila. (2014). "évaluation de l'effet hépatoprotecteur et la toxicité subchronique de l'huile végétale de Pistacia lentiscus L." Mémoire ; Université Constantine I

. Benhammou, N., &Bekkara, F. (2007). Activité antibactérienne de l'huile essentielle de Pistacia lentiscus L. de deux stations de la région de Tlemcen (Algérie). Actes du congrès international des, 22-24.

.Benhammou, N., Bekkara, F.A and Panovska, T.K. (2008).Antioxydant and antimicrobial activities of the Pistacia lentiscus and Pistacia atlantica extracts atlantica extracts. *African J of Pharmacy and Pharmacology*, 2(2): 22-28.

.Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique, 2ème édition, dirigé par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41

.Bernacchi AS, de Castro CR, de Ferreyra EC, Villarruel MC, Fernández G, de Fenos OM, Castro JA.(1983).Carbon tetrachloride-inducedliverinjury in the rabbit. *Br J Exp Pathol.*; 64(3):261-7.

.Bhourri ,W., Derbel , S., Skandrani ,I., Boubaker,J., Bouhlel, I., B. Sghaier, M., Kilani S., Mariotte , A. M. ; Dijoux-Franca, M. G.; Ghedira , K. and Chekir-Ghedira, L. (2010).Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activities of the digallic acid isolated from Pistacia lentiscus fruits. *Toxicology in Vitro*, 24: 509–515.

.Blacque-Belair A (1981). Dictionnaire Médical clinique –Pharmacologique et Thérapeutique .In : Hépatite virale, 3ème éd, Paris,(833-837).

Références

.Blair, A; Stewart, P A; Tolbert, P E; Grauman, D; Moran, F X; Vaught, J; Rayner, J (1990). Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners.. *Occupational and Environmental Medicine*, 47(3), 162–168.

.Bonsignore L, Cottiglia F, Loy G (1998) Antibacterial activity of Pistacia lentiscus aerial parts.*Fitoterapia* LXIX(6): 537-538.

.Bouwer E.J. and McCarthy P.L. (1983) - Transformations of 1- and 2-Carbon halogenated aliphatic organic compounds under methanogenic conditions. *Appl Environ Microbiol*, 45, 4, 1286-1294.

C

.Cartlidge, G. D., &Standring, P. (1991).Carbon tetrachloride. *HSE Toxicity Review*, 23, 39.

.Castola,V., Bighelli,A. and Casanova, J. (2000) .Intraspecific chemical variability of the essential oil of Pistacia lentiscus L. from Corsica *Biochemical Systematics and Ecology*, 28: 79 88.

.Chao-Tien Hsu; Kazuko Shichijo; Masahiro Ito; Ichiro Sekine (1993).The effect of chemical sympathectomy on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in spontaneously hypertensive rats. , 43(2), 91–96.

.Charef, M., Yousfi, M., Saidi, M. and Stocker, P. (2008).Determination of the Fatty Acid Composition of Acorn (*Quercus*), *Pistacia lentiscus* Seeds Growing in Algeria. *J Am Oil Chem Soc.* 85:921–92

.Chatterjee A (1968) Effect of CCL4 on gonadal physiology in female rats. *Acta Anat*, 71: 82–86.

.Chevrot M, Phosphatase alcaline, Laboratoire de biochimie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. (2017). Paris, France, Disponible sur : <<https://www.em-consulte.com/article/65797/phosphatase-alcaline>>. [Page Consultée le 21/06/2020].

.Christian Penny, Stéphane Vuilleumier, Françoise Bringel,(2010). Microbial degradation of tetrachloromethane: mechanisms and perspectives for bioremediation, *FEMS Microbiology Ecology*, Volume 74, Issue 2, Pages 257–275.

Références

.Cortina, J., Green, J. J., Baddeley, J. A., & Watson, C. A. (2008). Root morphology and water transport of *Pistacia lentiscus* seedlings under contrasting water supply: a test of the pipe stem theory. *Environmental and Experimental Botany*, 62(3), 343-350.

D

.Daferera, D., Pappas, C., Tarantilis, P.A. and Polissiou, M. (2002). Quantitative analysis of α -pinene and β -myrcene in mastic gum oil using FT-Raman spectroscopy. *Food Chemistry*, 77: 511-515.

.Dana, G., & Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 46:13-23-30

.David Sherry, Archie McCulloch, Qing Liang, Stefan Reimann et Paul A Newman. (25 January 2018). Current sources of carbon tetrachloride (CCL4) in our atmosphere, 25 January 2018 *Res. Lett.* 13 024004.

.Denis, C., Daniel, A. & Rene, A. (2006). Chirurgie du foie et de l'hypertension portale.

.Dhifi W., Jelali N., Chaabani E., Beji M., Fatnassi S., Omri S. et Mnif W. (2013). Chemical composition of Lentisk (*Pistacia lentiscus* L.) seedoil. *African Journal of Agricultural Research*, 8(16) : 1395-1400.

. Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Vidal, N., Lesgards, J. F., & Stocker, P. (2007). Screening of some Algerian medicinal plants for the phenolic compounds and their antioxidant activity. *European Food Research and Technology*, 224, 801-809.

.Djeridane A, Yousfi M, Nadjemi B, Vidal N, Lesgards JF, Stocker P. (2007). Screening of some Algerian medicinal plants for the phenolic compounds and their antioxidant activity. *Eur Food Res Technol*, 224, 801–809.

.Djerrou Z. (2014). Anti-hypercholesterolemic effect of *Pistacia lentiscus* fatty oil in egg yolks fed rabbits: a comparative study with simvastatin. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12 (8): 0561-0566.

Références

.Dogan,Y., Baslar, S., Aydin,A. and Mert, A.H. (2003). A Study Of The Soil-Plant Interactions Of Pistacia Lentiscus L. Distributed In The Western Anatolian Part Of Turkey. *Acta Bot. Croat.* 62 (2), 73–88,

.Doherty, R. E. (2000). A History of the Production and Use of Carbon Tetrachloride, Tetrachloroethylene, Trichloroethylene and 1,1,1-Trichloroethane in the United States: Part 1-- Historical Background; Carbon Tetrachloride and Tetrachloroethylene. *Environmental Forensics*, 1(2), 69–81.

.Duru, M. E., Cakir, A., Kordali, S., Zengin, H., Harmandar, M., Izumi, S., & Hirata, T. (2003).Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three Pistacia species. *Fitoterapia*, 74(1), 170-176.

E

.EHC(1999). Environmental Health Criteria 208, CARBON TETRACHLORIDE, World Health Organization Geneva, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42133/WHO_EHC_208.pdf;sequence=1.int

.EPA/635/R-08/005F www.epa.gov/iris toxicological review of carbon tetrachloride (Cas No. 56-23-5) March 2010 U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_file_download.cfm?p_download_id=530227&Lab=NCEA

.Ermak G, Davies KJ.(2002). Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Mol Immunol.* 2002 Feb;38(10):713-21.

.Eshaghi, M., Zare, S., Banihabib, N., Nejati, V., Farokhi, F., & Mikaili, P. (2012).Cardioprotective effect of Cornus mas fruit extract against carbon tetrachloride induced-cardiotoxicity in albino rats. *J Basic Appl Sci Res*, 2(11), 11106-11114.

F

.Faraday, Michael (1859). *Experimental Researches in Chemistry and Physics*. Taylor and Francis.p. 46. ISBN 978-0-85066-841-4

.Fernandez, A., Camacho, A., Fernandez, C., Altarejos, J., & Pérez, P. (2000).Composition of the essential oils from galls and aerial parts of Pistacia lentiscus L. *Journal of Essential Oil Research*, 12(1), 19-23.

Références

.Final Risk Evaluation for Carbon Tetrachloride Supplemental Information on Releases and Occupational Exposure Assessment CASRN: 56-23-5 October 2020 United States, Environmental Protection Agency, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention.

.Flament, JB., Delattre, JF., & Hidden, G. (1982).The Mechanisms Responsible for Stabilising the Liver. *Anatomia Clinica*, 4 (2), 125-135. Doi : 10.1007/BF01800622.

.Fouet P, (1978). Abrégé d'hépatologie, 1er Trim-MASSON, Paris (France), (29-30) p.

.Frank, C. L. (1992). Toxicologie. MASSON Paris Milan Barcelone Bonn. p.41, 82- 85, 198,

.FUSON, M. N., PINEAU, P., & JOSIEN, M. M. (1959). Détermination par spectroscopie infrarouge des constantes d'association de quelques complexes moléculaires du pyrrole et du phénol. In *Hydrogen Bonding* (pp. 169-175). Pergamon.

G

.Gardeli, C., Vassiliki, P., Athanasios, M., Theodosios, T. (2008). Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food Chemistry*, 107: 1120–1130.

.Garnier, G., Bézanger-Beauquesne, L. and Debraux, G. (1961). Ressources médicinales de la flore française. Edition, Vigot Frères Editeurs, p: 665-666

.Gebhardt, R. (1992). Metabolic zonation of the liver : regulation and implications for liver fonction. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique .Université Louis pasteur Strasbourg .p (19-21).

.Ghosh, N., Ghosh, R., Mandal, V., & Mandal, S. C. (2011). Recent advances in herbal medicine for treatment of liver diseases. *Pharmaceutical biology*, 49(9), 970-988.

.Gorina Y., Saprykina E., Gereng E., Perevozchikova T., Krasnov E., Ivanova Gosling J. A. & Harris P. F. (2003). Anatomie humaine: Atlas en couleurs. Edition De Boeck Supérieur. France.

Références

.Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I. &Willan, P.L.T. (2003).Anatomehumaine: atlas en couleurs (2eme ed). francaise : de bock.P. 377.

.Gracheva, O. A., Pugatina, A. E., Zukhrabov, M. G., Amirov, D. R., &Tamimdarov, B. F. (2019, August). Experimental model of toxic hepatitis on rabbits. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (Vol. 315, No. 7, p. 072021). IOP Publishing.

.Guergoui Fatima Zohra, (2018).Etude de l'effet des extraits de Nigella sativa sur la toxicité Hépatique induite par le CCL4 chez le rat wistar.

H

.Hardin Jr, B. L. (1954). Carbon Tetrachloride Poisoning-a Review. Industrial Medicine and Surgery, (3), 93-105.

.Hall, M. C. (1921). The Use of Carbon Tetrachloride for the Removal of Hookworms. Journal of the American Medical Association, 77(21), 1641-1643.

.Hamed, Houda; Chaari, Fatma; Ghannoudi, Zied; ElFeki, Abdelfattah; Ellouz, SemiaChaabouni; Gargouri, Ahmed (2018). Beneficial effects of fermented camel milk by lactococcus lactis subspremoris on cardiotoxicity induced by carbon tetrachloride in mice. Biomedicine&Pharmacotherapy, 97(), 107–114.

.Hamlat, N., & Hassani, A. (2008). Analyse des flavonoïdes présents dans les feuilles du lentisque par les méthodes chromatographiques. *XIes Journées Scientifiques du réseau.*

.Hikino HAI, Kisi Y. (1988). Natural products for liverdiseases. Econ Med Plant Res, 2: 39-72.

.Hussen, Wassan M. (2014). "Protective Role of Pomegranate Peel Extract on Testis in Adult Male Rabbits Treated with Carbon Tetrachloride." *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine* 38.1: 74-82.

I

Références

.IARC(1999).“Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans” world health organization international agency for research on cancer volume 71 re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide iarc lyon france.

.ICSC 0024 - TETRACHLORURE DE CARBONE (<https://gml.noaa.gov/hats/combined/CCL4.html>) (ilo.org)

.IDLH“Carbon tetrachloride”. *Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH)*. *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*

.INERIS, (2007). Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Tétrachlorure De Carbone, 21 p. (<http://rsde.ineris.fr/>)

.INRS « Les hydrocarbures halogénés (chloré, fluoré, bromés) » Fiche solvants ED4223

.INRSweb :https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_8§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHommeométhane (FT 8). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS

.ITRC. (2002).In Situ Bioremediation Team (2002) A systematic approach to *in-situ* bioremediation of carbon tetrachloride in groundwater. *Proceedings of the 2002 Conference on Application of Waste Remediation Technologies to Agricultural Contamination of Water Resources*, Kansas City, MO.

J

.Janakat, S & Al-Merie, H. (2002).Evaluation of Hepatoprotective

.Jessica G. Santana, Annabella Shewarega, David Nam, Vinzent Kahl, David C. Madoff, Xuchen Zhang, Julius Chapiro (2023). Experimental VX2 Rabbit Liver Tumor Model in Carbon Tetrachloride–Induced Cirrhosis of the Liver, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, Volume 34, Issue 3, Pages 404-408.e1

.Jocelyn C (2011). Gènes, environnement et cancérogenèse. UDS/Faculté de Médecine/EA 4438.

.John Pratt (2021) « Tétrachlorure de carbone (CCL4): structure, propriétés, utilisations. »

K

Références

.Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A . (1986). Drug induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 826–839.

.Kıvçak, B., & Akay, S. (2005). Quantitative determination of α -tocopherol in *Pistacia lentiscus*, *Pistacia lentiscus* var. *chia*, and *Pistacia terebinthus* by TLC-densitometry and colorimetry. *Fitoterapia*, 76(1), 62-66.

.Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H. et Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74 :164–167.

.Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H. et Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74 :164–167.

.Koruk, M.; Taysi, S.; Savas, M.C.; Yilmaz, O.; Akcay, F.; Karakok, M. (2004). Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 34, 57–62.

L

.Landau, S., Azaizeh, H., Muklada, H., Glasser, T., Ungar, E. D., Baram, H., ...&Markovics, A. (2010). Anthelmintic activity of *Pistacia lentiscus* foliage in two Middle Eastern breeds of goats differing in their propensity to consume tannin-rich browse. *Veterinary parasitology*, 173(3-4), 280-286.

.Landau, S., Azaizeh, H., Muklada, H., Glasser, T., Ungar, E. D., Baram, H., ... &Markovics, A. (2010). Anthelmintic activity of *Pistacia lentiscus* foliage in two Middle Eastern breeds of goats differing in their propensity to consume tannin-rich browse. *Veterinary parasitology*, 173(3-4), 280-286.

.Lazouni, H. A., Kholkha, F., Mohammed Chaouche, T., Sari, M. C., & Sari, D. C. (2023). In vitro study on antioxidant ability of two plants *Thymus coloratus* and *Thymus euciliatus*. *Genetics & Biodiversity Journal*, 7(1), 162-169.

.Lin Y; Luo H; Wang X; Zheng M; Jin Q et al. (2018). Flavanones from *Sedum sarmentosum* Bunge Alleviate CCL4-Induced Liver Fibrosis in Rats by Targeting TGF- β 1/T β R/Smad Pathway In Turn Inhibiting Epithelial Mesenchymal Transition/ Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

.Linnaeus C., “Species Plantarum,” Laurentii Salvii, Vol. 2, 1753, pp. 1025-1026

Références

- .Livre chimique. (2017).** Le tétrachlorure de carbone. Récupéré de : Chemicalbook.com
- .Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H., Bomzon, A. (2005).** The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *J of Ethnopharmacology*, 100: 198–204.
- .Longo-Hammouda, F. H., Siboukheur, O. E., & Chehma, A. (2007).** Aspects nutritionnels des pâturages les plus appréciés par *Camelus dromedarius* en Algérie. *Cahiers Agricultures*, 16(6), 477-483.
- .López-Lázaro, M. (2009).** Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 9(1), 31-59.
- .Lullmann-Rauch.(2008).** histologie. édition allemande. 449-46.

M

- .Maameri Z; Djerrou Z; Halmi S; Djaalab H; Riachi F; Hamdipacha Y. (2015).** Evaluation of Hepatoprotective Effect of *Pistacia lentiscus* L. Fatty Oil in Rats Intoxicated by Carbon Tetrachloride/ *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*; 7(2); 251-254.
- .Maameri–Habibatni Z. (2014).** *Pistacia lentiscus* L.: Evaluation pharmaco-toxicologique. Thèse de Doctorat en sciences. Université de Constantine I, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Constantine, 138 p.
- .MahbubehBozorgi, Zahra Memariani, MasumehMobli, Mohammad Hossein Salehi Surmaghi, Mohammad Reza Shams-Ardekani, Roja Rahimi,** "Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): A Review of Their Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology", *The Scientific World Journal*, vol. 2013, Article ID 219815, 33 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/219815>
- .Manno M, Rezzadore M, Grossi M, Sbrana C. (1996).** Potentiation of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol abuse. *Hum Exp Toxicol*; 15(4):294-300.
- .Marc, D. (2012).** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. Thèse de Doctorat en médecine. Université de Lorraine.
- .Mellal, A. (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook. P: 174-181.

Références

.Mezni, F., Khouja, M. L., Grégoire, S., Martine, L., Khaldi, A., & Berdeaux, O. (2014). Effect of growing area on tocopherols, carotenoids and fatty acid composition of Pistacia lentiscus edible oil. *Natural product research*, 28(16), 1225-1230.

.Michael D. (2018). “ACSH Explains: What the Story On Carbon Tetrachloride?”
<https://www.acsh.org/news/2018/08/09/acsh-explains-whats-story-carbon-tetrachloride-13292>

.Midani M. (2018). Caractérisation biochimique des feuilles de Pistacia Lentiscus L., Mémoire d’obtention du diplôme de Master, 81 p.

.Midani Mohamed , N. Messaoudi.(2018). caractérisation biochimique des feuilles de pistacialentiscus, mémoire de master, université de Mostaganem.

N

.Nagano, K., Umeda, Y., Saito, M., Nishizawa, T., Ikawa, N., Arito, H., Yamamoto, S. and Fukushima, S. (2007), Thirteen-week Inhalation Toxicity of Carbon Tetrachloride in Rats and Mice. *Journal of Occupational Health*, 49: 249-259

.Naji, K. M., Al-Shaibani, E. S., Alhadi, F. A., Al-Soudi, S. A. A., & D’souza, M. R. (2017). Hepatoprotective and antioxidant effects of single clove garlic against CCL4-induced hepatic damage in rabbits. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 1-12.

.NASA. (2014). Ozone-Depleting Compound Persists, NASA Research Shows, August 20, R14-224

Naziroğlu, M., Çay, M., Üstündağ, B., Aksakal, M., & Yekeler, H. (1999). Protective effects of vitamin E on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Cell biochemistry and function*, 17(4), 253-259.

.New, Peter S. (1962). Acute Renal Failure Associated with Carbon Tetrachloride Intoxication. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 181(10), 903–).

.NOAA/GML. (7 Oct. 2022) NOAA Global <https://gml.noaa.gov/hats/combined/CCL4.html> Monitoring Laboratory - Halocarbons and other Atmospheric Trace Species.

Références

O

.Omar, T. Y. (2014).Protective efficacy of Glycyrrhiza glabra on CCL4 induced liver injury in rabbits. *proteins*, 4, 5.

.Oriana, C. & Denis, C. (2015). Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. [En ligne]. [Citation : 1 Septembre -2015.] <http://www.centrehepatobiliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.

P

.Pääkkö, P., Anttila, S., Sormunen, R. et al. (1996). Caractérisation biochimique et morphologique de la fibrose pulmonaire induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat. *Arch Toxicol* 70, 540-552.

.Palacio, S., Milla, R. et Montserrat-Marti, G. (2005). A phenological hypothesis on the thermophilous distribution of *Pistacia lentiscus* L. *Flora*, 200: 527–534.

.Palanivel, M. G., Rajkapoor, B., Kumar, R. S., Einstein, J. W., Kumar, e. P., Kumar, M. R., ... & JAYAKAR, B. (2008). Hepatoprotective and antioxidant effect of *Pisonia aculeata* L. against CCL4-induced hepatic damage in rats. *Scientia pharmaceutica*, 76(2), 203-216.

.Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. (2011).Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 02 (05): 233-243.

.Patience O Osadebe; Festus BC Okoye; Philip F Uzor; Nneka R Nnamani; Ijeoma E Adiele; Nkemakonam C Obiano (2012). Phytochemical analysis, hepatoprotective and antioxidant activity of *Alchornea cordifolia* methanol leaf extract on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. , 5(4),

.PHE Public Health England, Carbon Tetrachloride Toxicological Overview, Prepared by the Toxicology Department CRCE, PHE (009). Version 1 p10.

http://allcatsrgrey.org.uk/wp/download/public_health/Carbon_Tetrachloride_Toxicological_Overview_phe_v1.pdf

Références

.Poirier, J., Coujard, R., & Racadot, J. (1980). Précis d'histologie humaine. Presses Université Lava. Edition Masson, 1980

R

.Richard O. Recknagel; Eric A. Glende Jr.; James A. Dolak; Robert L. Waller (1989). Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. , 43(1), 139–154.

.Ritesh, K. R., Suganya, A., Dileepkumar, H. V., Rajashekar, Y., & Shivanandappa, T. J. T. R. (2015). A single acute hepatotoxic dose of CCL4 causes oxidative stress in the rat brain. *Toxicology reports*, 2, 891-895.

.Robert, I. (2007). Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. 5^{em} édition. p. 589.

.Rogosic, J., Estell, R.E., Ivankovic, S., Kezic, J., Razov, J. (2008). Potential mechanisms to increase shrub intake and performance of small ruminants in Mediterranean shrubby ecosystems. *Small Ruminant Research*, 74: 1–15.

.Rogosic, J., Pfister, J. A., Provenza, F. D., & Grbesa, D. (2006). Sheep and goat preference for and nutritional value of Mediterranean maquis shrubs. *Small Ruminant Research*, 64(1-2), 169-179.

.Roy, A., Jauhari, N., & Bharadvaja, N. (2018). 6 Medicinal plants as Anticancer Plants, 2, 109.

.Ruprah M, Mant TG, Flanagan RJ.(1985 May). Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. *Lancet*.4;1(8436):1027-9

.Rush, Glenn F.; Smith, Jacqueline H.; Newton, John F.; Hook, Jerry B.; Berndt, William O. (1984). Chemically Induced Nephrotoxicity: Role of Metabolic Activation. *Critical Reviews in Toxicology*, 13(2), 99–160.

S

.Sakr S A, Mahran H A, Lamfon H A. (2011). Protective effect of ginger (*Zingiber Officinale*) on adriamycin-induced hepatotoxicity in albino rats. *J Med Plant Res*. 2011;5:133– 140.

.Salyha, N. O. Effect of L-Glutamic Acid and N-Acetylcysteine on Immunological and Hematological Indicators under the Action of CCL4-induced Stress in Rats. *Central European Journal of Public Health*, 01 Feb 1996, 4(1):16-20

Références

- .Saraswat B, Visen P K, Patnaik G K, Dhawan B N. (1993).** Anti Cholestatic effect of picroliv, active hepatoprotective principle of PicrorhizaKurroa, against carbon tetrachloride induced cholestasis. *Indian J Exp Biol.* 1993;31:316–318.
- .Schuppan, D., Jia, J. D., Brinkhaus, B., & Hahn, E. G. (1999).** Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology*, 30(4), 1099-1104.
- .Sharma Ganesh, Parul Srivastava, Jyotsana Sanadya.(2011).** "Gastroprotective pote tial of some pla ts from rutaceae family: a review." <https://pharmacologyonline.silae.it/files/newsletter/2011/vol3/078.sharma.pdf>Sharma.doc (silae.it)
- .Shertzer HG, Reitman FA, & Tabor MW (1988)** Influence of diet on the expression of hepatotoxicity from carbon tetrachloride in ICR mice. *Drug-Nutr Interact*, 5: 275–282
- .Shweta, S. & Mehta, B.K. (2016).** Hepato-protective activity of three different extracts of *Butea monosperma* in CCL4 and Isoniazid induced toxicity in wistar rats. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*, Int. J. Adv. Res. Biol. Sci, 3(11), 247-254.
- .Singh, A., Bhat, T. K., & Sharma, O. P. (2011).**Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J Clinic Toxicol S*, 4, 2161-0495
- .Sinorhizobiumkummerowiae Wei et al. (2002).**
- .Smith, Protheroe (1867).** The tetrachloride of carbon as an anæsthetic. , 89(2283), 660–662.
- .Société nationale de protection de la nature, (1893).**La terre et la vie, Sciences naturelles appliquées, 330p.
- .Stevens A et Lowe J. (2006).** Histologie humaine. 3éme édition. Paris : Elsevier. P : 123.
- .Stevens, Harold (1953).** Effect Of Carbon Tetrachloride On The Nervous system. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 70(5), 635
- .Stewart RD, Boettner EA, Southworth RR, Cerny JC.(1963).** Acute Carbon Tetrachloride Intoxication. *JAMA* ;183(12):994–997.
- .Substance Evaluation Conclusion document (2019),** EC No 200-262-8 substance evaluation conclusion as required by REACH Article 48 and evaluation report for Carbon tetrachloride.

Références

T

- .Taamalli, A., Feriani, A., Lozano-Sanchez, J., Ghazouani, L., El Mufti, A., Allagui, M. S., ... & Arráez-Roman, D. (2020).** Potential hepatoprotective activity of super critical carbon dioxide olive leaf extracts against CCL4-induced liver damage. *Foods*, 9(6), 804.
- .Thompson M, Jaiswal Y, Wang I, Williams L. (2017).** Hepatotoxicity: Treatment, causes and applications of medicinal plants as therapeutic agents. *The Journal of Phytopharmacology*. 6(3): 186-193.
- .Tomaipitnca, L., Mandatori, S., Mancinelli, R., Giulitti, F., Petrungaro, S., Moresi, V., ...& Giampietri, C. (2019).** The role of autophagy in liver epithelial cells and its impact on systemic homeostasis. *Nutrients*, 11(4), 827.
- .Tombolini, Antonio and Mariano Cingolani. (1996).** “Fatal accidental ingestion of carbon tetrachloride: a postmortem distribution study.” *Journal of forensic sciences* 41 1 :166-8 .
- .Topçu, G., Ay, M., Bilici, A., Sarıkürkcü, C., Öztürk, M., & Ulubelen, A. (2007).** A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food chemistry*, 103(3), 816-822.
- .Toraason, M.; Krueger, J.A.; Breitenstein, M.J.; Swearingin, T.F. (1990).** Depression of contractility in cultured cardiac myocytes from neonatal rat by carbon tetrachloride and 1,1,1-trichloroethane. , 4(4), 363–368.
- .Tounes, M., Abdennour, C., & Houaine, N. (2008).** Influence of *Pistacia lentiscus* oil on serum biochemical parameters of domestic rabbits *Oryctolagus cuniculus* in mercury induced toxicity. *European Journal of Scientific Research*, 24(4), 591-600.
- .Trabelsi H., Cherif O. A., Sakouhi F., Villeneuve P., Renaud J., Barouh N., Boukhchina S. et Mayer P. (2012).** Total lipid content, fatty acids and 4-desmethylsterols accumulation in developing fruit of *Pistacia lentiscus* L. growing wild in Tunisia. *Journal of Food Chemistry*, 131 : 434-440.

U

- .Umiker, W; Pearce J. (1953)** Nature and genesis of pulmonary alterations in carbon tetrachloride poisoning. *Arch Pathol* 55:203–217.

Références

.**UNEP.(2006)** *Production and Consumption of Ozone Depleting Substances Under the Montreal Protocol: 1986–2004*. United Nations Environment Programme, Nairobi, Kenya. Available at <http://ozone.unep.org>.

Y

.**Verdú, M and García-Fayos, P. (1998)**. Ecological causes, function, and evolution of abortion and parthenocarpy in *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae). *Can. J. Bot.* 76: 134–141.

.**Verdú, M. & García-Fayos, P.** Postdispersal seed predation in a Mediterranean patchy landscape. *Acta Oecologica (Berl.) - International Journal of Ecology* 17(5): 379-391 (1996)

. **Verdú, M., & García-Fayos, P. (1998)**. Ecological causes, function, and evolution of abortion and parthenocarpy in *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae). *Canadian Journal of Botany*, 76(1), 134-141.

W

.**Williams, A. T., & Burk, R. F. (1990, November)**. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury. In *Seminars in liver disease* (Vol. 10, No. 04, pp. 279-284). © 1990 by Thieme Medical Publishers, Inc.

Y

.**Yapici, İ., Izol, E., & Tarhan, A** significant bioactive components in bee products. https://www.researchgate.net/profile/Ebubekir-Izol/publication/370707302_SIGNIFICANT_BIOACTIVE_COMPONENTS_IN_BEE_PRODUCTS/links/645e48a2434e26474fe0fc77/SIGNIFICANT-BIOACTIVE-COMPONENTS-IN-BEE-PRODUCTS.pdf

Z

.**ZamzamiMazin A., Othman A. S. Baothman, Fatma Samy, Mohamed Kamel Abogolayel**, "Amelioration of CCL4-Induced Hepatotoxicity in Rabbits by *Lepidium sativum* Seeds", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2019, Article ID 5947234, 17 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5947234>