

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LARECHERCHESCIENTIFIQUE**

**Université 20aout 1955  
جامعة سكيكدة 20 اوت 1955**



**Faculté des Sciences**

**Département des Science de la Nature et de la Vie**

**Mémoire Présenté en Vue de l'Orientation du Diplôme de  
Master**

**Filière : Science**

**biologique**

**Spécialité : Eco toxicologie**

**animale**

**Intitulé**

**Evaluation la toxicité aigue du *Vitex agnus-castus* chez le Rat  
Wistar.**

**Présenté par :**

- ✓ RAHMOUNI RAYANE
- ✓ MEGHAR CHOUROUK
- ✓ SEGUEDALI FERYAL
- ✓ SAADI GHADA

**MembredeJury:**

- ✓ BOULEKNEFT FOUZI (Pr)Président Université. Du20 Août1955 –Skikda
- ✓ BOUOUZA FATIHA (MCA) Examineur Université. Du20 Août1955–Skikda
- ✓ SLIMANI SOUHEILA (MCA) Encadrant Université. Du20Août1955 –Skikda

**Annéuniversitaire2023/2024**

## REMERCIEMENT

Avant tous, nous remercions Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force, la volonté, et la patience pour réaliser ce travail

En premier lieu nous tenons à remercier infiniment notre encadreur **Dr. SLIMANI SOUHEILA** pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils, et ses orientations enrichissants de ce travail.

A nos maitres et membres de jury

Nous remercions le président du jury **DR.BOULEKNEFT FOUZI** pour avoir accepté de présider ce jury, pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et pour sa fructueuse correction.

Nous remercions aussi l'examinatrice du jury **DR.BOUOUZA FATIHA** pour accepter d'examiner ce travail et pour qui nous avons également beaucoup d'estime et de respect.

Un merci très spécial au doctorante **BOUACHA ANISSA** pour leurs aide sur le plan pratique au laboratoire, ses conseils et sa gentilles.

Enfin tous nos remerciements à tous nos enseignants depuis le premier qui nous a accueilli à l'âge de cinq ans, jusqu'à celles et ceux qui nous encadrent aujourd'hui

## Dédicace

Le chemin n'était pas court et il ne pouvait pas être de sorte. Le rêve me semblait loin, mais il lueurs de la réussite me séduisaient et m'appelaient vers un avenir brillant.

La route n'était facile à parcourir, c'est pourquoi je dois remercier le dieu (hamdoulillah) qui m'a éclairé le début de mon chemin afin de permettre un bon accomplissement de mon travail.

Je dédie ma réussite et mon triomphe à celui que je porte son nom avec fierté, à la personne qui m'a toujours soutenue, à la personne qui m'a appris que la vie est une bataille, à mon père « **ABDELHAKIM** » que dieu le protège.

J'avoue aussi mon succès à la femme qui a fait de moi une fille ambitieuse, à celle qui a rendu mon itinéraire aisé en priant pour moi chaque jour, à ce cœur bon et généreux à cette bougie qui m'illumine les sentiers obscurs à ma mère « **DJAMILA** ».

À celles qui sont la source de mon bonheur, à celle qui m'ont encouragé et soutenue en m'apprenant la persévérance à mes chères sœurs « **FATEN, IMENE, SABRINE** », sans oublier mon adorable nièce « **SIWAR** ».

À mon amie, celle qui m'a accompagnée et qui était à mes côtés en ce parcours d'étudiante « **CHOUROUK MEGHAR** »

Celui qui dit que « je suis à elle l'aura, même si elle refuse contre sa volonté, je l'amènerai ». Aujourd'hui je ressens une grande gloire, je l'ai fait alors que c'était impossible, avec la grâce de dieu tout-puissant.

**RAYANE**

## Dédicace

Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études.

je dédie ce travail à A la lumière de mes yeux, le bonheur de ma vie ma mère **DRICI FAHIMA** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

A mon père **SEGUEDALI FETHI** que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour ses encouragements incessants et son soutien moral A mon frère **MALEK** et mes sœurs **FIRDAWS, FARAH** et **GHOFRAN**.

À mon fiancé **MENIDJIL HOUSSEM** Et à tous qui m'ont aidé de près ou de loin pour ce travail.

**FERYAL**

## Dédicace

Je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

Je dédie cette thèse :

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, celui qui est toujours sacrifié pour me voir réussir mon cher père **SAADI MOUNIR**  
Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité , Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation , Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur ,ma vie ma mère **KRIM MEDJEDA** qui m'a entouré d'amour, d'affection et qui fait tout pour ma réussite, je t'aime maman et que dieu te garde pour nous.

A Mon frère **LOUAI** et mes belles sœurs **LOUDJAINE** et **AMAL** et **SIMA** et **LYNA**  
s amour et leurs encouragements.

A mes meilleurs amis **HANINE** et **ROUMAÏSSA** qui ont toujours à mes côtés et me soutiens  
je vous aime.

A toute ma famille Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements.

**GHADA**

## Dédicace

Ce projet fin d'études est dédié :

A mes chers parents et qui ont toujours poussé et motivé.

Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'il m'ont prodigués c'est un moment de plaisir de dédier cet œuvre à mes frères **ALAA EDDINE**, **HOUSSEM**, **IMAD EDDINE** sans oublier ma jumelle, ma sœur **LOUBNE** qui ont été une source constante d'inspiration et de soutien

A mes petits anges, ma nièce **SOUJOURD** et **ROEYA** et mes sœur **KHAOULA** et **NOUR ELYAKINE**.

A ma famille, mes proches et à ces qui m'a donné leur confiance, et finalement à ma chère binôme dans ce travail **RAYANE**.

**CHOUROUK**

## Résumé

La présente étude a pour objectif d'estimer la toxicité aigue de la plante médicinale *Vitex agnus-castus* et son effet chez des rats Wistars. Pour cela, douze rats males de la souche d'un poids corporel de 200 g d'environ ont été divisés en 5 groupes : Un groupe témoin, groupe du stade 1 dont les rats recevant 50, 200,400 et 800mg /kg respectivement. Un groupe des rats du stade 2 traités oralement par 1000, 1500, 2000mg/kg chacun. Un groupe de rats du stade3 (3000,4000, 5000mg/kg),Enfin un dernier groupe celui de confirmation recevant 5000mg/kg de l'extrait méthanolique du *Vitex agnus- castus*. Une seule dose a été attribuée pour chaque rat. L'observation de l'état clinique de chaque rat été enregistrée après chaque 30 min, 2 heures, 4 heures et 24 heures. Après les 24 heures un dosage de quelques paramètres biochimique (glycémie, cholestérol, triglycérides, TGO et TGP) a été réalisé. Les résultats obtenus montrent que la plante médicinale n'a aucun signe de Toxicité aigue pour les différentes doses de chaque stade. Néanmoins le dosage biochimique a révélé une fluctuation dans les taux du glucose et les triglycérides plasmatiques et une augmentation dans l'activité enzymatique des enzymes de détoxification (TGO et TGP).

Mots clé : Rat, *Vitex*, toxicité aigue, dosage biochimique

## التلخيص

تهدف الدراسة الحالية إلى تقدير قيمة السمية الحادة للنبات الطبي *Vitex castus agnus* وتأثيره في فنران الوبسار. لهذا الغرض، تم تقسيم ثلاث عشر فنران ذكور من السلالة يبلغ وزن جسمها حوالي 200 جرام إلى 5 مجموعات: مجموعة مراقبة، مجموعة المرحلة 1 بما في ذلك الفنران التي تلقت 50 و200400 و800 ملجم/كجم على التوالي. مجموعة من فنران المرحلة الثانية عولجت عن طريق الفم بجرعات 1000، 1500، 2000 ملجم/كجم لكل منها. مجموعة من فنران المرحلة الثالثة (3000، 4000، 5000 ملجم/كجم)، وأخيراً مجموعة نهائية، مجموعة التأكيد تتلقى 5000 ملجم/كجم من المستخلص الميثانولي لنبات *Vitex-gnus-castus*. تم تخصيص جرعة واحدة لكل فأر. تم تسجيل ملاحظة الحالة السريرية لكل فأر بعد كل 30 دقيقة وساعتين و4 ساعات و24 ساعة. بعد 24 ساعة، تم تحديد بعض المعايير البيوكيميائية (نسبة السكر في الدم، الكولسترول، الدهون الثلاثية، TGO و. TGP) أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن النبات الطبي ليس لديه أي علامة على السمية الحادة للجرعات المختلفة لكل مرحلة. ومع ذلك، كشف الفحص الكيميائي الحيوي عن تقلب في مستويات الجلوكوز والدهون الثلاثية في البلازما وزيادة في النشاط الأنزيمي لإنزيمات إزالة السموم (TGO) و. (TGP)

vitex الكلمات المفتاحية فار، السمية الحادة، الجرعات الكيميائية

## Abstract

The present study aims to estimate the acute toxicity value of the medicinal plant *Vitex agnus - castus* and its effect in Wistar rats. For this, ten male rats of the strain with a body weight of approximately 200 g were divided into 5 groups: A control group, stage 1 group including the rats receiving 50, 200,400 and 800 mg/kg respectively. A group of stage 2 rats treated orally with 1000, 1500, 2000mg/kg each. A group of stage 3 rats (3000, 4000, 5000 mg/kg), Finally a final group, the confirmation group receiving 5000 mg/kg of the methanolic extract of *Vitex agnus-castus*. A single dose was allocated for each rat. Observation of the clinical condition of each rat was recorded after every 30 min, 2 hours, 4 hours and 24 hours. After 24 hours, a determination of some biochemical parameters (glycemia, cholesterol, triglycerides, TGO and TGP) was carried out. The results obtained show that the medicinal plant has no sign of acute toxicity for the different doses of each stage. However, the biochemical assay revealed a fluctuation in plasma glucose and triglyceride levels and an increase in the enzymatic activity of detoxification enzymes (TGO and TGP).

Key words: Rat, *Vitex*, acute toxicity, biochemical dosage

## Liste des Abréviations :

✚ Abréviation des organisations instituées :

SNV : science de la nature et la vie

OMS : organisation mondiale de la santé

✚ Molécules :

ASAT: Aspartate amino transférase

ALAT : Alanine amino transférase

TGP : Transaminases glutamique oxaloacétique

TGO : Transaminases glutamique pyruvate

LPL: Enzyme lipolipaze proteins

GK: Glucokinase

GPO : Enzyme glycérol-phosphate déshydrogénase

## Liste Des Figures

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| <b>Figure1</b> : Feuille, Grain et Fleurs de <i>Vitex agnus-castus</i> ..... | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Figure 2</b> : Structure des iridoïdes .....                              | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Figure 3</b> : Structure de poly phénols (Boros et al., 2010), .....      | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Figure 4</b> : Structure de bas de flavonoïde.....                        | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Figure 5</b> :Rat Wistar (photo personnel ).....                          | <b>13</b>                   |
| <b>Figure 6</b> : Variation des taux de glycémie plasmatique .....           | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Figure 7</b> : variation des taux des triglycérides.....                  | <b>21</b>                   |
| <b>Figure 8</b> : variation des taux de cholestérol .....                    | <b>22</b>                   |
| <b>Figure 9</b> : variation des taux de TGO .....                            | <b>23</b>                   |
| <b>Figure 10</b> : variation des taux de TGP .....                           | <b>24</b>                   |

## Liste Des Tableaux

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| <b>Tableau 1</b> : classification selon John cronquist(1981) ..... | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Tableau 2</b> : Classification selon APG III (2009).....        | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>Tableau 3</b> : Types de toxicité .....                         | <b>9</b>                    |
| <b>Tableau 4</b> : Position systématique des rats .....            | <b>13</b>                   |
| <b>Tableaux 5</b> : variation des paramètres biochimique.....      |                             |
| .....Erreur ! Signet non défini.                                   |                             |

# SOMMAIRE

Remerciement

Dédicaces

Résumés

Introduction

## Chapitre1 : Etude bibliographique

### Partie1 : *Vitex agnus castus*

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 1. Généralité.....                | 2 |
| 2. Présentation de la plante..... | 2 |
| 3. Situation géographique.....    | 3 |
| 4. Classification.....            | 4 |
| 5. Utilisation de la plante.....  | 4 |
| 6 . Effet secondaire.....         | 5 |
| 7. Composition.....               | 5 |

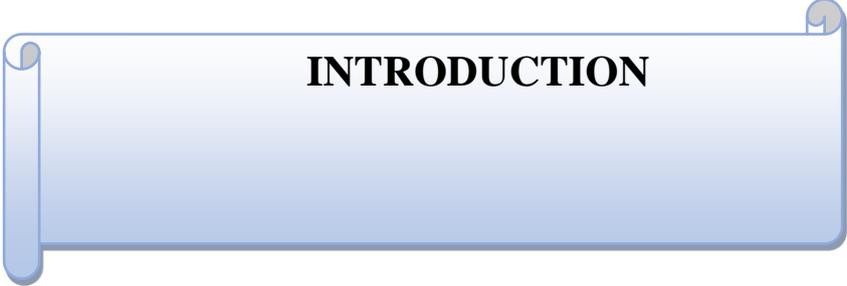
### Partie2 : Toxicité

|  |    |
|--|----|
| 1. Généralité sur la toxicité.....   | 8  |
| 2. Types de toxicité.....  | 8  |
| 3. les types de toxique .....  | 9  |
| 4. Voies d'exposition au produit toxique.....  | 10 |
| 5. Cinétique d'un toxique dans l'organisme.....  | 11 |
| 6. Description de la manifestation toxique par systèmes biologique et quelques organes cibles... | 11 |

## Chapitre2 : Matériel et Méthodes

|  |    |
|--|----|
| 1. Matériel biologique.....              | 13 |
| 1.1. Animaux utilisé .....               | 13 |
| 1.2. Identification des rats.....        | 13 |
| 1.3. Condition d'élevage.....            | 13 |
| 2. Choix de la plante.....               | 13 |
| 2.1. Technique d'extraction.....         | 14 |
| 2.2. Préparation de la plante.....       | 14 |
| 3. Protocole expérimentale.....          | 14 |
| 3.1 .Traitement des rats .....           | 14 |
| 3.2. Observation de l'état des rats..... | 14 |
| 3.3. Prélèvement du sang.....            | 15 |

|   |           |
|---|-----------|
| 4. Dosage .....                                     | 15        |
| 4.1. Dosage de cholestérol.....                     | 15        |
| 4.2. Dosage de Triglycéride.....                    | 15        |
| 4.3. Dosage de glycémie.....                        | 15        |
| 4.4. Dosage de TGO.....                             | 16        |
| 4.4. Dosage de TGP.....                             | 16        |
| 5. Résumé de protocole expérimentale.....           | 17        |
| <b>Chapitre 3 : Résultats</b>                       |           |
| 1. Observation des rats.....                        | 18        |
| 2. Variation des paramètres biochimique.....        | 18        |
| 2.1. Variation des taux de glucose plasmatique..... | 19        |
| 2.2. Variation des taux des triglycérides.....      | 20        |
| 2.3. Variation du taux de cholestérol.....          | 21        |
| 2.4. Variation des taux de TGO.....                 | 22        |
| 2.5. Variation des taux de TGP.....                 | 23        |
| <b>Chapitre 4 : Discussion</b>                      |           |
| Discussion.....                                     | 24        |
| <b>Conclusion et perspectives.....</b>              | <b>25</b> |
| <b>Références bibliographique.....</b>              | <b>26</b> |



**INTRODUCTION**

## **Introduction**

Depuis des milliers d'années l'humanité a utilisé diverses ressources retrouvées dans son environnement afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies. Actuellement l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 80% des habitants de la terre ont recours aux préparations traditionnelles à base de plantes en tant que soins de santé primaire ( **Zeghab, 2009**). L'utilisation des plantes médicinales est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel de traitement pour vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des humains (**Bouacheriene et al., 2017**).

L'Algérie possède une flore extrêmement riche et variée représentée par des plantes aromatiques et médicinales dans la plupart existe à l'état spontané. Parmi ces plantes on a le gattilier (*Vitex agnus-casus*). Cette plante possède plusieurs propriétés médicinales, elle est particulièrement utilisée pour le traitement des problèmes prémenstruels et de l'hyperlactinémie en raison de son effet de type hormonal (**Milicz, 1993; Odenthal, 1998; Lucks et al., 2002**). dans la médecine populaire anatolienne ; *Vitex agnus- castus* est utilisé comme diurétique digestif antifongique et aussi contre l'anxiété précoce et les maux d'estomac (**Baytop, 1984 ; Honda et al., 1996** )

Malheureusement il existe plusieurs plantes qui ont un effet toxique lorsqu'elles sont utilisées en excès provoquent des symptômes pathologiques tels que des allergies ou d'autres maladies et peuvent également provoquer des intoxications. Les plantes (graines, racines, feuilles, fruits ou de sève) peuvent occasionner des lésions internes ou externes à l'organisme humain ou animal; la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité en cas de contact ou d'ingestion d'une quantité relativement faible et le degré de toxicité d'une plante dépend de la dose (tout est poison ; rien n'est poison) (**Hoefler, 1994**).

Dans ce contexte cette étude a pour objectif d'évaluer la toxicité aigue du *Vitex agnus-castus* et d'estimer son effet chez le rat Wistar.

Le présent travail est divisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre présentera une revue bibliographique qui comporte deux parties :

- La première est consacré à la plante étudiée *Vitex agnus- castus*
- La deuxième traite quelques notions de Toxicité.

Le deuxième chapitre traite le matériel et les méthodes adoptées dans notre étude.

Le troisième illustre les résultats obtenus et leur discussion.

## **CHAPITRE 1 : Etude bibliographique**

**Chapitre1 : Etude bibliographique****Partie 1 : *Vitex agnus-castus*****1. Généralités**

Depuis plusieurs années, l'utilisation des plantes médicinales ou des préparations à base des plantes connaît un succès croissant. Ainsi, d'après les estimations, 80% de la population mondiale dépend principalement de la médecine traditionnelle (OMS, 2012). Les plantes médicinales sont utilisées en raison de leurs propriétés spéciales qui sont bénéfiques pour la santé humaine. En fait, ils sont utilisés de différentes manières, décoction, infusion et macération. Une ou plusieurs parties d'entre elles, racines, feuilles, fleurs peuvent être utilisées (Dutertre, 2011).

Le gattilier (*Vitex agnus-castus* ou arbre au poivre) est une plante médicinale largement utilisée dans le monde entier. Le gattilier fait partie des arbustes originaires des pays bordant la Méditerranée, d'Asie centrale et d'Amérique du Nord. Les baies séchées du gattilier ressemblent en termes d'odeur et de goût aux grains de poivre classiques (altern,2009). Elle a été utilisée par les herboristes européens pour traiter l'acné ou encore les troubles digestifs. C'est l'une des rares plantes qui puisse être utilisée dans les troubles menstruels. (Masure,2018).

**2. Présentation de la plante**

Le gattilier est un arbuste très ramifié il a une odeur aromatique, mesurant de 3 à 5 mètres de haut, à feuillage léger avec des rameaux quadrangulaires très souples et tomenteux.

La taxonomie végétale moderne indique que le genre *Vitex* comprend 223 espèces. Les fruits fleurissent de juin à octobre et mûrissent entre octobre et novembre mais restent sur l'arbre de Décembre à janvier (Karaguzel et al., 2009)( Mammadova et al., 2019). L'odeur est aromatique et épicée, la saveur chaude et singulière après maturation (Aissaoui, 2010).

**Les feuilles:** sont en forme de doigt, opposées, caduques et divisées en 5 à 7 folioles lancéolées de 8–12 cm de long et 12–14cm de large, avec couleur vert sombre sur la face supérieure et blanchâtre cotonneux sur le dessous (Allais, 2008).

**Les fleurs:** sont bleues, violettes ou rose pâle. Elles sont petites, très abondantes, elles sont disposées en grappes courtes en bout de rameau, denses, formant des étages successifs de glomérules (Allais, 2008).

**Les fruits:** sont globuleux et ressemblent à des grains de poivre, durs, à la peau noire et jaunâtre l'intérieur, la moitié est couverte par leur calices verts et contenant quatre graines (Aissaoui, 2010).



Figure1 :les feuilles



figure2 : les graines



figure3 :les fleurs

### 3. Situation géographique

*V. agnus-castus* vient de l'Asie centrale. Par la suite, il s'est répandu dans d'autres régions du monde comme les vallées des pays méditerranéens (zones côtières rocailleuses), ou encore en Amérique du Nord et, est maintenant cultivée dans plusieurs régions subtropicales (Hina et al., 2016). En Algérie, cette espèce trouve un ultime refuge dans les oueds Menouaaraar et Kherouaa en plein cœur du Sahara. (Gatillier ou kherouaa), (Aissaoui et Benkheïra, 2010), ainsi dans les terrains humides au bord des cours d'eau à faible altitude (Allais, 2008)

### 4. Classification

La classification exacte de *Vitex agnus-castus* diffère en fonction du référentiel utilisé. Arthur John Cronquist (1919 – 1992), botaniste américain spécialiste des familles de plantes dicotylédones, a proposé une classification basée sur des critères morphologiques, anatomiques et chimiques

**TABLEAU 1 : Classification selon John cronquist, (1981) :**

|                   |                |
|-------------------|----------------|
| <u>Règne</u>      | Plantae        |
| <u>Sous règne</u> | Tracheobionta  |
| <u>Division</u>   | Mangnoliophyta |

|                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| <u>Sous classe</u> | Asteridae                   |
| <u>Ordre</u>       | Lamiales                    |
| <u>Famille</u>     | Verbenaceae                 |
| <u>Genre</u>       | <i>Vitex</i>                |
| <u>Espèce</u>      | <i>Vitex agnus castus</i> L |

Une nouvelle classification est apparue, la classification APG ou classification phylogénétique repose sur les caractères moléculaires

**TABLEAU2: Classification selon APG III (2009):**

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| Clade        | Angiospermes                   |
| Clade        | Dicotylédones Vraies           |
| Clade        | Noyau Des Dicotylédones Vraies |
| Clade        | Astéridées                     |
| Clade        | Lamiidées                      |
| Ordre        | Lamiales                       |
| Famille      | Lamiacées                      |
| Sous Famille | Viticoidées                    |
| Genre        | <i>Vitex</i>                   |
| Espèce       | <i>agnus castus</i>            |

## 5. Utilisation de la plante

Traditionnellement *Vitex agnus -castus*. a été utilisé par les praticiens de la phytothérapie dans le traitement de nombreuses maladies féminines, y compris les troubles menstruels, l'insuffisance prémenstruelles du corps jaune, l'infertilité, l'acné, ménopause et la pré-ménopause (**Danieleetal., 2005**). Ainsi, ses feuilles aromatiques sont utilisées comme antiparasitaires et vermifuges et permettent de calmer et de soulager les douleurs, et Ses racines, quant à elles, donnent du tonus, permettent de lutter contre la fièvre, sont un puissant expectorant et ont aussi des propriétés diurétiques.

Ses graines, ont pris pour soulager les flatulences intestinales, favoriser l'urine et traiter les maladies spléniques. Ses fruits sont utilisés comme agent calmant pour l'hystérie. (**Nurkhalida et al., 2022**).

## 6. Effets secondaire

Sont rares et peuvent aller de troubles digestifs légers à des maux de tête, des nausées et même des irritations cutanées. En raison de ses effets hormonaux, le gattilier est déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes. Il est également contre-indiqué pour les femmes ayant recours à la fécondation in vitro car le gattilier peut empêcher les embryons de se fixer à l'utérus.

Enfin, le gattilier est déconseillé aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. (Halaska et al., 1998).

## 7. Composition

Le gattilier est principalement composé de terpènes (avec l'huile essentielle, les iridoïdes et les diterpènes), de composés phénoliques (avec les phénols, les flavonoïdes, les tanins) mais aussi d'autres composés présents en moindre quantité (huiles grasses). (Daovy Allais et al., 2008) (Bruneton et al., 2009)

**7.1. Les terpènes :** sont une classe d'hydrocarbure synthétisé par le métabolisme végétal à partir de l'isoprène C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>. On trouve majoritairement deux groupes:

- ✚ **Les terpénoïdes :** ce sont les mono terpènes et des sesquiterpènes volatiles.
- ✚ **Les dérivés aromatiques du phenylpropan :** présente en moindre quantité (Bruneton et al., 1999).

**7.1.1. Les huiles essentielles :** Selon la Pharmacopée Française, ce sont des « produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par un entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ». Selon (Bruneton et al., 1999).

L'huile essentielle va se retrouver aussi bien dans le fruit principalement que dans les feuilles ou dans les fleurs (Allais, 2008). Sa composition peut varier en fonction de plusieurs facteurs notamment la partie utilisée, la durée de distillation ou encore la localisation géographique de la plante (Allais, 2008).

**7.1.2. Les iridoïdes :** sont des composés mono terpéniques caractérisés par un squelette cyclo penta pyranique nommé iridane, principalement sous forme d'hétérosides ou glycosides d'iridoïdes, (Allais, 2008) (Bruneton, 2009).

Certaines études ont montrés que ces molécules possédaient diverses activités thérapeutiques, comme étant par exemple analgésiantes, anti-hépatotoxiques, anti tumorales, anti

spasmodiques, antivirales, cardiovasculaires, anti-inflammatoires, cholérétiques, hypoglycémiantes ou encore laxatives (Sharma et al., 1994) (Bas et al., 2007) (Tundis et al., 2008) (Jaishree et al., 2010)

Principalement dans le gattilier il existe deux types principaux :

- ✚ L'aucuboside : (ou aucubine, Rhinanthine) mise en évidence dans les feuilles et dans les fruits (Hansel et al., 1959)
- ✚ L'agnuside : mise en évidence danses feuilles et dans les fruits (Hansel et al., 1959) et aussi présent dans les sommités (kuruuzum-Uz et al., 2003)

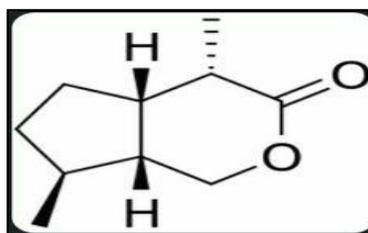


Figure 2 : Structure des iridoïdes(Hansel et al.,1959)

## 7.2. Composés phénoliques

Ce sont des dérivés non azotés dont le ou les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique et/ou de celui d'un poly- acétate.

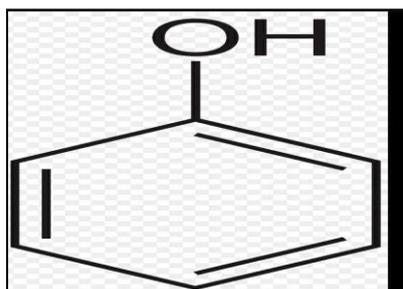
Ils comportent au moins un noyau benzénique auquel est lié au moins un groupe hydroxyle. Ils regroupent quatre familles (les acides phénols, les flavines, les anthocyanes et les tanins).

**7.2.1. Les phénols :**Les poly phénols ou composés phénoliques constituent une famille importante de métabolites secondaires du règne végétal (Akowuah et al., 2004). À l'heure actuelle, plus de 8000 molécules ont été isolés et identifiées (Mompon et al., 1998).

Le seul dérivé de l'acide benzoïque présent dans le gattilier est l'acide p-hydrox benzoïque que l'on peut retrouver dans les graines et dans les fruits (respectivement Castagnou et al., 1964) (Hoberg et al., 2000).

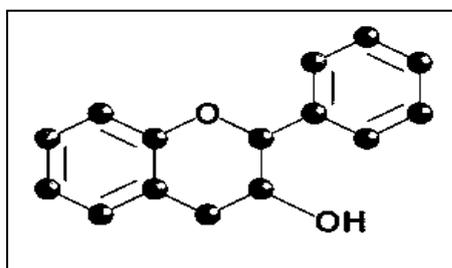
Le seul dérivé de l'acide cinnamique connu dans le gattilier est l'acide férulique et se retrouve dans le fruit.

Les phénols sont des antibactériens, des antiviraux ou encore des antifongiques (**Cheng et al., 2008**).



**Figure 3:** Structure de poly phénols (**Boros et al., 2010**).

**7.2.2. Les flavonoïdes :** Les flavonoïdes sont des pigments jaunes, très répandus chez les végétaux ; ils sont responsables en particulier de la coloration des fleurs, des fruits et même des feuilles. Abondants chez les plantes supérieures, ils sont présents dans tous les organes jeunes, notamment les feuilles et les boutons (**Roux et Catier, 2007**) floraux. L'appellation « flavonoïdes » rassemble une très large gamme de composés, qui représente le groupe de composés chimiques le plus diversifié. Du point de vue structural, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules. En effet, plus de 6400 structures ont été identifiées (**HARBORNE ET WILIAMS, 2000**).



**Figure 4:** Structure de bas de flavonoïde (**Harborne et al., 2000**)

**7.2.3. Les tanins :** Dans leur forme naturelle, les tanins sont des composés phénoliques solubles dans l'eau avec des poids moléculaires compris entre 300 et 500 g/mol et ont la capacité de précipiter la gélatine, les alcaloïdes et les protéines. (**Mena et al., 2015**).

Les tanins sont capables de créer des complexes avec les protéines ce qui leur confère une activité antimicrobienne. (**Cowan et al., 1999**).

Les tanins se trouvent dans le gattilier en concentration plus importante dans les feuilles tout d'abord (1,0 à 3,0 %), puis dans les fleurs (0,5 à 2,2 %) et dans les fruits (0,5 à 1,5 %). (**Allais, 2008**) En général, les tanins peuvent être classés dans l'une des deux catégories en fonction de leur caractéristique structurale : tanins hydrolysables et condensés. (**Hatewet et al., 2016**) (**Bee et al., 2017**).

**Partie 2 : Toxicité****1. Généralités sur la toxicité**

La toxicité a été définie comme un aspect de la pharmacologie traitant des effets néfastes des substances bioactives sur les organismes vivants. Les études et expériences toxicologiques sont essentielles pour établir la sécurité et l'efficacité de tout nouveau médicament et pour décider si ce médicament doit être adopté ou non pour un usage clinique (**Anisuzzaman et al., 2001**)(**Alam et al., 2006**).

Une étude réalisée en 1986 en France a montré que les réanimateurs et les médecins d'urgence occupent 20 à 90% de leurs activités à des effets toxiques. Tandis que d'autres études montraient que les intoxications aiguës représentent la première cause d'hospitalisation des pays développés et la deuxième cause de mortalité des individus de moins de 30 ans dans les pays en voie de développement (**Bismuth, 1987**).

Pour qu'une drogue possédant des effets pharmacologiques puisse éventuellement être utilisée comme médicament, il est d'abord nécessaire que l'activité apparaisse à des doses pour lesquelles la toxicité est négligeable. Les essais de toxicité accompagnent donc les essais d'activités biologiques au cours de la sélection de nouvelles molécules car dans certains cas l'absorption d'une substance a pour effet de perturber le métabolisme des êtres vivants, provoquant des troubles physiologiques pouvant aller jusqu'à la mort des individus exposés. En fonction de l'intensité et de la rapidité des effets, on distingue une toxicité aiguë, une toxicité subaiguë et une toxicité à long terme (**Bismuth, 1987**).

**2. Types de toxicité**

On distingue classiquement trois formes essentielles de toxicité : la Toxicité aiguë, la Toxicité à court terme (subaiguë ou sub-chronique) et la Toxicité à long terme (ou chronique). Si la toxicité est une propriété inhérente à la substance, d'autres facteurs peuvent intervenir Pour en moduler la nature et l'étendue (**Viala et Botta, 2005**).

**2.1. Toxicité aiguë**

C'est une forme de toxicité qui résulte d'une exposition de courte durée suite à une absorption rapide du toxique par dose unique ou multiple ne dépassant pas 24 heures. C'est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après

administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament (Ruckebusch, 1981).

### 2.2. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë concerne les effets nocifs dus à la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes (OCDE, 1979). La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés (OCDE, 2008).

### 2.3. Toxicité chronique

La toxicité chronique est définie comme étant la mise en évidence d'effets toxiques après l'administration répétée d'une dose de la substance à tester, pendant une période de temps longue, supérieure à 90 jours (Boukeloua, 2009)

**Tableau 3 : Types de toxicité (Franz-Xavier Reichl et al., 2010)**

| Examen de la       | Dose           | durée   | Exemples                                  | Etat final                                     |
|--------------------|----------------|---------|---|--|
| Toxicité aiguë     | Une fois       | 24h-14j | Test DL50                                 | Mort, état d'irritation<br>dommage aux organes |
| Toxicité subaiguë  | Plusieurs fois | 1m      | Il n'y a pas                              | Mort état d'irritation<br>dommage aux organes  |
| Toxicité chronique | Plusieurs fois | 10% ES  | Test concernant le<br>pouvoir cancérigène | Néoplasies                                     |

## 3. Quelques types des toxiques

Il existe de nombreux types de toxicité dans nos utilisations, comme les médicaments, les plantes.

### 3.1. Médicaments

Les effets médicamenteux indésirables peuvent être considérés comme une forme de toxicité; cependant, l'intoxication est le plus souvent liée à une ingestion excessive (accidentelle ou intentionnelle) ou à une élévation des concentrations sanguines ou à une augmentation des effets du médicament se produisant aux posologies habituelles, ex., en cas d'inhibition transitoire du métabolisme du médicament liée à une pathologie ou à un autre médicament.

Tous les médicaments étant susceptibles d'induire des effets médicamenteux indésirables, l'analyse du rapport bénéfice risque (la probabilité d'un bénéfice par rapport aux risques d'effets médicamenteux indésirables) est indispensable dès qu'un médicament est prescrit (**budnitz et al., 2017-2019**)

### **3.2. Plantes**

Une plante est considérée comme toxique si elle contient une ou plusieurs substances dangereuses pour les humains ou les animaux et si son utilisation entraîne diverses maladies, plus ou moins graves ou mortelles (**Poppenga, 2010**).

Certaines plantes utilisées à des fins thérapeutiques peuvent présenter des risques pour la santé humaine et animale à fortes doses. C'est le cas, par exemple, de la sauge, de l'armoise, et de l'absinthe. Toutes ces plantes sont médicinales à faible dose, mais hautement toxiques à forte dose (**Belghazi, Benbaziz, 2020**).

### **4. Quelques normes de toxicité :**

**4.1. DL50 :** La dose létale (DL50) Désigne la dose d'une substance qui peut causer la mort de 50% d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises. De ce fait, la mesure de la DL50 peut établir un classement pour ces substances plus qu'elle est faible, plus que la substance est toxiques, et l'inverse est juste (**Reichl, 2004**). Cependant, la DL50 a une valeur très limitée, car il ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions. Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels que l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de traitement, etc. (**Lapointe, 2004**).

**4.2. NOAEL :** Est un point expérimental qui correspond à la plus haute dose testée qui peut être administrée sans observer d'augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin (**InVS, 2002**). La dose testée immédiatement supérieure est le LOAEL.

**4.3. LOAEL :** Est également un point expérimental, il correspond à la plus faible dose testée à partir de laquelle est observée une augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin (**InVS, 2002**). En l'absence de NOAEL, lorsque des effets sont mis en évidence à toutes les doses testées, seul un LOAEL est disponible et peut être utilisé.

**4.4. DJA (dose journalière admissible) :** La DJA ou la DJT est la quantité d'une substance qu'un individu peut ingérer chaque jour, sans risque pour sa santé (**D.parent, 2009**). Elle est

habituellement exprimée en mg de substance par kg de poids corporel et par jour. La consommation maximale est donc, de fait, beaucoup plus faible pour un nourrisson que pour un individu adulte.

## **5. Voies d'exposition aux produits toxiques**

Les produits toxiques se trouvent dans notre environnement sous différents états physique qui conditionnent leur contact avec l'organisme .nous pouvons globalement envisager trois voies :

**a) Voie respiratoire :**L'appareil respiratoire est la porte d'entrée privilégiée des xénobiotiques qui existent sous forme de gaz, de vapeurs ou de fines particules solides ou liquides. L'absorption par le poumon est influencée par l'important volume d'air auquel un adulte est exposé quotidiennement ( $\approx 10000$  à  $20000L$ ), la très grande surface de la région alvéolaire ( $\approx 80m^2$ ) et l'extrême minceur de la paroi alvéolaire ( $\approx 1\mu m$ ) (**Viau et Tardif, 2003**).

**b) Voie cutanée :**La peau n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores. L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physico-chimiques (ex : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex : endroit du corps mis en contact avec le toxique) (**Gilles, 2004**).

**c) Voie digestive :**Du niveau du tube digestif ce sont l'estomac et l'intestin (duodénum, intestin grêle) qui sont les sites d'absorption principaux. Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles. Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. D'autre part à ce niveau, des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb) (**Tron et al., 2002**).

## **6. Cinétique d'un toxique dans l'organisme**

**6.1. L'absorption :**On appelle absorption le processus de pénétration d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique. L'absorption peut se dérouler sur 3 sites principaux : le tube digestif, essentiellement au niveau de l'estomac et de l'intestin ; les poumons au niveau des alvéoles pulmonaires ; et la peau au niveau de l'épiderme et du derme (**Tron et al., 2002**).

**6.2. Distribution :**Lors de leur transport sanguin, les toxiques peuvent être liées aux hématies, aux composants plasmatiques, ou se trouver à l'état libre non liées dans le sang (**Holmberg et al., 2000**) (**Lauwerys, 2003**).

**6.3. Biotransformation :** Désigne l'ensemble des réactions qui rendent la structure chimique d'un toxique (qui est plutôt liposoluble au départ) plus polaire (ionisable) donc plus solubles dans l'eau et ainsi plus facilement excrétables dans l'urine. Le foie est le principal organe impliqué dans la biotransformation des toxiques (**Viau et Tardif, 2003**).

**6.4. Excrétion :**Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie gastro-intestinale, pulmonaire, cutanée ou lactée .(**Gilles, 2004**).

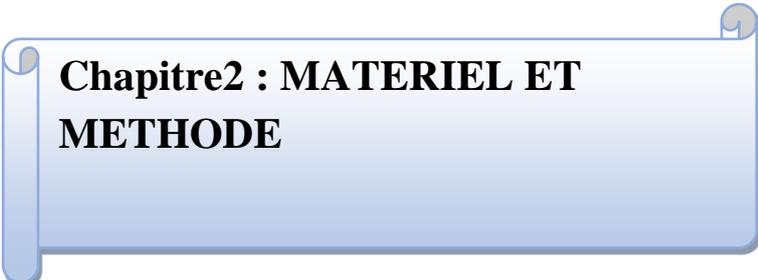
## **7. Description des manifestations toxiques par systèmes biologiques et quelques organes cibles**

Différents symptômes se manifestent suite à une intoxication ;

**7.1. L'hépatotoxicité :**C'est une atteinte du foie. Le foie est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. C'est une cible pour de nombreux toxiques à cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine (**Gilles, 2004**).

**7.2. La néphrotoxicité :**C'est un effet toxique sur le rein. Le rein est l'organe d'élimination responsable de la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des liquides du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques (**Gilles, 2004**). Les atteintes rénales concernent principalement le glomérule en diminuant la filtration, mais également les tubules proximaux qui concentrent les toxiques du fait de leur forte activité d'absorption et de sécrétion (**Lu, 1992**).

**7.3. La neurotoxicité :**C'est un effet toxique sur le système nerveux, Le système nerveux est un ensemble de cellules spécialisées ou non dont l'unité fondamentale est le neurone. Les neurones assurent le transfert de l'information (influx nerveux) d'une partie du corps à une autre afin d'assurer le fonctionnement interne de l'organisme et ses relations avec le milieu extérieur (**Gilles, 2004**).



**Chapitre2 : MATERIEL ET  
METHODE**

## Chapitre 2 : Matériel et méthodes

### 1. Matériel biologique

#### 1.1. Animaux utilisés

Notre expérimentation a été réalisée sur 13 rats males de la souche « *Wistar Albinos* », apportés de l'institut Pasteur d'Alger au début du mois de février.

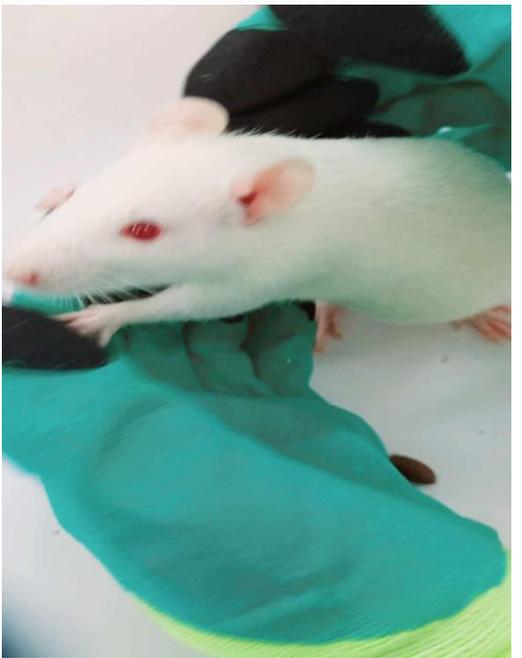
A leur arrivée ces rats étaient âgés de sept semaines pesant 150-250g. Ces rats sont laissés pendant une période d'adaptation de 21 jours.

Nous avons utilisé 11 rats pour l'expérience et 2 rats pour le test de confirmité

#### 1.2. Identification des rats

**Tableau4 : position systématique des rats (*rattus*) (Godwin,1978)**

|               |                  |
|---------------|------------------|
| Règne         | Animalia         |
| Embranchement | Vertébrés        |
| Class         | mammifères       |
| Sous classe   | Théria           |
| Ordre         | Rongeurs         |
| Sous ordre    | myomorphe        |
| Famille       | Muridés          |
| Genre         | Rattus           |
| Espèce        | Rattusnorvegicus |



**Figure5 :rat wistar (photo personnel )**

#### 1.3. Condition d'élevage

Les rats ont été placés en nombre de trois à quatre rats par cage (cage en plastique avec des couvertures en acier inoxydable), les rats se nourrissent de bâtonnets à base de blé et d'orge, l'eau mise en biberons. L'élevage a été réalisé au niveau de l'animalerie du département SNV- faculté des Sciences- Université du 20 août 1955 Skikda.

## 2. Choix de plante

Dans notre étude on a appliqué une plante médicinale c'est le gattilier (*Vitex agnus- cactus*). La récolte de la plante (feuilles) a été effectuée durant le mois de novembre 2023 dans la région d'Azzaba à Skikda.

### 2.1. Technique d'extraction

**a- Préparation de la plante :** Les feuilles de la plante (*vitex agnus- cactus*) récoltés sont ensuite lavées et séchées pendant 20 jours à température ambiante et dans l'obscurité. Par la suite ces feuilles sont broyées jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.

**b-Macération :** Pour préparer l'extrait de la plante, on mélange 420g de poudre dans 2L de méthanol et 360ml d'eau distillée dans un dessiccateur. Après agitation de 2h, le mélange a été couvert par papier aluminium et laissé à coté pendant 24h à une température ambiante. Après filtration à l'aide du papier wattman, le filtrat récupéré est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40°-190 tour /min.

Ensuite, l'extrait obtenu est placé dans des boites de pétri, couvert à l'aide du papier aluminium perforée, permettant au méthanol de s'évaporer dans l'étuve à une température de 37°. L'extrait totalement séché est placé au réfrigérateur jusqu'à l'utilisation.

## 3. Protocol expérimental

### 3.1. Traitement des rats

Après 21 jours d'adaptation, chaque rat reçoit son traitement par gavage à l'aide d'une sonde gastrique une seule selon le tableau suivant.

| Groupe           | Témoin                 | Traitement par l'extrait hydrométhanolique du vitex |     |     |     |        |      |      |        |      |      |
|------------------|------------------------|---|-----|-----|-----|--------|------|------|--------|------|------|
|                  |                        | STADE1  |     |     |     | STADE2 |      |      | STADE3 |      |      |
| Dose<br>mg/ml/kg | 1ml d'eau<br>distillée | 50  | 200 | 400 | 800 | 1000   | 2000 | 1500 | 3000   | 4000 | 5000 |

### 3.2 .Test de confirmité

Pour confirmer nos résultats deux rats ont été dosés par 5000 mg /ml de l'extrait hydrométhanolique pour chacun.

### 3.3. Observation de l'état des rats

L'état des rats tels que la mortalité, mouvement, température, l'appétit des rats ont été observés chaque 30 min, 2 h, 4 h et 24h.

### 3.4. Prélèvement du sang

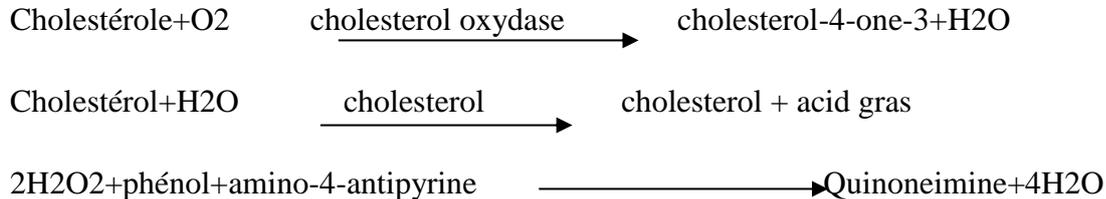
Le prélèvement sanguin a été effectué à partir d'une ponction cardiaque, en utilisant une seringue jetable. Le sang recueilli est placé dans des tubes héparine, ce dernier est centrifugé à 4000 tour /min pendant 30 minutes. Le plasma obtenu est utilisé ultérieurement pour déterminer les paramètres biochimiques.

## 4. Dosage

Le dosage des paramètres biochimiques a été effectué auprès de laboratoire d'analyse de l'hôpital de AZZABA-.willaya Skikda et le laboratoire privé EL-FAYCAL.

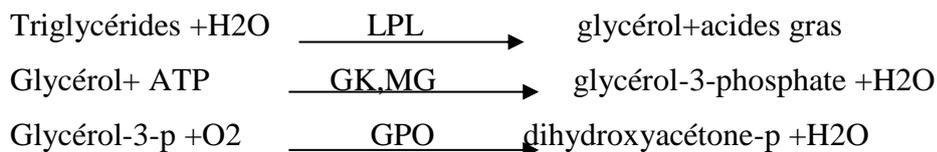
### 4.1. Dosage du cholestérol

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation (**Thomas et Labor, 1992**). L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l'amino-4-antipyrine en présence de phénol et de peroxydase.



### 4.2. Dosage de triglycérides

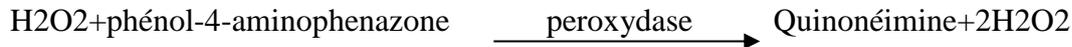
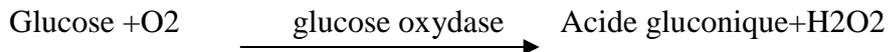
Selon (**printerethayashi, 19661**), les triglycérides plasmatiques sont enzymatiquement hydrolysés en glycérol et en acide gras libre. Le glycérol sous l'effet du glycérol kinase (GK) et glycérol-3-phosphate oxydase forme le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



### 4.3. Dosage de la glycémie

Il s'agit d'un dosage colorimétrique à la suite de deux réactions enzymatiques (Trinder, 1969) couplées. Une réaction enzymatique étroitement spécifique (glucose-oxydase) oxyde de

glucose présent dans l'échantillon en acide gluconique et peroxyde de l'o-dianisidine en un produit coloré. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.



- Température 37°C
- Longueur d'onde = (479nm) (Alis, 2003).

#### 4.4. DOSAGE DE TGP

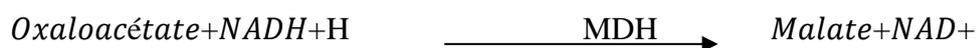
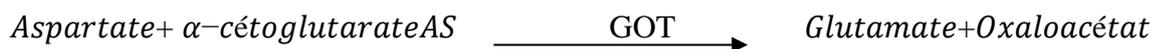
L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi la transaminase glutamo-pyruvique (TGP), elle catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au  $\alpha$ -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate-déshydrogénase (LDH) et le NADH selon les réactions suivantes :



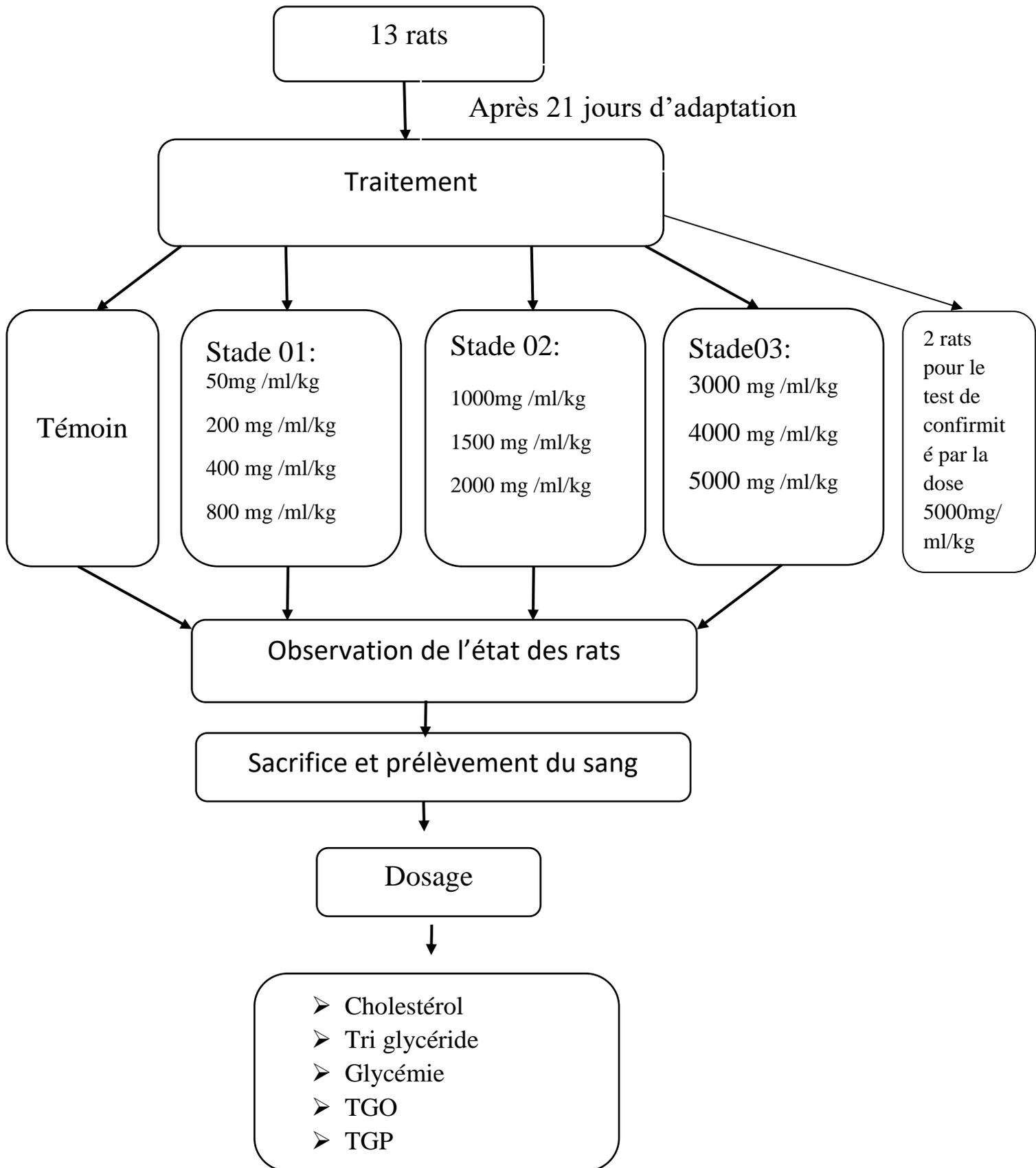
#### 4.5. DOSAGE DE TGO

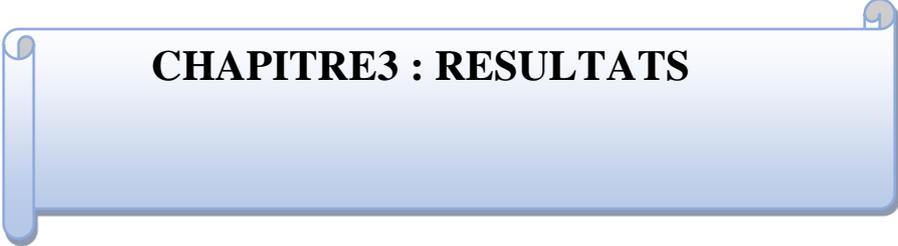
Nous avons utilisé pour le dosage des ASAT une méthode cinétique pour la détermination de l'activité de la TGO.

L'enzyme transaminase glutamique-oxaloacétique catalyse la réaction entre l'acide L-aspartique et l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique. l'acide oxaloacétique formé est réduit par le cofacteur NADH à l'aide d'une enzyme MDH auxiliaire, produisant un changement de l'Abs du milieu. La formule contient également pour éviter les interférences.



## 5. Résumé de protocole expérimentale





## **CHAPITRE3 : RESULTATS**

**Chapitre 03 : Résultats**

**1. Observation de l'état des rats**

Notre travail porte sur l'estimation de l'état clinique des rats Wistar traités par différentes doses du gattilier durant trois stades.

Les résultats obtenus montrent aucune mortalité après 30 min et 2heurs ,4heurs et après 24 heures, suite à l'administration des différentes doses au cours des trois stades.

L'observation clinique des rats (Température, comportement, l'appétit, ) n'a montré aucun changement physiologique chez tous les rats du stades 1 et stade 2. Néanmoins, il a été remarqué un léger évanouissement chez un rat et une agitation et excitation chez les autres rats du troisième stade.

**2. Variation des paramètres biochimiques**

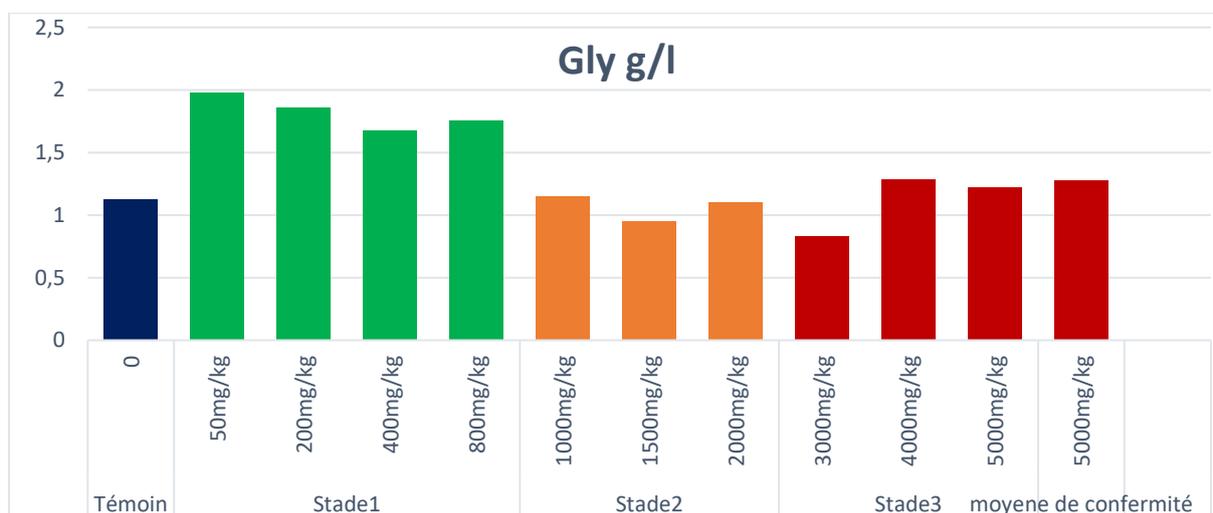
**Tableaux5 : variation des paramètres biochimique**

| Traitement     | Témoin | Stade1 |        |         |        | Stade2  |         |         | Stade3 |       |       | Test de confirmité |
|----------------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|---------|---------|--------|-------|-------|--------------------|
| Doses mg/ml/kg | 0      | 50     | 200    | 400     | 800    | 1000    | 1500    | 2000    | 3000   | 4000  | 5000  | 5000               |
| <b>CHL</b>     | 0,47   | 0,47   | 0,27   | 0,41    | 0,39   | 0,59    | 0,47    | 0,51    | 0,44   | 0,48  | 0,47  | 0,46               |
| <b>TG</b>      | 0,52   | 0,67   | 0,41   | 0,63    | 0,61   | 0,63    | 0,31    | 0,56    | 1,39   | 0,82  | 0,68  | 0,55               |
| <b>Gly</b>     | 1,13   | 1,98   | 1,86   | 1,68    | 1,76   | 1,15    | 0,95    | 1,1     | 0,83   | 1,29  | 1,22  | 1,28               |
| <b>TGO</b>     | 97     | 88,8   | 164,9  | 153,138 | 189,72 | 198,676 | 192,279 | 152,157 | 196,6  | 180,5 | 170,7 | 124,6              |
| <b>TGP</b>     | 110    | 107,75 | 119,03 | 135,903 | 135,75 | 129,745 | 125,489 | 131,53  | 170,1  | 184   | 176,7 | 182,55             |

**2.1. Variation des taux de glycémie plasmatique**

Les variations dans les taux du glucose plasmatique mesurés après 24h du gavage des rats par le gattilier aux différents doses et stades sont mentionnés dans la figure 8 .

Les résultats obtenus montrent que le taux de glucose chez le témoin était de l'ordre de 1.13 g/l. Le traitement par la plante a augmenté le taux du glucose chez tous les rats du stade 1 et cela selon la dose administrée. Cependant, une diminution progressive a été observée chez les rats du deuxième et le troisième stade avec un petit rétablissement dans les taux du glucose chez les rats traités par les plus haut doses

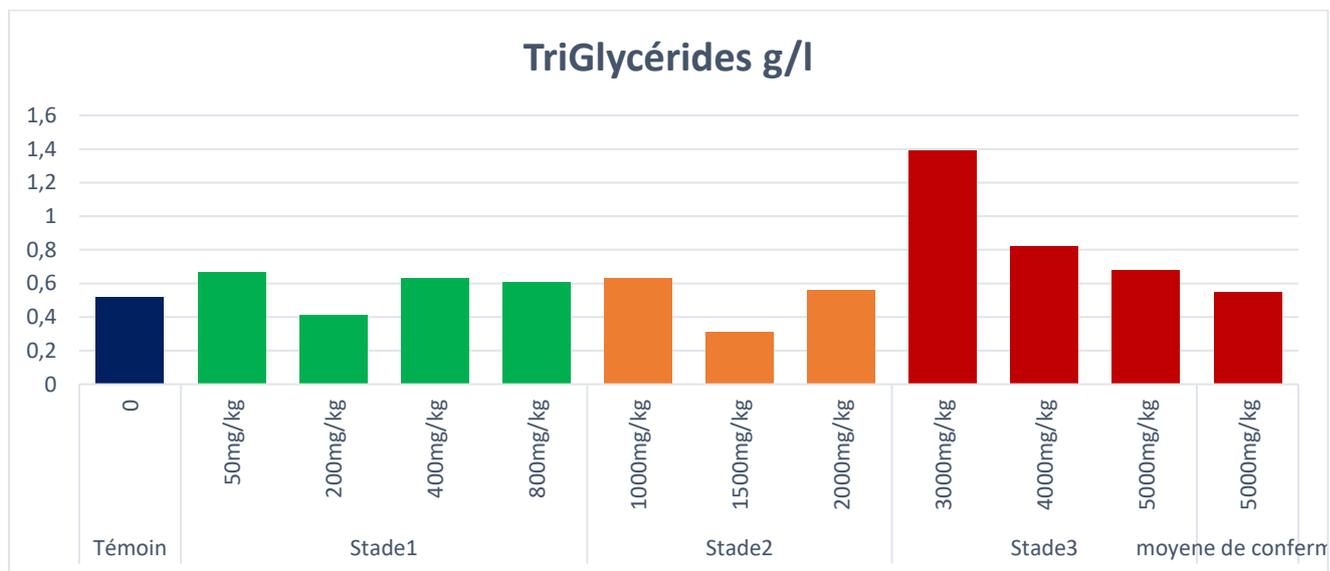


**Figure 6:** Variation des taux de glycémie plasmatique

**2.2. Variations des taux des triglycérides plasmatiques**

Les variations dans les taux de triglycérides estimés après 24h du gavage des rats par le gattilier aux différents doses et stades sont mentionnées dans la figure 9.

Les résultats obtenus montrent que le taux des triglycérides chez le témoin était 0.52 g/l. Le traitement par la plante a montré des taux comparables à ceux du témoin chez tous les rats du stade 1 et les rats du stade 2 cela selon la dose administré. Cependant, une augmentation remarquable a été observée chez le rat recevant 3000 mg/l de l'extrait méthanolique de la plante.

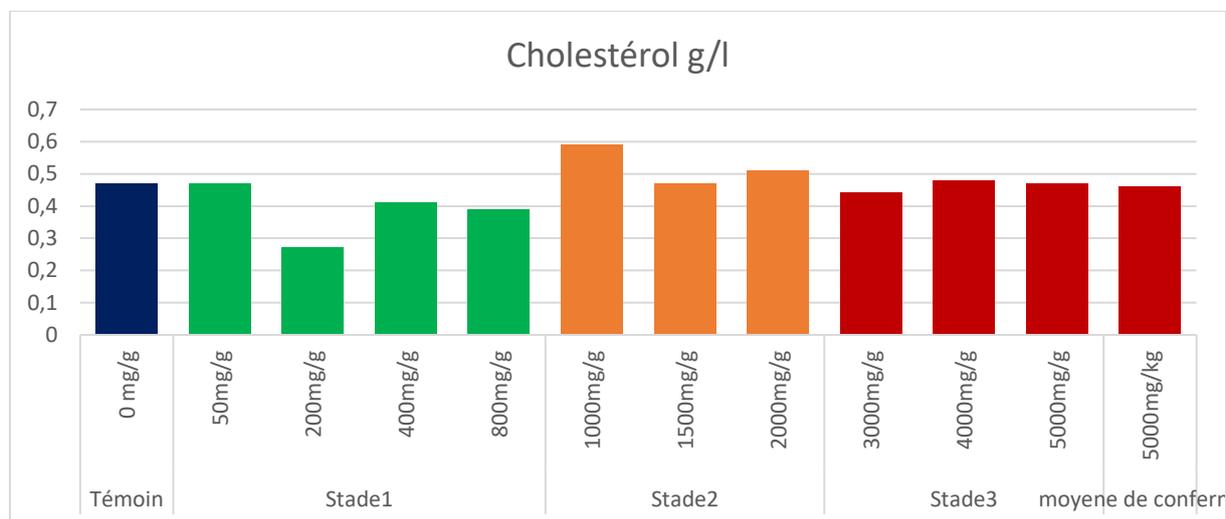


**Figure 7 : Variation des taux des triglycérides**

**2.3. Variation des taux de cholestérol**

La figure 10 résume les résultats relatifs à la variation dans le taux du cholestérol plasmatique mesurée après 24h du gavage des rats par l'extrait méthanolique du gattilier.

Les résultats obtenus montrent que le traitement par l'extrait du gattilier n'a aucun effet sur le taux du cholestérol. Dont, on a constaté des taux similaires en cholestérol plasmatique chez tous les animaux de l'expérimentation



**Figure 8 :** Variation des taux de cholestérol

**2.4. Variation des taux de TGO**

L'estimation de l'activité enzymatique du TGO mesurée après 24h du gavage des rats par l'extrait de la plante gattilier aux différentes doses et stade est illustrée dans la figure N°11. Les résultats obtenus montrent que la l'activité du TGO chez le rat témoin était 97g/L. Cependant, le traitement par l'extrait de la plante a entraîné une augmentation du TGO chez tous les rats des différents stades.

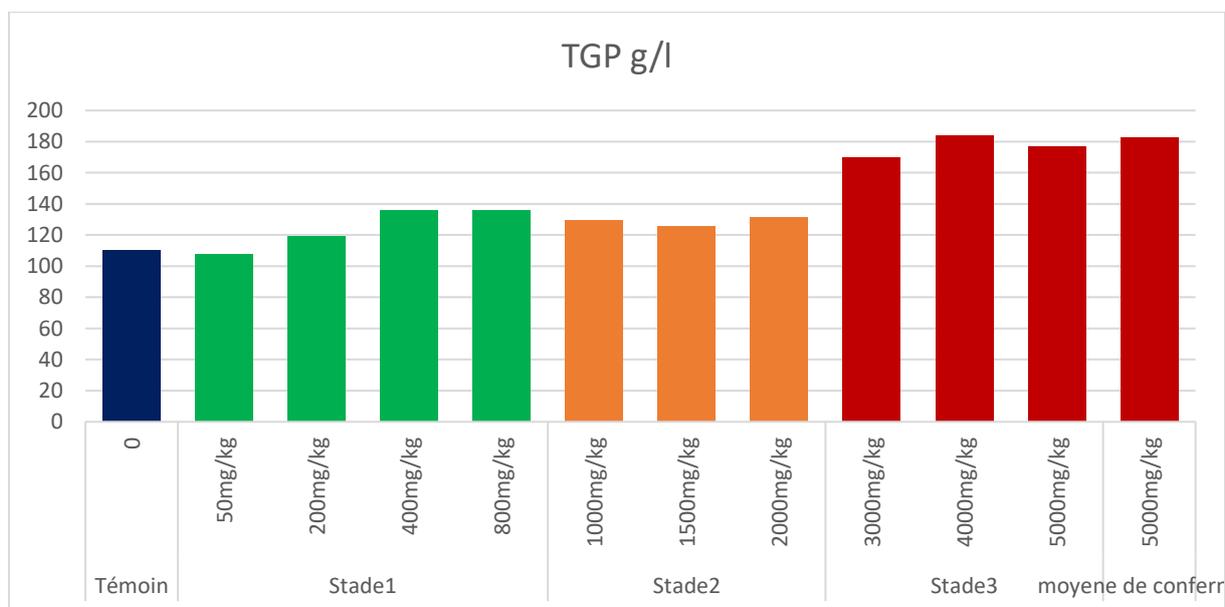


**Figure 9:**Variation des taux de TGO

**2.5. Variation du taux de TGP**

L'estimation de l'activité enzymatique du TGP plasmatique après 24h du gavage des rats par l'extrait du Vitex est représentée dans la figure N°12.

Les résultats obtenus montrent que le taux de TGP chez les rats recevant 50 et 200 mg/ml/kg du poids corporel était comparable aux taux mesuré chez le rat témoin. Néanmoins, Le traitement par l'extrait de la plante a entraîné une augmentation chez tous les autres rats de l'expérimentation. A noter, que cette augmentation est selon la dose administrée.



**Figure10 : Variation des taux de TGP**



## **CHAPITRE4 : DISCUSSION**

## **Discussion**

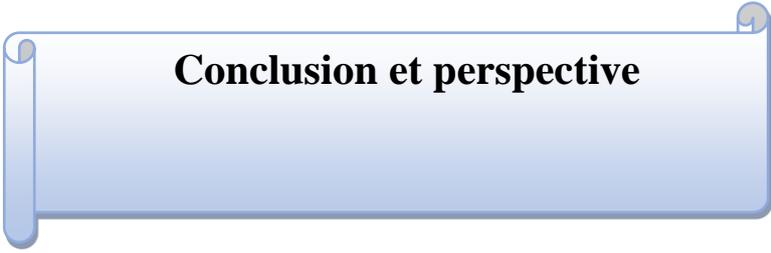
Le gattilier est une plante à effet thérapeutique de la racine à la tige des feuilles aux fleurs. Différents partie du *Vitex Agnus-Castus* présentent des activité pharmacologie les feuilles des gattilier ont été démontré qu'il avait une variété d'activité biologique comme dans le traitement des troubles menstruels résultant de déficit du corps jaune y'a compris prémenstruel symptômes pour certains condition ménopausiques et lactation insuffisante (**DANIELEtal., 2005**).

Notre étude a pour objectif d'estimer la Toxicité aigue de l'extrait méthanoïque de la plante médicinale *Vitex agnus-castus* et de voir son effet sur quelques paramètres biochimiques chez les rats Wistars. Pour cela différents doses ont étaient administrées à différents stades.

Dans notre étude, il été constaté que suite au traitement des rats par de l'extrait du *Vitex*, un taux élevé en glucose plasmatique chez les rats du stade 1. Cependant, des taux comparables à celui des témoins chez les rats des stades 2 et 3 (qui apparaissent à des niveaux décroissants). Des résultats similaires sont obtenus par (**Lrhorfiet al., 2018**). Dont, il a mené une expérience dans laquelle il a injecté des rats diabétiques par la dose 300mg/kg de l'extrait méthanoïque pendant 21 jours ce qui a reedit leurs taux du glucose.

D'autre part, l'extrait méthanolique du *Vitex agnus-castus* a induise une augmentation dans les niveaux des triglycérides. Des résultats similaires ont étaient rapportés par l'étude de (**Sahib et al., 2021**) dont, ils ont trouvé que les rats traités par l'extrait méthanolique du vitex ont montré une augmentation significative en TG sériques. Contrairement à l'extrait aqueux de vitex agnus-castus une diminution du pic TG a été observée, car les flavonoïdes et les terpanoïdes peuvent réduite le cholestérol et les triglycérides par l'inhibition de la libération des triglycérides en acide gras et glycérol dans le sang.

Nos résultats relatifs à l'estimation de l'activité enzymatiques en Glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) et Glutamate-oxalo-acétate-transaminase (TGO) révèlent que le traitement des rats par l'Extrait méthanolique du gattilier provoque une augmentation très importante dans l'activité de ces enzymes .Cette élévation est plus importante avec la dose appliquée. Les transaminases (TGO, TGP) sont des enzymes synthétisés au niveau du cytoplasme de la cellule hépatique, ils sont considérées comme un bon indicateur de le cytolysé hépatique (**ozturk et al., 2009**) ainsi, des taux élevés des enzymes (TGO .TGP), sont fréquemment attribués aux effets métaboliques et/ou toxiques de différents agents (**Michailova, 1998**). Ces résultats sont en accord avec ceux de (**Shahzad et al., 2014**).



**Conclusion et perspective**

## **Conclusion**

Cette étude a pour objectif principal d'estimer la toxicité aigüe du *Vitex agnus—castus* et d'évaluer ces effets sur quelques paramètres biochimiques chez les rats Wistars.

Les résultats obtenus montrent que le *Vitex agnus—castus* est une plante non mortéle

Le test de conformité prouve que la dose de 5000 de l'extrait méthanoïque du *Vitex agnus-castus* est non létale.

L'estimation des variations des paramètres biochimiques plasmatiques montrent :

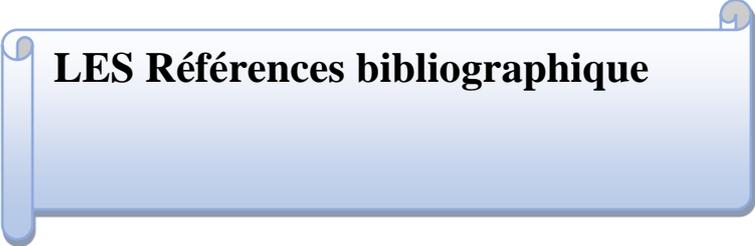
-Des taux dans les normes en glucose plasmatique.

-Des taux dans les normes en cholestérol et en triglycérides plasmatiques chez tous les rats.

Une augmentation des transaminases TGO et TGP chez taux les rats traités par les dose de *Vitex agnus- castus*.

Ce Travail reste une étape préliminaire quand à l'étude de la toxicité de *Vitex agnus-castus* et au, terme de ce travail nous recommandons de prendre en considération les recommandations suivantes:

- Tester notre produit avec des Temps d'exposition plus langes, avec des concentrations administrées plus élevés, ou chez d'autres animaux d'expérimentation
- Pour comparer et valoriser les résultats, réaliser une étude photochimique du *Vitex agnus-castus* et ces métabolites secondaires.
- Travailler sur les effets endocriniens et neurologiques de cette plante



**LES Références bibliographique**

- Amroune S .2018 .Phytothérapie et plantes médicinales .Université des frères Mentouri Constantine. Algérie
- Aissaoui, H, 2010. Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires de type flavonique d'une espèce de la famille des Verbenacées , thèse de doctorat , université mentouri Constantine , 97 p.
- APG III. The Angiosperm Phylogeny Group, 2009, An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. Botanical Journal of the Linnean Society, 161(2), 105-121.
- Allais, D. 2008. Le gattilier, Actualités Pharmaceutiques, Vol 47, n°479, p 49-52
- Akowuah G.A., Zhari I., Norhayati I., Sadikun A., et Khamsah S. M, 2004. Sinensetin, eupatorin, 3'-hydroxyl-5, 6, 7, 4'-tetramethoxyflavone and rosmarinic acid contents and antioxidative effect of *Orthosiphon stamineus* from Malaysia. Food Chemistry, 87 : 559-566.
- Anisuzzaman, ASM, Sugimoto, N., Sadik, G. et Gafur, MA ,2001. Subaigu étude de toxicité du 5-hydroxy-2(hydroxy-méthyl) 4H-pyran-4-One, isolé de *Aspergillus fumigatus*. Journal pakistanais des sciences biologiques, 4(8) 1012-1015.
- Alam, AHMK, Islam, R., Salam, KA, Manir, MM, Baki, MA, Hossain, MA. et Sadik, G, 2006. Études toxicologiques de la N-transferloyl-4méthyldopamine isolée d'*Achranthes ferruginea*. Journal pakistanais des sciences biologiques, 9, 1052-1055.
- Abu-Raghif, A et al ., 2015, anti –hyperlipidemic effect of *Vitex agnus –castus* extracts in mice, international journal of pharmaceutical sciences review and research , N°23, pp. 120-125.
- Bruneton, J. 1999. Pharmacognosie, photochimie, plantes médicinales. Ed. Technique et documentation, Paris, 1120 p.
- Bruneton, J, 2009. Pharmacognosie. Photochimie, Plantes médicinales. Editions TEC et DOC, Lavoisier, 4ème édition, 790-792.
- Bouachariene R ; Benrabia H. 2017. Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie : Cas de la région de BEN SROUR ( Msila) .Mémoire de master . Université Mohamed Boudiaf MSILA .Algérie
- Behandlung von Regeltempoamalien in folgelatenter Hyperprolaktinämie. *arzneimittel Forschung* 43; 752-756
- Baytop; T.; 1984. Therapy with Medicinal PLANTS (Past and Present). Istanbul University Publications; Istanbul. P.252.

- CRONQUIST, A. 1981. An Integrated System of Classification of Flowering Plants, Columbia University Press, New York, NY.
- D. Parent-Massin, « Principes d'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire », EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement, vol. 4, no 1, janvier 2009, p. 1-7.
- Davis ;PH. ;1982 .Flora of turkey andEast Aegean Islands ;Vol.7.University Press ;Edinburgh ; pp .34 35.
- Dante G, Bellei G, Neri I, Facchinett.F, 2014.Herbalthérapies in pregnancy: whatworks.CurrOpinObstetGynecol..
- Dericks-Tan JS, Schwinn. P, Hildt. C,2003 . Dose-dependent stimulation of melatonin secretion after administration of Agnuscastus. ExpClinEndocrinol Diabetes. Feb;111(1):44-6. doi: 10.1055/s-2003-37500. PMID 12605350. Hoberg E, Orjala J, Meier B, Sticher O. Diterpenoids from the fruits of Vitexagnus-castus. Phytochemistry. 1999, vol. 52, no8, pp. 1555-1558 Wolters Kluwer ; Année de publication : 2007
- Daniele, C., JT, pittler, MH et Ernst. E, 2005. Vitex agnus castus. Sécurité des médicaments, 28 (4Benouali D., 2016. Extraction et identification des huiles essentielles, Polycopie Cours, Module : Séparation et d'Oran «analyse des biomolécules, Master 2 : Contrôle de qualité, Univ: Sciences et de la technologie Mohamed Boudiaf », 17p.
- Dutertre J.M., 2011 . Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33 p
- Daniele C1, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. Vitex agnus castus: A systematic review of adverse events. Drug Safety, 28(4), 2005, 319-332.
- Franz-xavier, R. 2010. Guide pratique de toxicologie pour les professionnels de l'industrie/ la santé/ l'environnement 2eme édition. P 6-8-9-12-14-16-20-22.
- J. M. Jellin, F. Batz, K. Hitchens, (2002), Natural medicines comprehensive database, 3rd Ed. Stockton, CA: TherapeuticResearch Faculty.1530.
- Gilles, G. 2000. Notions de Toxicologie. Québec : Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec. 67 p.
- Holmberg, B., Högberg, J., Johanson, G. 2000. La Toxicologie. Définitions et Concepts. In Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail. Organisation Internationale du Travail, Genève.

- HARBORNE, J.B., WILLIAMS, C-A., 2000. Advances in flavonoid research since 1992
- Harput U.S., Genc Y., Khan N. and Saracoglu İ., 2011. Radical scavenging effects of different Veronica species. *Rec. Nat. Prod.* 5: 100–107,
- Haskar M, Rausk ,Beles P, et Al. , 1998. treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus-castus* : results of a double Blind comparison with a placebo. *ceska Gynecol*;63 :388-92 24
- Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F. 2004. Poly phénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1, 3-6
- Hoefler ;C .1994. Contribution à l'étude pharmacologique des extraits de Rosmarin à l'Institut Officinalis notamment des jeunes pousses ; activités cholériques ; anti inflammatoires et diurétiques .Thèse de doctorat .Université de Metz.146 p
- InVS (2002) - Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. Guide méthodologique. Institut de veille sanitaire Saint-Maurice. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=608984p](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=608984p)
- Karaguzel O, Girmen B. Morphological variations of chaste tree (*Vitex agnus-castus*) genotypes from southern Anatolia, Turkey. *N Z J Crop HorticSci*, 2009; 37(3):253–61.
- Lu, F.C. 1992. Toxicologie : Données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Paris : Masson. 360 p.
- Lauwerys, R.R. 2003. Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles, Paris : Masson. 12p.
- Lrhorfi, L. A., Larbi, O. M., El Hessni, A., Zouarhi, M., Erahali, D., & Bengueddour, R., 2018. Hypoglycemic effect of *Vitex agnus-castus* extract in diabetic rats induced by streptozotocin. *Phytothérapie*, 16(S1), S40-S47.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000.
- Mena, P., Calani, L., Bruni, R., & Del Rio, D. 2015. Bioactivation of high-molecular-weight polyphenols by the gut microbiome. In *Diet-microbe interactions in the gut* (pp. 73- 101). Academic Press.
- Milewicz;A., Gejdel;E., Sworen ;H., Sienkiewicz..Jedrzejak;J/Teucher; T.; Schamtz;H. 1993. *Vitex agnus-castus* .
- Michailova et al., 1998, Karouna-Renier et Zehr, 1999.

- OCDE. 1979. Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris: OCDE.P. 1-15.
- OCDE. (2008). Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris : OCDE. P. 1-14.
- Odenthal. KP, 1998.Vitexangus cactus Traditional drug and actual indications. Phototherapy reach 12;160 161.
- OZTURK I.C., OZTURK F., GUL M., ATES B., CETIN A., 2009. Protective effects of ascorbic acid on hepatotoxicity and oxidative stress caused by carbon tetrachloride in the liver of Wistar rats. Cell Biochemistry and Function; 27: 309-315.
- Poppenga, RH, 2010 .Plantes vénéneuses. Toxicologie moléculaire, clinique et environnementale : Volume 2 : Toxicologie clinique, 123-175.
- Ruckebusch ,Y. 1981. Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales. Paris : Maloine .380p.
- Reichi, F.X. 2004.Toxicologie générale .Dans « Guide pratique de toxicologie ». 2ème édition De Boeck ,pp :6.
- Shahzad M., Liu J., Gao J., Wang Z., Zhang D., Nabi F., Li J., (2014). Hsp-90 Inhibitor Geldanamycin Attenuates Liver. Oxidative Stress and Toxicity in Thiram-Induced Tibial Dyschondroplasia. Pak Vet J; 34(4): 545- 547
- Tron, I., Piquet, O., Baert, A., Mouton, C. 2002. Toxon Manuel de Toxicologie. Guide technique. ADEME: Angers. 128p.
- Vitexagnus-castus. Monograph. Altern Med Rev. 2009;14:67-70. \*Claire Masure . Le gattilier (vitex agnus castus L.) : intérêt et utilisation dans le syndrome prémenstruel. Sciences pharmaceutiques. 2018. ffdumas-02296930ff.
- Viau, C.andTardif,R. 2003. Toxicologie. In : Environnement et santé publique – fondements et pratiques. Paris.119-143.
- **Viala A et Botta A.** 2005..Notions sur la toxicologie. **In:Toxicologie. 2nd ed.** Lavoisier (Paris),1026-1037.
  - Walton N. J., et Brown D. E, 1999. Chemical from Plants: Perspectives on plant secondary products. Edition World Scientifique.1-14.
  - Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitexagnus-castus)--pharmacology and clinical indications. Phytomedicine. 2003;10(4):348-357. doi:10.1078/094471103322004866 3.

- Zeghab .N , 2009. Etude de contenu poly phénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (Thymus vulgaris ; Rosmarinus officinalis )et évaluation de leur activité antibactérienne thèse de magister université Mantouri Constantine .84pp .