



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي
Université Echahid Hamma Lakhdar - El Oued
كلية علوم الطبيعة والحياة
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences
biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

THEME

Effet de l'extrait aqueux d'une plante médicinale sur les fonctions
de glande thyroïde et certains paramètres physiologiques chez les
rats traités par un pesticide

Présenté Par :

M^{elle} AMRANI Aya

M^{elle} NOUARI Dalila

M^{elle} BERRETIMA Warda

M^{elle} RIAB Messaouda

Devant le jury composé de :

- | | |
|--|--------------------------|
| ➤ Président : Dr. TLILI MOHAMMED Laid | MCB Université d'El Oued |
| ➤ Examinatrice : Dr. YOUMBAI Asma | MCB Université d'El Oued |
| ➤ Promotrice : Dr. MEDILA Ifriqya | MCA Université d'El Oued |
| ➤ Co-promotrice : M ^{me} ADAIKA Aicha | Dr. Université d'El Oued |

Année universitaire 2021/2022



Remerciement

C'est avec grand plaisir que nous écrivons cette lettre en signe de gratitude et de profonds remerciements à ceux qui ont rendu cette thèse possible grâce à l'aide de tant de personnes, directement ou indirectement, à qui nous tenons à exprimer notre gratitude

Nous remercions Dieu Tout-Puissant et le louons de nous avoir accordé le succès dans la réalisation de cet humble travail

*Et tous mes remerciements au superviseur **M^{me} MEDILA Ifrigya** et au superviseur adjoint **M^{me} ADAIKA Aicha** qui ont eu tout le mérite et la reconnaissance de les suivre et de nous diriger jusqu'aux derniers instants*

*Nous exprimons nos sincères remerciements à Monsieur **Tlili Mohammed Laid** et **M^{me} Youmbai Asma** pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant D'examiner cette thèse*

*Nous adressons nos sincères remerciements à Mme **BENAMARA Salma** et M. **KHANOUEFA Omar**, les ingénieurs du laboratoire, qui ont contribué à faciliter notre travail, et à tous les membres de la Faculté des sciences naturelles et de la vie, Université Hamma Lakhdar, El-oued. Et aussi nos remerciements à tous les travailleurs de la faculté.*

*Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire d'analyses médicales, en particulier **Walid Lounes**, de l'Hôpital Médical et Chirurgical d'Urgences, 8 May El-Wad, et du centre d'analyses de l'Hôpital Ben Omar Al-Jalani El-oued*



Dédicace

Dieu merci pour sa grâce.

*Je Commence à dicter le souvenir de Dieu et à lui revenir de la
connaissance et du succès*

*À mon soleil (papa Saci) et ma lune (maman TOUMI Z) merci d'être
mes parents et de votre sacrifice, de votre amour et de votre soutien.*

À mes grands-parents La miséricorde de Dieu

À ma jumelle Taïma

À mon frère Ahmed Nidhal

À mes sœurs bien-aimées

*À mon cher fiancé (BENNACEUR Mouhssin) Merci de votre soutien
et de votre patience*

*À mon oncle et à ma tante, mes autres parents, merci de votre
motivation et de vos encouragements.*

À mon superviseur, le professeur MEDILA et ADAIKA

A ma petite tante.

À ma famille Amrani et Toumi merci de votre présence

À toutes mes amis

Et à tous ceux qui m'ont aidé à terminer ce travail.



Aya

BONTONTV

Dédicace

*Avec l'aide de Dieu Tout-Puissant, qui m'a guidé et facilité cet humble travail pour moi, je voudrais dédier ce travail avec plaisir et gratitude à : La chose la plus précieuse que je possède est (A ma chère père **El hamdi riab** et A ma chère mère **henzab karima**)*

*Et à mes frères et un morceau de mon âme (oum Al-Khair et son mari **Tariq** et son enfant **Amir, Ishraq, Khawla, Mohammed Mahdi, Bachir**)*

*Et A mon fiancé et chériee **Abdellah Bouallag**.*

*Et à encadrée, **medila Ifriqya***

A toute ma famille, mes proches, mes amis et tous ceux qui m'ont aidé.

Et A tous les étudiants de ma promotion



Messaouda

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'étude :

*A ma mère qui m'a encouragé et soutenue toute ma vie par sa , qui
m'a éclairé mon chemin*

Bénédiction et ses prières.

A mon père Allah yarhmah

et À mes frères : que Dieu les Protège, Mohamed, Saïd,

Je souhaite la réussite dans leur vie privée.

A ma très chère les femmes de mon frères aziza,fariha

A mon oncle : Ibrahim

A mes cousins :Abir,Sabah,Oulai,Zahra,Aicha,Hana

*Petites enfants:Chifa,Med Saghir,Raihana,Abd elhakke
,Maimona,Djomana ,Zaineb*

A tous mes collègues et ceux qui me connaissent.

© Et à toute ma famille et à tous ceux que j'aime.



Dalila



BONTONTV

Dédicace

Je dédie cet humble travail

*A mon ange de la vie, pour qui je considère dans mon coeur un
symbole d'amour et de tendresse*

Pour ceux qui attendent ce jour avec impatience

Ma chère Mère

A la personne qui a mis tant d'efforts dans mon bonheur

,dont je porte fièrement le nom

Qui m'a appris la force et la patience, que Dieu prolonge sa vie

Mon Père

A mes frères : Rida, Omar ,Slimane ,Ayoub, Saddam

A mes sœurs : Halima ,ratiba

Aux enfants de mon frère et de ma sœur :

sajda, sadien ,asile ,anse , Mariam , aya Sofia

A ma chère amie Fatima et à mes amis dans ce travail

Messaouda et aya et Dalila



Warda



BONTONTV

Résumé

La présente étude a été menée afin de caractériser la composition phytochimiques de l'extrait aqueux de tubercules de *Bunium mauritanicum* L. (telghouda) et d'étudier leur effet protecteur sur la fonction de la glande thyroïdienne et certains paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques chez les rats *wistar albino* exposés à l'herbicide linuron.

Au laboratoire, le tubercule de la plante *Bunium Mauritanicum* L. a été utilisé pour la préparation d'extrait aqueux avec un rendement de 12.995%. In vitro, l'analyse phytochimique de l'extrait a révélé la présence des alcaloïdes, des polyphénols, des flavonoïdes, des composés réducteurs et des terpénoïdes et l'absence des stéroïdes, des tanins et des saponines. Le teneur en polyphénols et en flavonoïdes était estimé à 1.14 ± 0.90 µg EAG/mg et 0.273 ± 0.214 µg EAG/ mg respectivement. L'HPLC a permis d'identifier 9 composants dans l'extrait aqueux de la plante *Bunium mauritanicum* L. dont la quercétine est le composant le plus abondant avec une concentration de 3698.39 µg/mg d'extrait. L'étude de l'activité antioxydant par le test de piégeage du radical libre DPPH montre un potentiel anti-oxydant avec un IC_{50} de 0,6 mg/ml de l'extrait aqueux. Les résultats d'inhibition de la dénaturation de BSA par l'extrait et le standard montre un pourcentage d'inhibition de notre extrait est plus élevé que le standard (diclofenac sodium). Les résultats de test d'hémolyse induit par la chaleur montrent un effet plus élevé que le control pour les concentrations (5 et 10 mg /ml). L'étude de pouvoir inhibiteur de l'activité d'enzyme α -amylase montre que le pourcentage de l'inhibition de l' α -amylase de l'extrait est faible en comparons avec le control « acarbose ». Ainsi, notre extrait n'exerce plus d'activité antimicrobienne contre *E. Colli* et *K. pneumonie*.

In Vivo, notre expérimentation a été réalisée chez 15 rats *Wistar* mâles ; divisées en 3 lots, un lot témoin (T), un lot (M1) traité 20 jours par le pesticide linuron (200 mg/kg/jour) et un lot traité 20 jour par le pesticide linuron (200mg/kg/jour) puis 10 jours par l'extrait aqueux (200mg/kg/jour) de *Bunium mauritanicum* L.

Les résultats ont montré que le pesticide induit un effet perturbateur sur la glande thyroïdienne traduit par une augmentation hautement significative de la T3 et une augmentation non significative de T4 et TSH chez les rats traités par le pesticide linuron à une concentration de (200 mg/kg/ jour) pendant 20 jours. Ainsi, l'exposition à linuron a entraîné une augmentation hautement significative de l'urée et une diminution significative de la créatinine. Donc le pesticide induit un déséquilibre rénal.

Les traitements des rats par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. à une concentration de (200 mg/kg/jour) après 20 jours de traitement avec le pesticide Linuron provoquent une diminution non significative du niveau de TSH et de T4, une augmentation significative de taux de T3, une augmentation hautement significative des globules blancs et des hematies par rapport à lot exposé à linuron seul. L'étude histologique de différents tissus révèle la présence des altérations histologiques

Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. présente un effet sur la glande thyroïde, le foie, le cœur et les reins .

Mots clés : *Bunium Mauritanicum*, L. telghouda, pesticide, Linuron, glande thyroïde, hormones, activités biologiques, stress oxydatif.

الملخص

أجريت هذه الدراسة لتحديد التركيب الكيميائي النباتي للمستخلص المائي لدرنات *Bunium mauritanicum* L. (تلغودة) ودراسة تأثيرها العلاجي على وظيفة الغدة الدرقية وبعض المعايير الدموية والكيميائية الحيوية والنسجية في الجرذان البيضاء التي تعرضت لمبيدات الأعشاب لينورون.

في المختبر تم استخدام درنة نبات *Bunium mauritanicum* L. لتحضير المستخلص المائي بمرادوية 12.995٪.

حيث، أظهر التحليل الكيميائي النباتي للمستخلص عن وجود قلويدات ، بوليفينول ، فلافونويدات ، مركبات مرجعة وتربينويدات وغياب السترويدات والعفص والصابونين. تم تقدير محتوى البوليفينول والفلافونويد بـ 0.90 ± 1.14 ميكروغرام EAG / ملغ و 0.214 ± 0.273 ميكروغرام EAG / ملغ على التوالي. حددت كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء (HPLC) 9 مكونات في المستخلص المائي لنبتة *Bunium mauritanicum* L. ، منها الكيرسيتين وهو المكون الأكثر وفرة بتركيز 3698.39 ميكروغرام / ملغ من المستخلص. تُظهر دراسة نشاط مضادات الأكسدة بواسطة اختبار مسح الجذور الحرة DPPH إمكانات مضادات الأكسدة مع تركيز IC بنسبة 0.6 مجم / مل من المستخلص المائي. تظهر نتائج تثبيط تمسخ BSA بالمستخلص والمعيان أن النسبة المئوية لتثبيط مستخلصنا أعلى من المعيار (ديكلوفيناك الصوديوم). تظهر نتائج اختبار انحلال الدم الناتج عن الحرارة تأثيرًا أعلى من التحكم للتركيزات (5 و 10 مجم / مل). تُظهر دراسة القوة المثبطة لنشاط إنزيم α -amylase أن النسبة المئوية لتثبيط α -amylase للمستخلص منخفضة مقارنةً بالتحكم "acarbose". وهكذا ، لم يعد مستخلصنا يمارس نشاطًا مضادًا للميكروبات ضد *E. Colli* و *K. pneumonia*.

أجريت تجربتنا في دراسة جسم الحي والتي كانت على 15 من ذكور الجرذان . مقسمة إلى 3 مجموعات ، مجموعة الأولى تكون شاهدة (T) ، والمجموعة الثانية (M1) حيث تمت معالجتها لمدة 20 يومًا بمبيد Linuron (200 مجم / كجم / يوم) والمجموعة الأخيرة التي عولجت لمدة 20 يومًا باستخدام مبيد Linuron (200 مجم / كجم / يوم) (ثم 10 أيام بالمستخلص المائي (200 مجم / كجم / يوم) من *Bunium mauritanicum* L.

أوضحت النتائج أن المبيد له تأثير تخريبي على الغدة الدرقية عن طريق زيادة معنوية عالية في T3 وزيادة غير معنوية في T4 و TSH في الفئران المعالجة بمبيد لينورون بتركيز (200 مجم / كجم / يوم). (لمدة 20 يومًا. وبالتالي ، أدى التعرض للينورون إلى زيادة معنوية عالية في اليوريا وانخفاض معنوي في الكرياتينين. لذا فإن المبيد يتسبب في حدوث خلل كلوي.

اما عن علاج الفئران بالمستخلص المائي من *Bunium mauritanicum* L. بتركيز (200 مجم / كجم / يوم) بعد 20 يومًا من العلاج بالمبيد تسبب Linuron انخفاضًا غير معنوي في مستوى TSH و T4 ، وهي زيادة معنوية. زيادة في مستويات T3 ، و زيادة كبيرة في خلايا الدم البيضاء وخلايا الدم الحمراء مقارنة بالمجموعة المعرضة للينورون وحده. وتكشف الدراسة النسيجية للأنسجة مختلفة عن وجود تغيرات نسيجية.

تشير هذه النتائج إلى أن المستخلص المائي من *Bunium mauritanicum* L. يظهر تأثيرًا على الغدة الدرقية والكبد والقلب والكلية.

الكلمات المفتاحية: *Bunium mauritanicum* L.، التلغودة ، المبيد ، Linuron ، الغدة الدرقية ، الهرمونات ، الأنشطة البيولوجية ، الاجهاد التأكسدي.

Liste des abréviations

ALAT : alanine aminotransferase
ASAT : aspartate aminotransferase
C : Cœur
CL : colloïde
CV : congestion vasculaire
HPLC : chromatographie liquide à haute performance
HT : Hormone Thyroïdienne.
F : foie
FC : cellule folliculaire
FNS : formule numération sanguin
R : rien
TH : thyroïde
MDA : malondialdéhyde
VPH : veine port hémorragie
V : vacuole
T3 : Tri-iodothyronine
T4 : Tétr-iodothyronine
Tg : Thyroglobulin
TRH: Thyrotropine Releasing Hormone
TR α : Récepteurs des hormones Thyroïdiennes α
TR β : Récepteurs des hormones Thyroïdiennes β
%: Pourcentage
I- : Ion iodure
TSH: Thyroid-Stimulating Hormone
TPO: Thyroid peroxidase
HGB: hémoglobine
WBC: White Blood Cells
RBC: Red Blood Cell
Al: Aluminium
AlCl₃: Trichlorure d'aluminium
B: *Bunium*
BSA: Sérum bovin albumin
DPPH: 2,2diphényl -1-picrylhydrazyl

EAG : équivalent Acide gallique

FeCl₃ : Chlorure de fer

HCL : Acide chlorhydrique

HPLC : chromatographie liquide haute performance

IC₅₀ : Concentration inhibitrice de 50 % d'une activité

Min : minute

MeOH : Méthanol

Mg : milligramme

ml : millilitre

NaCl : Chlorure de sodium

Nm : nanomètre

Prot : protéine

UV-Vis : Ultraviolet-Visible.

µl : microlitre

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Répartition géographique mondiale des Apiaceae	06
2	Représentation de plante <i>Bunium mauritanicum</i> L.	08
3	Formule développée de linuron	10
4	Situation de la glande thyroïde	12
5	Histologie de la thyroïde	12
6	Schéma montrant la vascularisation veineuse de la glande thyroïde	13
7	Structure des hormones thyroïdiennes	14
8	Synthèse et libération des hormones thyroïdiennes	15
9	Mécanisme de la régulation de la thyroïde par la TSH	16
10	Récepteurs des hormones thyroïdiennes	19
11	Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes	20
12	Bulbe et poudre de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	31
13	L'extraction des <i>Bunium mauritanicum</i> L. par l'eau distillée	32
14	Protocole de préparation de l'extrait	33
15	Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude in vivo.	42
16	L'extrait de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	48
17	Tests phytochimiques sur l'extraits aqueux de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	49
18	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour dosage des polyphénols	50
19	Courbe d'étalonnage de la Quercétine pour dosage des flavonoïdes	51
20	Profil chromatographique par HPLC de l'extrait aqueux de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	52
21	Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique pour dosage des antioxydants.	53
22	Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes Concentrations de l'acide ascorbique.	53
23	Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations de l'extrait.	54
24	Les pourcentages d'inhibitions de la dénaturation de BSA par l'extrait et le standard Diclofenac sodium (l'acide 2-éthanoïque).	55
25	Les pourcentages de stabilisation de la membrane des érythrocytes contre la chaleur par les extraits et le standard (Aspirine).	56
26	Pourcentage inhibition de l' α -amylase de l'extrait <i>Bunium mauritanicum</i> L. et de l'acarbose.	56
27	Effet des traitements par l'extrait aqueux <i>Bunium mauritanicum</i> L. et le pesticide Linuron sur les hormones thyroïdiennes chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux	58
28	Effets des traitements par l'extrait aqueux de <i>Bunium mauritanicum</i> L. et le pesticide Linuron sur les enzymes	59

	hépatiques (TGO/TGP) chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux	
29	Effets des traitements par l'extrait aqueux <i>Bunium mauritanicum</i> L. et le pesticide Linuron sur l'urée et la créatinine chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux.	59
30	Effet des traitements par l'extrait aqueux de <i>Bunium mauritanicum</i> L. et le pesticide Linuron sur les paramètres hématologiques (HGB/WBC/RBC) chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux	60
31	Effet des traitements par (l'extrait aqueux <i>Bunium mauritanicum</i> L. et pesticide Linuron) au groupe T, M1, M2 sur Variation de la peroxydation lipidique au niveau le foie et les reins.	61
32	Observation microscopique d'une coupe histologique du foie chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).	63
33	Observation microscopique d'une coupe histologique du cœur chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).	63
34	Observation microscopique d'une coupe histologique des reins chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).	64
35	Observation microscopique d'une coupe histologique de la thyroïde chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).	64

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Classification botanique de <i>Bunium mauritanicum</i> L	7
2	Composition chimique de tubercule du <i>Bunium mauritanicum</i> L	8
3	Propriétés physico-chimiques et toxicologiques de linuron	11
4	Conditions expérimentales d'un dispositif de séparation des composés phénoliques étudiés.	37
5	La couleur, l'aspect et le rendement d'extrait de la plante <i>Bunium mauritanicum</i> L.	48
6	Résultats des tests phytochimiques sur l'extraits aqueux de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	49
7	La teneur en polyphénol et flavonoïdes d'extrait aqueux des tubercules de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	51
8	Temps de rétention et la concentration des composants présentant dans l'extrait aqueux de <i>Bunium mauritanicum</i> L.	52
9	Valeurs d'IC ₅₀ d'extraits de <i>Bunium mauritanicum</i> L. et de l'acide ascorbique.	54
10	Résultats de la zone d'inhibition en fonctions des différentes des souches bactériennes.	57
11	Concentration sérique des paramètres biochimiques et stress oxydatif (MDA) chez le groupe témoin et les groupes traités (M1/M2).	62

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste Des Figures	
Liste Des Tableaux	
Première partie	
Etude Bibliographique	
Chapitre I Plante médicinale et métabolites secondaires	
<i>I .1. Plante médicinale.....</i>	<i>3</i>
<i>I.1.1. Généralités</i>	<i>3</i>
<i>I.1.2. Définition.....</i>	<i>3</i>
<i>I.1.3.Utilisation.....</i>	<i>3</i>
<i>I.2. Métabolites secondaires.....</i>	<i>4</i>
<i>I.2.1. Définition.....</i>	<i>4</i>
<i>I.2.2. Classification des métabolites secondaires.....</i>	<i>4</i>
Chapitre II <u>Bunium mauritanicum</u> L.	
<i>II.1. La famille des Apiaceae.....</i>	<i>6</i>
<i>II.2. Genre Bunium</i>	<i>6</i>
<i>II.3. Définition</i>	<i>7</i>
<i>II.4. Nomenclature et appellation.....</i>	<i>7</i>
<i>II.5.Taxonomie.....</i>	<i>7</i>
<i>II.6. Description.....</i>	<i>8</i>
<i>II.7. Composition chimique de tubercule du B. mauritanicum L.</i>	<i>8</i>
<i>II.8. Utilisations de Bunium mauritanicum L.....</i>	<i>9</i>

Chapitre III Les pesticides	
III.1. Définition.....	10
III. 2. Classification selon la cible de mode d'action	10
III.3. Linuron	10
III.3.1. Définition.....	10
III.3.2. Propriétés physico-chimiques	11
III.3.3. Effet de Linuron.....	11
Chapitre IV La glande thyroïde	
IV.1. Rappels anatomie-histologiques de la glande thyroïde.....	12
IV.2. Hormones thyroïdiennes (HT)	13
IV.2.1. La thyroxine	13
IV.2.2 La tri-iodothyronine ou T3	14
IV.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :	14
IV.4. Transport des hormones thyroïdiennes :	15
IV.5. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	16
IV.6. Effets des hormones thyroïdiennes	16
IV.6.1. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal	16
IV.6.1.1. Effets osseux.....	17
IV.6.1.2.Effets nerveux.....	17
IV.6.2. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes	17
IV.6.2.1. Le métabolisme de base	17
IV.6.2.2. Métabolisme glucidique.....	17
IV.6.2.3. Le métabolisme protidique	17
IV.6.2.4. Le métabolisme lipidique	17
IV.6.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus	17
IV.6.3.1. Effets digestifs.....	17

IV.6.3.2. Effets cardiovasculaires.....	18
IV.6.3.3. Effets au niveau du foie.....	18
IV.6.3.4. Effet sur les muscles squelettiques.....	18
IV.7. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes	18
IV.8. Maladies de la thyroïde	20
IV.8.1.Hyperthyroïdie.....	20
IV.8.1.1.de Basedow (Grave disease).....	21
IV.8.1.1.1.Pathogenèse	21
IV.8.1.2. Les goitres simples et nodulaires.....	21
IV.8.1.2.1. Un goitre simple ou diffus.....	21
IV.8.1.2.2. Nodule thyroïdien	22
IV.8.1.2.2.3.Types de nodules.....	22
IV.8.1.2.2.4.Pathogénèse	22
IV.8.1.2.2.5.Traitement.....	22
IV.8.1.3.Cancers de la thyroïde.....	22
IV.8.1.3.1. Carcinomes papillaires.....	23
III.8.1.3.2.Cancers vésiculaires.....	23
IV.8.1.3.3.Les autres types anatomopathologiques.....	24
IV.8.2.Hypothyroïdie	24
IV.8.2.1. Maladie Thyroïdite de Hashimoto	24
IV.8.2.1.1.Définition	24
IV.8.2.1.2.Diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto.....	24
IV.8.2.1.3. Les symptômes de la maladie de Hashimoto	25
IV.8.2.1.4.Traitements	25
IV.8.2.2.La thyroïdite du post-partum.....	26
IV.8.2.3. Thyroïdite aiguë.....	26

IV.8.2.4. Thyroïdite subaiguë de De Quervain.....	26
Chapitre V Stress oxydatif et activité antioxydants	
V.1. Stress oxydatif.....	28
V.2. Activité antioxydant.....	28
V.2 .1. L'oxydation.....	28
V.2 .2. Un antioxydant.....	28
V.2 .3. Classification des antioxydants.....	29
V.2 .3.1.Les antioxydants endogènes.....	29
V.2 .3.2. Les antioxydants exogènes	29
V.2 .4. Méthode d'évaluation et de détermination de l'activité antioxydant	29
Deuxième partie Partie Pratique	
Chapitre I Matériel et Méthodes	
I.1. Matériels	31
I.1.1. Matériel Végétal.....	31
I.1.2. Matériel animal.....	31
I.1.3. Les microorganismes utilisés (Souches microbiennes).....	31
I.2. Méthodes	32
I.2.1. Préparation des extraits.....	32
I.2.1.1. Préparation de l'extraits aqueux.....	32
I.2.1.2. Détermination du rendement.....	33
I.2.2. Etude in vivo.....	33
I.2.2.1. Screening phytochimiques.....	33
I.2.2.1.1. Caractérisation des alcaloïdes.....	34
I.2.2.1.2. Caractérisation des polyphénols.....	34
I.2.2.1.3. Caractérisation des flavonoïdes.....	34
I.2.2.1.4. Caractérisation des stéroïdes.....	34

I.2.2.1.5. Caractérisation des composés réducteurs	34
I.2.2.1.6. Caractérisation des tanins	34
I.2.2.1.7. Caractérisation des saponines	34
I.2.2.1.8. Caractérisation des Terpénoïdes	35
I.2.2.2. Dosage des métabolites secondaires.....	35
I.2.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux.....	35
I.2.2.2.2. Dosage des Flavonoïdes totaux	36
I.2.2.3. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	36
I.2.2.4. Etude des activités biologiques	37
I.2.2.4.1. L'activité antioxydant : Test du piégeage du radical libre DPPH	37
I.2.2.4.2. Activité antibactérienne	38
I.2.2.4.3. L'activité anti inflammatoire.....	39
I.2.2.4.3.1. Inhibition de la dénaturation des protéines	39
I.2.2.4.3.2. La stabilisation de la membrane des globules rouges	40
I.2.2.4.4. Activités antidiabétiques	41
I.2.2.4.4.1. Effet inhibiteur de l' α -amylase	41
2.3. Etude in vivo.....	41
2.3.1. Traitement des animaux	41
I.2.3.2. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes.....	43
I.2.3.3. Méthode de dosage des paramètres biochimie du sang	43
I.2.3.4. Dosage des paramètres de stress oxydatif	46
I.2.3.5. Etude histologique.....	47
I.2.3.5.1. Préparation des blocs	47
I.2.3.5.2. Réalisation des coupes et coloration.....	47
I.2.4. Etude statistique	47

Chapitre II Résultats et discussion	
1. Résultats	48
II.1.1. Rendement d'extraction	48
II.1.2. Etude in vitro	48
II.1.2.1. Screening phytochimiques	48
II.1.2.2. Analyse quantitative des composés phénoliques	50
II.1.2.2.1. Dosage des polyphénols.....	50
II.1.2.2.2. Dosage des flavonoïdes	50
II.1.2.3. Analyse chromatographique par HPLC (Chromatographie liquide à haute performance)	51
II.1.2.4. Les activités biologiques.....	53
II.1.2.4.1. L'activité antioxydant : Test de piégeage du radical libre DPPH	53
II.1.2.4.2. L'activité anti inflammatoire	54
II.1.2.4.2.1. Inhibition de la dénaturation des protéines.....	54
II.1.2.4.2.2. Stabilisation de la membrane des globules rouges.....	55
II.1.2.4.3. L'activité antidiabétique	56
II.1.2.4.4. L'activité antibactérienne	57
II.1.3. Etude in vivo	57
II.1.3.1 Les effets des traitements sur les paramètres biochimiques et le stress oxydatif	57
II.1.3.1.1. Effet des traitements sur les hormones thyroïdiennes	57
II.1.3.1.2. Effet des traitements sur les TGO et TGP.....	58
II.1.3.1.3. Effet des traitements sur la créatinine et l'urée.....	59
II.1.3.1.4. Effet des traitements sur les paramètres hématologiques	60
II.1.3.1.5. Effet des traitements sur les paramètres de stress oxydant : la peroxydation lipidique (MDA).....	61
II.1.4. Etude histologique	62

<i>II.1.4.1. Etude histologique de foie.....</i>	<i>62</i>
<i>II.1.4.2. Etude histologique de cœur.....</i>	<i>63</i>
<i>II.1.4.3. Etude histologique des reins</i>	<i>63</i>
<i>II.1.4.4. Etude histologique de thyroïde</i>	<i>64</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>72</i>
<i>Référence</i>	<i>73</i>
<i>Annexes.....</i>	<i>85</i>

Introduction

Introduction

Depuis longtemps, les plantes médicinales et les herbes ont été le moyen commun de traiter de nombreuses maladies et agents pathogènes subis par l'homme. Les ressources végétales spontanées constituent jusqu'à ce jour une source d'intérêt primordial pour l'homme et ses besoins. Ces plantes ont l'aptitude de synthétiser de nombreux composés appelés métabolites secondaires, elles constituent donc un immense réservoir de composés d'une grande diversité chimique, possédant un large éventail d'activités biologiques.

En l'Algérie, pays connu par ces ressources naturelles, dispose d'une flore singulièrement riche et variée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémique et appartenant à plusieurs familles botaniques (**Djahra ,2014**). Ce patrimoine forment un groupe relativement important mais avec un nombre modeste d'espèces étudiées pour une ou plusieurs activités biologiques ou d'un point de vue phytochimique.

Le linuron (3-(3,4-dichlorophenyl)-1-methoxy-1-methylurea) est un herbicide à base de phénylurée commercialisé comme herbicide sélectif pour le contrôle pré- et/ou post-levée des mauvaises herbes dans les cultures telles que le maïs, le blé, soja, sorgho, coton, carotte, et pomme de terre. C'est un herbicide qui inhibe la photosynthèse. Il est principalement absorbé par les racines, mais peut aussi être absorbé par les feuilles (**Tomlin ;British, 1997**). Il a une demi-vie de 945 jours lorsqu'il est dans une solution aqueuse à pH 5, 7 ou 9. Le linuron est modérément persistant dans le sol. Dans l'eau, le linuron est adsorbé par les solides en suspension et les sédiments. Dans l'air, le linuron a une demi-vie de 11,4 heures, car il subit une dégradation photochimique. Le linuron peut être absorbé par le tractus gastro-intestinal.

La thyroïde est l'une des glandes endocrines les plus importantes du corps, car c'est la seule qui produit ses propres hormones; les stocker dans la glande elle-même jusqu'au moment du besoin, et ses seules cellules parmi les sont capable d'absorber l'iode (**Al-Qamati, 2005**). Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le maintien du taux de métabolisme de l'organisme car ses hormones affecter la fabrication et la métabolisme de graisses, et que toute perturbations du niveau de ses hormones entraîne un déséquilibre dans le corps (**Walsh et al, 2005**).

Plusieurs plantes peuvent être une guérison de nombreux maux quotidiens qui vont des simples troubles digestifs jusqu'à le traitement des maladies chroniques comme le cancer, l'ulcère, le diabète, les calculs rénaux et les maladies de la thyroïde (**Bouziane, 2017**). *Bunium mauritanicum* L. ou Talghouda est une espèce de la famille des Apiacées (**Benkhalifa et**

toumi, 2019). C'est une plante médicinale très répandue dans l'est algérien. Elle présente des avantages nutritionnels et thérapeutiques. Elle est utilisée chez la population algérienne pour le traitement de plusieurs maladies dont les troubles thyroïdiennes.

A la lumière de ce qui précède, notre objectif est de caractériser la composition phytochimiques de l'extrait aqueux de tubercules de *Bunium mauritanicum* L. et d'étudier leur effet protecteurs sur la fonction de la glande thyroïdienne chez les rats *wistar albino* exposé à l'herbicide linuron.

Ce travail est divisée en deux parties ; la première partie est une la synthèse bibliographique concernant des informations sur les plantes médicinales, les métabolites secondaires et la plante *Bunium mauritanicum* L., la glande thyroïde, le pesticide linuron, stress oxydatif, et les antioxydants. La deuxième partie est expérimentale, subdivisée en deux chapitres : le premier chapitre résume les matériels et méthodes utilisées durant ce travail, le deuxième chapitre est consacré aux résultats et interprétation en se basant sur ce qui était dit dans la bibliographie.

Première partie

Etude Bibliographique

Chapitre I

Plante médicinale et métabolites secondaires

I.1. Plante médicinale

I.1.1. Généralités

En Algérie l'usage de plantes médicinales est une tradition de mille ans. Les premiers écrits sur les plantes médicinales ont été faits au IX^{ème} siècle par Isnâ-Ben Amran et Abdallah-Ben- Lounès né à Oran, et qui décrit l'usage de beaucoup de plantes médicinales, mais la plus grande production de livres a été réalisée au dix-septième et au dix-huitième siècle. Même pendant le colonialisme Français de 1830 à 1962, les botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces comme médicinales et un livre sur les plantes médicinales et aromatiques d'Algérie a été publié en 1942 par Fourment et Roques où ils ont mentionné décrit et étudié 200 espèces. La plupart d'entre elles étaient du Nord de l'Algérie et seulement 06 espèces ont été localisées au Sahara. Le travail le plus récent publié sur les plantes médicinales algériennes est reporté dans les ouvrages de Beloued (1998) et Baba Aissa (1999-2011). A partir du 19^{ème} siècle, les formes d'utilisation des plantes médicinales évoluent : l'on passe de l'usage thérapeutique de la plante ou de ses préparations, à celui des molécules actives qu'elle contient (**Anonyme, 1979**).

I.1.2. Définition

Les plantes médicinales sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (**Sanago, 2006**).

Elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine; feuille, fleur (**Dutertre, 2011**).

I.1.3. Utilisation

L'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde, notamment ceux des pays en voie de développement où plus de 80 % de la population ont recouru presque exclusivement à la médecine traditionnelle pour ses besoins de santé primaire, du fait de son incapacité à accéder, voire bénéficier des vertus de la médecine moderne (**Rates, 2001 ; Belkhir, 2013**).

Plus de la moitié de la population mondiale pratique la phytothérapie (**Sheng-Ji, 2001**). Les plantes médicinales servent pour la production de produits pharmaceutiques, onguents, crèmes et autres produits naturels. Dans les pays en voie de développement, environ 90 espèces servent à la production des médicaments industriels à partir de mélanges d'herbes issues de collectes sauvages (**Fransworth et Soejarto, 1991**).

I.2. Métabolites secondaires

I.2.1. Définition

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes (**Lutge et al, 2002**). Ces molécules jouent un rôle dans l'adaptation des plantes à leur environnement et représente également une source important de produits pharmaceutiques (**Bourgaud et al, 2001**). Ils appartiennent à des groupes chimiques variés : alcaloïdes, terpènes et composés phénoliques, etc. (**Macheix et al, 2005**).

I.2.2. Classification des métabolites secondaires

- **Les huiles essentielles**

Ce sont des molécules à noyau aromatique et caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique et on trouve ces molécules dans les organes sécréteurs. Ils sont utilisées pour soigner des maladies inflammatoires telles que les allergies, eczéma, et soulagent les problèmes intestinaux (**Iserin et al, 2001**).

- **Les flavonoïdes**

Le terme flavonoïde provient du latin "flavus", signifiant "jaune", ils sont des pigments poly phénoliques presque toujours hydrosolubles qui contribuent, entre autres, à colorer les fleurs et les fruits en jaunes ou en blanc. (**El kolli, 2017**).

Les flavonoles, flavonones et flavones sont les trois groupes principaux existants. Ils peuvent être exploités de plusieurs manières dans l'industrie cosmétique et alimentaire, et de l'industrie pharmaceutique, comme certains flavonoïdes qui ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales (**Iserin et al, 2001**).

- **Les alcaloïdes**

Sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issus d'acides aminés. Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, les alcaloïdes ont donné naissance à de nombreux médicaments (**Delille, 2013**).

- **Tanins**

C'est une substance amorphe contenue dans de nombreux végétaux. Elle est employée dans la fabrication des cuirs car elle rend les peaux imputrescibles. Elle possède en outre des propriétés antiseptiques mais également antibiotiques, astringentes, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques, hémostatiques et Vasoconstrictrices (diminution du calibre des vaisseaux sanguins) (**Ali-Delille, 2013**).

- **Glucosides**

Les glucosides sont des composés organiques très répandus, contenus dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques. Outre les sucres (simples et composés) (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

- **Les résines**

Matières nées d'un fluide dont la fonction est de limiter les pertes en eau du végétal dont elles sont issues, la résine la plus connue est l'ambre (**Ali-Delille, 2013**).

- **Les phénols**

Sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique. Les phénols possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques (**Iserin et al, 2001**).

- **Les glucosinolates**

Provoquent un effet irritant sur la peau, causant inflammation et ampoules. Appliqués comme cataplasme sur les articulations douloureuses, ils augmentent le flux sanguin dans la zone irritée, favorisant ainsi l'évacuation des toxines (**Iserin et al, 2001**).

- **L'amidon**

Est l'élément actif le plus courant du règne végétal et couvre une large proportion des besoins du corps en hydrates de carbone. L'industrie pharmaceutique utilise largement l'amidon dans la fabrication

- **Les mucilages**

Forment des solutions à l'aspect visqueux et colloïdal qui calment les irritations de la toux et les bronchites. Ils ont une légère action laxative, atténuent les aigreurs d'estomac et ont un effet lubrifiant. Les végétaux qui en contiennent (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

Chapitre II

Bunium mauritanicum L.

II.1. La famille des Apiaceae

La famille des Apiaceae, est une famille de plantes appartenant à la classe Magnoliopsida (Dicotylédones) (**Stephen et al, 2000**), relativement homogène, caractérisée notamment par son inflorescence typique, l'ombelle (**Djarri, 2011**).

Les Apiacées anciennement appelées Ombellifères, comprennent environ 3.000 espèces regroupées en 300-450 genres se répartissant dans toutes les régions tempérées mais surtout dans l'hémisphère Nord (**Filliat, 2012**).

Elle est occupée une place importante dans la flore Algérienne où elle est représentée par 56 genres, 130 espèces (dont 24 endémiques) et 26 sous espèces (**Noui, 2018**).

Ce sont essentiellement des herbes annuelles, bisannuelles, le plus souvent vivaces. La tige est ordinairement cannelée et creuse, les feuilles sont alternes, souvent très découpées et comportent une gaine très développée comparable à celle que l'on rencontre chez les Monocotylédones (**Dupont et Guignard, 2012**).



Figure 1 : Répartition géographique mondiale des Apiaceae (**Jabrane et al, 2009**).

II.2. Genre *Bunium*

Les espèces de ce genre sont des plantes aromatiques ayant des propriétés médicinales, leurs grains ainsi que leur huile essentielle sont souvent utilisés dans l'alimentation et la médecine (**Jassbi et al, 2005**).

Dans de rares cas on cite le genre *Carum* comme équivalent. Les noms d'espèces font surgir Le genre *Bunium* est représenté en Algérie plusieurs espèces son respectivement au début *B.mauritanicum* L mais ce sont d'autres appellations citées dans (**Quezel et Santa, 1962**).

- On retrouve *B. incrassatum* , commune dans les champs
- *B.fantanesii* ayant comme syn. *B. mauritanicum* L.
- *B.chaberti*, endémique à Lalla Khedidja dans le Djurdjura ;

- *B. elatum* très rare et endémique au Bibans ;
- *B. crassifolium* , très rare elle aussi et endémique à El-Kala ; *B. macua*, très rare à Zaccar et Bou Maâd, et
- *B. alpinum* sous les cèdres de l'Atlas tellien (Algérois, Kabylie et Aurès).

II.3. Définition

Talghouda", ou gland de terre est une plante familière des milieux ruraux dans toutes les régions du tell en Algérie. Elle évoque pour certains une source alimentaire remarquable mais pour d'autres elle est un symbole de misère qui rappelle la famine des années de disette en particulier au cours et durant les années de la deuxième guerre mondiale et aussi durant la période de révolution nationale (1954-1962). De nos jours, elle est évoquée par de rares collecteurs mais elle est souvent présente chez herboristes pour son intérêt et usage thérapeutique. Cette plante cache une qualité nutritive exceptionnelle et peut avoir un double intérêt pour sa valorisation. Elle peut être considérée comme une culture bien adaptée pour les régions de montagnes et constitue un trésor à creuser pour le traitement du goitre et le dysfonctionnement de la thyroïde (**Boumediou et Addoun, 2017**).

II.4. Nomenclature et appellation

Nom français : Noix ou gland de terre,

Nom arabe : Talghouda

Nom scientifique : ***Bunium mauritanicum*** L.

Nom commun : châtaigne de terre Synonyme(s) du nom commun :

1. terre noix,
2. marron de terre,
3. gland de terre,

II.5. Taxonomie

Tableau 1 : Classification botanique de *Bunium mauritanicum* L. (**Lim, 2015**).

Règne	Plantae
Sous règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Famille	Apiales
Ordre	Apiaceae
Genre	<i>Bunium</i>
Espèce	<i>Bunium mauritanicum</i> L.

II.6. Description

Bunium mauritanicum L. (Talghouda) une ancienne source alimentaire et une culture adaptée aux régions montagneuses (**Boumediou et Addoun, 2017**). elle est une plante herbacée annuelles sauvages (**Laouedj, 2019**).

Plante originaire de l'Espagne australe et de l'Afrique boréale, à racine tubéreuse. Tubercule ayant le volume et l'aspect d'une Truffe de moyenne grosseur, rugueux, mamelonné brun noirâtre à l'extérieur, blanc à l'intérieur. Tige dressée, fistuleuse, striée, rameuse, ayant atteint dans nos cultures, environ 60 centimètres de hauteur. Feuilles radicales triternatiséquées, caulinaires, à segments étroits, linéaires, d'un vert foncé. Involucre et involucelle ordinairement quinquéphylls. Calice à lobes triangulaires aigus, stylopodes coniques, surmontés par les styles persistants, vallécules à une seule bandelette (**Battandier et Trabut, 1985**). Ses fleurs sont de couleur blanche, apparaissant au bout des branches comme s'il s'agissait de couronnes, avec des diamètres compris entre 5 et 7 cm (**Halimi , 2017**).



Figure 2 : Représentation de plante *Bunium mauritanicum* L. (**Chentouh et al, 2018**)

II.7. Composition chimique de tubercule du *B. mauritanicum* L.

La composition chimique de tubercule du *B. mauritanicum* L. permis de mettre en évidence la présence de coumarines, de Beta-Sitostérol, de saccharose et d'acide oléique des sucroses (**Bousetla et al, 2011**). Dugast analysa en 1884 un échantillon de *Bunium mauritanicum* L. et présenta la composition chimique suivante Tableau :

Tableau 2 : Composition chimique de tubercule du *Bunium mauritanicum* L. (**Lim, 2015**).

Type de composés	Quantité
Eau	15.66
Cendre	5.50
Matières azotées	7.00
Matières grasses	1.34
Amidon et congeners	63.12
Cellulose	6.40
Matières non doses	0.98

II.8. Utilisations de *Bunium mauritanicum* L.

Bunium mauritanicum L. est une plante médicinale économiquement importante qui pousse dans le nord de l'Algérie. Les racines de cette plante sont assez nutritives et sont généralement consommées comme des pommes de terre. Dans le système de médecine indigène, les tubercules séchés et réduits en poudre sont considérés comme astringents et anti diarrhéiques et s'avèrent utiles contre les hémorroïdes inflammatoires. En outre, cette plante est utilisée pour le traitement des bronchites et de la toux. En a extrait l'huile pilote anti-gaz de l'estomac, et des maux d'estomac. Sur la colline algérienne, traité la hypothyroïdie, l'angine de poitrine en est traitée, et elle serait utilisée pour la fragmentation des calculs et le traitement des tumeurs **(Rajem, 2013)**.

(Khan et al, 2013) ont démontrés dans leurs études les prospérités ; antifongique, activités phytotoxiques, d'héماغglutination et activité antimicrobienne de cette plante **(Halimi ,2017)**.

Chapitre III

Les pesticides

III.1. Définition

Les pesticides sont des molécules dont les propriétés toxiques permettent de lutter contre les organismes nuisibles, ces derniers représentent toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, ou le transport des denrées alimentaires, des produits agricoles...etc. (Foughli, 2017).

III. 2. Classification selon la cible de mode d'action

Il repose sur le type de cible à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles d'activités :

- les herbicides : Ce sont les plus utilisés dans le monde en tonnage et en surface ; ils permettent d'éliminer les mauvaises herbes des cultures.
- les insecticides : Ce sont les premiers pesticides utilisés et la plus utilisés en Algérie. Ils sont destinés à détruire les insectes nuisibles.
- les fongicides : Ils permettent de lutter contre les maladies cryptogamiques qui causent de graves dommages aux végétaux cultivés. Ils combattent la prolifération des champignons pathogènes (Oudejans, 2004).

III.3. Linuron

III.3.1. Définition

Le Linuron [3-(3,4-dichlorophenyl)-1-methoxy-1-methylurea] est un herbicide des phénylurées substituées (Breugelmans et al, 2007a ; Guzzella et al, 2006), son nom commercial est (LOROX, AFOLAN, LINURON) (Giroux, 2014a) et sa formule brute est ^{alors} que sa formule développée est mentionnée ici-bas (fig.3)

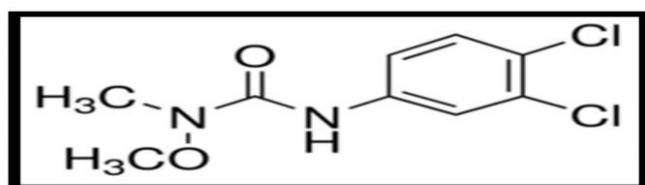


Figure 3 : Formule développée de linuron

Il est modérément persistant et mobile dans les sols (Cycoń et al, 2010) avec une demi-vie de 38-67 jours (Dejonghe et al, 2003 ; Hulsen et al, 2002), et considéré comme modérément à fortement toxique pour les organismes aquatiques. Son principal mode d'action est la rupture de la photosynthèse dans les plantes cibles par l'inhibition des enzymes impliquées

dans les chaînes de transport d'électrons photosynthétiques (Cycoń et al, 2010). Or, cette substance peut aussi toucher l'homme, on agissant comme un antagoniste des récepteurs des androgènes affectant le système reproducteur mâle, et est donc également préoccupant pour la santé humaine (Breugelmans et al, 2007 a).

III.3.2. Propriétés physico-chimiques

Le linuron se présente sous la forme d'un solide cristallin incolore, soluble dans la plus part des solvants organiques. L'ensemble des grandeurs caractérisant les propriétés physico-chimiques et toxicologiques de cet herbicide est regroupé dans le tableau (3)

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques et toxicologiques de linuron (Tomlin, 2000).

Composé	Linuron
Masse moléculaire (g mol ⁻¹)	249,1
Température de fusion (°C)	93-95
Pression de vapeur (mPa, 20°C)	0,051
DL ₅₀ rats ingestion (mg kg ⁻¹)	1500-4000
Log K _{oct} -eau	3,0

III.3.3. Effet de Linuron

Chez le rat, le linuron est complètement transformé après son passage hépatique, ce qui le rend non bioaccumulable chez les mammifères. Il n'y a pas de trace de la substance mère dans les urines. On trouve des traces de linuron dans le sang, la graisse, les reins et la rate.

A forte dose, le linuron est considéré comme légèrement toxique avec des DL₅₀ orales variant de 1000 à 4000 mg/kg/j. on observe en Priorité des effets hématologiques chez le rat et la souris notamment au niveau des globules rouges (pigmentation anormale du sang, anémie hémolytique).in vitro, le linuron a causé des mutations dans une étude sur la bactérie, mais pas dans d'autres études de mutagénicité ou de génotoxicité (test de Ames, test sur *E. Coli*, *Salmonella*, culture de cellules ovariennes de hamster chinois). In vivo, chez l'animal, le linuron n'a pas montré d'activité génotoxique ou mutagène. Plusieurs études chez l'animal ont montré que le linuron provoque des tumeurs bénignes du foie (adénome hepatocellulaire à 180 mg/kg/j chez la souris). (Nedellec Vincent ,2006).

Chapitre IV

La glande thyroïde

IV.1. Rappels anatomie-histologiques de la glande thyroïde

C'est une glande endocrine qui est située dans le cou et est antérolatérale par rapport à la trachée et au larynx. Elle est la plus grande des systèmes endocriniens, elle est constituée par deux lobes latéraux droite et gauche, réunis par un isthme du quel se détache parfois un lobe intermédiaire, vestige d'embryogénèse, ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon. C'est une glande de petite taille de 5 à 6cm de hauteur et d'environ 2cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est 30g. Son parenchyme est brun-rougeâtre (Coralie, 2011).

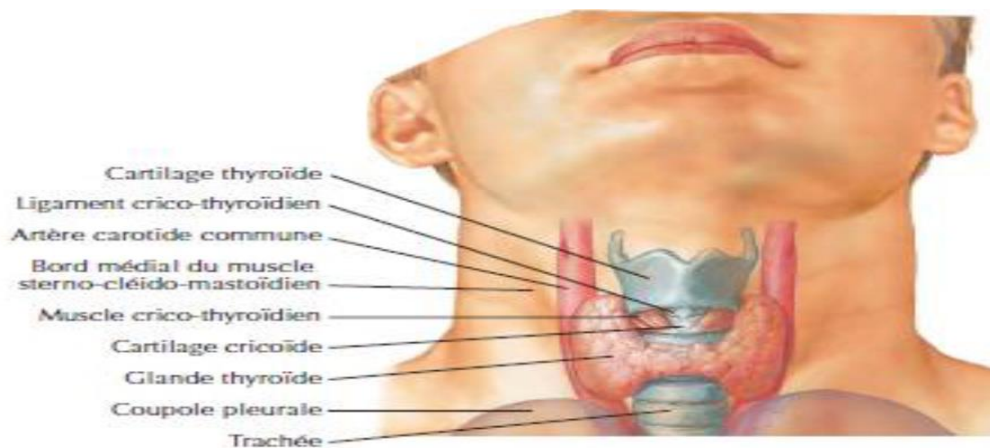


Figure 4 : Situation de la glande thyroïde (Gallois M, 2008).

Histologiquement, la glande thyroïdienne est constituée d'un réseau de follicules entouré par une membrane basale. Chaque follicule composé d'un épithélium uni stratifié des cellules folliculaires ou thyrocytes, formant une cavité contenant une substance appelée colloïde, lieu d'accumulation des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et leur précurseur protéique, la thyroglobuline (Tg) le colloïde est aussi le lieu de concentration de l'iode nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Comprend aussi une minorité des cellules para folliculaires ou cellules C (pour cellules claires). Elles participent au métabolisme du calcium par la sécrétion de calcitonine. (Jérémy, 2014).

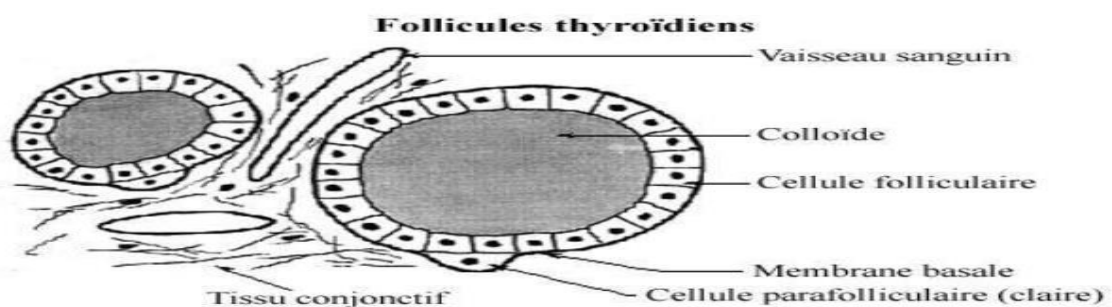


Figure 5 : Histologie de la thyroïde (Khemili et Bachkat, 2016).

La thyroïde est la plus vascularisée, on retrouve deux artères supérieures provenant de la carotide externe, et deux artères inférieures issues du tronc artériel thyro-bicervicascapulaire. Dans 8 à 10% des cas, on retrouve une artère moyenne, issue de la crosse aortique ou du tronc brachio-céphalique. Les veines sont regroupées en 3 groupes :

- Veines thyroïdiennes supérieures
- Veines thyroïdiennes moyennes
- Veines thyroïdiennes inférieures (**Coralie ,2011**).

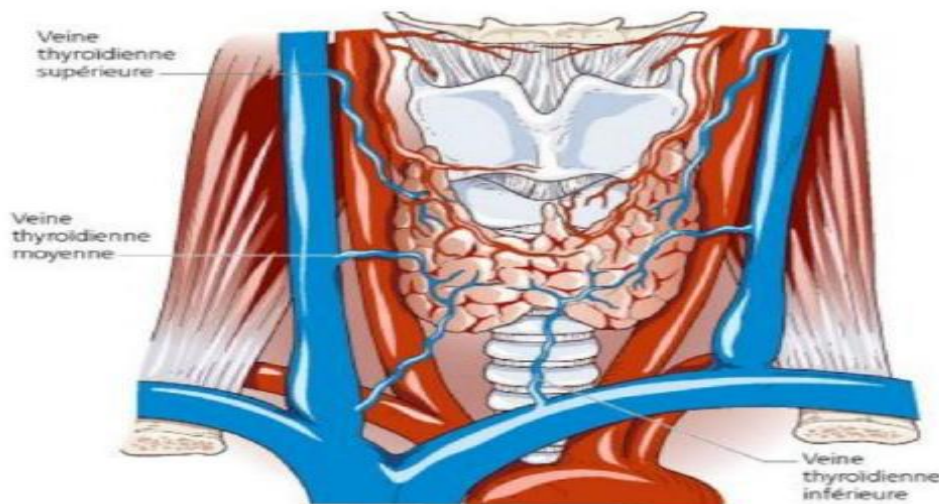


Figure 6 : Schéma montrant la vascularisation veineuse de la glande thyroïde (**Tramalloni et Monpeyssen, 2013**).

IV.2. Hormones thyroïdiennes (HT)

Ce sont des hormones peptidiques. Elles dérivent d'un acide aminé, la tyrosine, et contiennent plusieurs molécules d'iode :

- trois pour la tri-iodothyronine ou T3.
- quatre pour la tétra-iodothyronine ou T4. (**Tramalloni et Monpeyssen ,2013**.)

IV.2.1. La thyroxine

Thyroxine, également appelée 3, 5, 3', 5'-tétraiodothyronine, ou T4, l'une des deux hormones majeures sécrétées par la glande thyroïde. La fonction principale de la thyroxine est de stimuler la consommation d'oxygène et donc le métabolisme de toutes les cellules et de tous les tissus du corps .La thyroxine est formée par l'addition moléculaire d'iode à l'acide aminé tyrosine, cette dernière étant liée à la protéine thyroglobuline. La sécrétion excessive de thyroxine dans le corps est appelée hyperthyroïdie et sa sécrétion déficiente est appelée hypothyroïdie (**Hammou et Bouakel, 2019**).

IV.2.2 La tri-iodothyronine ou T3

Elle est une hormone thyroïdienne issue de la désiodation de la thyroxine. Cette hormone affecte pratiquement tous les processus physiologiques de l'organisme y compris la croissance biologique, le développement du corps, le métabolisme, la température corporelle et le rythme cardiaque (**Hammou et Bouakel, 2019**). Elle est obtenue par dégradation périphérique de la T4 au niveau des tissus cible et va agir sur les récepteurs. (**Tramalloni et Monpeysse, 2013**).

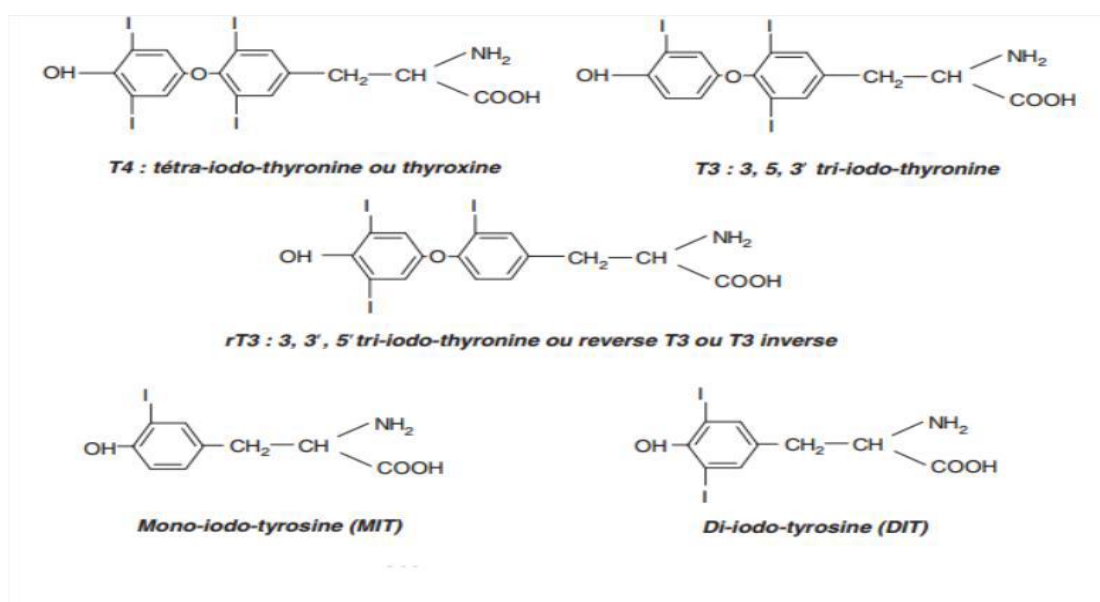


Figure 07 : Structure des hormones thyroïdiennes (**Friesmaec et al, 2008**).

IV.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

La biosynthèse des HT commence par la capture de l'ion iodure (I⁻) à la membrane basolatérale du thyrocyte.

Cette capture est assurée par le symporteur du sodium et de l'iodure (NIS) grâce à un gradient de Na⁺ entretenu par une adénosine tri phosphatase (ATPase) membranaire. Au pôle apical, l'iodure est transporté vers le colloïde grâce à un transporteur spécifique : la pendrine. Sous l'action d'enzymes membranaires, la thyroperoxydase (TPO) et un système générateur de peroxyde d'hydrogène (la thyroïde oxydase ou THOX), l'iodure est incorporé dans la thyroglobuline (TG) qui contient les précurseurs non iodés des HT. La TG est alors internalisée par pinocytose sous forme de vésicules recouvertes de clathrine. Après libération du manteau de clathrine, la gouttelette de colloïde est successivement fusionnée avec des organites intracytoplasmiques, les endosomes précoces puis tardifs puis les lysosomes. Sous l'action des

enzymes des lysosomes, les HT sont libérées et sécrétées tandis que la TG est progressivement dégradée.

Quelques gouttelettes de colloïde échappent à la fusion avec les lysosomes, traversent la cellule et sécrètent la TG, plus ou moins fortement iodée, dans la circulation générale (**Majdoub, 2012**).

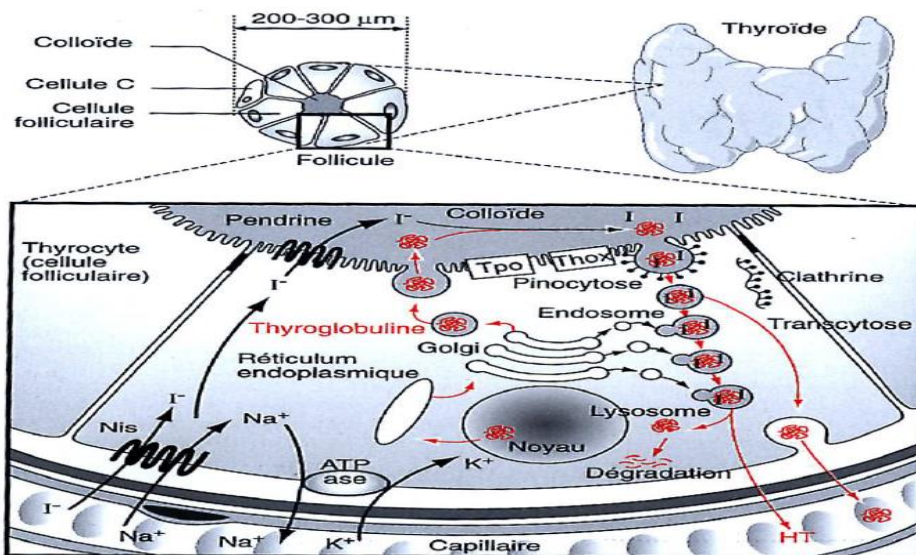


Figure 8 : Synthèse et libération des hormones thyroïdiennes (**Vlaeminck, 2003**) Captage actif d'iode au pôle basolatéral de la cellule folliculaire

- Transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical.
- Entrée de l'iode dans le colloïde.
- Organification de l'iode.
- Liaison avec la tyrosine de la thyroglobuline et formation de DIT et de MIT.
- Union des tyrosines iodées et formation de T3 et de T4.
- Endocytose de la thyroglobuline du colloïde et association de la vésicule avec un lysosome, puis séparation de la T4 et de la T3 de la thyroglobuline par des enzymes lysosomiales et diffusion des hormones dans la circulation sanguine

IV.4. Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et se lient donc à des protéines de transport

- Non spécifiques : -Albumine,
- Spécifiques : - Thyroxine Binding Globulin (TBG) /Thyroxine Binding Pre-Albumin (TBPA).

La fraction libre, minoritaire (0.01 à 0.03% de la T4 et 0.1 à 0.4% de la T3) est active la totalité de la T4 circulant provient de la production thyroïdienne. Tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3. **(Khelifi, 2021).**

IV.5. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Il existe plusieurs mécanismes de contrôle de la synthèse hormonale ; le plus important se situe au niveau central. La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée *Thyroid Stimulating Hormone* ou TSH, sécrétée par l'antéhypophyse. Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et la phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale. La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraîne une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse. **Sanogo ,2020).**

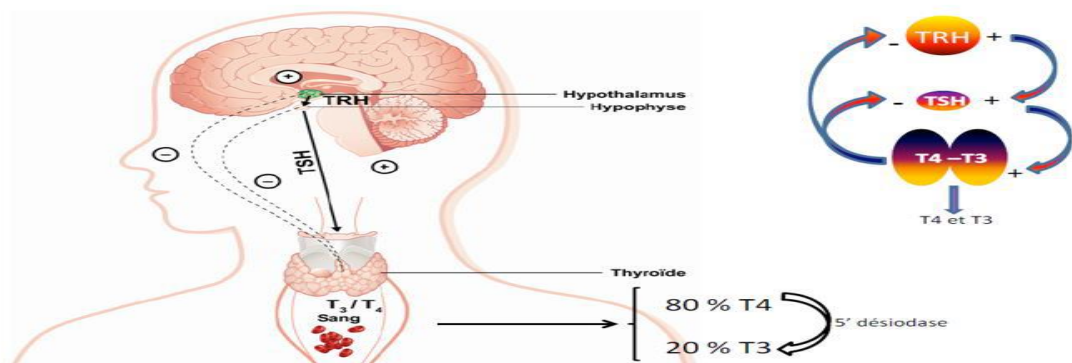


Figure 9 : Mécanisme de la régulation de la thyroïde par la TSH (Brent, 2012)

IV.6. Effets des hormones thyroïdiennes

IV.6.1. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal

La thyroïde de l'embryon devient elle-même fonctionnelle vers la dixième semaine de développement. Chez l'homme, les conséquences d'un déficit embryonnaire ou fœtal en HT sont constatées essentiellement au niveau du squelette et du système nerveux, notamment le tractus digestif. Pour l'os, les HT apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance.

IV.6.1.1. Effets osseux

Les HT stimulent la chondrogenèse, la croissance des cartilages de conjugaison et l'ossification enchondrale (ossification à partir du cartilage). Si le déficit se poursuit en période néonatale, le retard de croissance finit par se déclarer, résultant probablement de l'absence de leur effet stimulant physiologique sur les productions hypophysaires de l'hormone de croissance (*growth hormone* [GH]), (Sanogo, 2020).

IV.6.1.2. Effets nerveux

L'appréciation d'un déficit intra-utérin est difficilement perceptible à la naissance puisque la maturation nerveuse est alors loin d'être achevée (Majdoub, 2012)

IV.6.2. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

IV.6.2.1. Le métabolisme de base

Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse (Elfakir, 2020).

IV.6.2.2. Métabolisme glucidique

Elles sont hyperglycémiantes en accélérant l'absorption intestinale de glucose, en accroissant la glycogénolyse et en réduisant la glycogénèse et la néoglucogénèse d'origine protidique ou lipidique. Elles stimulent également l'utilisation cellulaire de glucose (Sanogo, 2020).

IV.6.2.3. Le métabolisme protidique

Elles augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques. (Khelifi, 2021).

IV.6.2.4. Le métabolisme lipidique

L'action des HT sur le métabolisme lipidique est également complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrices à des concentrations supérieures. (Sanogo, 2020).

IV.6.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus

IV.6.3.1. Effets digestifs

Les HT augmentent la motricité intestinale, le débit sanguin intestinal, la consommation d'oxygène et l'absorption intestinale. (Pérez, 2006.)

IV.6.3.2. Effets cardiovasculaires

Au niveau cardiaque, les HT exercent :

- Une accélération du rythme cardiaque (effet chronotrope).
- Une augmentation de la contractilité (effet inotrope).
- Une amélioration de la conduction (effet dromotrope).
- Une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope) (**Swiercz, 2010**).

IV.6.3.3. Effets au niveau du foie

Les hormones thyroïdiennes libres sont métabolisées au niveau du foie. La T4 est essentiellement glucuronidée par l'UDP-glucuronotransférase (UDP-GT) et la T3 est sulfatée et excrétée dans la bile (Seule la forme T3 est active) (**Hammou et Bouakel, 2019**).

IV.6.3.4. Effet sur les muscles squelettiques

HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques. (**Majdoub, 2012**)

IV.7. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes peuvent se lier à des sites de faible affinité dans le cytoplasme des cellules cibles ; il s'agit de protéines cytosoliques qui permettent le transport de T3 et T4 jusqu'à leur site d'action, le noyau, ou qui permettent de concentrer localement les hormones à proximité de leur site d'action. Une fois parvenues dans le noyau de la cellule cible, les hormones thyroïdiennes se lient à des récepteurs intranucléaires spécifiques (de la superfamille de récepteurs de type hormone stéroïde et/ou thyroïdienne) qui agissent sur les facteurs de transcription géniques. (**Vinzio, Morel, Schlienger et al, 2005**)

Quatre récepteurs ont été décrits : $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$ codés par les gènes TR α et TR β respectivement. Chaque récepteur possède un site de fixation du ligand (hormone thyroïdienne) et un site de liaison avec l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'affinité de ces récepteurs est environ 10 fois plus élevée pour T3 que pour T4, c'est pourquoi T3 a une activité biologique proportionnellement plus grande que la thyroxine.

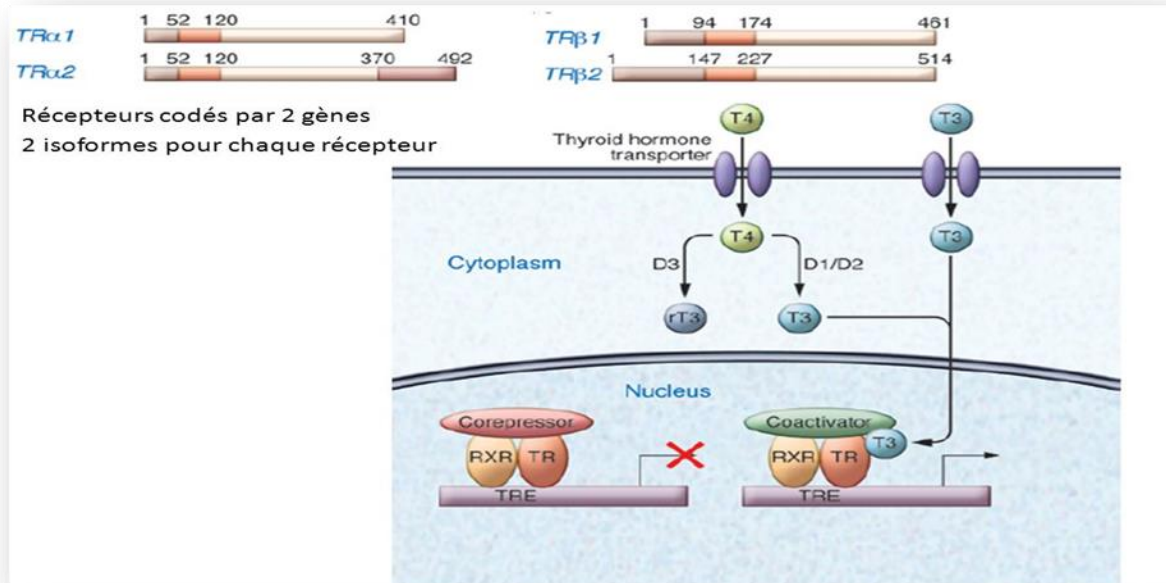


Figure 10 : Récepteurs des hormones thyroïdiennes (**Dominique, 2015**)

L'action principale des T3 et T4 est d'augmenter la synthèse protéique générale et de produire un bilan azoté positif. Les hormones thyroïdiennes induisent ou répriment la synthèse protéique en augmentant ou en diminuant la transcription des gènes. La fixation de la T3 sur son récepteur nucléaire modifie la structure tridimensionnelle de ce dernier qui va se lier à l'ADN à la hauteur des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). Les TRE sont localisés au voisinage du site d'initiation de la transcription du gène cible et l'occupation des récepteurs par la T3 suscite le recrutement de co-activateurs qui se lient, eux-aussi, au récepteur à hauteur d'une séquence spécifique de la région C-terminale. Parallèlement, une acétylation des histones entraîne un relâchement de la structure de la chromatine optimisant la transcription. Les gènes cibles sont ainsi dans un état réprimé en l'absence d'hormone thyroïdienne et s'expriment après fixation de l'hormone sur ses récepteurs nucléaires (**Berent, 1994 ; Lazar, 1993**) L'activation des gènes cibles par la T3 (et la T4) est à l'origine d'une production majorée d'acide ribonucléique messager (ARNm) transcrits qui, eux-mêmes, vont être traduits en protéines.

Des hormones thyroïdiennes est observé après un délai nécessaire à la fixation de T3 (ou T4) sur son récepteur nucléaire et à l'initiation de la synthèse protéique : ce délai peut varier de 30 minutes à quelques jours chez l'homme comme chez le carnivore domestique.

En plus des effets sur la synthèse protéique, les hormones thyroïdiennes possèdent une action extracellulaire en majorant la capture cellulaire de glucose et d'acide α -aminés et en influençant l'action de nombreux transporteurs ioniques (Na⁺/K⁺ATPase, échangeur Na⁺/Ca²⁺, canaux potassiques). Il existe aussi des récepteurs spécifiques des hormones thyroïdiennes au niveau de la membrane interne des mitochondries qui agissent sur le métabolisme oxydatif en stimulant diverses enzymes mitochondriales telles que la carnitine acylcarnitine translocase et la cytochrome C oxydase (Lorcy et Klein, 2005)

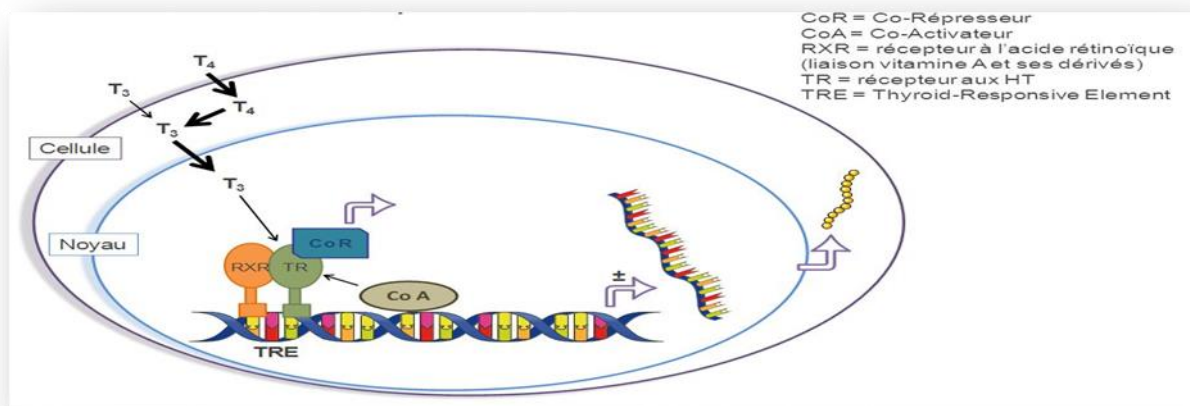


Figure 11 : Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes (Roque ,2011)

IV.8. Maladies de la thyroïde

Les dysendocrinies thyroïdiennes, qu'elles soient ou non auto-immunes, se traduisent par un état d'hypo- ou d'hyperthyroïdie associé ou non à un goitre ont des répercussions multiples sur la santé, principalement au niveau du cœur, du poids, du système digestif, de la température corporelle, de la peau et sur le caractère. Les maladies de la thyroïde sont nombreuses et peuvent conduire à un manque (hypothyroïdie) ou au contraire à un excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie). Dans certains cas, la thyroïde peut augmenter de volume et former un goitre. Elle peut également être le siège du développement de nodules qui correspondent le plus souvent à un kyste ou adénome bénin et plus rarement à un cancer de la thyroïde (Mahmoud, 2016)

IV.8.1. Hyperthyroïdie

La présence excessive d'Hyperthyroïdie (HT) dans le sang peut avoir un effet dévastateur en effet, l'hyperthyroïdie est une condition résultant de l'hyperactivité sur le corps Dans la glande thyroïde. Cette condition cause une augmentation de l'activité métabolique du corps et

de la production de chaleur. Il existe plusieurs causes à cette hyperactivité (**Jacynthe, 2015**) Il provoque de nombreuses maladies, dont :

IV.8.1.1.de Basedow (Grave disease)

L'hyperthyroïdie touche environ 1 % de la population La forme la plus sévère et fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de graves-basedow. Découverte au XIXe siècle, le nom de la maladie provient de deux grands chercheurs Robert Graves et Karlvon Basedow Cette dernière Représente environ 65 % des cas d'hyperthyroïdie. La MG se caractérise par trois Principaux signes : une hypersécrétion persistante et inappropriée d'HT par la glande Thyroïde, un goitre diffus et une ophtalmopathie (**Jacynthe, 2015**)

IV.8.1.1.1.Pathogénèse

C'est une maladie auto-immune, caractérisée par des immunoglobulines thyroïdostimulines produites par des lymphocytes B à l'intérieur même de la thyroïde. Les plus courantes sont les anticorps anti-récepteurs de la TSH car elles entrent en compétition avec la TSH au niveau de ses récepteurs membranaires. Ces immunoglobulines de type G sont responsables de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des thyrocytes. Leur dosage permet d'établir le diagnostic, mais leur taux n'est pas corrélé à l'intensité des signes cliniques. Ces anticorps anti-récepteurs de la TSH ne sont pas les seules immunoglobulines responsables de cette pathologie, il existe par exemple également des anticorps anti-thyroglobuline (**EL fakir, 2020**) Cette maladie peut être déclenchée par un stress ou un traumatisme psychologique, un coup surtout sur la loge thyroïdienne, une surcharge en iode, une infection virale, bactérienne ou fongique, une modification hormonale telle que la grossesse, la puberté ou la ménopause

Elle évolue habituellement par poussées, même si les formes frustres peuvent parfois se résoudre spontanément (**Coralie, 2011**)

IV.8.1.2. Les goitres simples et nodulaires

IV.8.1.2.1. Un goitre simple ou diffus

Se définit comme une hypertrophie thyroïdienne diffuse normo fonctionnelle (C'est-à-dire ne provoquant ni hypothyroïdie, ni hyperthyroïdie), non inflammatoire, et non cancéreuse. La thyroïde prend du volume, et un goitre qui a initialement un aspect homogène, évolue en formations nodulaires, sans signe clinique au début. Ces nodules sont majoritairement bénins, mais certains peuvent être cancéreux ou 18hyperfonctionnels avec une symptomatologie et des risques de complications lorsque le goitre est au stade multi nodulaire

IV.8.1.2.2. Nodule thyroïdien

Les nodules thyroïdiens sont définis comme des hypertrophies localisées, généralement bénignes (95% des cas). Ils sont rarement isolés et constituent dans la plupart des cas des dystrophies thyroïdiennes diffuses. La majorité des nodules sont découverts fortuitement. On différencie les nodules chauds, des nodules froids. Les premiers ne sont quasiment jamais malins, mais peuvent induire une surproduction d'hormones thyroïdiennes, alors que les nodules froids risquent d'être malins **(Coralie, 2011)**

IV.8.1.2.2.3.Types de nodules

- Nodule solide
- Nodule en verre dépoli pur
- Nodule mixte **(bennani, 2018)**

IV.8.1.2.2.4.Pathogénèse

Des facteurs de croissance tissulaire comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le VEGF (Vasculaire Endothélial Growth Factor) sont impliqués dans la constitution des nodules. On évoque également le rôle de l'insuline, des œstrogènes, de la β -HCG et de la TSH. Ce phénomène n'est pas encore complètement compris **(Coralie, 2011)**

IV.8.1.2.2.5.Traitement

Les prises en charge des nodules ne sont pas standardisées, celle qui sera appliquée va dépendre évidemment de la clinique et des évaluations, mais également des habitudes thérapeutiques, de la psychologie du patient et du médecin **(Coralie, 2011)**

IV.8.1.3.Cancers de la thyroïde

La plupart des cancers de la thyroïde se manifestent sous forme de nodules, mais plus de 95 % des nodules thyroïdiens sont bénins. Il faut donc bien distinguer les nodules, qui sont fréquents, et les cancers, beaucoup plus rares. Parmi les cancers, plus de 90 % sont des cancers différenciés parmi lesquels on distingue deux formes, le cancer papillaire et le cancer folliculaire, qui peuvent être traités de façon très efficace. C'est le diagnostic et le traitement de ces cancers différenciés qui seront d'abord évoqués. On reviendra plus loin sur le traitement des autres formes de cancers thyroïdiens, plus rares encore **(Marie, 2010)**

Il existe quatre sous-types de cancer de la thyroïde établis selon des caractéristiques histologiques

-Les cancers papillaires (PTC: PapillaryThyroïdeCarcinoma)

- Les cancers folliculaires (FTC: FollicularThyroïdeCarcinoma)
- Les cancers anaplasiques (ATC: AnaplasticThyroïdeCarcinoma)
- Les cancers médullaires (MTC: MedullaryThyroïdeCarcinoma)

Les PTC, FTC et ATC dérivent des thyrocytes alors que les MTC dérivent des cellules (Mejlachowicz, 2020)

IV.8.1.3.1. Carcinomes papillaires

C'est la plus fréquente des tumeurs thyroïdiennes représentant près de 80%de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens.

Macroscopiquement : son aspect est variable, classiquement il s'agit d'une tumeur ferme, étoilée et infiltrant non encapsulée, mais dans d'autres cas ,l'aspect est plus trompeur sous forme d'une lésion encapsulée, plus rarement kystique. La tumeur est le plus souvent multifocale, bilatérale dans 20%à80%des cas. Son mode de dissémination préférentielle se fait par voie lymphatique avec agressivité locorégionale. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50% des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur. Les métastases à distances sont peu fréquentes et siègent essentiellement au niveau du poumon

Microscopiquement : la forme classique associe en proportion variable, un mélange papilles et de vésicules qui sont revêtus de cellules dont les noyaux très augmentes de taille, montrent les caractéristiques suivants : aspect en «verre dépoli »avec chevauchement, incisures, pseudo inclusions. Le stroma est souvent très abondant avec présence inconstante de calcosphérites

Deux formes anatomiques sont à distinguer

- Le carcinome papillaire à développement intra thyroïdien
- Le carcinome papillaire extra thyroïdien avec extension macroscopique au-delà de la capsule thyroïdienne.

III.8.1.3.2.Cancers vésiculaires

Les cancers vésiculaires sont des cancers de souche folliculaire ne possédant pas les caractéristiques du cancer papillaire et pouvant ressembler à la thyroïde normale.

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur solitaire charnue, à capsule épaisse, simulant un adénome au début puis progressivement il y a rupture de cette capsule. Son mode de dissémination se fait par voie hématogène. En revanche l'agressivité locale et les envahissements ganglionnaires sont rares ,voire absents, mais ont une diffusion sanguine entraînant des localisations pulmonaires et osseuses.

Le diagnostic de malignité s'établit exclusivement sur la mise en évidence de signes capsulaires et/ou vasculaires. Deux formes anatomiques sont fondamentales à distinguer :

- Le carcinome vésiculaire encapsulé à invasion minime et infiltration capsulaire seule
- Le carcinome vésiculaire franchement invasif.

IV.8.1.3.3. Les autres types anatomopathologiques

Les cancers médullaires, les cancers anaplasiques, les lymphomes malins et les métastases d'un cancer d'autres origines (**karouti ,2011**)

IV.8.2. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes. C'est le dysfonctionnement le plus fréquent de cette glande. Son diagnostic se fait par le dosage de la TSH, lors d'un examen de routine ou suite à des signes cliniques (**EL fakir , 2020**)

Qui est liée aux maladies affectant la glande et le corps :

IV.8.2.1. Maladie Thyroïdite de Hashimoto

IV.8.2.1.1. Définition

La thyroïdite de Hashimoto, également connue sous le nom de thyroïdite lymphocytaire chronique, est une thyroïdite auto-immune courante, qui survient principalement chez les femmes jeunes et d'âge moyen. Elle peut se manifester par une hyperthyroïdie à un stade précoce ; L'hypothyroïdie peut apparaître avec la progression de la maladie. Des études ont montré que de multiples facteurs tels que l'hérédité, l'environnement et l'auto-immunité sont impliqués dans la pathogenèse (**Kai et al, 2020**)

IV.8.2.1.2. Diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto

- Thyroxin (T4)
- TSH (Thyroid-Stimulating Hormone)
- Auto-anticorps antithyroïdiens
- Échographie thyroïdienne

Les examens complémentaires comprennent le dosage de T4, de la TSH, et des auto-anticorps antithyroïdiens. Au début de la maladie, les concentrations de T4 et de TSH sont normales et il y a des titres élevés d'anticorps antithyroperoxydase et moins fréquemment des anticorps anti thyroglobuline.

Une échographie thyroïdienne doit être réalisée s'il existe des nodules palpables. L'échographie révèle souvent que le tissu thyroïdien a un écho texture hypoéchogène hétérogène avec des cloisons qui forment des micronodules hypoéchogènes.

L'exploration d'autres pathologies auto-immunes n'est justifiée que lorsque des manifestations cliniques sont présentes (**Hershman, 2020**)

IV.8.2.1.3. Les symptômes de la maladie de Hashimoto

De nombreuses personnes atteintes de la maladie de Hashimoto n'ont aucun symptôme au début. Comme la maladie lentement progresse, la thyroïde grossit généralement et peut donner l'impression que le devant du cou gonflé. La thyroïde hypertrophiée, appelée goitre, peut créer une sensation de plénitude gorge, même si ce n'est généralement pas douloureux. Après plusieurs années, voire des décennies, des dommages à la thyroïde la fait rétrécir et le goitre disparaître. Tout le monde n'est pas atteint de la maladie de Hashimoto.

Développer une hypothyroïdie, pour ceux qui le font l'hypothyroïdie peut être subclinique légère et sans symptômes, sur tout au début de sa cours. Avec progression vers l'hypothyroïdie les gens peuvent avoir un ou plusieurs des Symptômes suivants :

Fatigue /Gain de poids /Intolérance au froid/Douleurs articulaires et musculaires/Constipation ou moins de trois selles/Mouvements par semaine/Cheveux secs et clairsemés /Menstruations abondantes ou irrégulières/Et des problèmes pour tomber enceinte /Une dépression /Problèmes de mémoire /Un rythme cardiaque ralenti (**Lee, 2013**)

IV.8.2.1.4.Traitements

Le traitement consiste à corriger l'hypothyroïdie en administrant pendant de nombreuses années, le plus souvent à vie, des hormones thyroïdiennes, comme la lévothyroxine, identique à celle produite par la glande thyroïde, afin de compenser l'insuffisance de production de la glande. Ce traitement n'agit pas sur l'origine de la maladie, la cause étant immunitaire, mais permet de retrouver un taux normal d'hormones thyroïdiennes dans le sang et permet de mener une vie normale

Le traitement dépend également du volume du goitre : seuls les rares goitres volumineux et compressifs peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale sous la forme d'une thyroïdectomie. Dans l'immense majorité des cas, le traitement de la thyroïdite de Hashimoto est médical et fait simplement appel aux hormones thyroïdiennes

La dose thérapeutique des médicaments prescrits doit être respectée à la lettre. Le traitement s'adapte à chaque patient en fonction des dosages sanguins de la TSH, T4 et T3. Le médecin adaptera ainsi la posologie en fonction de l'évolution des manifestations et des résultats des dosages sanguins (**Charles, 2019**)

IV.8.2.2. La thyroïdite du post-partum

La thyroïdite du post-partum (TPP) correspond au développement d'un processus auto-immun avec infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien et production d'anticorps antithyroïdiens essentiellement dirigés contre la thyroperoxydase, enzyme -clé de l'hormonogénèse. L'auto-immunité peut être déjà présente avant la grossesse ou bien apparaît de novo à l'occasion de celle-ci.

Les manifestations cliniques sont parfois très discrètes au point de passer inaperçues, ou d'extrêmes sur le compte de troubles banals après un accouchement. Ceci explique la longue méconnaissance de cette pathologie, et les variations des chiffres concernant sa prévalence.

D'après les diverses études publiées, la prévalence varie selon les pays de 1 à 16,7 %. Peu d'études ont été effectuées en France, elles permettent de situer la prévalence de la TPP autour de 5 %. Ces importantes variations selon les pays n'ont pas reçu d'explication précise : terrain génétique différent, facteurs d'environnement tels l'apport iodé ou le tabagisme ? L'influence de l'apport iodé n'est pas évidente. La prévalence est pratiquement identique en France, zone de carence légère, à celle de 5,5% trouvée au Japon, zone de fort apport iodé. La supplémentation iodée dans les zones déficientes ne prévient pas l'apparition de TPP. Le rôle favorisant du tabac a été récemment remis en cause, mais reste communément admis compte tenu des altérations de la régulation immunitaire dues au tabac (**Nancy Jacques leclerc, 2008**).

IV.8.2.3. Thyroïdite aiguë

À pyogènes. Très rare, elle survient surtout chez un jeune dans un contexte septicémique ou porteur d'une fistule du sinus piriforme. Cliniquement, elle réalise une masse dans la région thyroïdienne, le plus souvent unilatérale, douloureuse et fébrile. Lorsque le contexte n'est pas évocateur, le risque est de la confondre avec une thyroïdite subaiguë, plus fréquente, et de prescrire une corticothérapie malencontreuse qui accélère l'évolution vers l'abcédation. L'échographie montre une vaste zone hypoéchogène, hétérogène et mal limitée, dont la ponction recueille le germe et permet parfois d'évacuer du pus. Les antibiotiques sont nécessaires et parfois le drainage chirurgical. La tuberculose est rarement en cause mais possible (**Mahoudeau, 2005**).

IV.8.2.4. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Moins rare, elle est souvent stéréotypée, de diagnostic facile et d'évolution cyclique vers la guérison.

- **Physiopathologie**

Il s'agit d'une maladie virale (oreillonscoxsackie, influenza, etc., le virus n'étant pas toujours identifié) au cours de laquelle les follicules thyroïdiens sont lésés, et libèrent dans la circulation de la thyroglobuline (Tg), de la T4 et de la T3. Histologiquement, on note une infiltration par des mono- et polynucléaires, des effractions de colloïdes dehors des follicules plus ou moins désorganisés, entourées de cellules géantes multi nucléées (**Mahoudeau, 2005**)

Chapitre V

Stress oxydatif et activité antioxydants

V.1. Stress oxydatif

Stress oxydant se définit comme l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces derniers et les agents oxydants (AO). Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels. Les ERO sont des espèces chimiques oxygénées telles que les radicaux libres, ions oxygénés peroxydes, rendues chimiquement très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés dans l'orbitale la plus externe. L'équilibre est rétabli soit par oxydation (perte de cet électron libre) ou par réduction (gain d'un autre électron) **(Bensakhria, 2008)**

Elle est associée à l'hypothyroïdie sont la conséquence à la fois d'une production accrue de radicaux libres et d'une capacité réduite de la défense antioxydante. Un excès de thyroïdostimuline (TSH) en soi pourrait altérer les processus de stress oxydatif. Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale induit par l'hypothyroïdie peut entraîner une accélération de la production de radicaux libres **(Resch et al, 2002)**

V.2. Activité antioxydant

V.2 .1. L'oxydation

L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydo-réduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction peut produire des radicaux libres qui entraînent des réactions en chaîne destructrices **(Berra, 2015)**.

La production de ces radicaux au niveau cellulaire est étroitement contrôlée par un énorme système de défense dit système. Cependant, une surproduction de radicaux libres d'un côté et (ou) une déficience du système antioxydant de l'autre côté, conduira à une augmentation significative de la production de ces radicaux, qui submergent la défense antioxydant et imposent un stress oxydatif pour le système physiologique **(Kebili, 2016)**

V.2 .2. Un antioxydant

Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable, a concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats **(Ardestani et Yazdanparast, 2007)**. L'organisme Possède un ensemble de systèmes de défenses antioxydants très efficaces afin de diminuer la Concentration de l'espèce oxydante dans l'organisme. Les antioxydants sont des systèmes Enzymatiques ou non-enzymatiques **(Mohammedi, 2006)**.

V.2 .3. Classification des antioxydants

V.2 .3.1.Les antioxydants endogènes

Les antioxydants endogènes se retrouvent sous forme d'enzymes produites par l'organisme. L'organisme a également la capacité de synthétiser quelques antioxydants aussi retrouvés dans l'alimentation (**Marfak, 2003**). La production physiologique d'ERO, est régulée par des systèmes de défense composés d'enzymes (la superoxyde dismutase, la catalase, hème oxygénase, peroxydase....), de molécules antioxydants de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, ubiquinone,...) et de protéines (transferrine, ferritine,...) (**Pincemail et al, 2002**).

V.2 .3.2. Les antioxydants exogènes

- Médicaments : ils constituent une source importante d'antioxydants. Actuellement, les classes thérapeutiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antihyperlipoprotéïnémiques, les bêta-bloquants et autres antihypertenseurs ont été évalués pour leurs propriétés antioxydants.
- Antioxydants naturels
 - La vitamine C ou acide ascorbique : c'est un puissant réducteur. Il joue un rôle important dans la régénération de la vitamine E.
 - La vitamine E ou tocophérol : prévient la peroxydation des lipides membranaires in vivo en capturant les radicaux peroxyde.
 - Les flavonoïdes : Les relations entre les structures et les activités anti-oxydantes des flavonoïdes et des composés phénoliques ont montré que l'activité anti-oxydante était déterminées par la position en et le degré d'hydroxylation.
 - Les tanins : ces tanins sont des donneurs de protons aux radicaux libres lipidiques produits au cours de la peroxydation.
 - Les phénols : les acides phénoliques, comme l'acide rosmarinique, sont fortement antioxydants et anti-inflammatoires et peuvent avoir des propriétés antivirales (**Diallo, 2005**).

V.2 .4. Méthode d'évaluation et de détermination de l'activité antioxydant

A. Test FRAP (Ferric Reducing Antioxidant power)

La méthode FRAP consiste à mesurer la capacité d'un échantillon à réduire le complexe ferrique tripyridyltriazine au tripyridyltriazine à un faible pH. Ce complexe de tripyridyltriazine

ferreux à une couleur bleu intense mesuré par un spectrophotomètre à 593 nm (**Cheurfa et Allem, 2016**).

B. Test DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyle)

Le DPPH est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydant en raison de sa stabilité en forme radical libre et la simplicité de l'analyse (**Kholkhal et al, 2013**), et est un radical libre très stable à l'état cristallin et en solution, de coloration violette (**Hellal, 2011**). Réduction du radical libre stable de 2,2-diphényl picrylhydrazyl (DPPH). La lecture se fait à 517 nm (**Kebbab, 2014**).

C. Test ORAC (oxygen radical absorption capacity)

Test ORAC a été adapté à mesurer lipophile ainsi que des antioxydants hydrophiles des suspensions aqueuses telles que des micelles, des membranes liposomiques, de faibles lipoprotéines de basse densité (LDL) ou de plasma. IL est essentiel pour cinétique (**Niki, 2010**).

Deuxième partie

Partie Pratique

Chapitre I

Matériel et Méthodes

I.1. Matériels

I.1.1. Matériel Végétal

Le matériel végétal utilisé dans cette étude était le *Bunium mauritanicum* L. Les échantillons utilisés étaient d'origine commerciale, obtenus auprès de l'herboriste ZERIG Abdul Kader, février 2022 El-Oeud. La partie utilisée dans cette étude est la racine de la plante. Elles sont, ensuite, broyées et conservées pour une extraction ultérieure.



Figure 12 : Bulbe et poudre de *Bunium mauritanicum* L. (photo originale)

I.1.2. Matériel animal

Afin d'éviter la variabilité intersexuée, nous n'avons utilisées que des rats males de souche *Wistar Albinos* d'un poids 200 ± 300 g au début d'expérience, fournies par l'institut de pasteur d'Alger (février 2021). Les rats sont divisées en trois lots (cinq rats pour chaque lot: $n= 5$) pour l'étude de l'effet de l'extrait aqueux d'une plante médicinale sur les fonctions de la glande thyroïde et certaines des paramètres physiologique chez les rats traités par un pesticide.

Les rats ont été séparées dans des au niveau de l'animalerie de la faculté de sciences de la nature et de la vie à l'université Echahid Hamma Lakhdar El Oued dans des cages en plastique d'un porte étiquette ou sont mentionnés le nom du lot, le traitement subi. Les rats sont soumis pendant 30 jours à une période d'adaptation ou elles sont accès libre à l'eau et l'aliment sous les conditions de l'animalerie (température 22° , 12 heures d'éclairage et l'humidité 45°).

I.1.3. Les microorganismes utilisés (Souches microbiennes)

L'activité antimicrobienne des extraits a été évaluée en utilisant des souches référenciées :

- ***Escherichia coli* (ATCC 25922):** Bacille, appartient à la famille des Enterobacteriaceae (Paterson, 2006). De forme non sporulée, de type anaérobie facultative, généralement mobile grâce aux flagelles, sa longueur varie de 2 à 6 μ m, alors que sa largeur est de 1,1

à 1,5 μm (Steven et al , 2004). *Escherichia coli* est habituellement une bactérie commensale. Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers (Nauciel et al ,2005).

- ***Klebsilla pneumonie* (ATCC700603)** : Genre de bactérie, non mobiles de famille Enterobacteriaceae, capsulés avec des colonies à aspect de muqueuses. (Garbannelle et al, 1987). Il est un type de bactérie qui est souvent répandu dans les unités de soins intensifs ou les maisons de soins infirmiers. Il se trouve généralement dans le tractus intestinal, où il fait partie de l'écosystème d'un côlon sain. Ce bactérie peuve se propager à d'autres parties du corps, cependant provoquer des maladies mortelles (Anadriamololona, 2010).

I.2. Méthodes

I.2.1. Préparation des extraits

I.2.1.1. Préparation de l'extrais aqueux

Une prise d'essai de 20 g de poudre de plante (*Bunium mauritanicum L.*) a été introduite dans un ballon contenant 100 mL d'eau distillée. Il a été maintenus couvre des papiers d'aluminium pendant 48 heures à la température ambiante. Le macérât aqueux obtenu est soumis à la double filtration sur coton hydrophile et sur papier filtre Whatman N°1. Après filtration, le filtrat a été concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 56°C. L'extrait a été ensuite mis à l'étuve à 50°C pendant 24 heures. Les poudres obtenues ont été pesées puis conservées dans un flacon stérile hermétiquement fermé.



Figure 13 : L'extraction des *Bunium mauritanicum L.* par l'eau distillée

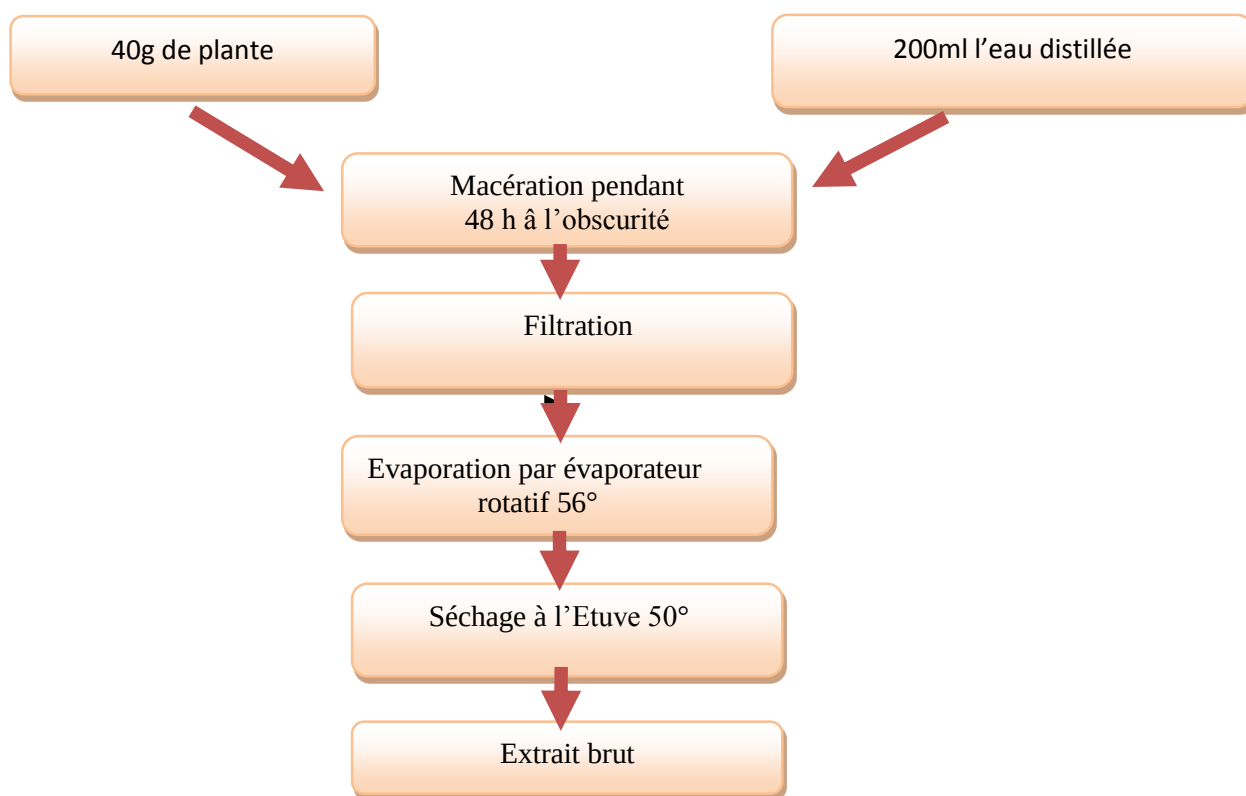


Figure 14 : Protocole de préparation de l'extrait

I.2.1.2. Détermination du rendement

Le rendement de la plante en extrait sec a été quantifié selon la formule :

$$R(\%) = (M_e / M_{ech}) \times 100$$

R% : Rendement en pourcentage.

M_e : est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en g

M_{ech} : la masse sèche de l'échantillon végétal en g

I.2.2. Etude *in vitro*

I.2.2.1. Screening phytochimiques

L'étude phytochimique est réalisée essentiellement avec des réactifs spécifiques afin de déterminer les différentes classes de composés chimiques existants dans la plante par des réactions physicochimiques qui permettent d'identifier la présence des substances chimiques (Harbone, 1998)

I.2.2.1.1. Caractérisation des alcaloïdes

Dans un tube à essai, 3 ml d'extrait, auquel a été ajouté 1 goutte d'HCl concentré puis 2 gouttes de réactif de Dragendorff. La présence des alcaloïdes est révélée par l'apparition de précipité orangé avec le réactif de Dragendorff (Koffi et al, 2009).

I.2.2.1.2. Caractérisation des polyphénols

La réaction au chlorure ferrique (FeCl_3) permet de caractériser les polyphénols. A 2 ml de l'extrait, une goutte de solution aqueuse de chlorure ferrique à 5% est ajoutée. L'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée, indique la présence de polyphénols (Koffi et al, 2009).

I.2.2.1.3. Caractérisation des flavonoïdes

Test de réactif alcalin : 1ml de l'extrait a été traité avec une solution de NaOH à 10%. Formation de la couleur jaune intense indique la présence de flavonoïdes (Sawant et Godghate, 2013).

I.2.2.1.4. Caractérisation des stéroïdes

A 2 ml des différents extraits, 2ml d'anhydride acétique et 0,5ml d'acide sulfurique sont ajoutées. L'apparition d'une couleur violette, bleu puis verte indique leurs présences (Bruneton, 1999).

I.2.2.1.5. Caractérisation des composés réducteurs

Introduire 2 ml d'extrait dans un tube, ajouter 2 ml de liqueur de Fehling (1ml réactif A et 1ml réactif B) et incuber l'ensemble 8 min. dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs.

I.2.2.1.6. Caractérisation des tanins

La présence de tanins est démontrée en ajoutant à 1 ml de chaque extrait 1 ml d'eau et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl_3 diluée à 1%. L'apparition d'une couleur vert foncé ou bleu-vert indique la présence de tanins. L'apparition d'une couleur vert foncé indique la présence de tanins catéchiques. L'apparition d'une couleur bleu-vert indique la présence de tanins galliques.

I.2.2.1.7. Caractérisation des saponines

Les saponines sont caractérisées par l'apparition d'une mousse (Bruneton, 1999) Leur détection est réalisée en ajoutant 2,5ml d'eau distillé à 2,5 ml de l'extrait aqueux dans des tubes, après l'agitation, la teneur en saponines est évaluée par la mesure de la hauteur de mousse :

- Pas de mousse = test négatif,
- Mousse moins de 1cm = test faiblement positif
- Mousse de 1-2cm = test positif,

- Mousse plus de 2cm = test très positif

I.2.2.1.8. Caractérisation des Terpénoïdes

5 ml d'extrait est ajouté à 2 ml de Chloroforme et 3ml d'acide sulfurique concentré, La formation de deux phases et une couleur marron à l'interphase indique la présence de terpénoïdes.

I.2.2.2. Dosage des métabolites secondaires.

I.2.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux

- **Principe**

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué avec le réactif colorimétrique Folin-Ciocalteu selon la méthode décrite par **(Singleton et Rossi, (1965))**. Cette méthode est basée sur l'interaction des composées phénoliques avec le réactif de Folin-Ciocalteu qui est un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$), en oxydant les composés phénoliques, ce réactif est réduit en un mélange d'oxyde de tungstène (W_2PW_{23}) et d'oxyde de molybdène (MO_8O_{23}). Ces produits ont une couleur bleue, dont l'absorbance est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans l'échantillon **(Ribéreau-Gayon et al,1982)**.

- **Mode opératoire**

Dans des tubes à essais 200 µl d'extrait et 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu à 10 % sont mélangés, quatre minutes après, 800 µl de solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3 : 7,5%) est ajoutée et incubé 2 heures à l'obscurité. L'absorbance est mesurée à 765 nm contre un blanc qui contient 200 µl de l'eau distillé et 1ml de Folin Ciocalteu et 800 µl de Na_2CO_3 . Les concentrations en composés phénoliques totaux des extraits sont déterminées en se référant à la courbe d'étalonnage obtenue à différentes concentrations d'acide gallique dans l'eau distillé.

- **Courbe d'étalonnage**

Dans des tubes à essais prendre 1ml de chaque concentration et ajouté 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu à 10 % après, 4 minutes ajouté 800 µl de solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3 : 7,5%) et vortex le mélange et laisser incubé à l'obscurité 2heure à température ambiante. L'absorbance de chaque solution a été déterminée à 765 nm.

Les résultats sont exprimés en microgrammes d'équivalent en acide gallique par 1 milligramme d'extrait (µg EAG/mg d'extrait).

I.2.2.2.2. Dosage des Flavonoïdes totaux

La détermination de la teneur des flavonoïdes totaux a été effectuée par une méthode adaptée par (Djeridane et al, 2005) avec le trichlorure d'aluminium. Le trichlorure d'aluminium forme un complexe jaune avec les flavonoïdes qui absorbe dans le visible à 430nm.

- **Mode opératoire**

Dans des tubes à essais 1 ml d' AlCl_3 à 2% est ajouté à 1 ml d'extrait, puis le mélange est agité. L'absorbance est lue à 430 nm après incubation de 15 minutes à l'obscurité, contre un blanc. La quantification des flavonoïdes se fait en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée par un flavonoïde standard : Quercétine.

La teneur en flavonoïdes est exprimée en microgramme équivalent de Quercétine par microgramme de matière sèche ($\mu\text{g EQ} / \text{mg MS}$).

I.2.2.3. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

- **Principe**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution d'abord, puis elle sera introduite dans la phase mobile liquide (éluant). Grâce à la répartition sélective des solutés entre la phase mobile et la phase stationnaire, chaque soluté est donc soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et une force de mobilité due à la phase mobile. Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile, poussée par une pompe sous forte pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

Le mécanisme de la séparation chromatographique s'explique par les différences de répartition des molécules des composés d'un mélange entre deux phases non-miscibles: l'une mobile et l'autre stationnaire.

- **Instruments et conditions chromatographique**

L'analyse a été réalisée par un HPLC (Shimadzu LC 20 AL), équipé avec un injecteur (Hamilton 25 μl) et un détecteur (Shimadzu SPD 20 A), le mode de la phase mobile (Acetonitrile grade hplc +eau ultra pure). Les conditions expérimentales appliquées dans cette étude sont présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Conditions expérimentales d'un dispositif de séparation des composés phénoliques étudiés.

Conditions	
le système	phase inverse PR-HPLC
Colonne	C18 (25cm ×46nm)
volume d'injection	20µl
Débit	1ml / min
longueur d'onde	λ=268nm
Température	25C°
phase mobile	A (acetonitrile) B (0.2% acide acétique) H ₂ O

I.2.2.4. Etude des activités biologiques

I.2.2.4.1. L'activité antioxydant : Test du piégeage du radical libre DPPH

- **Principe de la méthode**

C'est une méthode largement utilisée dans l'étude de l'activité antioxydant. Le DPPH (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl) se caractérise par sa capacité à produire des radicaux libre stables. La présence de ces radicaux DPPH donne lieu à une coloration violette foncée de la solution, qui absorbe aux environs de 517nm. La réduction des radicaux DPPH Par agent antioxydant entraine une décoloration de la solution. (Ribéreau –Gayon et al ,1982)

- **Mode opératoire**

A 1950 µl de la solution du DPPH (2mg DPPH dans 100ml méthanol)on ajoute 50 µl de chaque extrait à différente concentration (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 mg /ml) ; Pour le control négatif, on mélange 50µl du méthanol avec 1950 µl de DPPH. Le blanc de l'appareil est le méthanol.

L'absorbance est mesurée au spectrophotomètre après 30min à température ambiante à la longueur d'onde de 515 nm, comparée au standard qui contient l'acide ascorbique à différentes concentrations : 0 ,01 ; 0,02 ; 0,04 ; 0,06 ; 0,08 ; 0,1 mg/ml Pourcentage de réduction du DPPH.

Le pourcentage de réduction du DPPH est donné par la formule suivante :

$$\% \text{ PR du DPPH} = \frac{(AC - AE)}{AC} \times 100$$

%PR du DPPH : Le pourcentage de réduction ou d'inhibition du DPPH.

AC : Abs du control négatif.

AE : Abs du radical après 30min de contact avec l'antioxydant à l'obscurité

- **Détermination d'IC₅₀**

Par définition la valeur IC₅₀ est la concentration de l'acide ascorbique ou de l'extrait qui peut réduire 50% du DPPH, cette dernière est déterminée graphiquement. Les IC₅₀ sont calculées graphiquement par la formule de la régression des pourcentages d'inhibition en fonction de différente concentration des extraits testées

I.2.2.4.2. Activité antibactérienne

- **Principe de la méthode**

Le principe de l'activité antimicrobienne des extraits de plantes consiste à réaliser une culture microbienne sur milieu Muhler Hinton (MH), en présence de disques imbibés d'extrait de plante. Si ces derniers ont une activité antimicrobienne, on observera une zone d'inhibition autour du disque.

- **Mode opératoire**

- **Stérilisation du matériel**

L'eau distillée, les disques, les tubes à essai utilisés dans la préparation des suspensions bactériennes (Inoculums) ainsi que dans la préparation des dilutions de nos échantillons, ont été stérilisé à l'autoclave à 121°C pendant 15 min.

- **Souches bactériennes testées**

Les souches bactériennes testées pour déceler l'activité bactérienne des extraits de *Bunium mauritanicum* sont : *Escherichia coli*, *Klebsilla pneumonie*

- **Préparation de l'inoculum**

Chaque espèce estensemencée (stries larges) au préalable sur une gélose nutritive puis incubées à 37°C pendant 24h, pour l'obtention d'une colonie jeune. Par la suite, des suspensions troubles de ces souches seront réalisées en prélevant 3 à 5 colonies jeune, bien isolées et identiques. Tremper dans 5 ml d'eau distillée stérile puis on agite au vortex afin d'avoir une turbidité cellulaire (1à 2×10⁸ UFC/ml) correspondant à une densité optique DO entre 0,08 à 0,12 lue à 625 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

- **Les milieux de culture**

Les milieux de culture utilisés pour la réalisation des tests antibactérienne sont les suivants :

La gélose Chapman et la gélose hektowane pour l'isolement et l'entretien des souches bactériennes.

La gélose Mueller Hinton pour l'étude de la sensibilité des bactéries.

- Ensemencement

Les boîtes de pétrie préalablement coulées, après avoir introduit un écouvillon stérile dans chaque inoculum et étaler la gélose de Muller –Hinton. L'écouvillon doit passer 2 à 3 fois sur toute la surface de manière à obtenir un ensemencement homogène. Laisser sécher les boîtes 10 minutes avant de déposer les disques.

- Préparation des disques

Des disques (en papier filtre type Wattman N°1) stériles de 6mm de diamètre ont été déposés stérilement à l'aide d'une pince sur la boîte ensemencée, les disques sont préalablement imbibés de 10µl de chaque dilution de l'extrait brut de *Zingiber officinale* et de *Curcuma longa* L, à la surface de la gélose Muller –Hinton pour les bactéries. Placer les boîtes de pétri à basse température (+4°C) pendant 2h afin de permettre aux extraits de diffuser dans la gélose avant que les bactéries ne commencent à se multiplier ; Retirer les boîtes du réfrigérateur et les placer à l'étuve, à la température optimale de croissance du germe à étudier (37 °C) pendant 24 h.

- Lecture des résultats

Après 24 heures d'incubation, mesurer à l'aide d'une règle graduée le diamètre d'inhibition des bactéries autour des disques. Le diamètre (mm) de la zone entourant le disque est proportionnel à la sensibilité du germe étudié.

I.2.2.4.3. L'activité anti inflammatoire

I.2.2.4.3.1. Inhibition de la dénaturation des protéines

- Mode opératoire

L'inhibition de la dénaturation des protéines a été utilisée comme méthode pour déterminer l'activité anti inflammatoire d'extrait *in vitro* selon le protocole décrit par (Rahman et al, 2012) par l'utilisation de la protéine albumine du sérum bovine (BSA).

- Solution d'essai (0,5ml) : composé de 0,45 ml de la solution aqueuse de la protéine albumine du sérum bovine (BSA) 0,5% (p /v) et 0,05 ml d'extrait avec des concentrations variées (500, 1000, 1500, 2000µg/ml).
- Solution contrôle (0,5ml) : composé de 0,45 ml de la solution aqueuse de BSA 0,5% (p /v) et 0,05 ml d'eau distillé.
- Solution contrôle produit (0,5ml) : composé de 0,45 ml d'eau distillé et 0,05 ml d'extrait avec des concentrations variées (500, 1000, 1500, 2000µg/ml).
- Solution standard (0,5ml) : composé de 0,45 ml de la solution aqueuse de BSA 0,5% (p /v) et 0,05 ml de la solution standard Diclofénac Sodique avec des concentrations variées (500, 1000, 1500, 2000µg/ml).

Les solutions sont incubées à 37° pendant 20 min puis la température d'incubation est augmentée à 57° pendant 3 min. Après l'incubation 2,5ml du tampon phosphate saline (PBS) a été ajouté aux solutions. L'absorbance a été mesurée à 255 nm avec un spectrophotomètre UV-Visible.

- **Expression des résultats**

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la protéine a été calculé par la formule suivante : (% d'inhibition)

$$\% \text{ d'inhibition} = 100 - \left[\left\{ \frac{A_t - A_c}{A_t} \right\} \times 100 \right]$$

% d'inhibition : pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la protéine

A_t = Absorbance de solution d'essai (extrait testé).

A_c = Absorbance du contrôle.

I.2.2.4.3.2. La stabilisation de la membrane des globules rouges

- **Préparation de la suspension des globules rouges**

Le sang des volontaires (saines) c'est collecté sur des tubes héparines puis centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min et lavé 03 fois avec un volume égal de l'eau physiologique (0.9%). Le volume du culot après lavage est mesuré et reconstitué en suspension à 10 % dans l'eau physiologique (**Sadique et al, 1989**).

- **Test d'hémolyse induit par la chaleur**

Cette méthode basée sur la déstabilisation des membranes des globules rouges induite par la chaleur. Le milieu réactionnel contient 1ml d'extrait avec différentes concentrations (100 - 600µg/ml) et 1ml de suspension des globules rouges préparé (**Patel ,Desai ,2016**).

Le contrôle négatif est préparé en parallèle en mélangeant 1ml de l'eau physiologique avec 1ml de la suspension des globules rouges. L'acide acétyle salicylique (Aspirine) est utilisé comme un standard avec différentes concentrations (**Reshma et al, 2014**).

Après incubation pendant 30 min à 60°C (**Patel, Desai ,2016**), les tubes sont centrifugés pendant 5min à 3000 rpm (**Rathir P.R et al, 2013**). L'absorbance du surnageant est effectuée à 560 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse : % d'inhibition d'hémolyse (**Patel, Desai ,2016**).

$$\% \text{ d'inhibition d'hémolyse} = \left[\frac{A_c - A_t}{A_c} \times 100 \right]$$

%d'inhibition d'hémolyse : pourcentage d'inhibition de l'hémolyse

Ac : absorbance du contrôle négatif.

At : absorbance d'extrait testé.

I.2.2.4.4. Activités antidiabétiques

I.2.2.4.4.1. Effet inhibiteur de l' α -amylase

Le potentiel inhibiteur de l' α -amylase a été étudié en réagissant différentes concentrations de l'extrait aqueux d' *B. Mauritanicum* avec l'enzyme α -amylase et la solution d'amidon, comme décrit précédemment (**Hashim et al, 2013**), avec de légères modifications. –

- Un mélange de 250 μ l d'échantillon et 250 μ L de tampon de phosphate de sodium 0,02 M (pH = 6,9) contenant l'enzyme α -amylase (240 U / mL) a été incubé à 37 °C pendant 20 minutes.
- Ensuite, 250 μ L de solution d'amidon à 1% dans du tampon phosphate de sodium 0,02 M ont été ajoutés au mélange réactionnel.
- Le mélange réactionnel a été incubé à 37 °C pendant 15 min. Ensuite, on a ajouté 1 mL de (DNS) et on a incubé le mélange réactionnel dans un bain d'eau bouillante pendant 10 min.
- Le mélange réactionnel a ensuite été dilué en ajoutant 2 mL d'eau distillée, et l'absorbance a été mesurée à 540 nm dans le spectrophotomètre. L'acarbose a été utilisé comme témoin positif.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'inhibition et calculés en utilisant l'équation suivante :

$$\frac{AE-AC}{AE} \times 100$$

AC : se réfère à l'absorbance du témoin (enzyme et tampon)

AE : se réfère à l'absorbance de l'extrait.

2.3. Etude *in vivo*

2.3.1. Traitement des animaux

Après la période d'adaptation, les rats ont été répartis au hasard en trois groupes de quatre rats. Les rats ont été traités vingt-huit jours comme suit :

- **Lot 1 (T)** : Lot témoin.
- **Lot 2 (M1)** : Traitement 20 jour par le pesticide 200 mg/kg/jour

- **Lot 3 (M2) :** Traitement 20 jour par le pesticide linuron avec une dose de 200mg/kg/jour puis 10 jour par l'extrait aqueux (200mg/kg/jour).

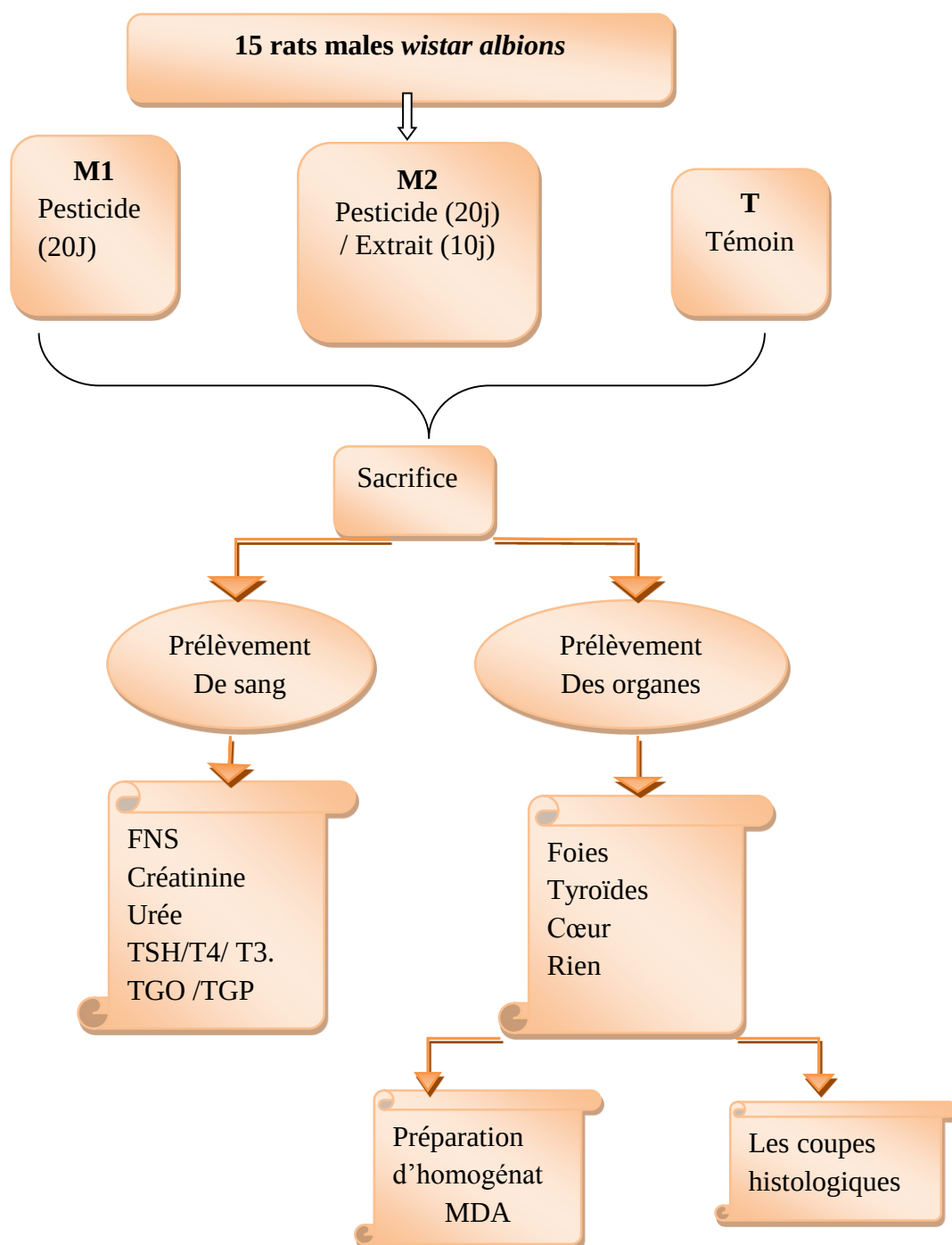


Figure 15 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude *in vivo*.

I.2.3.2. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes

A la fin de chaque type expérimentation (24 heures après la dernière administration d'extrait de plante et le pesticide), et après 16 h de jeûne les rats sont anesthésiés par le chloroforme (94%) et sacrifiés par décapitation. Le sang est recueilli sur des tubes biochimiques. Ces tubes sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min, le sérum est récupéré et conservé à (-20°C) jusqu'au moment des analyses des paramètres biochimiques suivants :

Thyroid Stimulating Hormone(**TSH**), Tri-iodo thyronine libre(**FT3**), thyroxine libre (**FT4**), Aspartate Amino Transférase (**ASAT ou TGO**), Alanine Amino Transférase (**ALAT ou TGP**), Urée, Créatinine, Numération et formule sanguine (**FNS**).

La thyroïde, le foies, le cœur et les reins sont soigneusement prélevés, rincés avec l'eau physiologique, ensuite pesés. Une partie de ces organes est fixée dans le formol (15%) afin de réaliser les coupes histologiques et l'autre est conservée à (-20°C) pour la préparation de l'homogénat pour le dosage d'un paramètre du stress oxydatif : le Malondialdéhyde (MDA).

I.2.3.3. Méthode de dosage des paramètres biochimie du sang

Méthode de dosage FNS :

Les analyses du FNS ont été examinées à l'aide d'un dispositif l'appareil (Mindray BC-2800). En plaçant un échantillon de sang prélevé directement dans le dispositif et en le lisant selon les normes établies, et après tous les résultats des tests de pouppée des normes sont enregistrés dans l'appareil.

Méthode de dosage de FT3 :

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative du tri – iodothyronine libre (FT3) dans le sérum et le plasma humain.

Principe : C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T3 libre (FT3, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T3 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T3 déposés sur la microplaque (solide phase) (le conjugué enzymatique ne devrait pas avoir une liaison mesurable aux protéines sériques en particulier la TBG et l'albumine). (**Hammou ,Bouakel , 2019**).

Méthode de dosage de FT4

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour le dosage quantitatif de la thyroxine libre (FT4) dans le sérum ou le plasma humain.

Principe : C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T4 libre (FT4, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T4 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T4 revêtus sur la microplaque (phase solide). (**Hammou et Bouakel , 2019**).

Principe du dosage du TSH

Le test Access TSH (3ème génération) est un test immun-enzymatique à deux sites ("sandwich").

- L'échantillon est ajouté à un mélange de réaction composé d'un anticorps anti-h TSH conjugué à la phosphatase alcaline de la souris, une solution protéique tamponnée et des particules paramagnétiques couplées à des d'anticorps monoclonale anti-h TSH de souris immobilisé;
- Le hTSH de l'échantillon se lie à l'anticorps monoclonal anti-hTSH immobilisé sur la phase solide tandis que l'anti-hTSH- conjugué à la phosphatase alcaline de souris réagit avec un site antigénique différent sur le hTSH;
- Après incubation dans un réacteur, les matériaux liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériaux non liés sont emportés;
- Ensuite, le substrat chimioluminescent Lumi-Phos * 530 est ajouté au récipient et la lumière générée par la réaction est mesurée avec un luminomètre.

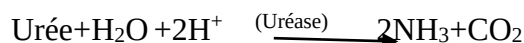
La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration de TSH dans l'échantillon.

La quantité d'analyses dans l'échantillon est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage multipoint mémorisée.

- Temps de rendu du premier résultat: 20 min
- Valeur de référence : [0.32-5.6] µUI/ml (**Achouri et Adlli ,2018**).

Dosage d'urée

L'uréase catalyse l'hémoxydation de l'urée, présentée dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂).L'ammoniac formé est incorporé à l'α-cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD.





La diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 340 nm (**Mac et Rackeyll, 1927**).

Dosage de la créatinine

Le dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium. Créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (**Murray, 1984**).

Méthode de dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT)

Le dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP), est selon une méthode développée par Wroblewski et La Due, et optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :

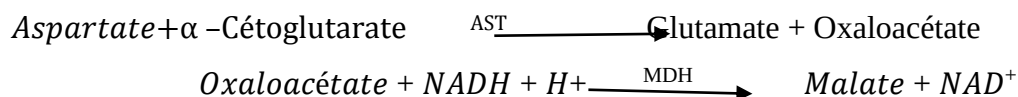


La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD^+ est proportionnelle à l'activité ALAT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm. L'absence de P5P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué (**Bergmeyer, 1978**).

Méthode de dosage de l'activité de l'aspartate amino transférase (ASAT)

Le dosage de l'activité de l'Aspartate amino transférase (ASAT ou TGO) est selon une méthode développée par Karmen et optimisée par Henry (Conforme aux recommandations de l'IFCC).

Le schéma réactionnel est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD est proportionnelle à l'activité ASAT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm. L'absence de P5P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué (**NECIB, ZEKRI, 2020**).

I.2.3.4. Dosage des paramètres de stress oxydatif

Préparation de l'homogénats des organes

Un gramme de tissu (foie/ Rien) de chaque ratte des différents groupes étudiés, a été utilisé. Après broyage et homogénéisation des tissus dans le TBS (Tris 50 mM, NaCl 150m M, PH7.4), on a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire (3000 trous/min, 20min), puis le surnageant (homogénat) obtenu est conservés à -20°C en attendant d'effectuer le dosage de glycogène et des paramètres du stress oxydatif.

Dosage des malondialdéhyde (MDA) tissulaires

Principe : Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique. La réaction entraîne la formation d'un complexe de couleur rose entre deux molécules d'acide thiobarbiturique qui peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 532nm (Yagi, 1976).

Réactifs : 20g de l'acide trichloroacétique (TCA) ; 375 mg de acide thiobarbiturique (TBA); 0,01g de Butyl hydroxy toluène (BHT); 25 ml de Chlorure d'hydrogène (HCl) 1N et 50 ml d'eau distillée ont été introduit dans un bécher. La solution obtenue a été chauffée à 40°C dans un bain Marie jusqu'à dissolution complète du TBA, puis transférée dans une fiole de 100 ml et complété le volume par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Mode opératoire : Prélever 100ul d'échantillon (homogénat) et 400ul de réactif TBA dans les tubes à essai en verre et à vis, et fermer hermétiquement. Chauffer le mélange au bain Marie à 100 °C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Après centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Expression des résultats : La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($\epsilon = 1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Les résultats ont été exprimés en $\mu\text{mol/l}$.

$$\text{MDA } (\mu \text{ mol/mg de prot}) = (\text{Do échantillon} / 1.53 \times 10^5) / \text{mg de prot}$$

DO : la lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

1.53×10^5 : coefficient d'extinction moléculaire du MDA

I.2.3.5. Etude histologique

Les coupes histologiques du (foie/reins/cœur/thyroïde) ont été réalisées au niveau du laboratoire de la faculté de sciences de la nature et de la vie à l'université Echahid Hamma Lakhdar El Oued. La technique est celle décrite par (NECIB, ZECRI, 2020)

I.2.3.5.1. Préparation des blocs

Les fragments des organes préalablement fixés dans le formol à 10 % sont disposés dans cassettes qui sont ensuite placées dans un automate (Leica TP1020). Les fragments d'organes sont d'abord déshydratés par submersion dans des bains d'éthanol à des concentrations croissantes (60 %, 70% et 100%). Les échantillons subissent deux bains de xylène et deux autres de paraffine fondue. Le xylène occupe la place de l'eau et par conséquent facilite la pénétration de la paraffine puisque cette dernière est hydrophobe. La durée des bains est de 24 heures. A l'aide d'un appareil d'inclusion, les échantillons du foie sont placés dans des moules métalliques et recouverts de paraffine fondue. Après refroidissement, les blocs sont prêts à la coupe.

I.2.3.5.2. Réalisation des coupes et coloration

Les blocs sont placés dans le microtome afin de réaliser des coupes de 3µm d'épaisseur. A l'aide d'une pince très fine, et chauffer l'eau à 45 et placer les échantillons au-dessus de l'eau chaude pour faciliter le retrait des échantillons des lame. Pour mettre en évidence les hépatocytes et les cellules de rein, les coupes sont d'abord réhydratées par submersion successive dans les bains suivants : bain de xylène (5 min). Après rinçage dans de l'eau distillée (5 min), les coupes réhydratées sont placées dans un bain d'hématoxyline (30s) pour colorer les noyaux et éosine aqueuse (20s). L'excès de colorant est enlevé par un bain d'eau. Les lames ainsi colorées sont couvertes de lamelles et prêtent à l'observation microscopique

I.2.4. Etude statistique

Les résultats des tests sont exprimés en moyenne $\pm$ écart type. L'évaluation statistique des résultats des différents paramètres est effectuée par le test T de student pour la comparaison entre deux moyennes. Tous les calculs sont réalisés par l'EXEL (2013) et SPSS version (20).

La signification est déterminée par la valeur $\alpha=0.05$;

* : Différence significative $P < 0.05$

** : Différence hautement significative $p < 0.01$

*** : Différence très hautement significative $P < 0.001$

NS : Différence non significative $P > 0.05$

Chapitre II

Résultats et discussion

1. Résultats

II.1.1. Rendement d'extraction

L'extrait obtenu après macération dans de l'eau distillée (40g/200ml), d'aspect collant et de couleur marron foncé (la figure 16) a été pesé pour déterminer son rendement.

Le rendement est calculé par rapport au poids de la matière sèche de plante étudiée par macération est représenté dans le tableau 7.



Figure16 : L'extrait de *Bunium mauritanicum* L.

Tableau 5 : La couleur, l'aspect et le rendement d'extrait de la plante

Matériel Végétal	Rendement	Aspect <i>Bunium mauritanicum</i> L.	Couleur	M (g)
<i>Bunium mauritanicum</i> L.	12.995%	Collant	Marron foncé	40

Les résultats obtenus lors de cette étude montrent que le rendement d'extrait aqueux obtenu de la plante est de l'ordre de 12.995 % *Bunium mauritanicum* L. Sachant que l'extraction a été faite avec 200ml de l'eau distillé.

II.1.2. Etude *in vitro*

II.1.2.1. Screening phytochimiques

Les tests phytochimiques consistent à détecter les différentes familles de composés du métabolisme secondaire qui existent dans le tubercule de la plante *Bunium mauritanicum* L. par des réactions chimiques qualitatives de caractérisation. Cette réaction basée sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques.

Les screening phytochimiques a mis en évidence divers métabolites secondaires dans le tubercule de la plante *Bunium mauritanicum* L. a révélé la présence de les alcaloïdes, les polyphénols, les flavonoïdes, les composé réducteur, les tarpénoïdes . Les résultats des tests phytochimiques pour les extraits sont présentés dans la figure17 et tableau6.

Tableau 6 : Résultats des tests phytochimiques sur l'extraits aqueux de *Bunium mauritanicum* L.

Métabolites	Présence ou absence
Alcaloïde	+++
Poly phénols	++
Flavonoïde	++
Stéroïdes	-
Composé réducteurs	+++
Tanins	-
Saponines	-
Terpénoïdes	++

(+) : Test faiblement positif, (-) : Test négatif, (++) : Test positif, (+++) : Test fortement positif.

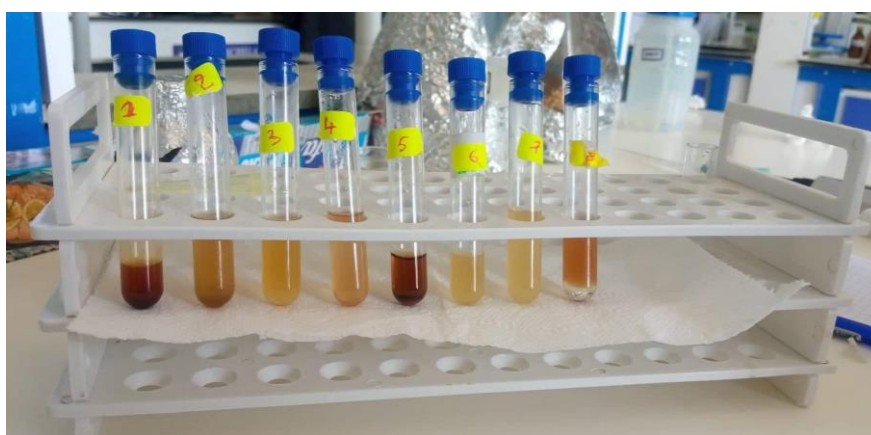


Figure 17 : Tests phytochimiques sur l'extraits aqueux de *Bunium mauritanicum* L.

II.1.2.2. Analyse quantitative des composés phénoliques

II.1.2.2.1. Dosage des polyphénols

Les quantités des polyphénols correspondantes d'extrait ont été rapportées en μg équivalent acide gallique par μg gramme de extrait ($\mu\text{g EAG/mg E}$) est déterminé par l'équation de type :

$$Y = 5.897x - 0.058$$

$$R^2 = 0.953$$

Les résultats de la courbe d'étalonnage d'acide gallique sont représentés dans la figure suivante :

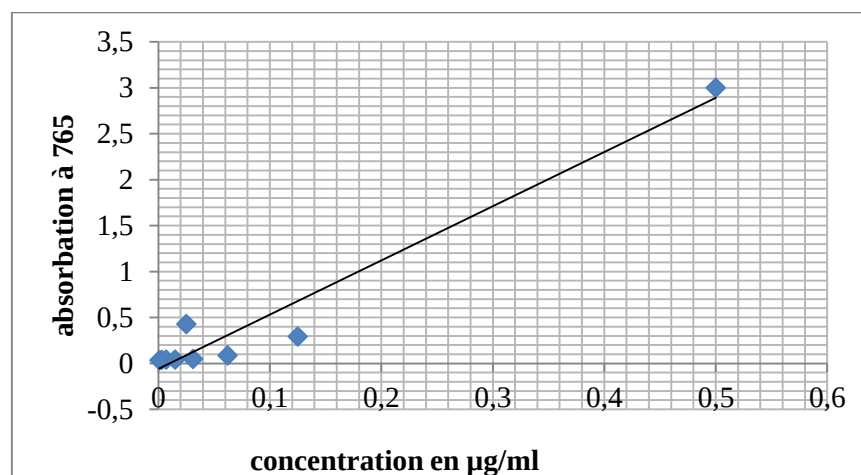


Figure 18 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour dosage des polyphénols

II.1.2.2.2. Dosage des flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes est déterminée par la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl_3), pour chaque extrait a été rapportée en μg équivalent de Quercétine / mg d'extrait. Les résultats de la courbe d'étalonnage de Quercétine sont représentés dans la figure 19.

Le taux des flavonoïdes a été obtenu à partir de la courbe d'étalonnage qui suit une équation de type :

$$Y = 0.952x - 0.0058$$

$$R^2 = 0.921$$

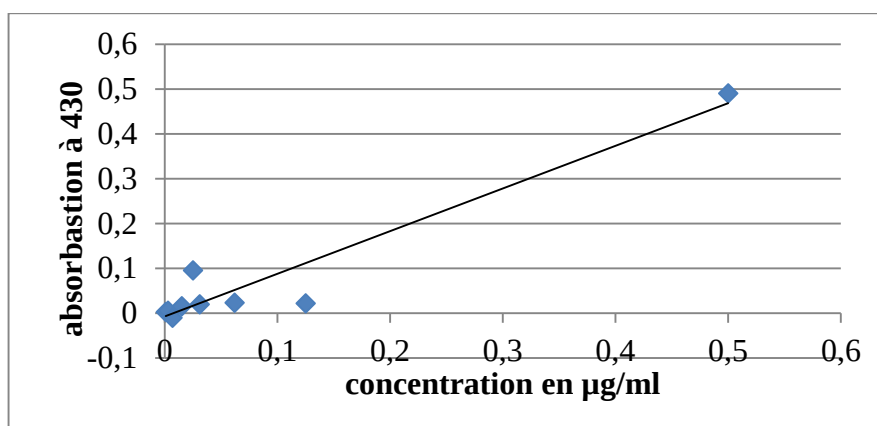


Figure 19: Courbe d'étalonnage de la Quercétine pour dosage des flavonoïdes

Le tableau ci-dessous représente les résultats de teneur des flavonoïdes et des polyphénols

Tableau 7 : La teneur en polyphénol et flavonoïdes d'extrait aqueux des tubercules de *Bunium mauritanicum* L.

Extrait	Teneur des polyphénols(TP)	Teneur de flavonoïde (TF)
Extrait aqueux	1.14±0.90	0.273±0.214

- (TF) µg d'équivalent de la Quercétine par mg d'extrait.
- (TP) µg d'équivalent de l'acide gallique par mg d'extrait.
- Les valeurs représentent les mesures de 2 moyennes ± écart type

II.1.2.3. Analyse chromatographique par HPLC (Chromatographie liquide à haute performance)

Les résultats de séparation d'extrait aqueux de la plante *Bunium mauritanicum* L. par la chromatographie liquide à haute performance HPLC est illustrée dans le chromatogramme, (figure 20).

La comparaison des temps de rétention des standards avec ceux enregistrés dans le chromatogramme) pour l'extrait aqueux a permis d'identifier certains composés phénoliques dans notre extrait.

L'HPLC a permis d'identifier 9 composants (Quercetine , Acide chlorogénique , Acide Gallique, Acide vanillique, Acide caféique, Naringine, Coumarine, Vanilline et Rutine). L'extrait aqueux de notre plante *Bunium mauritanicum* L. Est très riche en quercétine (3698.39 µg/g d'extrait) suivi par l'acide chlorogénique (1121 µg/g d'extrait) et l'acide Gallique (150.54

µg/g d'extrait), alors que l'acide vanillique et rutine sont les composants les moins abondants avec des teneurs de 36.45 et 9.68µg/g d'extrait respectivement.

Tableau 8 : Temps de rétention et la concentration des composants présentant dans l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L.

Composant	Temps de rétention (min)	Concentration (µg/g)
1- Acide Gallique		
2- Acide chlorogénique		
3- Acide vanillique		
4- Acide caféique		
5- Vanilline		
6- Coumarine		
7- Rutine		
8- Naringine		
9- Quercétine		

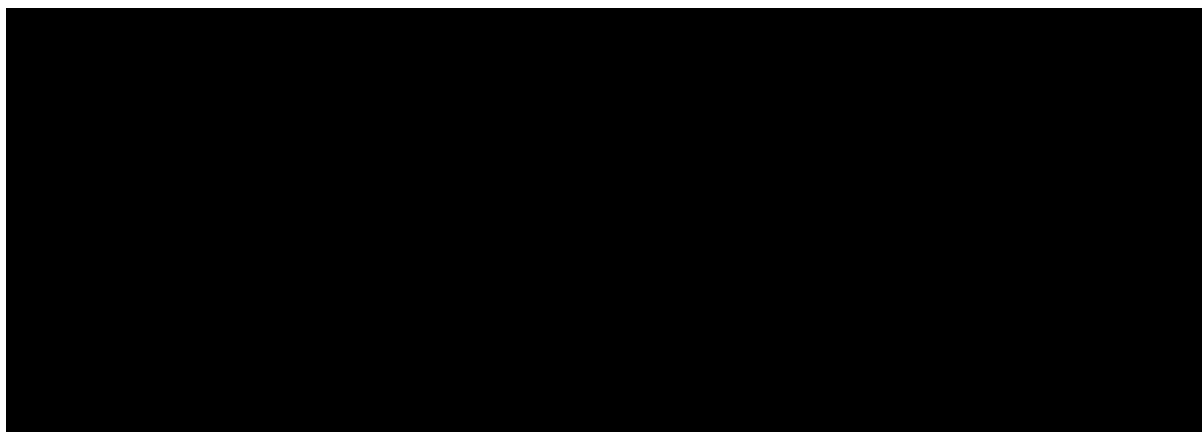


Figure 20 : Profil chromatographique par HPLC de l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. 1- Acide Gallique, 2- Acide chlorogénique, 3- Acide vanillique, 4- Acide caféique, 5- Vanilline, 6- Coumarine, 7- Rutine, 8- Naringine, 9- Quercétine

II.1.2.4. Les activités biologiques

II.1.2.4.1. L'activité antioxydant : Test de piégeage du radical libre DPPH

Nous exprimons nos résultats en pourcentages de l'activité antioxydant. L'évaluation de l'activité antioxydant d'extrait de la plante ont été fait en comparais *Bunium mauritanicum* L. on avec l'acide ascorbique (le standard antioxydant).

Les résultats de l'activité antioxydant des tubercules de notre plante, sont représentés dans le figure21 suivant :

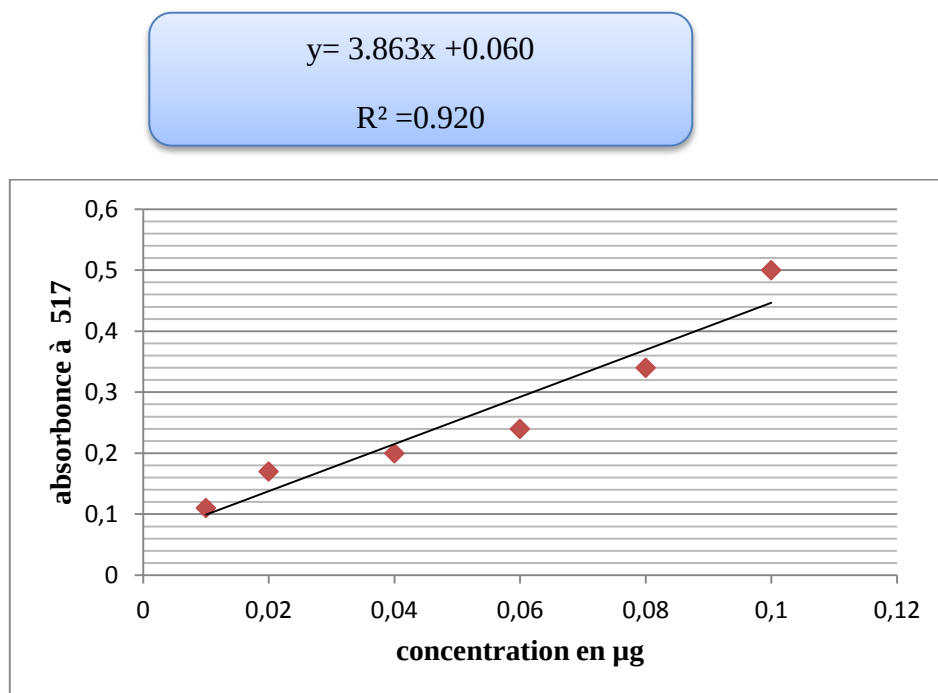


Figure 21: Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique pour dosage des antioxydants.

- **Pourcentage d'inhibition**

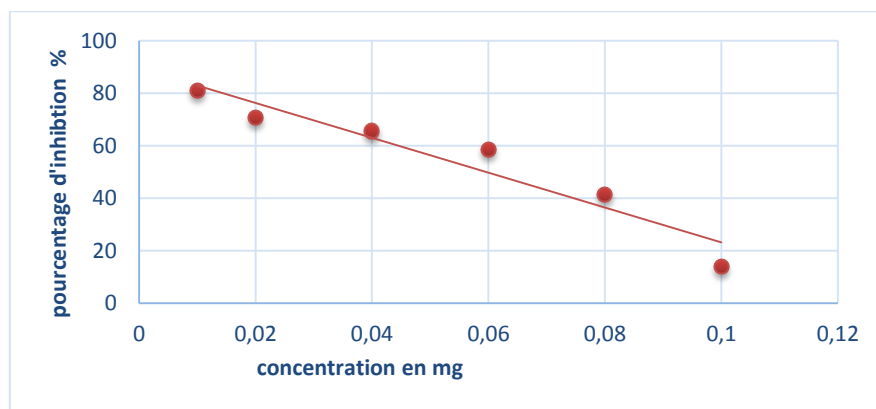


Figure 22 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations de l'acide ascorbique.

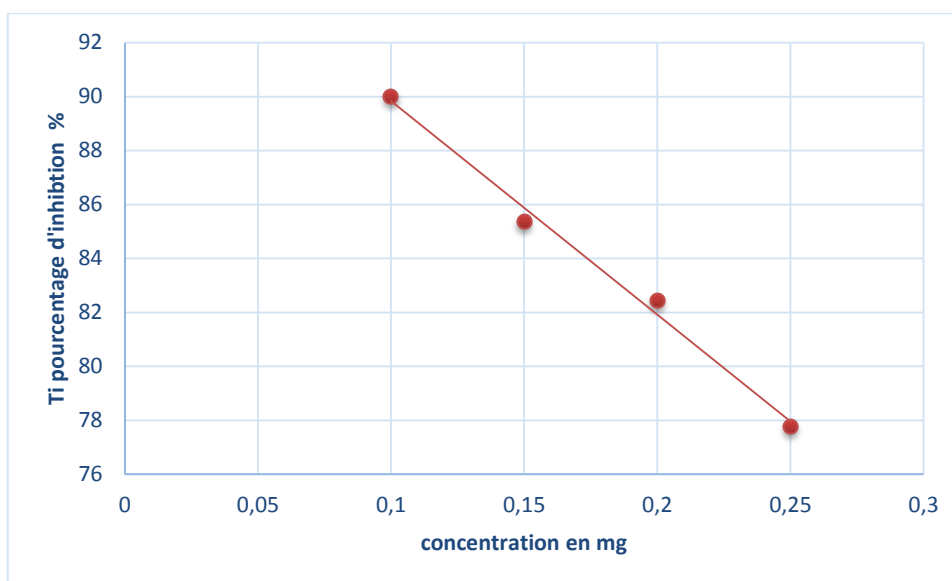


Figure 23 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations de l'extrait.

• Détermination d'IC₅₀

Les résultats d'IC₅₀ de l'extrait et le standard sont représentés dans le tableau 11. Selon ces résultats l'extrait de *Bunium mauritanicum* L. a montré une activité anti-radicalaire modérée. Le standard (acide ascorbique) avec IC₅₀ de 0.08 mg/ml présente la meilleure activité antioxydante.

Tableau 9 : Valeurs d'IC₅₀ d'extraits de *Bunium mauritanicum* L. et de l'acide ascorbique.

Extraits et Standard	IC ₅₀ (mg /ml)
Extrait	0.6
Acide ascorbique	0.06

II.1.2.4.2. L'activité anti inflammatoire

II.1.2.4.2.1. Inhibition de la dénaturation des protéines

Les résultats d'inhibition de la dénaturation de BSA par l'extrait et le standard sont représentés dans la figure 24.

Nous exprimons nos résultats en pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA par l'extrait de *Bunium mauritanicum* L. en comparaison avec le standard (diclofenac sodium). Ils on a observé que le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA par l'extrait est plus élevé que le standard.

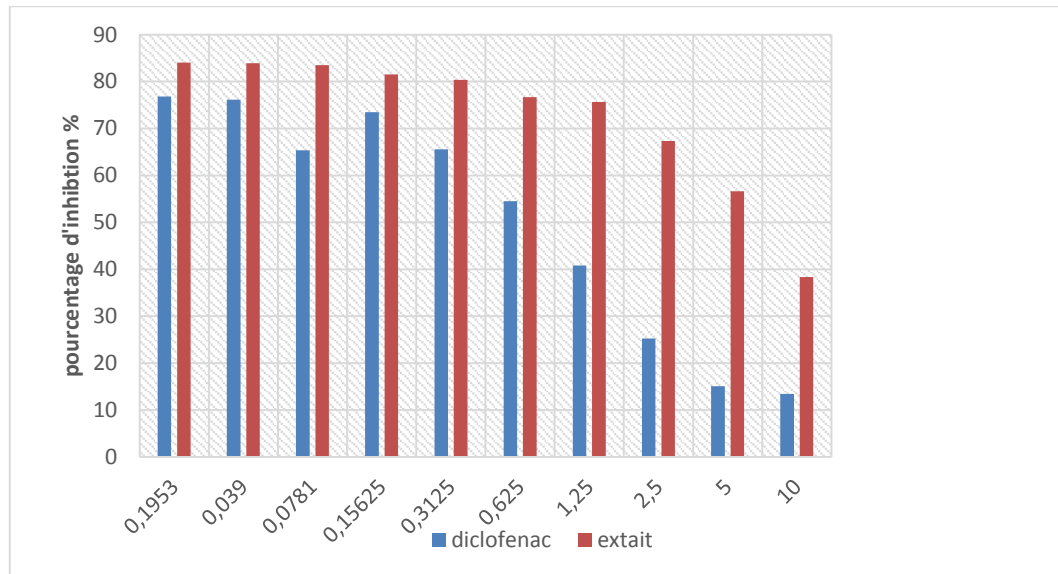


Figure 24 : Les pourcentages d'inhibitions de la dénaturation de BSA par l'extrait et le standard Diclofenac sodium (l'acide 2-éthanoïque).

II.1.2.4.2.2. Stabilisation de la membrane des globules rouges

- **Test d'hémolyse induit par la chaleur**

Les valeurs des absorbances obtenues sont convertie la membrane des érythrocytes par l'application de la formule décrite dans la méthodologie.

Une concentration unique est utilisée (100µg/ml) pour les extraits et le contrôle positif (L'aspirine). Les pourcentages de stabilisation de la membrane des globules rouges sont présentés dans la figure 25.

Nous exprimons nos résultats en pourcentage de l'effet de l'extrait sur la stabilisation de la *Bunium mauritanicum* L. membrane des globules rouges contre l'agent dénaturant (la chaleur) par l'extrait avec les différentes concentrations. On a observé à une augmentation pourcentages de stabilisation de la membrane des érythrocytes avec les concentrations d'extrait en parelle.

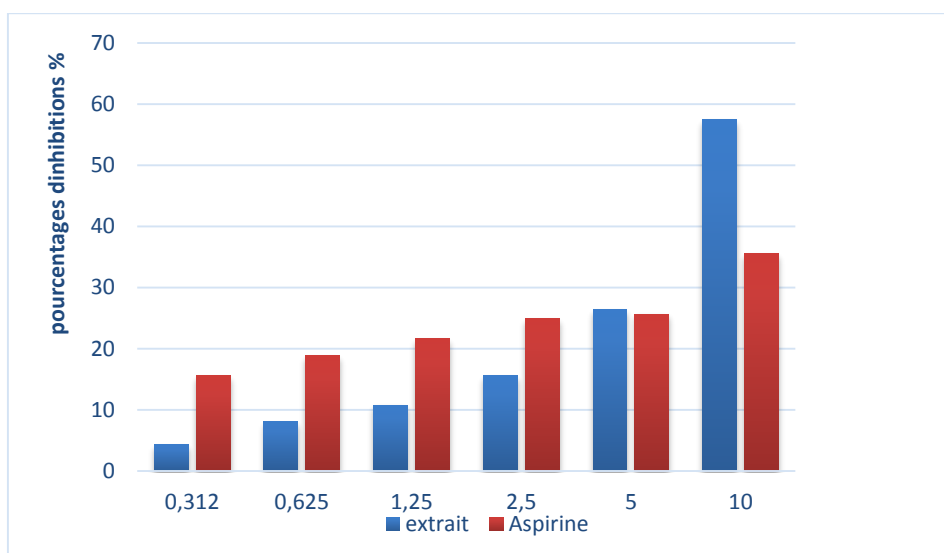


Figure 25 : Les pourcentages de stabilisation de la membrane des érythrocytes contre la chaleur par les extraits et le standard (Aspirine).

II.1.2.4.3. L'activité antidiabétique

Le pouvoir inhibiteur de l'activité d'enzyme l' α -amylase en présence de l'extrait de *Bunium mauritanicum* L. et de l'acarbose est présenté dans la figure 26.

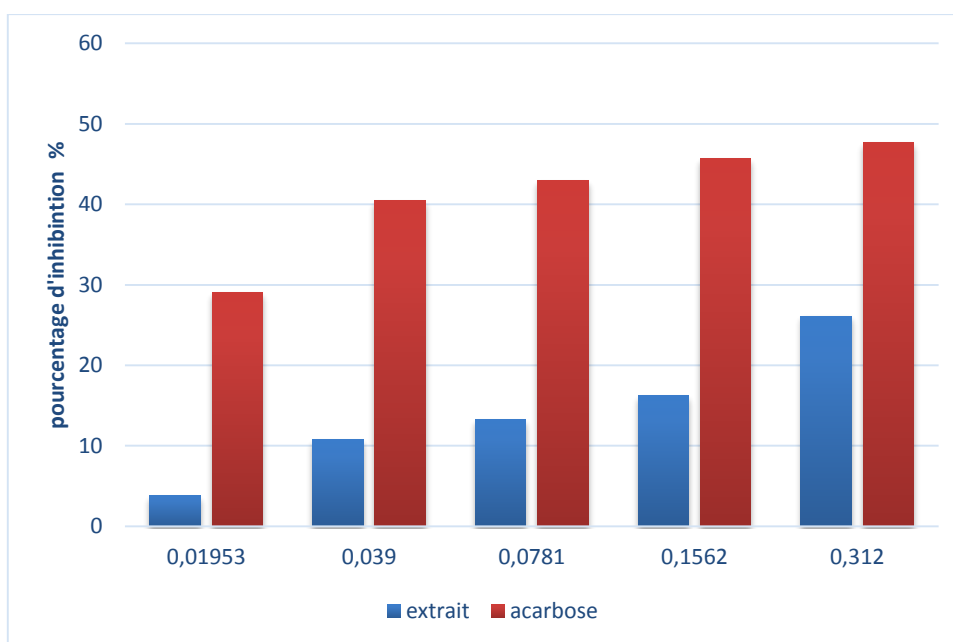


Figure 26 : Les pourcentages d'inhibition on de l' α -amylase de l'extrait *Bunium mauritanicum* L. et de l'acarbose.

II.1.2.4.4. L'activité antibactérienne

Les résultats de l'activité antimicrobienne de l'extrait de *Bunium mauritanicum* L. et de sont présenté dans la Tableau 10. On a observé l'absence d'interaction entre l'extrait et les bactéries étudiées.

Tableau 10 : Résultats de la zone d'inhibition en fonctions des différentes des souches bactériennes.

Extrait Souches	5	10	15	20
<i>E.Colli</i>	R	R	R	R
<i>K.pneumonie</i>	R	R	R	R

R : résistance

II.1.3. Etude *in vivo*

II.1.3.1 Les effets des traitements sur les paramètres biochimiques et le stress oxydatif

II.1.3.1.1. Effet des traitements sur les hormones thyroïdiennes

Les résultats présentés dans la figure (27) montrent une augmentation hautement significative ($p < 0,01$) du taux de T3 et une augmentation non significative ($P > 0.05$) de taux de T4 et de TSH de groupe exposé au linuron (200mg/kg/ jour) par rapport au groupe témoin (T). Ainsi le traitement des rats (M2) 20 j par le pesticide (200mg/kg/ jour) suivi par 10j par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. (200 mg/kg/jour) provoque une augmentation significative ($p < 0.05$) de taux de T3 et une diminution non significative ($P > 0.05$) de taux de T4 et TSH par rapport au groupe traité par le pesticide linuron seul (M1).

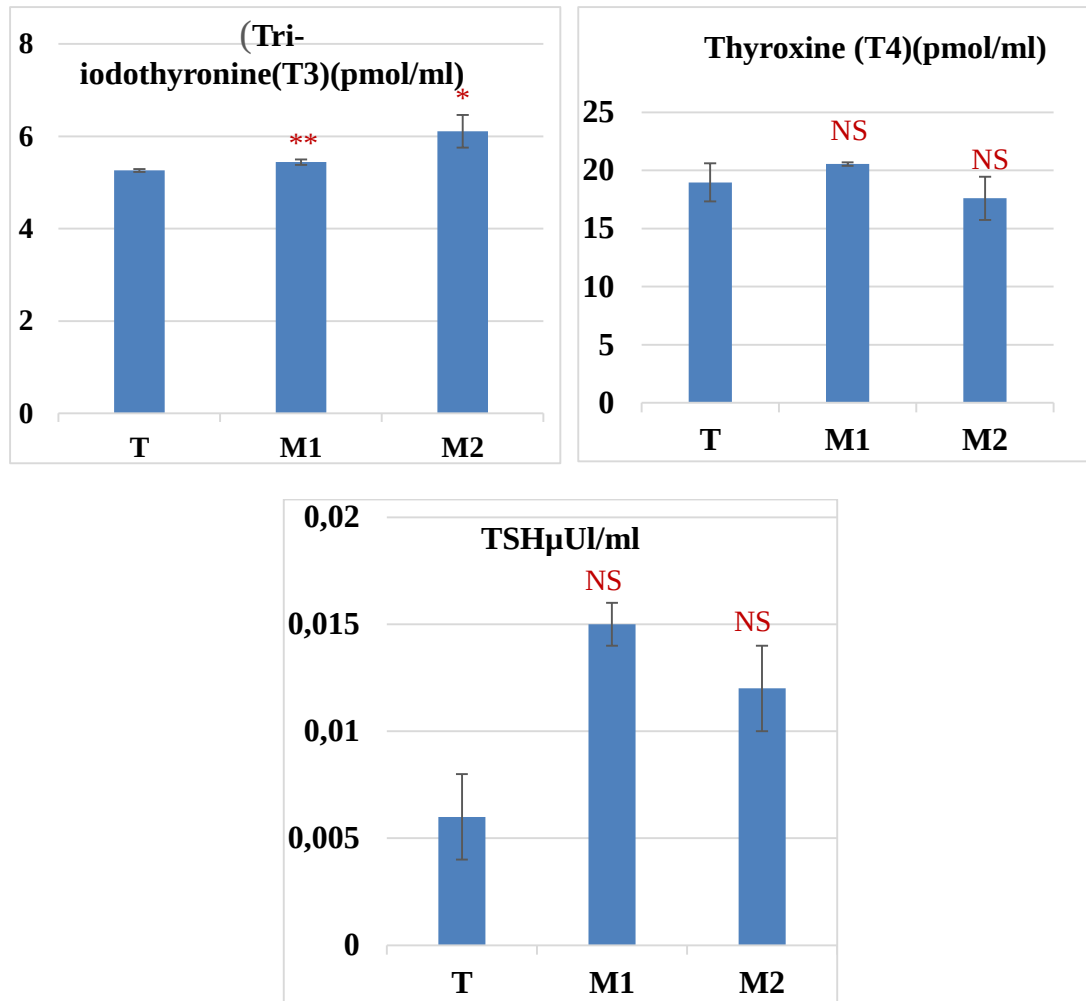


Figure 27 : Effet des traitements par l'extrait aqueux *Bunium mauritanicum* L. et le pesticide Linuron sur les hormones thyroïdiennes chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux

II.1.3.1.2. Effet des traitements sur les TGO et TGP

Les résultats présentés dans la figure (28) : montrent une augmentation non significative ($P > 0.05$) du taux de TGO et une diminution non significative ($P > 0.05$) de taux de TGP de groupe exposé au linuron (200mg/kg/ jour) par rapport au groupe témoin (T). Ainsi le traitement des rats (M2) 20 j par le pesticide (200mg/kg/ jour) suivi par 10j par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. (200 mg/kg/jour) provoque une augmentation non significative ($P > 0.05$) du taux de TGO et TGP par rapport au groupe traité par le pesticide linuron seul (M1).

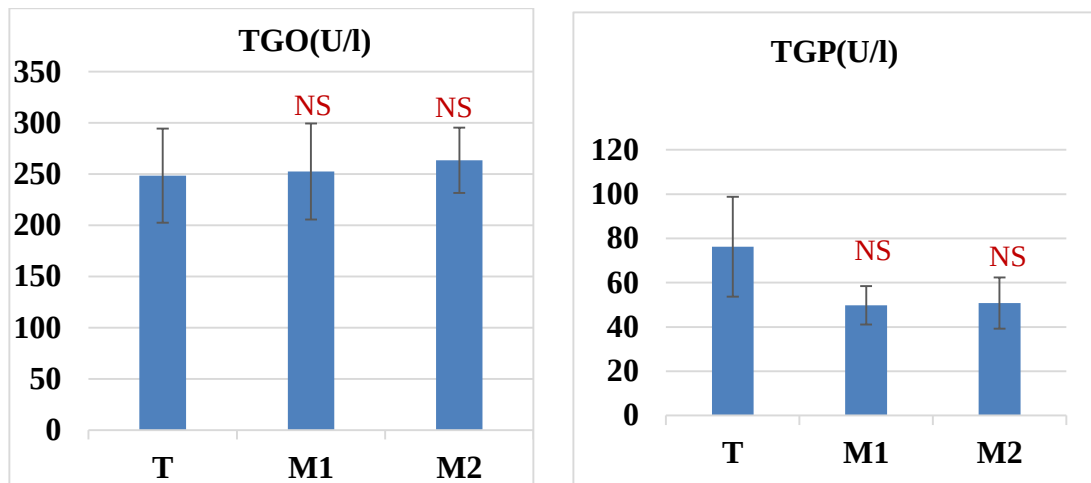


Figure 28 : Effets des traitements par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. et le pesticide Linuron sur les enzymes hépatiques (TGO/TGP) chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux

II.1.3.1.3. Effet des traitements sur la créatinine et l'urée

Les résultats présentés dans la figure (29) : montrent une diminution non significative ($P > 0.05$) de taux de créatinine et urée de groupe exposé au linuron (200mg/kg/ jour) par rapport au groupe témoin (T). Ainsi le traitement des rats (M2) 20 j par le pesticide (200mg/kg/ jour) suivi par 10j par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. (200 mg /kg /jour) provoque une diminution significative ($p < 0.05$) de taux créatinine et une augmentation hautement significative ($p < 0,01$) du taux de urée par rapport au groupe traité par le pesticide linuron seul (M1).

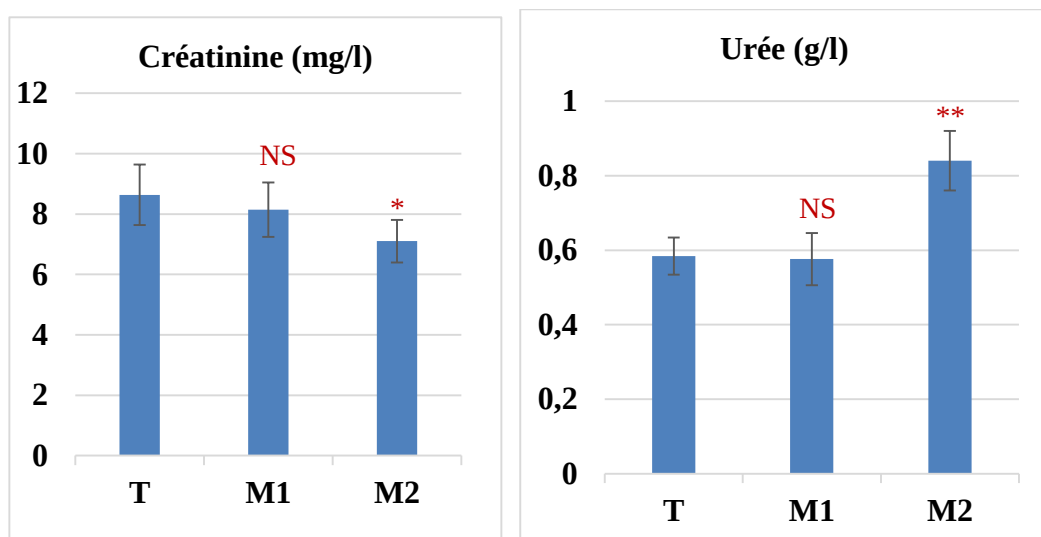


Figure 29 : Effets des traitements par l'extrait aqueux *Bunium mauritanicum* L. et le pesticide Linuron sur l'urée et la créatinine chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux.

II.1.3.1.4. Effet des traitements sur les paramètres hématologiques

Les résultats présentés dans la figure (30) : montrent une diminution non significative ($P > 0.05$) de taux de HGB, RBC et WBC de groupe exposé au linuron (200mg/kg/ jour) par rapport au groupe témoin (T). Ainsi le traitement des rats (M2) 20 j par le pesticide (200mg/kg/ jour) suivi par 10j par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. provoque une diminution non significative ($P > 0.05$) de taux de HGB et une augmentation hautement significative ($p < 0,01$) du taux de RBC et WBC par rapport au groupe traité par le pesticide linuron seul (M1).

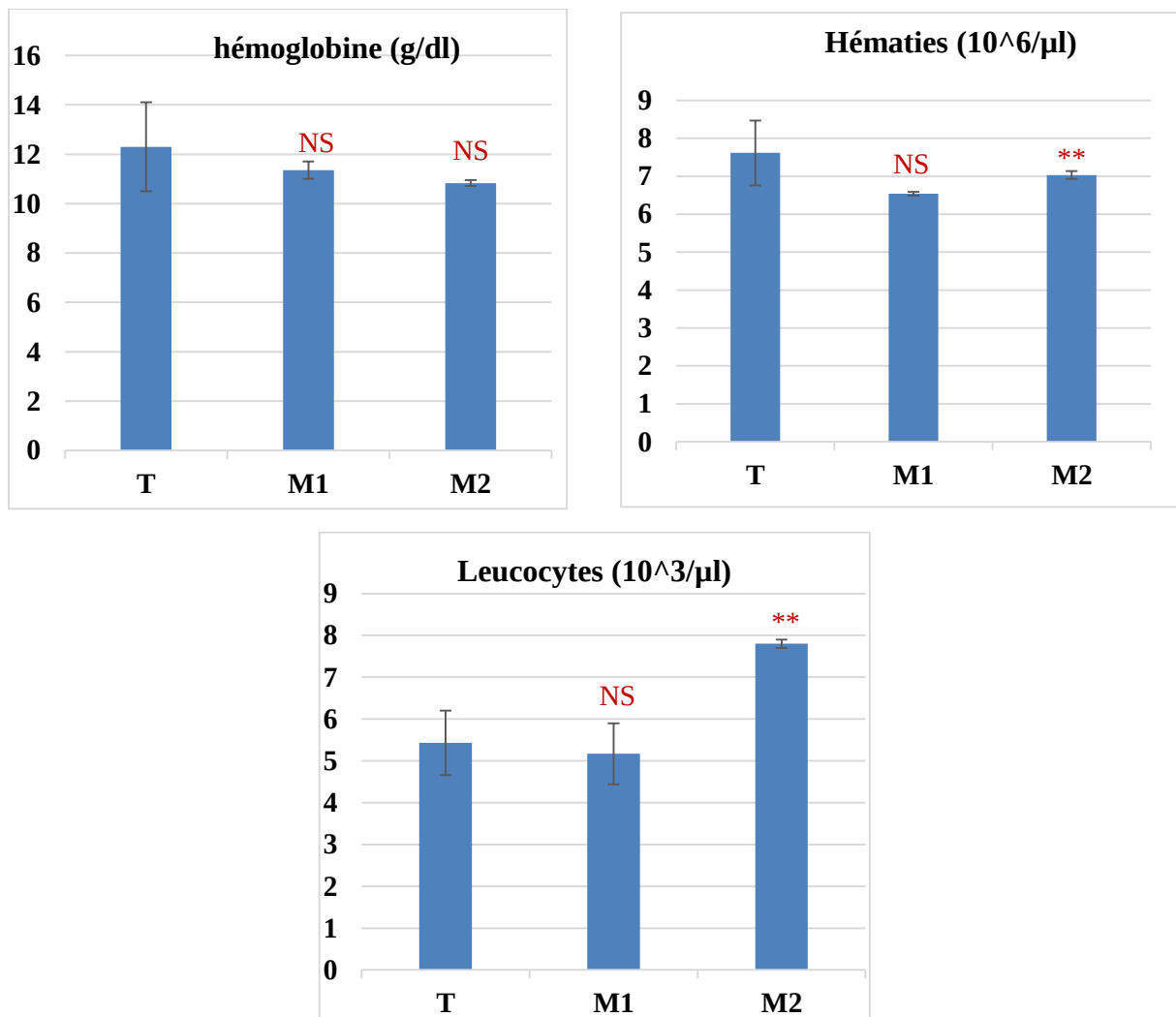


Figure 30 : Effet des traitements par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. et le pesticide Linuron sur les paramètres hématologiques (HGB/WBC/RBC) chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux

II.1.3.1.5. Effet des traitements sur les paramètres de stress oxydant : la peroxydation lipidique (MDA)

Les résultats présentés dans la figure (31) montrent une diminution non significative ($P > 0.05$) de concentration de MDA de groupe exposé au linuron (200mg/kg/ jour) par rapport au groupe témoin (T) dans le foie et une augmentation non significative ($P > 0.05$) de concentration de MDA dans les reins. Ainsi le traitement des rats (M2) 20 j par le pesticide (200mg/kg/ jour) suivi par 10j par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. provoque une augmentation non significative ($P > 0.05$) de concentration de MDA dans le foie et une diminution non significative ($P > 0.05$) de concentration de MDA dans les reins par rapport au groupe traité par le pesticide linuron seul (M1).

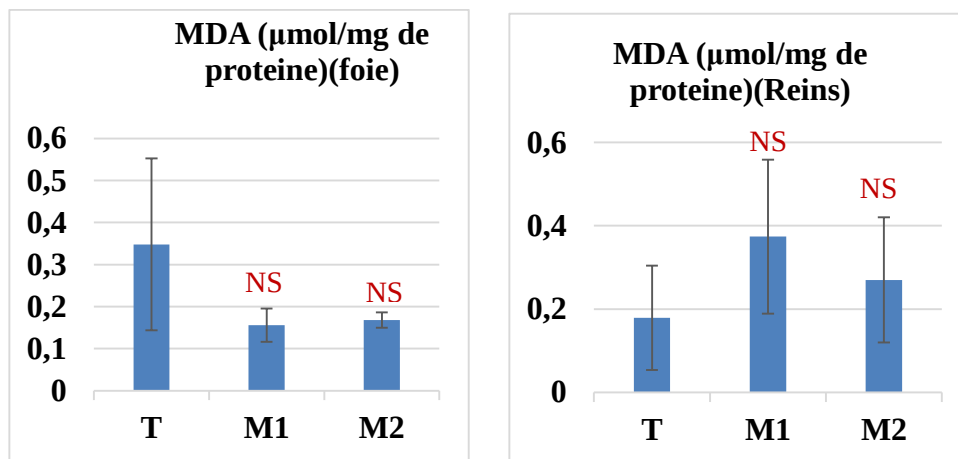


Figure 31 : Effet des traitements par (l'extrait aqueux *Bunium mauritanicum* L. et pesticide Linuron) au groupe T, M1, M2 sur Variation de la peroxydation lipidique au niveau le foie et les reins.

Tableau11 : Concentration sérique des paramètres biochimiques et stress oxydatif (MDA) chez le groupe témoin et les groupes traités (M1/M2).

Paramètres	Lot 1(T)	Lot2(M1)	Lot3(M2)
	Moy± δ	Moy± δ	Moy± δ
(T3)(pmol/ml)	5.26±0.028	5.44± 0.057**	6.11±0.35*
(T4)(pmol/ml)	18.97±1.65	20.54±2.17 ^{NS}	17.60±1.86 ^{NS}
(TSH)(μUI/ml)	0.006±0.003	0.015±0.002 ^{NS}	0.012±0.003 ^{NS}
TGO (U/l)	248.4±46.009	252.6±46.907 ^{NS}	263.4±31.926 ^{NS}
TGP (U/l)	76.2±22.52	49.8±8.64 ^{NS}	50.75±11.53 ^{NS}
Urée (g/l)	0.584±0.092	0.576±0.042 ^{NS}	0.84±0.080**
Créatinine (mg/l)	8.63±0.15	8.14±0.35 ^{NS}	7.1±0.74*
Hématies (10 ⁶ /μl)	7.615±0.855	6.54±0.05 ^{NS}	7.03±0.101**
Leucocytes (10 ³ /μl)	5.43±0.77	5.17±0.73 ^{NS}	7.8±0.1**
Hémoglobine (g/dl)	12.3±1.8	11.35±0.35 ^{NS}	10.83±0.115 ^{NS}
MDA (μmol/mg de protéine) dans le foie	0.35±0.20	0.16±0.040 ^{NS}	0.17±0.02 ^{NS}
MDA (μmol/mg de protéine) dans les reins	0.18±0.13	0.37±0.29 ^{NS}	0.27±0.12 ^{NS}

II.1.4. Etude histologique

II.1.4.1. Etude histologique de foie

La Structure histologique du foie chez les rats du lot témoin est représentée dans la figure 32. Les résultats montrent des hépatocytes de taille normale avec un noyau rond. L'observation microscopique du foie des rats traités par le pesticide révèle une modification cellulaire bien visible, qui traduit par une nécrose lobulaire hépatique et une conjonction vasculaire(M1). Alors que l'étude histologique du foie des rats traités par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. , présente des hépatocytes souffrantes, avec des nécrose hépatocytaires moins important.

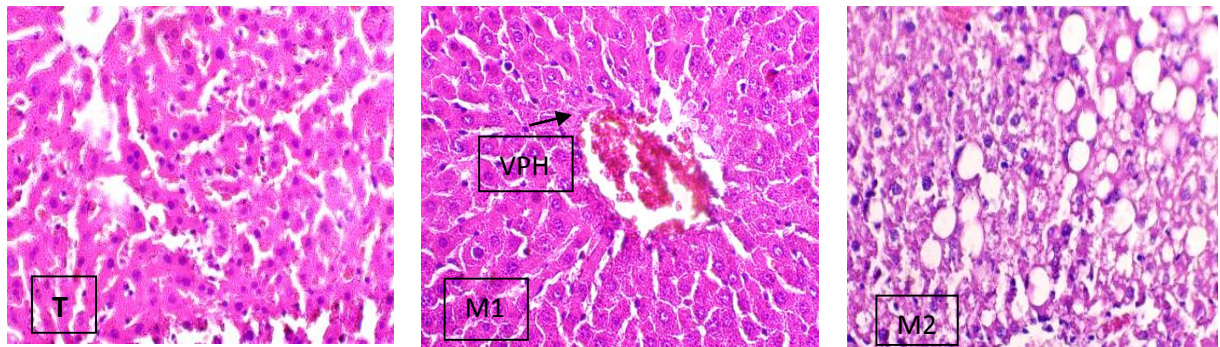


Figure 32 : Observation microscopique d'une coupe histologique du foie chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).

II.1.4.2. Etude histologique de cœur

L'observation microscopique des coupe histologiques du cœur des rats non traités témoin présente une bonne structure histologique (aucune modification) (figure 33). Les observations microscopiques de cœur des rats traités par linuron seul et linuron + l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. (M1 et M2) montrent des changements au niveau la structure des cardiomyocytes (allongement des cellules cardiaque).

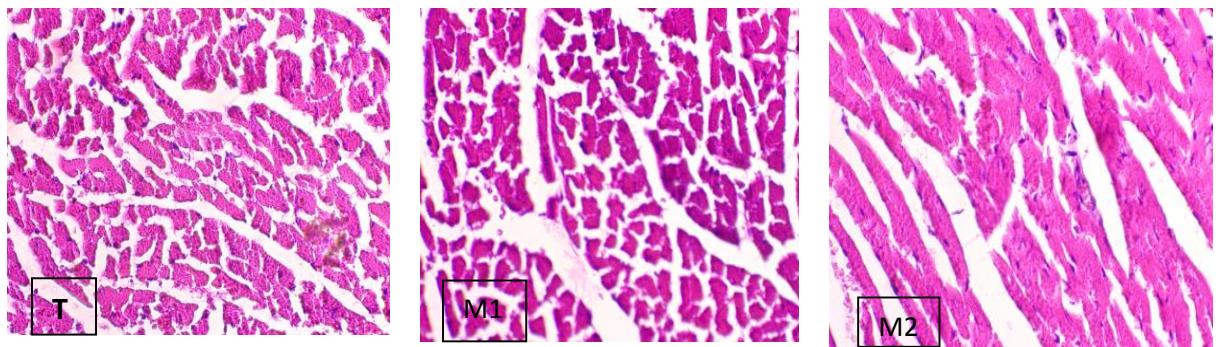


Figure 33 : Observation microscopique d'une coupe histologique du cœur chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).

II.1.4.3. Etude histologique des reins

L'observation microscopique des coupe histologiques des reins des rats non traités témoin présente une bonne structure histologique (aucune modification) (figure 34). Les observations microscopiques de cœur des rats traités par linuron seul et linuron + l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. (M1 et M2) montrent des changements au niveau la structure histologique avec la présence des inflammations.

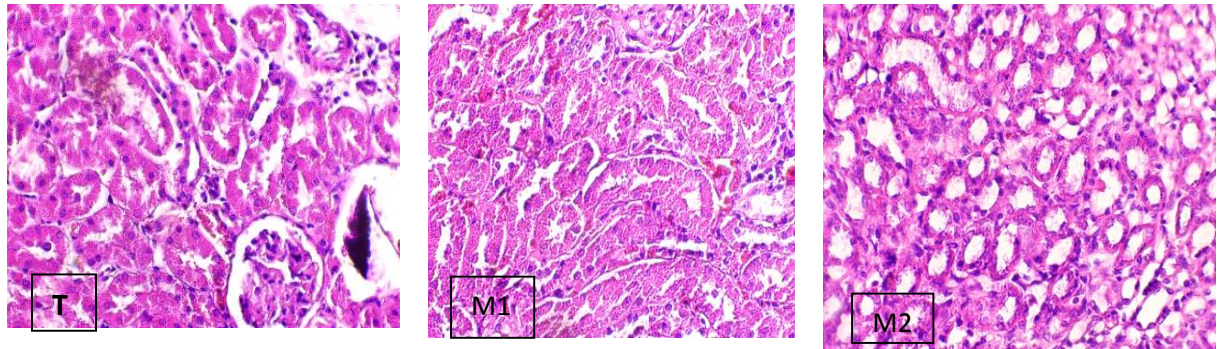


Figure 34 : Observation microscopique d'une coupe histologique des reins chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).

II.1.4.4. Etude histologique de thyroïde

La structure histologique de la thyroïde du témoin présente des follicules qui contiennent des cellules folliculaires, formant une cavité contenant à la Colloïde (CI) qui est un milieu de stockage des hormones thyroïdiennes. L'observation microscopique de la thyroïde des rats traités par linuron révèle qu'une partie d'un parenchyme thyroïdien comprenant de nombreuses cellules folliculaires (F) de taille variable. Alors que l'étude histologique du thyroïde des rats exposé à linuron puis traités par l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L., montre des follicules (F) qui sont bordés par un épithélium uni stratifié cubique qui contient des cellules folliculaire (CF).

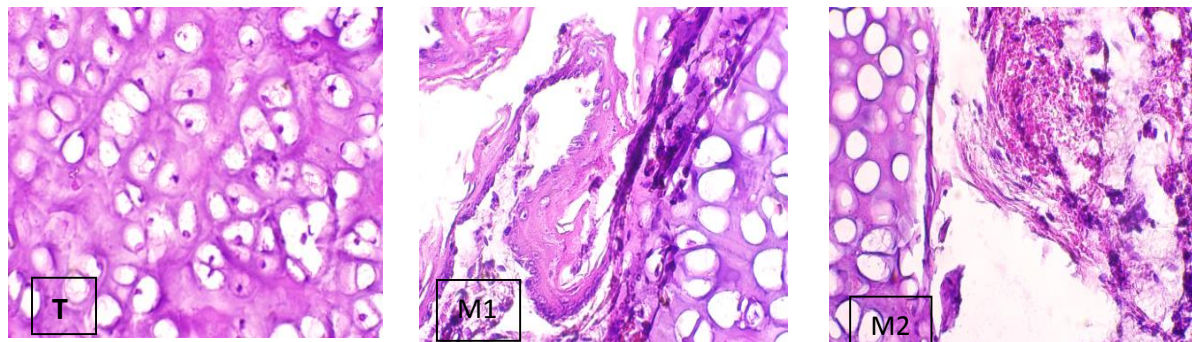


Figure 35 : Observation microscopique d'une coupe histologique de la thyroïde chez les rats de différents lots (T, M1 et M2) (x40) (Photos originales, 2022).

2. Discussion

Les plantes médicinales aujourd'hui sont une source importante des médicaments essentiels, car ils contiennent des métabolite secondaire : tannins, glucosides, flavonoïdes, saponines, résines, etc., et. Plusieurs chercheurs s'intéressent actuellement à ces molécules en raison des bienfaits sur la santé humaine peut apporter qui ne peut être chimiquement compensé.

Dans cette étude, nous visons à étudier l'effet thérapeutique du telghouda sur la fonction de la glande thyroïde chez les rats exposée à l'herbicide linuron.

Les résultats obtenus lors de cette étude montrent que le rendement d'extrait aqueux obtenu de la plante *Bunium mauritanicum* L. est de l'ordre de 12.995%.

Dans une autre étude réalisée par **(El kolli et al, 2017)**, qui ont travaillé sur l'espèce *B. incrassatum* et *B. alpinum* les rendements par hydro-distillation de *B. incrassatum* *B. alpinum* sont de 0,09% et 0,1% respectivement. Dans l'étude de **(Sharififar et al, 2010)** qui ont travaillé sur l'espèce *Bunium persicum* le rendement de l'extrait méthanolique est de 7.4% et l'extrait aqueux est de 1.3%. Ainsi, l'étude menée par **(Karouche et al, 2020)** montre un pourcentage de l'ordre de 7,81% de l'extrait méthanolique et 6,79 % de l'extrait aqueux obtenus à partir des tubercules de *Bunium mauritanicum* L. récoltés de la région Aïn Dis de la wilaya d'Oum El-Bouaghi. Cependant, ces résultats sont très faibles par rapport à nos résultats.

Les résultats de l'étude de **(Korra et Selmi, 2020)** qui ont travaillé sur l'espèce *B. mauritanicum* L. montrent un rendement d'extraction éthanoïque de 12.9% et acétonique de 15 % et aqueux de 23.4%. Ces résultats sont supérieurs par rapport à nos résultats.

Ces différences entre les résultats de rendement d'extraction peuvent être dues à : de l'origine de la plante, de l'espèce végétale, de l'organe utilisé dans l'extraction, le temps d'extraction, la nature des solvants

Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques réalisés sur la plante *Bunium mauritanicum* L. montrent la présence des alcaloïdes, des polyphénols, des flavonoïdes, des composés réducteurs et des terpénoïdes. Par contre, nous avons remarqué une absence des stéroïdes et des tanins et des saponines.

Dans l'étude de **(Korra et Selmi, 2020)** qui ont travaillé sur l'espèce *B. mauritanicum* L. ont obtenu les mêmes résultats. Par contre **(Lebouazid et Meziani, 2020)** qui ont travaillé sur les feuilles de l'espèce *Bunium mauritanicum* L. ont déclaré la présence des huiles volatiles, des flavonoïdes, des aglycones, des anthracénosides, des coumarines, des polyuronides, des tanins, des alcaloïdes, et des saponines. La présence des flavonoïdes et des tanins est signalée par **(Sharififar et al, 2010)** qui ont travaillé sur l'espèce *Bunium persicum*. On conclue que, selon des résultats obtenus lors de la présente étude, nous déduisons que les tubercules de notre plante renferment la plupart des grandes familles des métabolites secondaires.

Le teneur en polyphénols et en flavonoïdes était estimée à 1.14 ± 0.90 mgEAG/mg et 0.273 ± 0.214 mg EAG/ mg respectivement. Dans l'étude de **(Karouche et al, 2020)** qui ont obtenu la teneur en polyphénols totaux d'extrait aqueux de l'ordre de 22.365 ± 8.547 µg EAG/mg, et l'extrait méthanolique de l'ordre de 89.442 ± 5.95 µgEAG/mg. Dans l'étude de **(Toul et al,**

2022) qui ont travaillé sur l'espèce de *Bunium incrassatum*, qu'il obtenu la teneur en polyphénols totaux d'extrait aqueux est de l'ordre de 101.25 ± 3.64 mg EAG/g d'extrait. (Karouche et al, 2020) ont obtenu des teneurs en flavonoïdes totaux d'extrait aqueux et l'extrait méthanolique de l'espèce de *Bunium mauritanicum* L. ont de l'ordre de 0.832 ± 0.158 µg EAG/mg, 4.031 ± 0.141 µg EAG/mg respectivement. Ainsi, (Toul et al, 2022) ont travaillé sur l'espèce de *Bunium incrassatum*, ils obtenu un teneur en flavonoïdes totaux d'extrait aqueux est de l'ordre de 46.61 ± 0.91 mg EAG/g d'extrait. Ces résultats, de (Karouche et al, 2020) et (Toul et al, 2022), sont élevées par rapport à nos résultats.

Cette différence dans les niveaux de phénol et de flavonoïde peut être due à la méthode d'extraction ainsi que le type de plante, la partie utilisée, conditionnels environnementales, climatiques et la période expérimentale (Atmani et al, 2009).

Il a été prouvé que les teneurs en phénols totaux et en flavonoïdes sont élevées lorsque le milieu de vie de la plante n'est pas adéquat, dans ce cas la plante favorise la synthèse des métabolites secondaires afin de s'adapter et de survivre (Apak et al, 2007).

L'HPLC a permis d'identifier 9 composants dans l'extrait aqueux de la plante *Bunium mauritanicum* L, (Quercetine, Acide chlorogénique, Acide Gallique, Acide vanillique, Acide caféique, Naringine, Coumarine, Vanilline, Rutine). On a observé que notre extrait est très riche on quercétine (3698.39 µg/g d'extrait) suivi par acide chlorogénique (1121 µg/g d'extrait), et Acide Gallique (150.54 µg/g d'extrait), alors que l'acide vanillique (36.45 µg/g d'extrait) et Rutine (9.68 µg/g d'extrait) présentent en faible concentrations.

(Toul et al, 2022) , qui ont travaillé sur l'extrait méthanoïque de l'espèce de *Bunium incrassatum*, ont identifié dans l'extrait méthanoïque 6 composant: acide gallique, acide caféique, acide chlorogénique, acide syringique , acide ferulique et Hesperetin, et 7 composant dans l'extrait d'éther de pétrole: acide ellagique , , acide P- coumarique , et acide sinapique , catéchine , quercétine , kaempférol , naringénine .

L'acide gallique est un composant phénolique considéré comme un antioxydant potentiel, et un inhibiteur puissant des champignons, des bactéries, et de certains virus. (Benyahia, 2017). La quercétine est l'un des flavonoïdes les plus actifs (flavonols), elle est retrouvée naturellement dans plusieurs fruits et légumes .De nombreuses études in vitro ont dévoilé que le quercétol est un excellent antioxydant en raison de sa puissante capacité à séquestrer les radicaux libres par ses formes glycosylées plus que l'aglycone. En outre, ce flavonol a fait preuve aussi de la capacité à empêcher l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) en piégeant les radicaux libres. Ceci pourrait éviter le risque d'athérosclérose, du cancer et certaines maladies cardiovasculaire (Hamideche et Nacer ,2015).

On a trouvé la valeur d'IC₅₀ d'extrait (0.6 mg /ml) plus élevée par rapport la valeur d'IC₅₀ de control « acide ascorbique » (0.06 mg/ml). Plus la valeur d'IC₅₀ est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande. Notre extrait a montré une activité anti-radicalaire modérée. Le standard (acide ascorbique) avec IC₅₀ de 0.08 mg/ml présente la meilleure activité antioxydante.

Dans l'étude de (Sharififar et al, 2010), sur la plante *Bunium persicum* collecté de Iran, l'activité antioxydant des différents extraits trouvé est de : extrait de chloroforme 79,6 ± 6,2 µg/ ml ; extrait aqueux 49,8 ± 4,1 µg/ ml ; extrait d'éther de pétrole 45,7 ± 3,6 µg/ ml ; extrait méthanoïque 36,1 ± 2,8 µg/ ml ; Huile essentielle 23,4 ± 1,6 µg/ ml). Ainsi, El kolli et al. (2017), qui étudiée deux plante algérienne, ont trouvé que les huile essentielle et l'extrait méthanoïque de *B. incrassatum* à une activité de 38,52 ± 2,40 µg/ ml et 55.77±3.25 µg/ ml respectivement et pour la plante *B. alpinum* des valeurs d'IC₅₀ de 21.85 ± 1.32 µg/ ml > 800 µg/ ml respectivement. Ces valeurs des activités antioxydant (IC₅₀) sont élevées, on comparant ces résultats de valeur d'IC₅₀ avec nos résultats.

L'augmentation ou la diminution de l'efficacité antioxydant revient à la structure, la qualité et la concentration des composées phénoliques dans les tissus des plantes, ainsi que la localisation et les propriétés climatiques de la région d'échantionnage et le solvant et la méthode de l'extraction.

Selon les résultats obtenus, on a observé que le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA par l'extrait est plus élevé que le standard (diclofenac sodium). Mais l'effet de dénaturation de l'extrait est inversement proportionnel à la concentration. Le pourcentage d'inhibition le plus élevé pour l'extrait aqueux (84.08%) est obtenu avec la concentration plus faible (0.1953 mg /ml). Ces résultats coïncident avec les résultats de (Williams et al ,2008) qui ont trouvé que l'activité anti dénaturante, des composés naturels isolés à partir des plantes, est plus importante lorsque la concentration est faible.

En conclues que l'extrait de *B. mauritanicum* L. présente un pouvoir anti inflammatoire très important.

Selon les résultats obtenu, nous observons que le pourcentage de l'effet de l'extrait sur la stabilisation de la membrane des globules rouges contre l'agent dénaturant (la chaleur) par l'extrait avec les différentes concentrations (0.312, 0.625 ,1.25 ,2.5 mg/ml) est faible par rapport au control, par contre pour les concentrations (5 et 10 mg /ml) l'effet est plus élevé que le control. Donc l'activité anti hémolytique augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour Aspirine ou pour les extraits.

On conclues, l'activité anti hémolytique est fortement dépendante aux concentrations d'extrait, plus l'extrait est concentré, plus le pourcentage d'activité est élevé.

Le pourcentage de l'inhibition de l' α -amylase de l'extrait est faible en comparons avec le control « acarbose ». Le pourcentage de l'inhibition de l' α -amylase augmente proportionnellement avec l'augmentation de la concentration soit l'extrait ou pour le control.

Selon (**Berriha et al, 2019**), les inhibiteurs de l'a-amylase agissent comme un anti-nutriment qui entrave la digestion et l'absorption des hydrates de carbone. Ils se lient à l'alpha-liaison du polysaccharide et empêchent la rupture du polysaccharide en mono et disaccharide. Il a été proposé que la suppression de l'activité de ces enzymes digestives retarde la dégradation de l'amidon et oligosaccharides, ce qui entraînerait à son tour une diminution de l'absorption du glucose et par conséquent, la réduction de l'élévation du taux de glycémie postprandiale.

Par conséquent, la plante *Bunium mauritanicum* L. Présente un effet inhibiteur important sur l'activité enzymatique de l' α -amylase d'où un pouvoir antidiabétique.

A partir des résultats obtenus de l'étude de l'activité antimicrobienne lors de cette étude, nous observons l'absence d'interaction entre l'extrait et les bactériens. Donc notre extrait n'exerce plus d'activité antimicrobienne contre *E. Colli* et *K. pneumonie*.

(**Karouche et al, 2020**) ont trouvé une activité antibactérienne (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeroginosa*) de l'extrait aqueux et méthanoïque de la même plantes.

Par conséquent ,la variation de l'activité antimicrobienne de notre extrait et l'extrait de **Karouche** explique la variation de leur méthode de l'extraction et la composition chimique et la concentration de l'extrait .

Les résultats de l'étude *in vivo* ont montré une augmentation hautement significative de la T3, et non significative de T4 et TSH chez les rats traités par le pesticide linuron à une concentration de (200 mg/kg/ jour) pendant 20 jours. L'augmentation de TSH peut être due à l'effet du pesticide sur des récepteurs sur l'hypophyse, et donc une augmentation de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), ce qui provoque une augmentation de (TSH) (**Rathore et al, 2002**).

L'étude de (**Cook et al, 1993**) montre que l'exposition des rats à linuron (200 mg/kg/jour) pendant 14 jours provoque une perturbation de L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. (**Shady et El-Deen et al, 2010**) et (**Mahjoubi –Samet et al, 2005**) ont déclaré que les troubles de la glande thyroïdienne induit par le pesticide malathion s'explique par un défaut du récepteur thyroïdien et ceci est confirmé par (**Mnif et al, 2011**), qui a signalé la liaison compétitive des agoniste des récepteurs des hormones thyroïdiennes. (**Schmutzler et al, 2007**) stipule que le linuron est un agoniste des récepteurs des hormones thyroïdiennes.

Le traitement des rats par l'extrait de *Bunium mauritanum* L. après l'exposition à linuron provoque une diminution non significative du niveau de TSH et de T4 et une augmentation significative de taux de T3 par rapport à lot exposé à linuron seul.

Les cellules hépatiques participent à une variété d'activités métaboliques et contiennent un grand nombre d'enzymes. Parmi ceux-ci, ASAT et ALAT sont couramment utilisés comme des marqueurs biologiques de lésion hépatique (**Okeke et al, 2014**).

Les résultats de la présente étude ont indiqué des variations non significative du taux des enzymes hépatiques l'ASAT et ALAT pour le groupe traité avec du linuron à une concentration de (200 mg/kg/jour) pendant 20 jours. Ces résultats controversent avec ce qui a été trouvé par (**Coban et al ,2014**), (**Medila et al ,2021**), et (**Kalender et al, 2010**), qui ont confirmé une augmentation significative du niveau des enzymes hépatiques (ASAT.ALAT) lorsque les rats étaient traités avec d'autre pesticide. Les niveaux élevés d'enzymes hépatiques expliquent les dommages et les inflammations qui se sont produits dans le tissu hépatique. Pour cette étude en raison de l'effet toxique modéré du pesticide, l'augmentation de ces enzymes est non significative.

(**Whitehead et al, 1999**), a mentionné que le niveau élevé de l'enzyme ASAT dans le sérum est dû à l'effet toxique du pesticide sur les cellules hépatiques et cardiaques, qui sont les principaux producteurs des deux enzymes.

Une variation non significative du taux d'ASAT et d'ALAT lors du traitement des rats avec l'extrait de *Bunium mauritanum* L. après 20 jours de traitement par linuron par rapport au groupe exposé a linuron seule. Contrairement aux résultats qui ont été confirmé par (**Dou et Guedda, 2019**), (**Nesba et Henka ,2018**) et (**Medila et al, 2017**) ou une diminution significative de ces enzymes après leurs augmentations, suite à un traitement des rats intoxiqué, par un extrait végétal.

Les résultats de cette étude aussi ont montré une diminution non significative des taux d'urée et de créatinine chez les rats traités avec Linuron à une concentration de (200 mg/kg/jour) pendant 20 jours. Contrairement à ce qui a été trouvé par (**Mossalam et al, 2011**) et (**Mill Mehri ,2008**) dans les résultats de leurs études, lors du traitement des rats avec le malathion qui a provoqué une augmentation de l'urée et de la créatinine.

Après 20 jours de traitement avec le pesticide linuron, ce qui a entraîné une augmentation hautement significative de l'urée et une diminution significative de la créatinine.

Les résultats de notre étude ont indiqué une diminution non significative du taux d'hémoglobine, des globules rouges et des globules blancs chez les rats traités avec un pesticide linuron à une concentration de (200mg/kg/jour) pendant 20 jours.

Ces résultats étaient en accord pour l'hémoglobine et des globules rouges, avec ce qui a été trouvé par **(AI-Attar et AI-Taisan, 2010)** lorsqu'ils ont traité leurs rats avec un pesticide malathion, ce qui contredit le nombre de globules blancs. La diminution des globules rouges peut s'expliquer par l'effet des radicaux libres résultant du stress oxydatif dû à l'effet du pesticide Linuron. La diminution de l'hémoglobine est due à une augmentation du niveau de destruction des globules rouges ou à une diminution du niveau de leur formation. Quant à la diminution des globules blancs, elle indique l'effet du pesticide Linuron sur le système immunitaire.

Les traitements des rats par l'extrait de *Bunium mauritanicum* L. à une concentration de (200 mg/kg/jour) après 20 jours de traitement avec le pesticide Linuron, a provoqué une augmentation hautement significative des globules blancs suite à l'effet de l'extrait (*Bunium mauritanicum* L.) sur la stimulation de la production des globules blancs, ainsi que son activité anti inflammatoire. L'augmentation significative des globules rouges ont indiqué l'efficacité de l'extrait de *Bunium mauritanicum* L. contenant sur l'activité anti hémolyse.

Le stress oxydant au niveau cellulaire traduit par une augmentation de la malondialdéhyde (MDA), produit de la peroxydation lipidique des membranes **(Pelletier et al, 2004)**. Les résultats de notre étude ont indiqué une diminution non significative de (MDA) hépatique et une augmentation non significative de (MDA) rénal chez les rats traités au pesticide linuron à une concentration de 200mg/kg/jour pendant 20 jours. Contrairement, **Elzoghby et al, (2014)** ont prouvé une augmentation significative de la (MDA) chez les rats traités au pesticide malathion à concentration 50 mg/kg pendant 28 jours .et avec **(Ogur, 2005)** lorsqu'ils ont traité les rats avec le pesticide le mancozèbe.

L'exposition au pesticide Linuron ne provoque pas de stress oxydatif dans le foie, contrairement à ce qu'il a confirmé par **(Fortunato et al, 2006)** ou le malathion a une affinité pour les lipides et interagit ainsi avec les composants des membranes cellulaires, ce qui induit la formation de peroxydation lipidique. Une augmentation non significative de MDA dans le foie et une diminution non significative dans les reins chez les rats traités de l'extrait de *Bunium mauritanicum* L.) Après 20 jours de traitement au Linuron par rapport à M1 est un indice d'absence d'effet de l'extrait de *Bunium mauritanicum* L.) sur le foie et les reins.

Les altérations histologiques observées au niveau des hépatocytes de rats traités par linuron et ceux traités par *Bunium mauritanicum* L. sont caractérisées par l'apparition des nécroses, des conjonctions vasculaires marquées et par des inflammations. Des changements au niveau de la structure des cardiomyocytes ont été enregistrés aussi chez ces lots. Ces dommages pourraient être dus probablement à la génération de radicaux réactifs et la peroxydation lipidiques induit par des produits toxiques **(Necib et Zekri, 2020)**.

L'observation microscopique des coupes histologiques des reins révèle des inflammations chroniques. Les inflammations chroniques sont citées parmi les circonstances de formation des fibroses (**Belkacemi et Khadir ,2015**).

L'observation microscopique de la thyroïde des rats traités par linuron révèle la présence des altérations histologiques. Les dommages de la thyroïde sont dus au stress oxydatif résultant du traitement au linuron. La production des radicaux libres résultant du stress oxydatif attaquent la glande thyroïde, causent des dommages à la membrane de la glande, une nécrose et une dégénérescence. Les résultats de l'examen microscopique de la glande thyroïde chez les rats traité avec l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. Après l'intoxication par le pesticide montre une amélioration importante de structure tissulaire.

Conclusion

Conclusion

Les plants médicinaux constituent une source très importante des molécules qu'ayant des activités biologiques intéressantes. Au cours des dernières années, importantes études ont été effectuées sur des plantes présentant un intérêt particulier pour les plantes pharmacologiques et cosmétiques. Dans ce travail, nous avons étudié l'effet de l'extrait aqueux d'une plante *Bunium mauritanicum* L. sur les fonctions de la glande thyroïde et certains paramètres physiologiques chez les rats traités par un pesticide (linuron). Cet herbicide est une substance chimique qui nuit au fonctionnement normal du système endocrinien de la faune et de l'homme.

Où on a commencé les travaux en extrayant le tubercule de *Bunium mauritanicum* L. par macération dans de l'eau distillée, pour obtenir un bon rendement qui a été estimé à 12.995%. Le test screening photochimiques révéla la présence de flavonoïdes, polyphénols, alcaloïdes, terpènes, et les composés de référence. Les polyphénols 1.14 mg EAG/mg E et les flavonoïdes 0.273mg AG /mg E ont été quantifiés. L'HPLC qui a montré 9 composants et le quercétine est le composant le plus important quantitativement.

Les résultats des études des activités biologiques montrent que notre extrait présente : un potentiel anti-oxydant avec un pouvoir anti-radicalaire puissant ; une activité d'anti-inflammatoires traduit par un pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA plus élevé que le standard ; une activité anti hémolytique dose dépendantes ; et une activité anti-diabétiques qui a été confirmé à partir de test de pourcentage d'inhibition de l' α -amylase.

Les résultats d'une étude in vivo ont montré que le pesticide et l'extrait aqueux de *Bunium mauritanicum* L. ont exercés un effet perturbateurs sur les rats traduit par des troubles de la thyroïde et de quelques paramètres biochimiques (l'urée et la créatine), hématologiques (WBC, HGB, RBC) et histologiques.

Référence

Référence

- **Achouri ,I ;Adlli, M .(2018).** Effet du temps et de température de conservation sur les échantillons sanguins destinés au dosage de la TSH chez les sujets atteints de pathologies thyroïdiennes p36.
- **Al-Attar, A; M and Al-Taisan, W; A. (2010).** Preventive Effects of Black Seed (Nigella Sativa) Extract on Sprague Dawley Rats Exposed to Diazinon. Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 4(5): 957-968.
- **Anadriamobololona T. (2010).** Etude biologique et chimique du métabolite secondaire des actinomycètes telluriques cas du forêt d'Ankafobe. Mémoire d'études approfondies de biochimie .55p.
- **Anonyme. (2005), in Bitam R. (2012).** Inventaire des ressources médicinales et aromatiques dans la région de Djerma- Batna par la méthode systématique. Mémoire de Master II en biologie: spécialité en biodiversité et changements globaux Algérie. Batna : Université El Hadj Lakhdar. p 20.
- **Apak, R, Güçlü, K, Demirata, B, Özyürek, M, Çelik, S. E, Bektaşoğlu, B, Berker, K. I , et Özyurt, D. (2007).** Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compound with the CUPRAC assay. *Molecules*, 12(7), 1496-1547.
- **Ardestani, A. and R. Yazdanparast. (2007).** "Antioxidant and free radical scavenging
- **Atmani, D, Chaher, N, Berboucha, M, Ayouni, K, Lounis, H, Boudaoud, H, Debbache, N., & Atmani, D. (2009).** Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*, 112(2), 303-309.
- **Battandier J. A., Trabut L. C. (1985).** Flore de l'Algérie. [Ancienne flore d'Alger transformée], contenant la description de toutes les plantes signalées jusqu'à ce jour comme spontanées en Algérie : Monocotylédones par Louis Trabut, Paris, 256 p.
- **Belkacemi, M, A ; K Hadir Y .(2015)** Histopathogènes de la néphropathie liée à la dyslipidémie chez Psammoyes P42.
- **Belkhir, S , A. Koubaa, et al .(2013)** .Seasonal effect on the chemical composition of the leaves of *Stipa tenacissima* L .and implications for pulp properties .Industrial crops and products 44:56-61

- **Benkhalifa , A ; Toumi ,M. (2019).** Talghouda, une ancienne source alimentaire bien évoquée dans les soins traditionnels en algérie. Laboratoire d’Ethnobotanique et substances Naturelles, Ecole Normale Supérieure, El- Ibrahimi, Vieux Kouba, Alger.
- **BENNANI, S. (2018).** Prise en charge du NODULE de la pulmonaire:Recommandations.
- **Bensakhria, A. (2018).** Toxicologie Générale - Le Stress Oxydatif. Universidad Católica San Antonio de Murcia | UCAM: researchgate
- **Benyahia,Y . (2017).** Activité antimicrobienne des composés phénoliques : application à l’inhibition de biofilm des bacilles thermophiles d’origine laitière P29
- **Bergmeyer, H.U. & al. (1978).** Clin Chem, 24, 58-73. Cité par fiche technique BIOLABO. Réf. 80027.
- **Berra ,D. (2015).** Etude de l'effet du milieu d'extraction sur la composition des feuilles de *Matricaria Pubescens*. Master en génie chimique. Université Echahid Hamma Lakhadr El -oued. P74
- **BERRIHA, A ; BOUKHRIS, A.(2019).** Effet des extraits de polysaccharides sur l'inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase. UNIVERSITE KASDI MERBAH, OUARGLA FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
- **Boumediou A., Addoun S., (2017).** Etude ethnobotanique sur l’usage des plantes toxique, en médecine traditionnelle, dans la ville de tlemcen (Algérie). Diplôme de Docteur en Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, 118p.
- **Bourgaud, F., Gravot, A., Milesi, S., & Gontier, E. (2001).** Production of plant secondary metabolites : a historical perspective . Review Plant Science (161), 839-851
- **Bousetla, A., Zellagui, A., Derouiche, K., & Rhouati, S. (2011).** Chemical constituents of the roots of Algerian *Bunium incrassatum* and evaluation of its antimicrobial activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 1-4.
- **BOUZIANE Z., (2017).** *Contribution à l’étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région d’Azail (Tlemcen–Algérie)* (Doctoral dissertation).
- **BRENT G.A. (1994) ,** The molecular basis of thyroid hormone action.The New England Journal of Medicine, 331, 847-853.

- **Brent, G. A. (2012).** ‘Mechanisms of thyroid hormone action.’, *The Journal of clinical investigation*. American Society for *Clinical Investigation*, 122(9), pp. 3035–43. doi:10.1172/JCI60047.
- **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème. (T. & Doc, Éd.) Paris.
- **Charles, F. (2019).** Thyroïdite de Hashimoto : les signes cliniques et les traitements Le Journal des femmes: <https://sante.journaldesfemmes.fr/>
- **Chentouh, S., Boulahbel, S., Adjai, F., Tolba, M., Alloua, N., Moumen, Y., & Bentayeb, Y. (2018).** Effets des extraits organiques de *Bunium incrassatum* sur quelques parametres hematologiques chez les lapines de Population la race locale. *Revue des Bioressources*, 8(2).
- **Cheurfa, M., & Allem, R. (2016).** Évaluation de l’activité anti-oxydante de différents extraits des feuilles d’*Aloysia triphylla* (L’Hérit.) d’Algérie in vitro. *Phytothérapie*, 14(3), 181-187.
- **Coban, F.; K.; Ince, S.; Kucukkurt, I.; Demirel, H.; H and Hazman, O.(2014).** Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol*, Earl Online : 1-9.
- **Cook ,J .C. , Mullin , L.S., Frame , S.R ., and Biegel , L.B .(1993).** Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats. *Toxicol. Appl pharmacol* .119, 195-204.
- **Coralie, B. (2011).** les pathologie thyroïdiennes :enquêtes sur les ressenti des patient ,thèse , université HENRI Poincaré -NANCY1 , p3. le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
- **Delille , A. (2013).** Les plantes médicinales d'Algérie. Berti Edition
- **Diallo, A. (2005).** "Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense* Willd. (Myrtaceae)." PhD. of the University Bamako, Mali : 38-47.
- **Djahra, A.B. (2014).** Etude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, antihépatotoxique du Marrube blanc ou *Marrubium vulgare* L.these de doctorat en science.Universite Badji Mokhtar –Annaba. P18
- **Djarri, L. (2011).** Contribution à l’étude des huiles essentielles et des métabolites secondaires de trois plantes Algériennes de la famille des Apiaceae. thèse pour

- l'Obtention du diplôme de Doctorat en Sciences en Chimie Organique, la faculté des Sciences exactes, Département de Chimie, Université MENTOURI de Constantine, p. 6.
- **Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2005).** Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry* (97), 654–660.
 - **Dominique, P. (2015),** Hormones thyroïdiennes cours, université Paris Descartes, Faculté de Médecine DFGSM2.
 - **Dou N, Guedda N. (2019).** Contribution à l'étude du l'effet de *Bunium Mauritanicum* L sur l'activité de la thyroïde chez certaines patients de la région d'el-oued .p.52.
 - **Dupont, F., & Guignard, L. (2012).** Botanique les familles des plantes. Masson,Paris.
 - **Dutertre, J. (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. Doc. Univ. Bordeaux 2- Victor Segalen. U.F.R des sciences médicales.* 120p.
 - **EL FAKIR, A. (2020),** profil des patientes souffrants de : pathologie thyroïdienne : enquête auprès des officinaux thèse de doctorat université Mohamed V5 de rabat, p4.
 - **El kolli, H., Laouer, H., & El kolli, M. (2017).** Chemical composition and biological activities of the essential oils and the methanolic extracts of bunium incrassatum and bunium alpinum from Algeria. *J. Chil. Chem. Soc*, 62 (1), 3335-3341.
 - **El kolli , M. (2017)**cours : structure et activités des substances naturelles :principes et application .master II : écologie microbienne
 - **Elzoghby, R; Hamuoda, A.; F.; Abdel-Fatah, A and Faroyk, M.(2014).**Protective role of vitamin C and green tea extract on malathion induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology.* 9 (3): 177-188.
 - **Filliat p. (2012).** Les plantes de la Famille des APIACÉES Dans les Troubles Digestifs. Thèse présentée pour l'obtention du titre de DOCTEUR en Pharmacie Diplôme d'état, Faculté de Pharmacie de grenoble, Université Joseph Fourier, p.14.
 - **Fortunato, J.; J.; Feier, G.; Vitali, A.; M.; Petronilho, F.; C.; Dal-PizzolF, et al.(2006)** Malathion –induced oxidative stress in rat brain regions.*Neurochem Res* 31(5) :671-678.

- **Fransworth N.R.; Soejarto D. (1991).**Global importance of medicinal plants .Cambridge university Press, Cambridge, UK, 25-51.
- **Friesmaec , Janenj et al . (2008) .**Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporté 10. MolEndocrinol.; 22 (6): 1357-69.
- **Gallois M. (2008).** L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie de Lille 2.
- **Garbannelle, Dens F, Marmonier A, Pinon G, Vargues R.(1987).** Bactériologie médicale Techniques usuelle .SIMP, Paris. France.
- **Gitoux , I. (2014a).** Contamination de l'eau par les pesticides dans les secteurs de production de pomme de terre (lévis) .
- **Halimi, A. (2017).** Plantes médicinales en Algérie, Le samedi 24 juin 2017.
- **Hamideche L ;Nacer C ,S. (2015)** Synthèse bibliographique des effets anti-inflammatoires de la quercétine :les mécanismes moléculaires P06et09 .
- **Hammou S ; Bouakel Halima. (2019).** L'évaluation des perturbations thyroïdiennes chez la femme enceinte dans la localité de Mostaganem, mémoire de Master en biologie, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem
- **Harbone JB. (1998).** Phytochemical methods : A guide to modern technique of plant analysis. (éd. 3ème edition). (Chapman & Hall Thomson Science (UK), Éd.)
- **Hashim, A; Khan, M.S;Khan, M.S;Baig, M.H; Ahmad, S.(2013).** Antioxidant and ??; ylase inhibitory property of phyllanthus virgatus L.: An in vitro and molecular interaction study. Biomed Res. Int. 2013, 12. doi:10.1155/2013/729393 .
- **Hellal, Z. (2011).** Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes de certaines huiles essentielles extraites des Citrus. Application sur la sardine (*Sardina pilchardus*).
- **Hershman. (2020).** David Geffen School of Medicine at UCLA Par (sept, 2020).Thyroïdite d'Hashimoto.www.merckmanuals.com
- **Iserin P ; Masson M ;Restellini J. P ; Ybert E ;Moulard F ;Zha E ;et Botrel A. (2001).** Larousse des plantes médicinales: identification, préparation, soins. 2ème édition de VUEF, Hong Kong: 335.
- **Jabrane A;Jannet H. B; Harzallah- Skhiri, F; Mastouri M;Casanova J; Mighri Z. (2009).** Flower and Root Oils of the Tunisian *Daucus carota* L. ssp. maritimus

- (Apiaceae): Integrated Analyses by GC, GC/MS, and ¹³C- NMR Spectroscopy, and in vitro Antibacterial.
- **Jacynthe L. (2015).** (UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL). Les altérations neuropsychiatriques et neuropsychologiques dans la maladie de graves-basedow.
 - **Jassbi, A; Mehrdad, M; Soleimani, M; Mirzaeian, M; & Sonboli, A. (2005).** Chemical composition of the essential oils of *Bunium elegans* and *Bunium caroides*. *Chemistry of natural compounds*, 41(4), 415-417.
 - **Jérémy C. (2014),** rôle du système générateur d'espèces réactives de l'oxygène NOX4-P22phax dans la thyroïde humaine : implication dans la prolifération et la différenciation thyroïdienne .thèse de doctorat, Université PARIS-SUD, P6
 - **Kai Li,³ Tianshu Zeng,^{1,2} Yunfei Liao,^{1,2} Jie Min,^{1,2} Nan Zhang,^{1,2} Miaomiao Peng,^{1,2} Wen Kong,^{1,2} and Lu-lu Chen,^{1,2} Kangli Qiu . (2021).** Integrative Analyses of Genes Associated with Hashimoto's Thyroiditis. *journals of immunologie research* ,pages 9.
 - **Kalender, S; F. G. Uzun, D; Durak, and Y. (2010).** Malathion induced hepatotoxicity in rats: The effect of vitamin C and E. *Chem. Toxicol.*, 48:633-638.
 - **Karouche, S., Benbott, A., Henouda, S., Malki, S., & Boudchicha, I. (2020).** Evaluation of Phenolic content and biological activities of *Bunium mauritanicum* tubers. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 12(2), 916-930.
 - **Karouti, F. (2011).** hyperthyroïdies et cancers thyroïdiens pour obtenir la doctora . UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT.
 - **Kebbab, R. (2014).** Etude de pouvoir antioxydant des polyphénols issus des margines d'olives de la variété chamal : Evaluation de l'activité avant et après déglycosylation. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister en biochimie appliquée aux bio-industries. Université Mouloud Mammeri de tizi-ouzou.
 - **Kebili, Z. (2016)** Contribution à l'étude de quelques activités biologiques des extraits de *Ephedra alata* de la région de Ouaregla.
 - **Khan, I., Ahmad, H., Ali, N., Ahmad, B., & Tanoli, H. (2013).** Screening of *Bunium bulbocastanum* for antibacterial, antifungal, phytotoxic and haemagglutination activities. *Pak. J. Pharm. Sci*, 26(4), 787-791

- **Khelifi, .Z . (2021)** .physiologie de la thyroïde, chapitre du 2ieré année médecine, université Constantine
- **Khemili, Y ; Bachkat, I. (2016)** Importance du dosage des hormones thyroïdiennes, Mémoir*e de Master en biologie, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.
- **Kholkhal, F ; Lazouni, H. A ; Bendahou, M ;Boublenza, I., Chabane, S. D ; & Chaouch, T. (2013).** Étude phytochimique et évaluation de l’activité anti-oxydante de *Thymus Ciliatus* ssp. *Coloratus*. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 9(1), 151-158.
- **Koffi, N ; Beugré, K ; Guédé, N ;Dossahoua, T ; & Laurent, A. (2009).** Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d’Ivoire). *Sciences & Nature*, 6 (1), 1-15.
- **KORRA ,W ; SELMI Y.(2020).** Activité antioxydante de la plante médicinale *Bunium mauritanicum* L., Université Mohamed Khider de Biskra ,Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie .
- **Kunkele U; Lobmeyer T. R.(2007).** Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. Edition parragon Books L tol: 33- 318
- **Laouedj, M. (2019).** Les bienfaits du *Bunium*...contre le goitre. Herboriste et conseiller en phytothérapie .Adresse : Hadjout-Tipaza- Algérie A côté de la Daïra de Hadjout.
- **LAZAR M. A. (1993)** Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. *Endocrine Reviews*, , **14** (2), 184-193.
- **Lebouazid ,R ;Meziani ,R, A.(2020)** .Etude des activités antioxydante et anti-inflammatoire de l’espèce *Bunium mauritanicum* , UNIVERSITE LARBI BEN MHIDI OUM EL BOUAGHI FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE.
- **Lee ,S. (2013)** . Hashimoto thyroiditis. Medscape website. <http://emedicine.medscape.com/article/120937-overview>. UpdatedFebruary 25, 2013. AccessedNovember
- **Lim T. K. (2015).** Edible Medicinal and Non Medicinal Plants. Volume 9, Modified Stems, Roots, Bulbs. Springer p. 18 ; Tardio, J., et al, Ethnobotanical review of wild edible plants in Spain. *Botanical J. Linnean Soc.* 152 (2006), 27-71.

- **LORCY Y; KLEIN, M. (2005).** Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne. EMC-Cardiologie Angéiologie, 2, 127-135
- **Lutge, U ;Klnge, M ; & Bauer, G. (2002).** Botanique 3eme Ed : Technique et
- **Mac Key, E.M., Rackeyll, J. (1927).**Clin. Invest, J. Clin. Invest., 4, 295. Cité par fiche technique BIOMAGHREB. Réf. 20141.
- **Macheix, J ; Fleuriet, A ; & Jay, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux, Magister .Université Abou Bakr Belkaid Telmcen .105p.
- **Mahjoubi-Samet, H; Fetoui, L; Soussia, F; Guermazi, N.Zeghal. (2005).**Dimethoate effects on thyroid function in suckling rats,Ann. Endocrinol.66 (2) 96-104.
- **Mahoudeau. J, (2005).** (Première partie: thyroïde – parathyroïde). Thyroïdites aiguës et subaiguës Acute and subacute thyroiditis. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (IX), n° 4.
- **MAJDOUB .L. (2012).**les dysthyroïdies chez l'enfant : la place de la chirurgie (A-propos de 6CAS), thèse du doctorat en médecine ,université Mohamed RABAT ,p19
- **Marfak, A. (2003).** Radiolyse gamma des flavonoïdes : Étude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools.
- **Marie L. (2010).** Le cancer de la thyroïde. GRAND PUBLIC13-.
- **Medila, I., Toumi, I., & Adaika, A. (2021).** The Protective Effect of Ephedra alata Aqueous Extract Against Metribuzin Intoxication on Albino Wistar Rat. *The Natural Products Journal*, 11(4), 507-511.
- **Medila, I., Toumi, I., Ferhate I., Ratiba, M. (2017).** Biological evaluation of anti-inflammatory activity of Artemisia campestris L. and Spitzelia coronopifolia Desf ethanolic leaves extract. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 9(7), 1-4.
- **MEJLACHOWICZ, D. (2020).** (Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay Faculté de médecine). DEVELOPPEMENT DE MODELES IN vitro et in vivo pour analyse la reponseaux radiation ionisantes du tissu thyroïdien normal humain .
- **Mill Merhi, M. (2008).** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticide à faibles doses : caractérisation des effets sur lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin.
- **Mnif W;Ibn Hadg Hassine A; Bouaziz Aghleb Brtegi ,A ; Olivier, T and Benoit;R .(2011)** .Effect of endocrine disruptor pesticides , A Review . p. 2279.

- **Mohamed, M, E. (2016).** modification in male Wistar rats co-exposed to chlorpyrifos and lead. International Journal of, Profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses Thèse N° :046/16, CHU de Fès- région fès Boulmane.
- **Mohammedi, Z. (2006).** "Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen." Mémoire de
- **Mossalam, H. H. ; Abd-El Aty, O. A. ; Morgan, E. N.;Youssaf, S. M. S.and Mackawy, A. M. H. (2011).** Biochemical and Ultra StructureStudies of the Antioxidant Effect of Aqueous Extract of HibiscusSabdariffa on the Nephrotoxicity Induced by OrganophosphorousPesticide (Malathion) on the Adult Albino Rats. Life Science Journal.8:561-574.
- **Murray. (1984).** Creatinine In: Clinical Chemistry; Theory, Analysis and Correlation, Kaplan, L.A. and A.J. Pesce (Eds.). CV Mosby Co., St. Louis, pp:
- **Nacib ,R ; Zekri ,A.(2020)**Evaluation de l'activité hypoglycémiant et antioxydant des extraits aqueux de Geranium robertianumL ,chez des rattes diabétiques P65 .
- **Nancy Jacques, L .(2008).** (Beate Bartès, www.forum-thyroïde.net). Thyroïdite du post-partum. Avec le partenariat des laboratoires Merck Liphà Santé France.
- **Nanda, N; Bobby, Z; Hamide A.(2008).** Association of thyroid stimulating hormone and coronary lipid risk factors with lipid peroxidation in hypothyroidism. Clin Chem Lab Med.;46:674–9. [PubMed] [Google Scholar]
- **Nauciel, C ; Vildé, J. L. (2005)** .Bactériologie médicale .2^{ème} édition.
- **NESBA, S ;& HENKA, F. (2018).** Evaluation de l'activité biologique de la plante médicinale de la région d'Eloued Ephedra alata" alenda"(In vitro et In vivo).
- **Niki, E. (2010).** Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(4), 503-515.
- **Noui, A. (2018).** Etude phytochimique et évaluation des activités biologiques de la plante *Daucus muricatus* (*Apiaceae*), these Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences en Chimie organique, Département de Chimie, Faculte des Sciences Exactes, Université des Frères Mentouri, Constantine, p.4.

- **Ogur R, Coskun O , Korkmaz A , Oter S , Yaren H , Hasde M .(2005) .** High nitrate intake impairs liver functions and morphology in rats; protective effects of – tocopherol .Environ Toxicol pharmacol. 20:161-166.
- **Okeke, N.; Emeka, A.; e & Johntel, C. (2014).** Biochemical Taurine alleviated modification in male Wistar rats co-exposed to chlorpyrifos and lead. International Journal of Environmental Science and Toxicology. 2(9), 104-115.
- **Patel D., Desai S.(2016).** Phytochemical screening, in vitro anti-microbial and antiinflammatory activity of methanolic extract of *aster lanceolatus* willd leaves. International Journal of Medicine Research, 1(1): 26-30.
- **Paterson David ,L ;Grant V; Bochicchio;Fernando ,B ;Po-Ren ,H ; Flàvia R ;Theresa A, S ;Kathleen Mc ,C;Vilas ,S ;Mark J DiNubile , Joseph W Chow.(2006).**In Vitro Susceptibilities of *Esherichia coli* Isolated from Patients with Intra – Abdominal Infections Worldwide in 2002-2004 .6.7.537_545.
- **Pelletier E ; Campbell P. G. C, Denizeau F. (2004).**Écotoxicologie Moléculaire : Principes Fondamentaux et Perspectives de Développement. Ed. PUQ, Canada. 502p.
- **PÉREZ-M. (2006)** PCEM2 – MI6 – Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes .
- **Pincemail, J ; Bonjean, K ; Cayeux, K ; & Defraigne, J ;O. (2002).** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. Nutrition clinique et métabolisme, 16(4), 233-239.
- potential of *Achillea santolina* extracts." Food chemistry 104(1): 21-29.
- **Quezel P ; Santa S. (1962).**Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Ed. CNRS, 2 Tomes, 1170 p.
- **Rahman, H; C.M. Eswaraiah; K. Vakati and P. Madhavi. (2012).** In-Vitro Studies Suggest Probable Mechanism of Eucalyptus Oil for Anti-Inflammatory and Anti-Arthritic Activity.
- **Rajem, H. (2013).** Toute l'encyclopédie des plantes utiles, Sources de la série et origines de la médecine alternative : Vol.1, édition 2, p. 131- 132.
- **Rates,S.M.K.(2001).**" Plantes as sources of drugs".Toxicon 39(5):603-613. Croteau, R., Kutchan ,T.M.& Lewis ,N.G. (2000).Naturel Products(Secondary Metabolites).Biochemistry And Molecular Biologie Of Plants.1250-1318

- **Rathisre, P. R; Mohan, R; Murugesan, K. (2013).** In-vitro Anti-Inflammatory Activity of Methanolic Root Extract of *Erythrina Indica* Lam. *International Journal of Research in Chemistry and Environment*, 3(4): 48-51.
- **Rathore, M; Bhatnagar ,P; Mathur D;Saxena GN. (2002).** Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. *Sci Total Environ*, 295: 207-215.
- **Resch ,U; Helsel, G ;Tatzber, F; Sinzinger H. (2002)** ,Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med.*; 40:1132–4. [PubMed] [Google Scholar.
- **Reshma et al. (2014).** *In vitro* anti-inflammatory, antioxidant and nephroprotective studies on
- **Ribéreau-Gayon, P ; Ribéreau-Gayon, J ; Peynaud, E ;& Sudraud, P. (1982).** Composés phénoliques. in traité d’oenologie, sciences techniques de vin. Dunod, 477-499.
- **Roque, B. (2011).**physiologie de la thyroïde, doctorante UMR1331, INRA, Toxalim, equipe pesticides perturbateurs endocriniens,
- **Sadique J ; AL-Rqobahs W.A., Bughaith EI-gindi A.R.(1989).** The bioactivity of certain medicinal plants on the stabilization of RBS membrane system. *Fitoterapia*, 60:525-532. P 45.
- **Sanago, R. (2006).** Le rôle des plantes médicinales en médecine , université Bamako (Mali) :53.
- **SANOGO, N, D. (2020),** thyroïdites : aspects diagnostique et thérapeutiques dans la service de médecine et d’endocrinologie de le hôpital du mali ,thèse de docteur en médecine (diplôme d’Etat), université des sciences des techniques et des technologies de BAMAKO ,p39
- **Sawant, R; Godghate, A. (2013).** QUALITATIVE PHYTOCHEMICAL SCREENING OF RHIZOMES OF CURCUMA LONGA LINN. *International Journal of Science, Environment and Technology*, 2 (4), 634 – 641.
- **Schmutzler, C; Gotthardt, I; Hofmann, P,J; Radovic, B; Kovacs, G; Stemmler, L ;Köhrle, J. (2007).** Endocrine disruptors and the thyroid gland—a combined in vitro and in vivo analysis of potential new biomarkers. *Environmental health perspectives*, 115(Suppl 1), 77-83.

- **Shady, Abeer M and Fayroz I. Noor El-Deen, (2010)** Effect of Chlorpyrifos on Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats. Egypt. J. Histol. Vol. 33(3): 441 –450.
- **Sharififar, F; Yassa, N; Mozaffarian, V. (2010).** BIOACTIVITY OF MAJOR COMPONENTS FROM THE SEEDS OF BUNIMUM PERSICUM (BOISS.) FEDTCH. journal of pharmaceutical sciences, 23 (3), 300-304.
- **SHENG-JI P.(2001)** - Ethnobotanical Approches of Traditional Medicine Studies: Some Experiences from Asia. Pharmaceutical Biology, 39 : 74-79
- **Singleton, V. L; Rossi J, A. (1965).** Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. Amer. J. Enol. (14), 144-58.
- **Stephen R. D; Deborah S. K; Krzysztof S.(2000).** A Phylogeny of Apiaceae tribe
- **Steven L ,F ; Shabbir , S ; Jianghong , M ; David G, W ; Patrick ,F ,Mc ; Dermott , S, Z.(2004).** Evaluation of Molecular typing methods for Escherichia coli 0157 :H7 Isolates from cattle , food ,and humans . 67(4) : 651-7.
- **Swiercz -Ryndak A .(2010).** Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde ; Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France : 3-11.
- **Tomlin, C. (2000).** The pesticide Manual, 12th ed., Crop. Protection Publications, Surrey, UK, 626, 709.
- **Tomlin ,C.(1997)** .and British crop Protection Council (1997), the pesticide manual; a world compendium , 11 th edn (Farnham, Surrey, UK .British crop protection Council)
- **Toul ,F ; Meryem, S; Farid ,B.(2022).** Algerian Bunium incrassatum Seeds : Effects of Extractin Solvent Polarity on Phenolic And Antioxidant Activity. 9(2):415-422.
- **Tramalloni ,J ; Monpeyssen ,H .(2013).** Thyroïde normale et variantes .Echographie de la throïde , Article ,1-26. Doi:10.1016/b978-2-294-71128-2.00001-1.
- **VINZIO, S ; MOREL, O ; SCHLIENGER J, L et al. (2005)** .Mécanismes d'action cellulaire des hormones thyroïdiennes. *La Presse Médicale* , , **34** (16), 1147-1152.
- **Vlaeminck, G. (2003),** Structure et physiologie thyroïdienne. Encycl MedChir (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie –Nutrition 10-002-B-10, , 13p.

- **Walsh, J, P; Bremner, A, P; Bulsara, M, K.; O'Leary P; Leedman, P. J.; Feddema, P; Michelangeli, V. (2005)** Thyroid dysfunction and serum lipid : a community- based study. *Clin. Endocrinol.* 63, (3): 670 -675.
- **Whitehead, M, W; Hawkes, N, D; Hainsworth, L; Kingham, J, G,C.(1999).** A prospective study of the causes of notably raised aspartateaminotransferase of liver origin . *Gut.* 45: 129-133.
- **Williams, L,A,D; ConnarA, O;Latore, L;Dennis, O; Ringer, S;Whittaker, J.A; Conrad,J; Vogler, B; Rosner, H ; Kraus, W. (2008).** The in vitro Anti-denaturation Effects Induced by Natural Products and Non-steroidal Compounds in Heat Treated (Immunogenic) Bovine Serum Albumin is Proposed as a Screening Assay for the Detection of Anti-inflammatory Compounds, without the use of Animals, in the Early Stages of the Drug Discovery Process. *West Indian Med J*, 57 (4): 327- 331.
- **Yagi,K.(1976).** Simple fluorimetric essay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochemical. Medicine.* 15, 212-216.

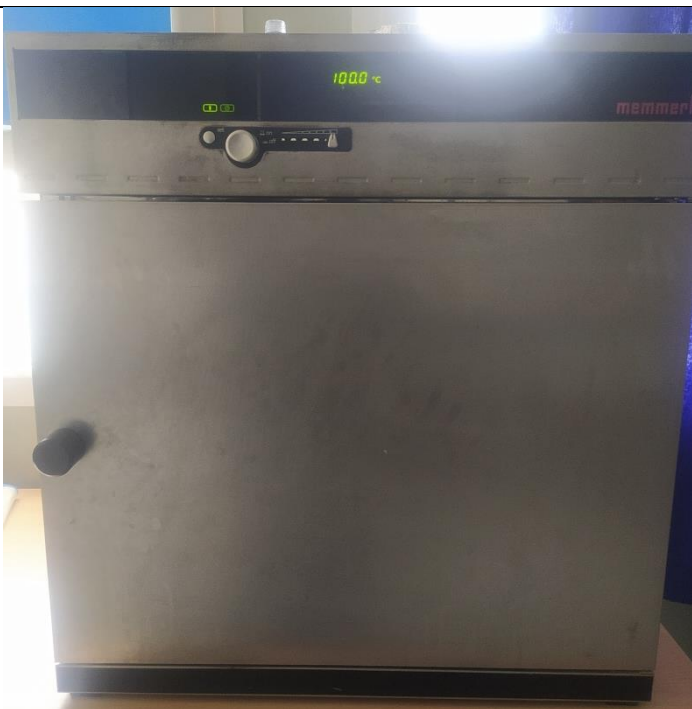
القماطي, احمد المجدوب، (2005). الغدد الصم وهرموناتها.دار الكتاب الجديد المتحدة. بيروت-لبنان. .

Annexes

Annexes1 : les appareils utilisés

Appareils utilisés	Les photos
Centrifugeuse	 A white centrifuge machine with a digital display showing 3500. The machine has two blue buttons on the front and a green power button. The text "REDAI NOTE 8 AI QUAD CAMERA" is visible at the bottom left of the image.
Balance analytique	 A blue and white analytical balance with a digital display showing 247.7 mg. The machine has a blue keypad and a blue display. The text "REDAI NOTE 8 AI QUAD CAMERA" is visible at the bottom left of the image.
Spectrophotomètre UV-visible	 A white spectrophotometer with a digital display. The machine has a blue button on the front. The text "REDAI NOTE 8 AI QUAD CAMERA" is visible at the bottom left of the image.

PH mètre	
Balance	
Plaque chauffante agitatrice	

Etuve	 A stainless steel Memmert oven with a digital display on top showing 100.0 °C. The brand name 'memmert' is visible on the right side of the display area.
Automate	 A white Mindray BC-2800 automated chemistry analyzer. The screen displays various test results and graphs. The brand name 'mindray' is visible on the left side of the device.
Spectrophotomètre	 A white Mindray BA-88A spectrophotometer. The brand name 'mindray' and model 'BA-88A' are visible on the front panel.

Annexe 2 :

Tableau : souche des bactériens

Bactérie Concentration	E.coli	<i>Klebsilla pneumonie</i>
5		
10		
15		
20		

Annexe 3 :



Figure : injection le traitement (photo originel)

Annexe 4 :



Figure : sacrifice et prélèvement de sang (photo original