

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique
Université Chadli Bendjedid
El Tarf



جامعة الشاذلي بن جديد
UNIVERSITE CHADLI BENDJEDID

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشاذلي بن جديد
الطارف

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم العلوم البيولوجية



Mémoire de Fin d'Études

Présenté en vue de l'obtention d'un Diplôme de Master 2 Recherche

« Toxicologie Fondamentale et Appliquée »

THÈME

Prévention alimentaire de l'effet neurotoxicologique des antalgiques nébulisés

Soutenu le : 12/06/2024

Présenté Par : **SELLAMI Roufaida Amina**

Devant le jury composé de :

Dr. AZIZI Nadia Nawel	MCA	Présidente	UCBET
Mme. LARHEM Aicha Beya	MAA	Examinatrice	UCBET
Dr. TOUMI-MERZOUG Sameha	MCA	Promotrice	UCBET
Dr. TOUMI Mohamed Lamine	MCA	Co-Promoteur	UCBET

Année universitaire 2023 - 2024

« *Remerciements* »

Tout d'abord, je voudrais remercier *Dieu* le Tout-Puissant pour m'ayant accordé le succès et m'ayant béni tout au long de mes années d'études et avoir donné le courage, la force et la volonté pour réaliser ce travail.

Je tiens tout particulièrement à remercier Mme « **TOUMI-MERZOUG SAMEHA** » et Mr « **TOUMI MOHAMED LAMINE** » Mes encadrants, qui n'ont pas ménagé le moindre effort pour assister dans le choix du thème et la réalisation du présent mémoire, qu'ils trouvent l'expression de ma profonde gratitude quant à leur patience, leur générosité scientifique, le temps et l'attention qu'ils m'ont consacrés.

Je remercie ensuite l'ensemble des membres du jury, Mme « **AZIZI Nadia Nawel** » et Mme « **LARHEM Aicha Beya** » qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir évaluer ce travail, nous sommes honorées par leur présence.

Je remercie aussi chaleureusement l'équipe des Laboratoires Pédagogiques (Biochimie et Analyses biologiques ; Biologie végétale) pour leur aide et de nous avoir facilité la réalisation de ce travail.

Finalement, je présente mes gratitude à ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

A ALLAH LE TOUT PUISSANT

À mes aimables, précieux et nobles parents mon très cher père **Ammar** et ma très adorable mère **Rouabhia Maïssa**, aucun mot ne peut exprimer à quel point je vous aime. Merci pour votre amour éternel, vos encouragements, votre patience et votre confiance en moi, je suis si fière d'être votre fille. Que dieu vous protège et vous bénisse pour nous.

À mon adorable sœur **Ryma** et mon petit cher frère **Mohamed**. Merci pour votre soutien et vos encouragements. Je vous souhaite beaucoup de succès et de réussite dans votre vie. Que dieu vous protège pour moi.

À ma chère grand-mère **Fella**. Merci de votre amour, support et vos prières. Que dieu vous protège pour nous.

À ma meilleure amie et sœur **Rayene**. Merci pour votre support, vos encouragements et votre aide durant mes années d'études. Je te souhaite beaucoup de succès et de réussite dans votre vie.

À ma meilleure amie et sœur, ma camarade **Khouloud**. Merci pour tous les moments passés ensemble durant ces années et vos encouragements.

À ma meilleure amie et sœur **Narimene**. Merci pour vos encouragements et votre support.

À **Amer**. Merci pour vos encouragements et votre support précieux. Je te souhaite beaucoup de succès et de réussite dans votre vie.

A mon oncle **Belkacem**

À ma chère **Samira**

À Toute personne qui m'a aidé de loin ou de près dans la réalisation de ce mémoire

Je dis, Merci

ملخص

يهدف هذا العمل إلى دراسة التأثير الوقائي للمستخلص المائي لعشبة الشيح ضد الفعالية السمية العصبية للباراسيتامول لدى قواقع هيليكس اسبيرسا. تم تقسيم القواقع إلى أربع مجموعات تجريبية (7 قواقع لكل مجموعة) ثم خضعت للمعاملات التالية: المجموعة T (بدون مستخلص نباتي وبدون مادة سامة)، والمجموعة P (تلقت الباراسيتامول)، والمجموعة EA (تلقت مستخلص الشيح)، والمجموعة EA+P (تلقت مستخلص عشبة الشيح متبوعاً بالباراسيتامول). أظهرت قياسات وزن الجسم والعقد الدماغية للقواقع اختلافاً غير ملحوظ بين المجموعات المختلفة. بالإضافة إلى ذلك، تم تسجيل زيادة غير ملحوظة في مستوى الجلوتاثيون المختزل ونشاط الكاتالاز في العقد الدماغية بعد تناول الباراسيتامول. تم إجراء المسح الطيفي بين 190 و1100 نانومتر للمستخلص المائي لنبذة الشيح مما سمح بملاحظة وجود ست (6) ذروات هامة، مما يكشف أن المستخلص المائي لعشبة الشيح يتكون من جزيئات نشطة بصرياً يمكن أن يكون لها تأثيرات دوائية. يبدو أن هذا النبات غني بالزيوت الأساسية وبالتالي يمكن أن يكون له تأثير مضاد للأكسدة.

الكلمات المفتاحية: الشيح؛ العقد الدماغية؛ السمية العصبية؛ قواقع هيليكس اسبيرسا؛ مضادات الأكسدة.

Abstract

This work aims to study the preventive effect of the aqueous extract of *Artemisia herba alba Asso* against the neurotoxic effect of paracetamol in the gastropod *Helix aspersa*. The snails were divided into four experimental groups (7 snails per group) and then subjected to the following treatments: group T (no extract and no toxic molecule), group P (treated with Paracetamol), group EA (treated with *Artemisia herba alba Asso*. extract), and group EA+P (treated with *Artemisia herba alba Asso* extract followed by Paracetamol). Measurements of snail's body weights and cerebroid ganglia showed a non-significant difference between various groups. In addition, the non-significant increase in the level of reduced glutathione (GSH) and the activity of Catalase in the cerebroid ganglia was recorded following the administration of paracetamol. The spectral scanning between 190 and 1100 nm of the aqueous extract of *Artemisia herba-alba Asso* was carried out, which demonstrates the presence of Six (6) important peaks, which reveals that the aqueous extract of *Artemisia herba-alba Asso* is composed of optically active molecules that could have pharmacological effects. This plant seems rich in essential oils and can thus exert an antioxidant effect.

Keywords: Paracetamol; *Artemisia herba alba Asso*; Cerebroid lymph nodes; Neurotoxicity; *Helix Aspersa*; Antioxidant.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet préventif de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* vis-à-vis de l'effet neurotoxique du paracétamol, chez les gastéropodes *Helix aspersa*. Les escargots ont été divisés en quatre groupes expérimentaux (7 escargots par groupe) puis soumis aux traitements suivants : groupe T (sans extrait est sans molécule toxique), groupe P (Traité au Paracétamol), groupe EA (Traité à l'extrait d'*Artemisia herba alba Asso*), groupe EA+P (Traité à l'extrait d'*Artemisia herba alba Asso*. puis au Paracétamol). Les mesures des poids corporel et des ganglions cérébroïdes des escargots montrent une différence non significative entre les divers groupes. De plus, l'augmentation non significative du taux du glutathion réduit (GSH) et l'activité de la Catalase dans les ganglions cérébroïdes a été enregistrée suite à l'administration du paracétamol. Le balayage spectral entre 190 et 1100 nm de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba Asso* a été réalisé, permettant de remarquer la présence de Six (6) pics importants, ce qui révèle que l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba Asso* est composé de molécules optiquement actives qui pourraient avoir des effets pharmacologiques. Cette plante semble riche en huiles essentielles et peut exercer ainsi un effet antioxydant.

Mots clés : Paracétamol ; *Artemisia herba alba Asso* ; Ganglions cérébroïdes ; Neurotoxicité ; *Helix aspersa* ; Antioxydant.

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre du tableau	Page
1	Classification de <i>Helix aspersa</i>	18
2	Protocole du dosage de l'activité de la catalase	26
3	Comparaison des moyennes du poids corporel des escargots	28
4	Analyse de variance du poids corporel des escargots	28
5	Comparaison des moyennes du poids des ganglions des escargots	29
6	Analyse de variance du poids des ganglions des escargots	29
7	Comparaison des moyennes du taux de GSH dans les ganglions cérébroïdes	30
8	Analyse de variance du taux de GSH dans les ganglions cérébroïdes	30
9	Comparaison des moyennes de l'activité de catalase dans les ganglions cérébroïdes	31
10	Analyse de variance de l'activité de catalase dans les ganglions cérébroïdes	32
11	Indice de réfraction et viscosité de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba Asso</i>	33

LISTE DES FIGURES

N°	Titre de la figure	Page
1	Structure chimique du paracétamol	5
2	Métabolisme du paracétamol	8
3	La plante médicinale <i>Artemisia herba alba Asso</i>	15
4	Anatomie de l'escargot	19
5	Elevage des escargots <i>Helix aspersa</i>	20
6	La forme du paracétamol utilisé	20
7	Photographie de l'Armoise blanche au désert	21
8	Dessin de détail d' <i>Artemisia herba alba Asso</i>	21
9	Montage de l'hydro-distillateur	22
10	Présentation des groupes expérimentaux	23
11	Photographie du nébuliseur utilisé	24
12	Photographie du matériel de dissection	24
13	Variation du poids corporel des escargots témoins et traités	29
14	Variation du poids des ganglions cérébroïdes des escargots témoins et traités	30
15	Variation du Taux de glutathion réduit (GSH) au niveau des ganglions cérébroïdes chez les escargots témoins et traités	31
16	Variation de l'activité catalasique (CAT) au niveau des ganglions cérébroïdes chez les escargots témoins et traités	32
17	Profil spectral de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba Asso</i>	33

LISTE DES ABREVIATIONS

AChe	Acétylcholinestérase
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CAT	Catalase
Cmax	Concentration plasmatique maximal
CYP450	Cytochrome P 450
GSH	Glutathion réduit
IASP	International Association for the Study of Pain
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MS	Métabolites Secondaires
NAPQI	N-acétyl-parabenzoinone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Otorhinolaryngologie
S.N.C	Système Nerveux Centrale
T	Témoin
UGTs	UDPglucuronosyl transférases

Table des Matières

<i>Section</i>		<i>Page</i>
1	Introduction	1
2	Lumière bibliographique	3
2.1	Les antalgiques	3
2.1.1	Classification	3
2.1.1.1	Antalgiques non morphiniques	4
2.1.1.2	Classification traditionnelle	4
2.1.1.3	Classification pharmacologique	4
2.1.2	Le paracétamol	5
2.1.2.1	Propriétés pharmacologiques	5
2.1.2.2	Chimie du paracétamol	5
2.1.2.3	Pharmacocinétique du paracétamol	6
2.1.2.3.1	L'absorption	6
2.1.2.3.2	La distribution tissulaire et plasmatique	7
2.1.2.3.3	Métabolisation	7
2.1.2.3.4	Élimination	9
2.2	Les plantes médicinales	10
2.2.1	Historique des plantes médicinales	10
2.2.2	Les formes de préparations des plantes Médicinales	10
2.2.2.1	Infusion	10
2.2.2.2	Décoction	11
2.2.2.3	Macération	11
2.2.2.4	Cataplasme	11
2.2.3	Composition chimique des plantes Médicinales	11
2.2.3.1	Métabolites primaires	11
2.2.3.2	Métabolites secondaires	12
2.2.3.2.1	Les composés phénoliques	13
2.2.3.2.2	Terpenoïdes	14
2.2.3.2.3	Alcaloïdes	14
2.2.4	Caractéristiques botaniques et thérapeutiques de la <i>plante Artemisia herba alba Asso</i>	15
2.2.4.1	Classification botanique	16
2.2.4.2	Répartition géographique de la plante	16
2.2.4.3	Composition chimique de la plante	16
2.2.4.4	Utilisations traditionnelle et propriétés pharmaceutiques	17
3	Matériel et méthodes	18
3.1	Lieu et période de travail	18
3.2	Modèle animal	18
3.2.1	Anatomie d' <i>Helix aspersa</i>	18

3.2.2	Le système nerveux	19
3.3	Collection et adaptation	19
3.4	Agent chimique : Sapramol 1%	20
3.5	Plante médicinale : <i>Artemisia Herba Alba Asso</i>	21
3.6	Extraction	22
3.7	Protocole expérimental et dissection des escargots	22
3.7.1	Préparation de la solution mère	22
3.7.2	Groupes expérimentaux	22
3.7.3	La dissection	24
3.8	Dosage du glutathion réduit (GSH)	25
3.9	Dosage de la catalase (CAT)	26
3.10	Analyses statistiques	27
4	Résultats	28
4.1	Poids corporel des escargots	28
4.2	Poids des ganglions cérébroïdes des escargots	28
4.3	Taux du GSH dans les ganglions cérébroïdes	29
4.4	Activité de catalase dans les ganglions cérébroïdes	31
4.5	Paramètres physiques de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba Asso</i>	32
4.5.1	Profil spectrophotométrique de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba Asso</i>	32
4.5.2	Indice de réfraction et viscosité de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba Asso</i>	33
5	Discussion	34
	Conclusion et Perspectives	37
	Références bibliographiques	
	Annexe (Communication scientifique)	

1. Introduction

La douleur est le symptôme le plus fréquent et parfois invalidant au moment du diagnostic et sa prévalence augmente pendant et après le traitement (**Bennett et al., 2019**). Actuellement, les antalgiques utilisés pour la prise en charge de la douleur sont classiquement hiérarchisés en non opioïdes et opioïdes, en palier 1, 2 et 3 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et d'autres classifications basées sur le mécanisme d'action ont été aussi proposées (**Lussier, 2003**).

Le paracétamol est l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé dans le monde. En 2013, le paracétamol constituait la substance active la plus vendue en Algérie, tant en quantité qu'en chiffre d'affaire. Il est vendu seul ou en association, dans la prise en charge de la douleur d'intensité légère à modérée (indépendamment de son étiologie) et de la fièvre, mais également dans la prise en charge des symptômes ORL (états grippaux, rhinopharyngites, voire bronchites). Il ne peut être délivré en ville qu'en officine, soit sur ordonnance médicale, soit en automédication sans prescription médicale, après conseil auprès du pharmacien (**Ichai et Samuel, 2008**).

Le paracétamol, malgré son utilisation anarchique et automédication, n'est cependant pas le moins dépourvu d'effets indésirables notamment une hépatite aigüe lors de prises excessives et répétées (**Swaroop et Varun, 2011**).

Il est bien connu qu'un surdosage de paracétamol peut entraîner des lésions hépatiques et rénales. Étant donné que les cellules cérébrales sont l'une des principales cibles du paracétamol dans l'organisme, l'effet du paracétamol sur la physiologie et l'histologie du cerveau montrent qu'une surdose de paracétamol provoque une augmentation significative de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) et une suppression remarquable des niveaux de dopamine et de sérotonine. De plus, l'application du paracétamol induisait des aberrations morphologiques et une réduction spectaculaire de la densité des épines dendritiques dans les cellules cérébrales plus des altérations histologiques et ultrastructurelles dans les neurones (**Essawy et al., 2017**).

L'Algérie, par la richesse et la diversité de l'origine de sa flore, constitue un véritable réservoir phytogénétique, ce qui lui permet d'occuper une place privilégiée parmi les pays méditerranéens doués d'une longue tradition médicale et un savoir-faire traditionnel à base de plantes médicinales dans diverses pathologies (**Miara et al., 2013**).

Parmi les plantes ayant des de propriétés curatives potentiellement intéressantes, et occupant une place en Algérie, nous avons *l'Artemisia herba alba Asso*, qui a été utilisée dans la médecine traditionnelle pour traiter un certain nombre de pathologies (**Trabut, 1988**). De plus, cette plante a montré une valeur ajoutée dans divers domaines, notamment, cosmétique, pharmaceutique et pharmacologique, et agro-industriel (**Heinrich et al., 2004**).

Cette espèce supporte le gypse et des niveaux de salinité modérément élevés. Elle est abondante dans des sols, à texture fine, assez bien drainées. Dans le sud, elle pousse sur des sols bruns steppiques de texture moyenne et en extrême sud sur des sols sableux (**Nabli, 1989**). Elle a été utilisée, tout d'abord, comme aromatisant dans le thé et le café, puis elle est devenue une panacée dans la médecine traditionnelle arabo-musulmane (**Bezza et al., 2010 ; Haouari et al., 2008**).

L'Artemisia herba alba Asso est d'usage fréquent, pour son effet analgésique, antibactérien, antispasmodique, hémostatique, antihelminthique, anti-diarrhéique, et diurétique (**Benjumea, et al., 2005**). En outre, elle est utilisée contre la fièvre et dans le traitement des troubles menstruels et nerveux, les maladies de la peau, la gale et la syphilis (**Haouari et al., 2008 ; Al-Qura'n, 2008 ; Tahraoui et al., 2007 ; Alzweiri, 2011**), la gastrite, la diarrhée et les douleurs abdominales (**Houmani et al., 2004 ; Khennouf, 2010 ; Awad, 2012**). Elle est considérée comme un nouveau chémotype préventif contre la progression du cancer (**Khelifi et al., 2013**).

Des études ethno-pharmacologiques ont montré l'intérêt de l'armoise blanche contre le diabète (**Stefkov et al., 2014 ; Hamza et al., 2015**) et contre l'hypertension artérielle et les névralgies (**Messaoudene et al., 2011 ; Tahraoui et al., 2007 ; Ali Zeggwagh et al., 2014**). Elle est efficace aussi contre les maladies cardiovasculaires (**Ali Zeggwagh et al., 2014 ; Moufid et Eddouks, 2011**).

L'objectif de cette étude tend à appréhender l'efficacité de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso*. Vis-à-vis de l'activité neurotoxique des antalgiques nébulisés chez un modèle animal approprié, le gastéropode *Helix aspersa*.

2. Lumière bibliographique

2.1. Les antalgiques

Les antalgiques sont des médicaments utilisés contre la douleur, selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) « La douleur est l'expression d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion » (**Hanoch- Kumar et Elavarasi, 2016**).

Selon la durée d'évolution on a la douleur aiguë et la douleur chronique, et selon le mécanisme d'action, la douleur peut être nociceptive, neurogène et psychogène (**Vogrig, 2010**).

2.1.1. Classification

Selon L'OMS (Organisation mondiale de la santé), ils sont classés en trois groupes :

- les antalgiques de palier I ou antalgiques dits périphériques avec le traitement fondamental des douleurs légères à modérées, le paracétamol.

- les antalgiques de palier II ou antalgiques opioïdes faibles très souvent en association avec le paracétamol, traitant les douleurs d'intensité modérée à intense.

- les antalgiques de palier III ou antalgiques opioïdes forts indiqués dans le traitement des douleurs sévères, intenses et/ou rebelles aux antalgiques des niveaux précédents (**Nouaille et al., 2013**).

2.1.1.1. Antalgiques non morphiniques

Ces antalgiques ont principalement une action périphérique, Ils agissent en inhibant les cyclooxygénases et donc la synthèse des prostaglandines.

Il en résulte une diminution de la sensibilisation des fibres nerveuses et nocicepteurs aux médiateurs algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, H⁺, K⁺, etc.). Ainsi, le paracétamol se différencie des autres antalgiques non opioïdes par une meilleure pénétration dans le cerveau, où un effet central prédominant. Certains d'entre eux possèdent également des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires. (**Reggabi, 2018**).

2.1.1.2. Classification traditionnelle

On classe les antalgiques selon le site d'action :

- **Antalgiques périphériques** : agissent au niveau des récepteurs de la douleur ; ce sont les non morphiniques

- **Antalgiques centraux** : agissent au niveau des voies de conduction de la douleur et des centres nerveux ce sont : la morphine et ses dérivés dont l'action centrale peut être suffisamment puissante pour entraîner une narcose. Ou selon leur appartenance ou non à la famille des morphiniques : antalgiques morphiniques - antalgiques non morphiniques (Levine et al., 1993).

2.1.1.3. Classification pharmacologique

Les antalgiques sont répartis en deux groupes :

a. Les antalgiques non opiacés

- **Les antalgiques purs** : la floctafénine, le néfopam

- **Les antalgiques-antipyrétiques** : le paracétamol

- **Les antalgiques-antipyrétiques-anti-inflammatoires** : l'aspirine et les AINS (Anti-inflammatoire Non Stéroïdien)

b. Les antalgiques opiacés

Les opiacés sont une classe de médicaments qui, compte tenu de son efficacité mais aussi de ses effets indésirables, n'est prescrite que si aucun antalgique d'une autre classe ne marche. Dans le S.N.C, trois récepteurs principaux sont distingués : μ (mu), κ (kappa), δ (delta). Une substance opioïde Donnée peut interagir avec les trois récepteurs différents et se comporter, pour l'un, comme un agoniste, pour l'autre, comme un agoniste partiel et enfin pour le deuxième, comme un antagoniste. Pour cette raison, il peut exister des différences d'effets entre les différents opioïdes disponibles. (Montastruc, 2011).

2.1.2. Le paracétamol

Paracétamol ou l'acétaminophène sont deux noms officiels du même composé chimique dérivé de son nom chimique : N-acétyl-para-aminophénol (le segment "cet" inséré entre "para" et « Amino ») (Nowak et Benista, 2013). Il est indiqué pour le traitement de douleurs légères à modérées non inflammatoires chez les patients prédisposés aux lésions gastriques, telles que les maux de tête, rhume, grippe, douleurs musculaires, entorses, mal de dos, dysménorrhée, douleurs arthritiques mineures, maux de dents, il est préférable à l'aspirine chez les patients recevant des anticoagulants ou chez les patients présentant les troubles de coagulation (Bertolini et al., 2006).

2.1.2.1. Propriétés pharmacologiques

Il est généralement admis que les deux effets systémiques du paracétamol ayant une importance thérapeutique sont l'analgésie et l'antipyrèse, alors que ses activités anti-inflammatoires et antirhumatismales sont négligeables (Bertolini et al., 2006).

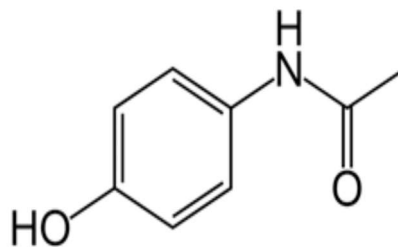


Figure 1 : Structure chimique du paracétamol (Le Garrec et al., 1994).

2.1.2.2. Chimie du paracétamol

Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine, il partage les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques avec ces deux substances, mais sans leur effet inducteur de la méthémoglobine (Bannwarth et Péhourcq, 2003). C'est un acide extrêmement faible (pKa 9,5 à 25 °C), donc neutre à des pH physiologiques (Prescott, 1980 ; Clissold, 1986).

Le paracétamol est très soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éther et le chloroforme, il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère (Le Garrec et al., 1994).

2.1.2.3. Pharmacocinétique du paracétamol

La dose thérapeutique maximale recommandée du paracétamol est 4 g / jour chez l'adulte et 50–75 mg / kg / jour chez l'enfant (**Hodgman et Garrard, 2012**).

2.1.2.3.1. L'absorption

Le paracétamol peut être administré par voie orale, par voie rectale et intra veineuse (**Bannwarth et Péhourcq, 2003**), un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption, la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil, la position allongée lors de l'administration peuvent ralentir sa cinétique d'absorption (Prescott et Nimmo, 1978). L'absorption se fait au niveau du tractus gastro-intestinal, essentiellement au niveau du duodénum et par transport passif (**McGill et Jaeschke, 2013**).

- **Par voie orale**

Après la prise de comprimés ou des capsules en jeûne, le paracétamol est rapidement absorbé et atteint ses concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) entre 0,5– 1,5 heure, il a un effet de premier passage, et sa biodisponibilité est de 0,63 ou 0,89, selon que la dose ingérée était de 500 mg ou 1 g, respectivement (**Clissold, 1986**).

- **Par voie rectale**

L'absorption par la voie rectale est lente, irrégulière et très progressive, la C_{max} est assez faible et la demi-vie d'élimination est à environ 4 heures, la biodisponibilité peut être inférieure de 10 à 20% par rapport à la voie orale, variant notamment avec le type de l'excipient et le volume du suppositoire (**Bannwarth et Péhourcq, 2003**).

- **Par voie intraveineuse**

Le paracétamol peut être administré par perfusion intraveineuse de 15 minutes sous forme d'une pro-drogue, la Concentration maximal est atteinte après les 15 min ; au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des Concentration maximal et demi-vies d'élimination plasmatiques identiques (**Depré et al., 1992**).

2.1.2.3.2. La distribution tissulaire et plasmatique

Le paracétamol se répartit relativement et uniformément dans les tissus (excepté dans les graisses), avec une concentration plus élevée au niveau du foie et des reins (**Rawlins et al., 1977**). La distribution est rapide avec un volume de distribution d'environ 0,9 L / kg et une liaison minimale aux protéines plasmatiques (< à 15 %) aux doses thérapeutiques (**Gazzard et al., 1973 ; Forrest et al., 1982**). Il traverse la barrière foeto-placentaire grâce à sa faible masse moléculaire, mais seulement 1.85% de la quantité ingérée (1g) passe dans le lait maternel (**Notarianni et al., 1987 ; Bannwarth et Pehourcq, 2003**), il est aussi retrouvé dans la salive à une fraction de 1,21 par rapport aux taux plasmatiques (**Cardot et al., 1985**). Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont proches des concentrations plasmatiques (**Moreau et al., 1993**).

2.1.2.3.3. Métabolisation

Le paracétamol est essentiellement métabolisé dans le foie et dans un moindre degré dans les reins et dans l'intestin (**Bessems et al., 2001**). Il est largement métabolisé et moins de 5% d'une dose thérapeutique est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (**Prescott, 1980 ; Bateman et Vale, 2016**).

Trois voies de métabolisation (Figure 2) sont impliquées à savoir la glycuco-conjugaison et la sulfo-conjugaison (métabolisme de phase II) qui conduisent à des métabolites inactifs et éliminés dans l'urine et l'oxydation par le cytochrome P450 (métabolisme de phase I) aboutissant à la formation de N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) (**Hodgman et Garrard, 2012**).

- **La glycuco-conjugaison**

La glucuronidation est catalysée par les enzymes UDPglucuronosyl transférases (UGTs) et représente 50 à 70% du métabolisme après l'administration d'une dose thérapeutique chez l'Homme, les UGTs permettent le transfert de l'acide UDPglucuronique sur le Nhydroxyparacétamol pour obtenir un paracétamol-O-glucuronide (**Gelotte et al., 2007**).

• La sulfo-conjugaison

Représente 25 à 35% du métabolisme et est catalysée par les enzymes sulfotransférases (SULT) (McGill et Jaeschke, 2013). Elle est partiellement régie par la disponibilité de sulfate inorganique, qui est le facteur limitant dans la formation du cofacteur de sulfatation, 13'-phosphoadénosine-5'phosphosulfate, l'autre facteur limitant est l'activité de la sulfotransférase (Gelotte et al., 2007).

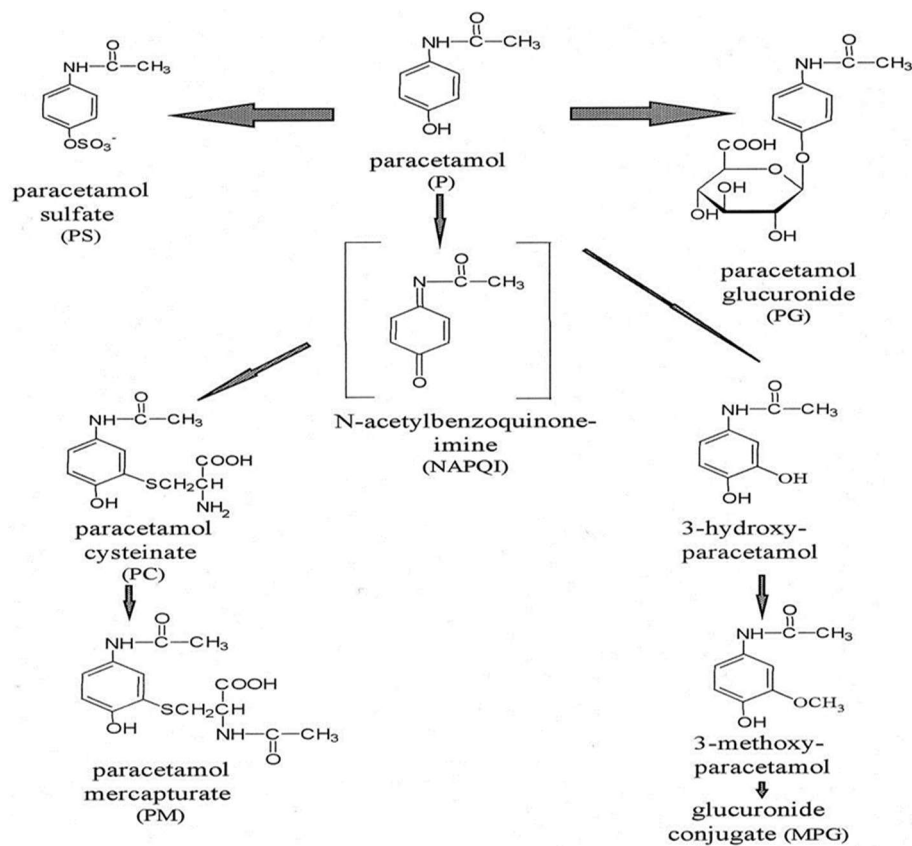


Figure 2 : Métabolisme du paracétamol (Bidault, 2013).

• L'oxydation par le cytochrome P450

Représente 5-15% du métabolisme (McGill et Jaeschke, 2013) et est effectuée principalement par les cytochromes P450 2E1, 1A2, 3A4, 2A6, et aboutit à un métabolite réactif, le NAPQI ; à des doses thérapeutiques, ce métabolite cytotoxique est rapidement détoxifié en se conjuguant au glutathion et devient un métabolite inactif éliminé dans les urines, conjugué à l'acide mercapturique et à la cystéine (James et al., 2003).

Le métabolisme du paracétamol dépend de l'âge et de la dose (**Prescott, 1980**), la sulfatation prédomine chez le fœtus et au début de la vie, la glucuronidation prédomine après dix ans (**Bertolini et al., 2006**). A des doses plus élevées (supérieures à 4 g / jour), la voie de sulfatation devient saturée, alors qu'il y a augmentation de glucuronidation et d'oxydation, et une quantité plus faible du paracétamol est excrétée sous forme inchangée (**Gelotte et al., 2007**).

2.1.2.3.4. Elimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire (Forrest et al, 1982), il est aussi retrouvé dans la salive (**Cardot et al, 1985**) et dans le lait maternel (**Notarianni et al, 1987**). Selon John Forrest et coll., 85 à 95% de la dose thérapeutique est excrétée dans les urines en moins de 24 heures chez les sujets sains ; la demi-vie plasmatique varie entre 1,9 et 2,5 heures mais dépasse 4 heures en cas de lésion hépatique grave ; la clairance corporelle totale de 4,5 à 5,5 ml / kg / min, cependant l'effet de l'âge est minime (**Forrest et al., 1982**).

La clairance rénale du paracétamol dépend du débit urinaire et non du pH et ne diminue pas chez les patients ayant une insuffisance rénale, mais il y a accumulation et rétention des conjugués (**Prescott, 1980**).

2.2. Les plantes médicinales

2.2.1. Historique des plantes médicinales

Dès l'antiquité, les écrits d'Hypocrate (Grèce 500 avant Jésus Chris) présentent plusieurs centaines de plantes médicinales et de remèdes à base de plantes. Au moyen-âge, certaines abbayes comme celle de Salagon (Haute-Provence, France) développent la culture des plantes médicinales et une phytothérapie enrichie par les explorations. À la même époque, dans la pharmacopée arabe et juive, on assiste aux premiers développements d'une chimie d'extraction et certaines universités, comme celles de Salerne ou Montpellier, se spécialisent dans la recherche de nouveaux médicaments à base de plantes, et forment les premiers apothicaires (**Forestier, 1982**).

Au début du XIXe siècle, l'on observe un grand tournant dans l'histoire du médicament lorsque, imprégnée jusqu'alors d'une pratique empirique et souvent d'inspiration magico-religieuse, la pharmacie commence à être dominée par la chimie scientifique. La chimie d'extraction devient aussi de plus en plus performante et permet dès 1815 l'isolement de la morphine à partir du pavot ou en 1820, la purification de la quinine de l'écorce de quinquina. Enfin, les premières molécules thérapeutiques issues de la chimie de synthèse font leur apparition dès 1899, avec la synthèse de l'aspirine par Bayer (**Faye et Champey, 2008**).

En Afrique la médecine traditionnelle utilise depuis des millénaires les plantes médicinales. Plusieurs milliers des produits ont été recensés. Au moyen âge, après la chute de l'empire romain, l'Europe connaît un retour à la barbarie, un déclin général du savoir et une longue période d'obscurantisme. Il faudra attendre l'apport des Arabes pour assiste à une véritable renaissance (**Bruneton, 1999**).

2.2.2. Les formes de préparations des plantes Médicinales

La phytothérapie consiste à utiliser des plantes sous différentes formes (ou galénique) qui peuvent avoir un effet sur la quantité d'ingrédient actif présent :

2.2.2.1. Infusion

Une infusion se fait essentiellement avec les fleurs et feuilles des plantes, mais dans certains cas, il est possible de faire également infuser des racines et des écorces, en versant de l'eau bouillante sur la plante et en laissant infuser entre 10 et 20 minutes (**Nogaret, 2003**).

2.2.2.2. Décoction

Cette méthode s'applique essentiellement aux parties souterraines de plante et écorces, qui libèrent difficilement leurs principes actifs lors d'une infusion. Elle consiste à extraire les propriétés des plantes en les laissant infuser dans l'eau qu'on porte à ébullition, laisser refroidir et filtrer (Nogaret, 2003).

2.2.2.3. Macération

Ces préparations s'obtiennent en mettant à tremper une certaine quantité d'herbes sèches ou fraîches dans un liquide et en laissant en contact pendant un temps plus ou moins long. Passé ce délai, chauffer doucement, filtrer et boire sans sucrer. Cette méthode est particulièrement indiquée pour les plantes riches en huiles essentielles pour profiter pleinement des vitamines et minéraux qu'elles contiennent (Delille, 2007).

2.2.2.4. Cataplasme

Les plantes sont hachées grossièrement, puis mises à chauffer dans une casserole recouverte d'un peu d'eau. Laissez frémir deux à trois minutes. Presser les herbes, puis les placer sur l'endroit à soigner. Couvres d'une bande ou d'un morceau de gaze (Nogaret, 2003).

2.2.3. Composition chimique des plantes Médicinales

La plante possède une composition chimique très complexe, elle est constituée de centaines de substances. Elle puise par ses racines des éléments dans le sol (eaux, minéraux, oligo-éléments) et grâce à la photosynthèse réalisée dans ses feuilles, elle élabore des molécules complexes appelées composés organiques. Les substances, que la plante élabore, ont un niveau d'intérêt différent. On les classe en deux groupes :

2.2.3.1. Métabolites primaires

Tous les êtres vivants assurent leur croissance grâce à un ensemble complexe de réaction chimique parmi ces réactions « métabolisme primaire » qui permettent la synthèse et l'utilisation de substances essentielles pour la vie tel que : polysaccharides, Glucides, protéines, acides aminés, acide nucléiques et lipides (Botineau, 2010).

Les métabolites primaires sont parmi les produits biotechnologiques les plus simples et sont couramment utilisés comme matières premières pour d'autres procédés tels que la fermentation ou les synthèses chimiques. Bien qu'ils soient couramment utilisés comme compléments nutritionnels ou aromatisants, ils sont rarement utilisés comme composés thérapeutiques (**Dowdet, 2011**). Par exemple, l'industrie pharmaceutique utilise largement l'amidon dans la fabrication des comprimés, ou comme base pour les poudres et les pommades (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**). Aussi il utilise la pectine comme pansements gastriques pour leur effet anti-diarrhéique ou détoxifiant (**Benslama, 2016**).

2.2.3.2. Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires (MS) sont des produits naturels synthétisés principalement par les bactéries, les champignons et les plantes. Ce sont des molécules de faible poids moléculaire avec diverses structures chimiques et activités biologiques. Le nom métabolite secondaire provient de la première observation que leur production n'est pas nécessaire à la croissance et à la reproduction des organismes, contrairement aux métabolites qui comprennent les lipides, les acides aminés, les glucides et les acides nucléiques. Cependant, les MS sont loin d'être secondaires et le terme « métabolites spécialisés » émerge pour les décrire. Il est désormais admis que les MS jouent un rôle clé dans la survie de l'organismes qui les produisent parce que les MS déterminent les interactions au sein de leur environnement (**Collemare et al., 2020**).

Les métabolites secondaires sont caractéristiques des plantes supérieures (arbres, plantes à fleurs, etc.). Ils interviennent dans leur structure (lignines et tanins) et ils exercent une action déterminante sur l'adaptation des plantes à leur environnement. Beaucoup de métabolites secondaires sont toxiques, ils sont alors stockés dans des vésicules spécifiques ou dans la vacuole (**Louis, 2004**). Ils jouent un rôle majeur dans l'adaptation des plantes à l'environnement et dans la maîtrise des conditions de stress (**Akula et Ravishankar, 2011**). Ils participent ainsi, d'une manière très efficace, dans la tolérance des végétaux à des stress variés : action anti-herbivore (comme la menthe), inhibition des attaques pathogènes des bactéries et des champignons, prédation d'insectes, défense contre la sécheresse et le rayonnement UV. Ils sont également des sources importantes pour Les produits pharmaceutiques, les additifs alimentaires et les arômes (**Harrar, 2012 ; Akula et Ravishankar, 2011**).

Malgré de nombreuses recherches, une infime partie des substances présentes dans les plantes a pu être identifiée. Mais on sait que c'est grâce à l'action combinée de toutes ces substances que les plantes doivent leurs vertus thérapeutiques. Les principaux groupes de métabolites secondaires présents dans les plantes sont indiqués ci-dessous :

2.2.3.2.1. Les composés phénoliques

Les polyphénols se caractérisent par la présence au moins d'un cycle aromatique à 6 carbones dans leur structure, lui-même porteur d'un nombre variable de fonction hydroxyles OH (**Hennebelle et al., 2004**). Ils sont constitués des composés chimiques aromatiques contenant au moins une fonction phénol, c'est-à-dire d'un noyau aromatique lié à un ou plusieurs groupement(s) Hydroxyle(s) (**Lattanzio et al., 2006**).

Les polyphénols sont des métabolites secondaires courants dans toutes les espèces végétales et sont largement connus sous le nom d'antioxydants naturels. Récemment, plus divergente Activités biologiques, par exemple la prévention de l'hypertension artérielle et du durcissement des veines, Activités anti-âge, antibactériennes et anti tumorales (**Yazaki et al., 2009**).

Les polyphénols peuvent apporter à la santé humaine divers bénéfices qui s'intéressent particulièrement au domaine de la phytothérapie et celui de l'hygiène alimentaire parce que l'efficacité de nombreuse plantes médicinales repose sur leur teneur en composés phénoliques de plus en plus d'études montrent que les polyphénols ont le pouvoir de diminuer le risque de survenue de nombreuse pathologies, particulièrement celles liées au vieillissement et lésions oxydatives (cancers, maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives). En phytothérapie les indications sont généralement communes mais certaines sont attribuées spécialement à des classes suivant les bénéfices des composés (Les propriétés vasculo-protectrices, sont par exemple aussi bien attribuées aux flavonoïdes qu'aux anthocyanes, tanins et autres coumarines). Ainsi les flavonoïdes qui proviennent du ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) participe d'une part à la lutte contre la sénescence cérébrale et ses conséquences (Altération de la mémoire, confusion...) et, d'autre part, les citroflavonoïdes (Flavonoïdes provenant de divers Citrus) et le rutoside (Extrait de *Sophora japonica* L), qui sont utilisés dans le traitement des troubles liés à la fragilité capillaire (insuffisance veino-lymphatique, crise hémorroïdaire) (**Hennebelle et al., 2004**).

2.2.3.2.2. **Terpénoïdes**

Les terpénoïdes sont structurellement la classe la plus diversifiée de métabolites secondaires. Ils contiennent plus de 40 000 composés structurellement divers et forment la plus grande classe de métabolites végétaux. Tous les terpénoïdes sont dérivés de squelettes d'isopentane ramifiés répétés, généralement appelés isoprène unités. La décomposition thermique de la plupart des terpénoïdes donne du gaz isoprène en tant que produit **(Bhattacharya, 2019)**.

Les terpènes sont largement présents comme constituants des huiles essentielles. Ils sont pour la plupart hydro- carbonés. Il existe différents groupes de terpènes selon le nombre d'unités constitutives en C5, on distingue les monoterpènes en C10, les sesquiterpènes en C15, les diterpènes en C20, les sesterpènes en C25, les triterpènes en C30 et les tétraterpènes en C40 **(Aldred, 2008)**.

Les monoterpènes existent dans les huiles essentielles qui possèdent de nombreuses activités biologiques. Dans des préparations pharmaceutiques, les terpènes phénoliques, comme le thymol et le carvacrol sont souvent utilisés comme antiseptiques, antibactériens et antifongiques. Dans les domaines phytosanitaires et agro-alimentaires, les huiles essentielles employées comme agents de protection contre les champignons phytopathogènes et les microorganismes envahissant les denrées alimentaires. Les huiles essentielles sont également utilisées en milieu clinique pour soigner des maladies inflammatoires telles que les rhumatismes, les allergies ou l'arthrite **(Mohammedi, 2013)**.

2.2.3.2.3. **Alcaloïdes**

Les alcaloïdes sont un groupe de métabolites secondaires qui contiennent des atomes d'azote basiques. Certains composés apparentés aux propriétés neutres et faiblement acides sont également inclus dans Les alcaloïdes. En plus du carbone, de l'hydrogène et de l'azote, ce groupe peut également contenir de l'oxygène, du soufre et, rarement, d'autres éléments tels que le chlore, le brome et Phosphore **(Bhattacharya, 2019)**. Les alcaloïdes sont utilisés dans plusieurs médicaments, ils affectent chez l'être humain le système nerveux particulièrement les transmetteurs chimiques tels l'acétyl choline. Ils ont d'autres propriétés comme l'effet analgésique (cocaïne), anti-cholinergique (atropine), anti-malaria (quinine), anti-hypertensive

(réserpine), antitussive (codéine), stimulant centrale (caféine), aussi d'autres tel que dé pressant cardiaque et diurétique narcotique (morphine) (**Badiaga, 2011**).

2.2.4. Caractéristiques botaniques et thérapeutiques de la plante *Artemisia herba alba* Asso

L'*Artemisia herba alba* Asso (**Figure 3**) est une espèce de plantes steppiques du genre *Artemisia*. Ce genre appartient à la famille des Astéracées, il comprend des plantes médicinales importantes qui font actuellement l'objet d'une attention phytochimique en raison de leur diversité biologique et chimique. C'est une caractéristique des déserts du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (**Haouari and Ferchichi, 2009**). Sa grande utilisation en médecine traditionnelle revient aux périodes antiques et l'usage de ses extraits et ses huiles montrent bien, un certain nombre d'activités biologiques hypoglycémiantes (**Darias, et al., 1986**), antimicrobienne (**Dhingra et al., 2000**), antioxydante (**El-Massry et al, 2002 ; Heywood et al., 1977**) et anti-inflammatoire (**Kim et al., 2002 ; Kim et al., 2003**).

Plusieurs noms sont attribués à la plante *Artemisia herba alba* Asso (**Messai, 2015**) : Armoise blanche (en France) ; Worm Wood (en Angleterre) ; Shih (En Afrique du Nord et au Moyen-Orient) ; Kaysoum (Au Maroc occidental).

L'*Artemisia herba alba* Asso est une plante herbacée à tiges ligneuses, ramifiées et tomenteuses de 30 à 50 cm de long qui est caractérisé par une odeur de thymol. Les feuilles sont courtes, généralement pubescentes et argentées. Les capitules sont groupés en panicules de petite taille de 1,5 à 3 mm allongés et étroits contenant de 3 à 6 fleurs jaunâtres. Les bractées externes de l'involucre sont orbiculaires et pubescentes (**Nawwar et al., 1989**).



Figure 3 : La plante médicinale *Artemisia herba alba* Asso.

2.2.4.1. Classification botanique (Vallès et Mc Arthur, 2001 ; Mohamed et al., 2010).

- **Règne :** Plantae
- **Sous-règne :** Tracheobionta
- **Super-division :** Spermatophyta
- **Division :** Magnoliophyta
- **Classe :** Magnoliopsida
- **Sous-classe :** Asteridae
- **Ordre :** Asterales
- **Famille :** Asteraceae
- **Sous-famille :** Asteroideae
- **Tribu :** Anthemideae
- **Sous-tribus :** Artemisiinae
- **Genre :** *Artemisia* L.
- **Sous-Genre :** *Seriphidium*
- **Espèce:** *herba-alba* Asso

2.2.4.2. Répartition géographique de la plante

Artemisia herba alba Asso, est un arbuste largement réparti dans les zones semi-arides à arides autour du bassin méditerranéen, les steppes de la région irano-touranienne, de la péninsule-ibérique, l'Afrique du nord (Algérie, Maroc et Tunisie) et le Moyen-Orient. En Algérie, elle est abondante dans les larges steppes des hauts plateaux et le désert du Sahara (Bertella, 2019).

2.2.4.3. Composition chimique de la plante

Plusieurs métabolites secondaires ont été isolés et identifiés de l'*Artemisia herba alba* Asso dont les plus importants sont les sesquiterpènes lactones tels que les eudesmanolides et les germacranolides (Marco, 1989).

Les flavonoïdes détectés dans l'armoise montrent aussi une diversité structurale allant des flavonoïdes communs (flavones glycosides et flavonols) jusqu'aux flavonoïdes méthylés qui sont très inhabituel. Les flavonoïdes glycosides comprennent les O-glycosides tels que quercitine-3-glucoside et des flavones C-glycosides qui sont rares dans le genre *Artemisia*, ainsi que dans l'ensemble des Astéracée (Saleh et al., 1987 ; Salah et Jager, 2005). En plus des sesquiterpènes lactones et des flavonoïdes, l'analyse phytochimique a montré que la composition des huiles essentielles de l'*Artemisia herba alba* Asso est riche en monoterpènes, triterpènes pentacycliques, santonines, coumarines et tanins (Mohamed et al., 2010).

2.2.4.4. Utilisation traditionnelle et propriétés pharmaceutiques

En général, le genre *Artemisia* a été très utilisé dans la médecine traditionnelle ainsi que dans la médecine moderne pour traiter plusieurs maladies telles que les infections urinaires (Bencheqroun et al., 2012), le diabète (Bouldjadj, 2009), l'hypertension artérielle (Mohamed et al., 2010), les troubles gastriques tels que la diarrhée et les douleurs abdominales, la cicatrisation des plaies externes (Seddik, 2010), la bronchite, l'abcès et comme vermifuge (Gharabi et al., 2008).

Plusieurs études scientifiques ont également prouvé l'efficacité de l'armoise blanche en tant qu'agent antiparasitaire, antibactérien, antiviral, antioxydant, anti malarien, antipyrétique, antispasmodique et antihémorragique (Boudjelal, 2013). Par ailleurs, des recherches *in vitro* ont montré que la plante inhibe l'action hémolytique des venins de serpents et scorpions (Sellal et Alkofahi, 1996).

3. Matériel et Méthodes

3.1. Lieu et période de travail

Notre partie expérimentale a été réalisée aux Laboratoires Pédagogiques (Biochimie et Analyses biologiques ; Biologie végétale) au niveau de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Chadli Bendjedid – El Tarf, pendant une durée de 4 mois (depuis Février jusqu’à Mai 2024).

3.2. Modèle animal

Le modèle animal utilisé dans ce travail est le gastéropode *Helix aspersa* communément appelé petit-gris, appartenant à l’embranchement des Mollusques, animaux à corps mou et dépourvus de squelette. Il fait partie de la classe des Gastéropodes, possèdent un poumon (ou cavité palléale) ce qui le situe dans la sous classe des Pulmonés. Il appartient au sous-ordre des Stylommatophores caractérisés par le port des yeux à l’extrémité des tentacules oculaires. La forme de sa coquille enroulée caractérise la super famille des Helicacea. Il appartient à la famille des Hélicidés. (Sandrine, 2003). Il est devenu un excellent bio- indicateur, reflétant la qualité du milieu dans lequel il vit, car il est présent un peu partout et il est facile à identifier, à échantillonner et à élever (Yousfi et Djeddai, 2019).

Tableau 1 : Classification de *Helix aspersa* (Barker, 2001)

Règne	Animalia
Embranchement	Mollusca
Classe	Gasteropoda
Ordre	Stylommatophora
Famille	Helicidae
Genre	<i>Helix</i>
Espèce	<i>Aspersa</i>
Sous-espèce	<i>Aspersa</i>

3.2.1. Anatomie d’*Helix aspersa*

Le corps d'un escargot consiste en un pied unique, une tête et une masse viscérale enroulée placée dans la coquille, la **Figure 4** montre l’anatomie d’*Helix aspersa* (Rahal et Messoud, 2020).

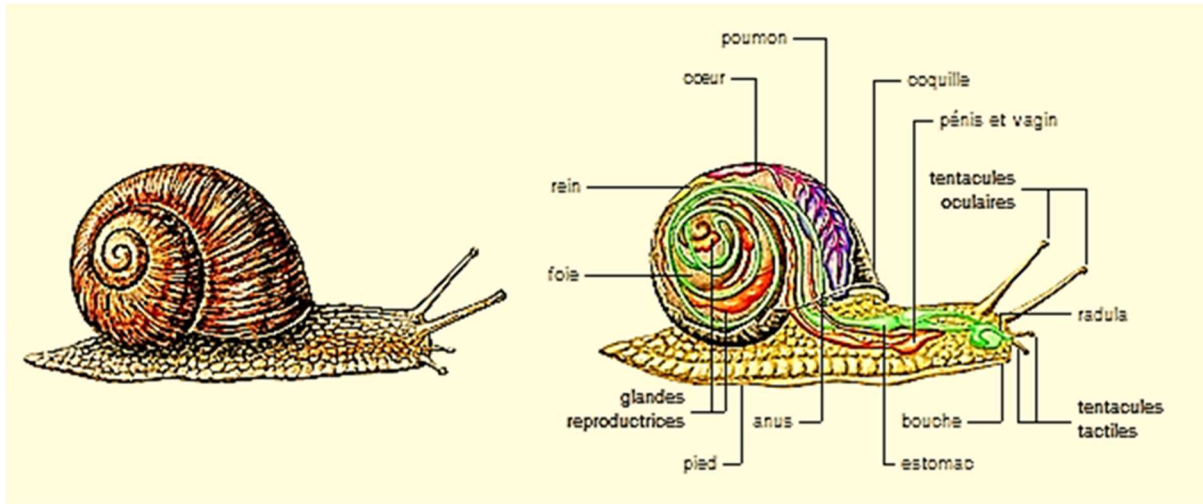


Figure 4 : Anatomie de l'escargot (Rahal et Messoud, 2020).

3.2.2. Le système nerveux

Le système nerveux d'*Helix aspersa* est constitué de deux systèmes :

- Un Système nerveux sympathique : constitué d'une paire de ganglions buccaux qui se trouve sous le bulbe buccal et une paire de ganglions cérébroïdes qui sont reliés entre eux par deux cordons nerveux.
- Un Système nerveux central : il se localise dans la région céphalique étant constitué d'une chaîne de ganglions (Pirame, 2003).

3.3. Collection et adaptation

Les escargots ont été collectés à différents moments, entre janvier et Mars 2024, à partir des communes de Bouteldja et Chebaita Mokhtar (wilaya d'El Tarf). Les escargots ont été mis dans une boîte en plastique transparente avec couvercle perforé pour l'aération. Nous avons fourni une humidité artificielle, par un vaporisateur d'eau avec le nettoyage quotidien. Les escargots sont nourris par la salade. La période d'adaptation avant le recours à la dissection est d'environ 20 jours (Figure 5).



Figure 5 : Elevage des escargots *Helix aspersa*.

3.4. Agent chimique (Sapramol 1%)

Nous avons utilisé dans ce travail le paracétamol sous forme de solution injectable pour perfusion intraveineuse [hydroxy-1acétamido-4-benzène] (**Figure 6**), Le principe actif est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés analgésiques, antipyrétiques et non morphiniques. La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para (**Driade, 2009**).

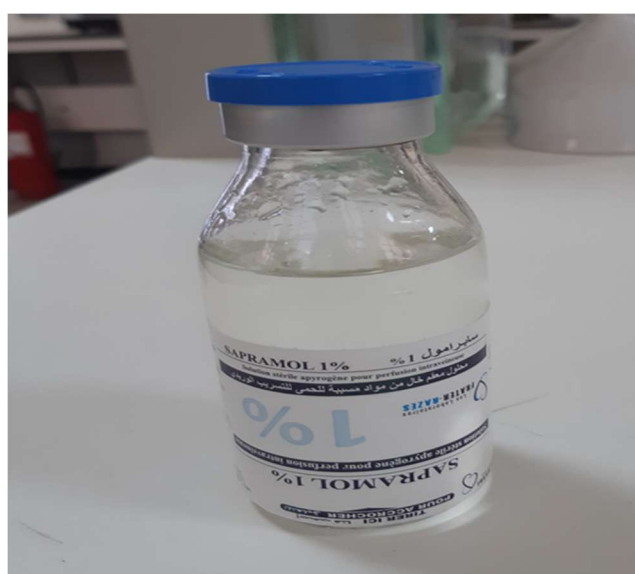


Figure 6 : La forme du paracétamol utilisé.

3.5. Plante médicinale : *Artemisia Herba Alba Asso*

L'armoise herbe blanche (*A. herba alba*) est une plante vivace steppiques poussant dans les terres arides ou semi-arides de l'Afrique du Nord, au Moyen-Orient ainsi qu'en Espagne (Mohamed et al., 2010) (Figure 7), qui forme des buissons de 30 à 50 cm, blanche et laineuse, à tiges nombreuses, tomenteuses. Les feuilles sont courtes, généralement pubescentes argentées avec des capitules sessiles de 2-5 fleurs. Ces derniers sont hermaphrodites alors que le fruit est akène. Le réceptacle est nu et la corolle est insérée très obliquement sur l'ovaire (Besanger et al., 1975) (Figure 8).



Figure 7 : Photographie de l'Armoise blanche au désert.

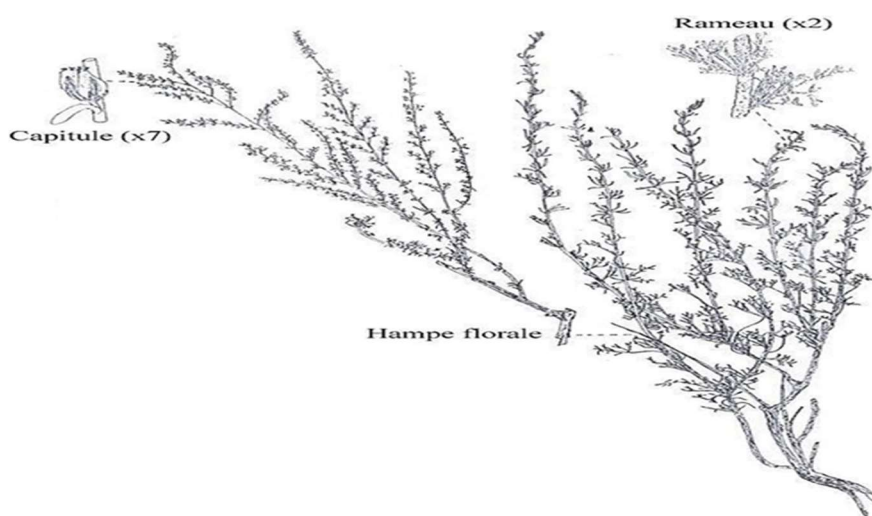


Figure 8 : Dessin de détail d'après POTTER, 1981 d'*A. Herba alba*.

3.6. Extraction

L'extraction a été réalisée par un hydro-distillateur (**Figure 9**). L'opération consiste à introduire 100 g de feuilles sèches d'*Artemisia herba alba* avec 700 ml d'eau distillée pendant deux heures et demie. L'extrait ainsi obtenu est mis dans un flacon en verre sombre couvert par papier aluminium et conservé au réfrigérateur.



Figure 9 : Montage de l'hydro-distillateur.

3.7. Protocol expérimental et dissection des escargots

3.7.1. Préparation de la solution mère

A l'aide d'une micropipette nous avons ajoutée 20 μ l de sapramol 1% dans 10 ml d'eau distillée.

3.7.2. Groupes expérimentaux

Le lotissement des différents groupes a été effectué dans des boîtes en plastique perforées représentant quatre groupes expérimentaux (7 escargots par groupe) (**Figure 10**).

- Groupe 1 (Témoin, T) : Sans extrait et sans molécule toxique, à partir de 12^{ème} jours nous avons exposé les escargots à un aérosol par l'eau distillée.

- Groupe 2 (Traité au Paracétamol, P) : à partir du 12^{ème} jour, la solution mère préparée du paracétamol est ajoutée dans 10 ml d'eau distillée et les escargots sont exposés à l'aérosol toxique pendant 5 min par voie pulmonaire à l'aide du nébuliseur.
- Groupe 3 (Traité à l'extrait d'*Artemisia herba alba* Asso, EA) : de petits morceaux de la salade sont coupés puis immergés dans l'extrait dilué d'*Artemisia herba alba* Asso (9 ml d'eau distillée sont ajoutés à 1 ml d'extrait) pendant 15 min. Les escargots sont traités par voie orale pendant 14 jours consécutifs.
- Groupe 4 (Traité à l'extrait d'*Artemisia herba alba* Asso. puis au Paracétamol, EA+P) : de petits morceaux de la salade immergés dans l'extrait dilué d'*Artemisia herba alba* Asso pendant 15 min sont administrés aux escargots par voie orale pendant 14 jours. A partir du 12^{ème} jour de l'expérimentation, les animaux sont exposés au Paracétamol pendant 5 min par voie pulmonaire à l'aide du nébuliseur (**Figure 11**).



Figure 10 : Présentation des groupes expérimentaux.



Figure 11 : Photographie du nébuliseur utilisé.

3.7.3. La dissection

L'anesthésie des escargots s'est faite par deux méthodes : la congélation pendant 15 min et l'immersion dans l'éthanol pendant 25 min. Nous avons mesuré le poids frais de chaque escargot et pris la longueur et la largeur de la coquille à l'aide d'une règle en centimètres. Nous avons disséqué les escargots à l'aide de ciseaux et lames Bistouri en découpant la coquille puis la séparant du reste de l'organisme à l'aide d'une pince pour éviter d'endommager les organes internes. Nous avons isolé les ganglions, l'hépatopancréas et le poumon et le pied qui sont pesés par une balance de précision.

Après la dissection, chaque organe a été réservé au congélateur pour faire le dosage biochimique.

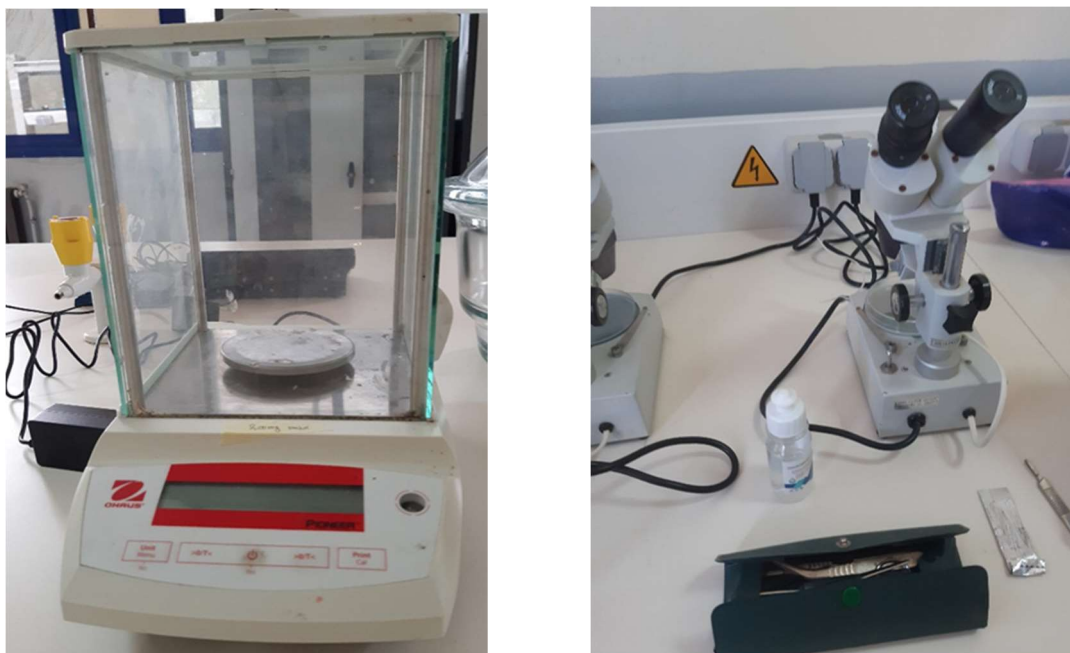


Figure 12 : Photographie du matériel de dissection.

3.8. Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique par un spectrophotomètre de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman) par les groupements thiols (-SH) du glutathion. Une fois préparé, le surnageant doit subir une déprotéinisation (par l'acide sulfosalicylique 0,25 %) afin de protéger les groupements -SH du glutathion (**Weckbecker et Cory, 1988**).

La procédure expérimentale du dosage du GSH est la suivante :

- ❖ Prélever 0,8 ml du surnageant.
- ❖ Ajouter 0,2 ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) 0,25 %.
- ❖ Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- ❖ Centrifuger à 1000 tours / min pendant 5 minutes.
- ❖ Prélever 0,5 ml du surnageant.
- ❖ Ajouter 1 ml du tampon Tris-EDTA, pH = 9,6.
- ❖ Mélanger et ajouter 0,025 ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTBN) à 0,01 M (dissous dans le méthanol absolu 99%).
- ❖ Laisser pendant 5 minutes dans la température ambiante pour la stabilisation de la couleur. La réaction colorimétrique se développe instantanément.
- ❖ Mesurer l'absorbance optique à 412 nm par le spectrophotomètre.

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$$GSH \left(\frac{nM}{mg} \text{ de tissu} \right) = \frac{DO \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0,8 \times 0,5}$$

DO : La densité optique.

1 : Le volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0,8 ml homogénat + 0,2 ml SSA).

1,525 : Le volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0,5 ml surnageant + 1 ml Tris EDTA + 0,025 ml DTNB).

13100 : Le coefficient d'absorbance (concernant le groupement -SH à 412 nm).

0,8 : Le volume de l'homogénat trouvé dans 1 ml.

0,5 : Le volume du surnageant trouvé dans 1,525 ml.

Les taux de GSH dans les ganglions sont présentés en pM/mg de tissu.

3.9. Dosage de la catalase (CAT)

Principe de dosage

L'activité de la catalase a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (UV mini 1240 SHIMADZU) par la diminution de la densité optique consécutive à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en faisant réagir dans 150mM de tampon phosphate pendant une minute à pH 7, 500µl de H₂O₂ (20mM) sur 10µl du surnageant, à une température d'incubation de 25°C, le Tableau 1 ci-dessous représente les concentrations et les quantités des réactifs nécessaires au dosage de l'activité de la catalase (Aebi, 1973 ; Ogura et Yamazaki, 1983).

Tableau 2 : Protocole du dosage de l'activité de la catalase.

	Essai (µl)	Blanc (µl)
Tampon phosphate (150mM ; pH 7)	490	500
H ₂ O ₂ (20mM)	500	500
Surnageant	10	-

La lecture de l'absorption se fait instantanément chaque 5 secondes et durant 30 secondes de mesure, l'activité de la catalase peut être calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Activité CAT} \left(\frac{\text{Unités}}{\text{ml}} \right) = \frac{\left[\frac{\Delta \text{ABS}(\text{Blanc})}{\text{min}} - \frac{\Delta \text{ABS}(\text{Essai})}{\text{min}} \right] \times 1}{V \times \varepsilon}$$

ABS : Absorbance

l : Le volume de la réaction (1ml)

V : Le volume de l'échantillon dans la réaction (10µl=0.01ml)

ε : Coefficient d'extinction (0,0436 mM)

Définition de l'unité : Une unité de catalase décomposera 1,0 micromole de peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau par minute à pH 7,0 à 25 °C à une concentration de substrat de 10 mM de peroxyde d'hydrogène.

3.10. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SPSS (version 24) et Excel (version 2016). Une comparaison des moyennes suivies d'une analyse de variance (ANOVA) ont été appliquées sur le poids, les taux de GSH et le dosage de la catalase. Les résultats sont présentés dans des tableaux sous forme de moyennes \pm écart-type.

4. Résultats

4.1. Poids corporel des escargots

Le poids corporel : Les résultats montrent une diminution du poids corporel chez le groupe (E) : $[10,99 \pm 1,59 \text{ g}]$ par rapport au groupe (T) : $[11,09 \pm 3,95 \text{ g}]$. Cette mesure est diminuée chez le groupe (E+P) : $[9,877 \pm 1,89 \text{ g}]$ contrairement au groupe (P) : $[13,31 \pm 2,78 \text{ g}]$ (pas de différence significative $P \geq 0,05$) (Tab. 3 et 4 ; Fig. 13).

Tableau 3 : Comparaison des moyennes du poids corporel des escargots (en gramme).

Rapport			
PoidsCorporel			
Groupes	Moyenne	Ecart type	Erreur standard de la moyenne
E	10.9943	1.59481	.60278
E+P	9.8770	1.89380	.59887
P	13.3129	2.78220	1.05157
T	11.0929	3.95312	1.49414
Total	11.1797	2.80987	.50467

Tableau 4 : Analyse de variance du poids corporel des escargots.

Tableau ANOVA						
		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
PoidsCorporel * Groupes	Inter-groupes (Combinée)	49.116	3	16.372	2.354	.094
	Intra-groupes	187.745	27	6.954		
	Total	236.861	30			

4.2. Poids des ganglions cérébroïdes des escargots

Le poids des ganglions cérébroïdes : Chez les groupes (T) et (E), les résultats sont respectivement $0,91 \pm 0,47 \text{ g}$ et $0,90 \pm 0,40 \text{ g}$. Chez le groupe (E+P), nous avons révélé une diminution importante $0,66 \pm 0,16 \text{ g}$. Chez le groupe (P), ce paramètre indique une valeur de $0,87 \pm 0,43 \text{ g}$ (pas de différence significative entre les groupes, $P \geq 0,05$) (Tab. 5 et 6 ; Fig. 14).

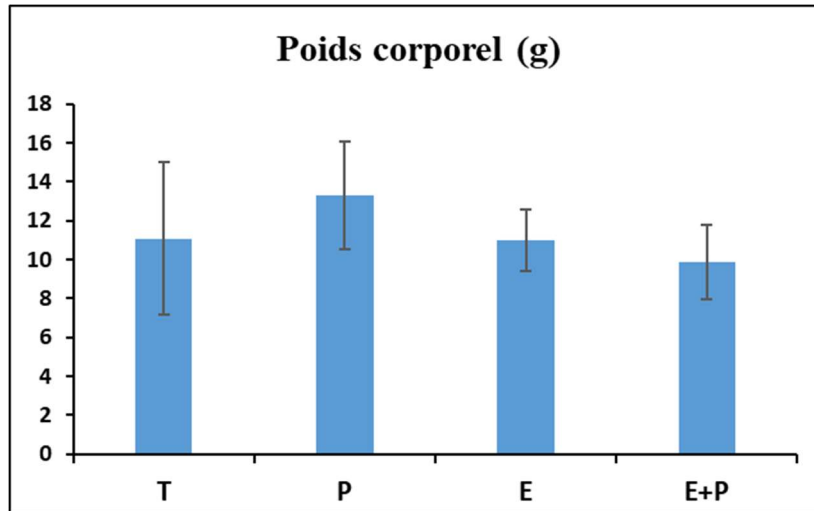


Figure 13 : Variation du poids corporel des escargots témoins et traités.

Tableau 5 : Comparaison des moyennes du poids des ganglions des escargots (en gramme).

PoidsGanglions			
Groupes	Moyenne	Ecart type	Erreur standard de la moyenne
E	.901350	.4042914	.1650513
E+P	.664767	.1690017	.0689947
P	.876900	.4366857	.1782762
T	.912817	.4740859	.1935448
Total	.838958	.3778719	.0771328

Tableau 6 : Analyse de variance du poids des ganglions des escargots.

		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
PoidsGanglions * Groupes	Inter-groupes (Combinée)	.247	3	.082	.542	.659
	Intra-groupes	3.037	20	.152		
	Total	3.284	23			

4.3. Taux du GSH dans les ganglions cérébroïdes

Les tableaux (7 et 8) et la figure 15 montrent les variations des taux du GSH au niveau des ganglions cérébraux chez les différents groupes expérimentaux. L'application du paracétamol (P) mène à une augmentation non significative de la teneur du GSH ($P \geq 0.05$) par rapport au témoin ainsi que le groupe (E+P) qui montre une augmentation non significative de

la teneur du GSH ($P \geq 0.05$). Chez le groupe (E), une augmentation non significative de la teneur du GSH ($P \geq 0,05$) par rapport au témoin a été aussi enregistrée.

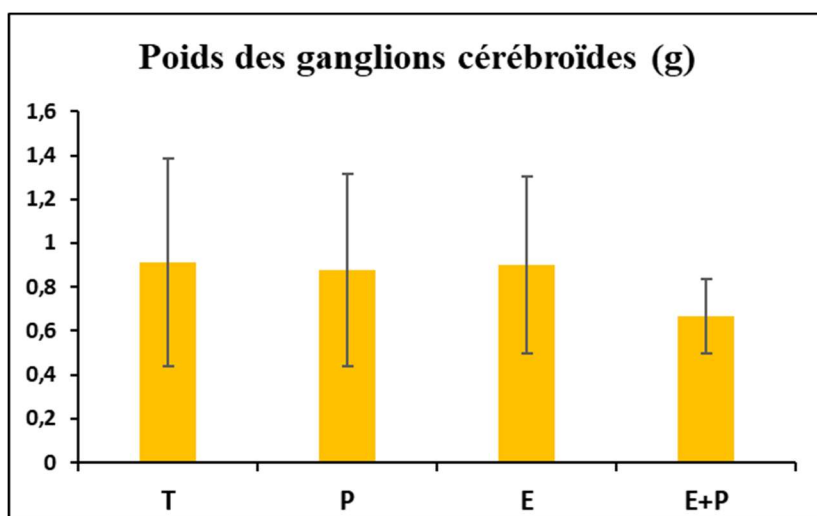


Figure 14 : Variation du poids des ganglions cérébroïdes des escargots témoins et traités.

Tableau 7 : Comparaison des moyennes du taux de GSH dans les ganglions cérébroïdes (en nM/mg de tissu).

Rapport			
GSH			
Groupes	Moyenne	Ecart type	Erreur standard de la moyenne
E	.0002483	.00004708	.00001922
E+P	.0003117	.00014972	.00006112
P	.0003233	.00025703	.00010493
T	.0001667	.00005391	.00002201
Total	.0002625	.00015618	.00003188

Tableau 8 : Analyse de variance du taux de GSH dans les ganglions cérébroïdes.

Tableau ANOVA						
		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
GSH * Groupes	Inter-groupes (Combinée)	.000	3	.000	1.325	.294
	Intra-groupes	.000	20	.000		
	Total	.000	23			

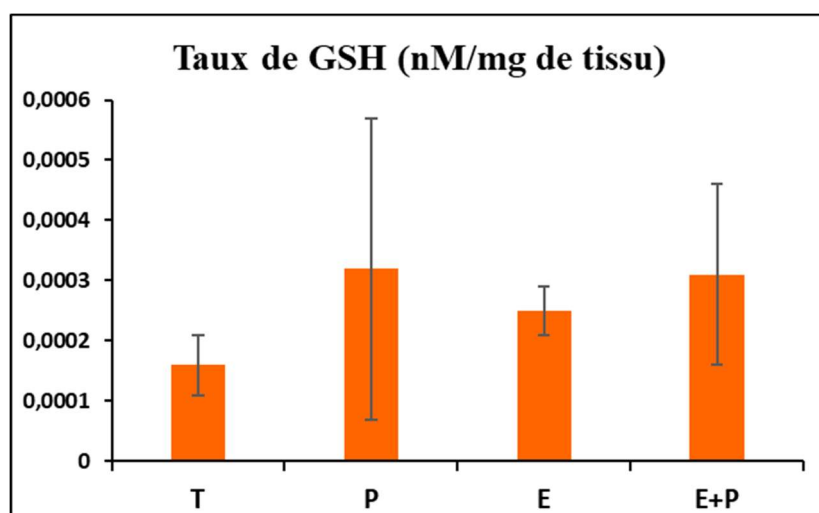


Figure 15 : Variation du Taux de glutathion réduit (GSH) au niveau des ganglions cérébroïdes chez les escargots témoins et traités.

4.4. Activité de la catalase dans les ganglions cérébroïdes

Les tableaux (9 et 10) et la figure 16 montrent l'activité de la catalase dans les ganglions cérébroïdes chez les différents groupes expérimentaux. Une augmentation non significative ($P \geq 0,05$) du taux de la catalase chez les groupes (P) et (T) ainsi qu'une augmentation importante sans signification ($P \geq 0,05$) du taux du catalase chez le groupe (E+P) ont été enregistrées. Par contre une diminution non significative ($P \geq 0,05$) du taux de la catalase a été notée chez le groupe (E) par rapport au témoin.

Tableau 9 : Comparaison des moyennes de l'activité de catalase dans les ganglions cérébroïdes (en Unités/ml).

Rapport			
CAT			
Groupes	Moyenne	Ecart type	Erreur standard de la moyenne
E	6.4917	3.42806	1.39950
E+P	30.7683	29.33589	11.97633
P	12.6867	9.56886	3.90647
T	12.4567	3.79197	1.54807
Total	15.6008	17.29525	3.53038

Tableau 10 : Analyse de variance de l'activité de catalase dans les ganglions cérébroïdes.

		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
CAT * Groupes	Inter-groupes (Combinée)	1988.449	3	662.816	2.710	.072
	Intra-groupes	4891.442	20	244.572		
	Total	6879.891	23			

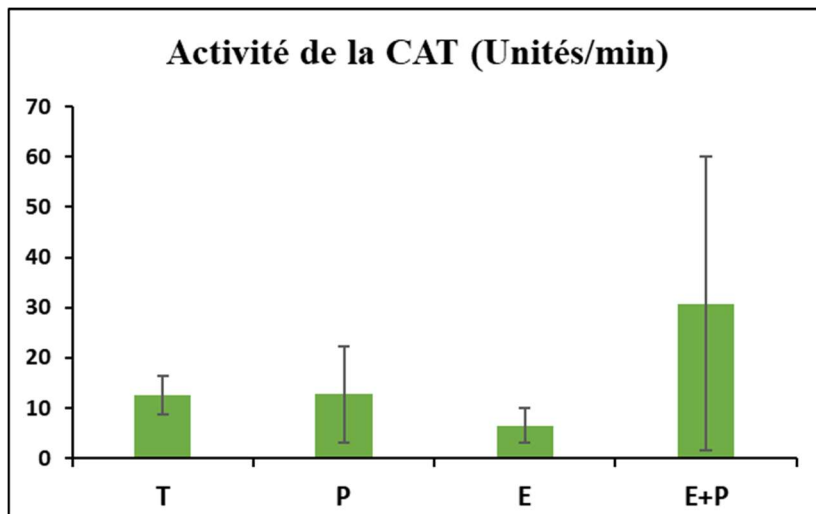


Figure 16 : Variation de l'activité catalasique (CAT) au niveau des ganglions cérébroïdes chez les escargots témoins et traités.

4.5. Paramètres physiques de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso

4.5.1. Profil spectrophotométrique de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso

Le balayage spectral entre 190 et 1100 nm de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso a été réalisé, permettant de remarquer la présence de Six (6) pics importants ont été enregistrés (1er pic : 442.0 nm, 2ème pic : 475.0 nm, 3ème pic : 506.0 nm, 4ème pic : 408.0 nm, 5ème pic : 426.0 nm, 6ème pic : 432.0 nm) (**Figure 17**).

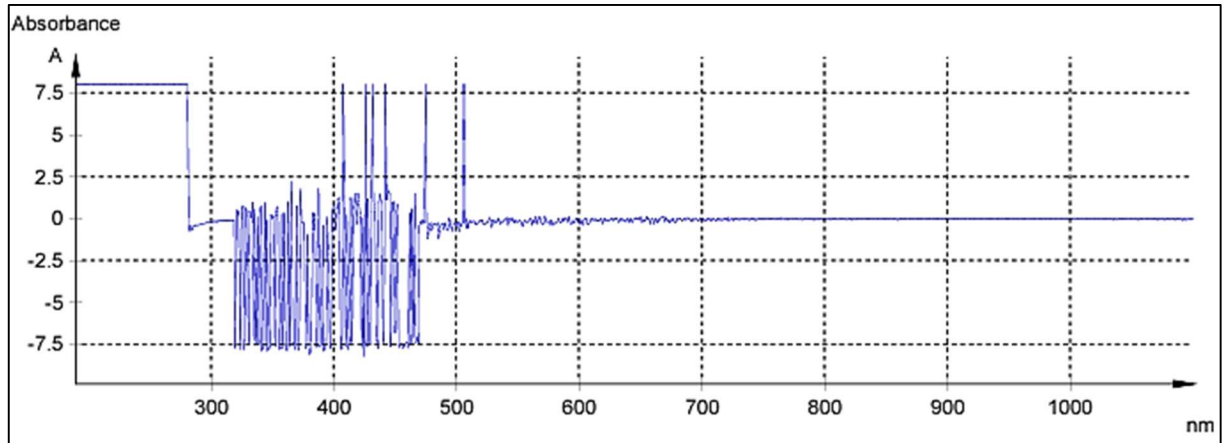


Figure 17 : Profil spectral de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso.

4.5.2. Indice de réfraction et viscosité de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso

Le Tableau 10 montre les mesures relatives à la réfraction et la viscosité de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso.

Tableau 11 : Indice de réfraction et viscosité de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* Asso.

Indice de réfraction (37°C)	1.3335 nD
Viscosité (17,5°C)	1,5 Pa.s

5. Discussion

Toutes les études sur les bioindicateurs, convergent vers l'idée que les espèces *Helix aspersa* sont des excellents modèles biologiques pour toutes les études toxicologiques et pour la compréhension des mécanismes d'action des xénobiotiques in situ (Tebboub et al., 2021). Les analgésiques périphériques comme le paracétamol inhibent la cyclooxygénase (Sawynok, 2003). Le paracétamol a été largement étudié et sa sécurité d'emploi aux doses habituelles recommandées est connue. Ainsi, après une utilisation large en clinique du paracétamol pendant de longues années, il semble qu'il soit dépourvu d'effets cancérigène, mutagène ou tératogène cependant, certains auteurs continuent à étudier ce principe actif afin de prouver son innocuité absolue (Tebboub et al., 2021).

De nombreuses études phytochimiques d'*Artemisia herba alba* Asso, ont révélé la présence de polyphénols, flavonoïdes, tanins, les huiles essentielles ; ce qui confère à cette plante de nombreuses propriétés biologiques (Akrouf et al., 2011). L'activité antioxydante est tributaire de la mobilité de l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle des composés phénoliques de l'extrait aqueux. En présence d'un radical libre DPPH, l'atome H est transféré sur ce dernier donc transformé en une molécule stable DPPH, ceci provoque une diminution de la concentration du radical libre et également l'absorbance au cours du temps de réaction jusqu'à l'épuisement de la capacité d'antioxydant donneur d'hydrogène (Masuda et al., 1999 ; Villano et al., 2007).

Diverses études révèlent que l'activité anti radicalaire semble être fortement liée à la richesse de ces plantes en polyphénols et en flavonoïdes (Zirar, 2014), en effet, les flavonoïdes sont des inhibiteurs de la synthèse des médiateurs de la douleur par blocage des enzymes spécifiques impliqué dans la genèse de la nociception (Carrol et Simonson, 2005). Pour l'extrait aqueux et qui, en plus de ces deux paramètres, elle diminue sous l'effet de la lumière et de l'oxygène, avec l'huile essentielle (Kerarsi et Souidani, 2015). Selon les paramètres physiques de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso, nous pouvons dire que cette plante est riche par les huiles essentielles et des biomolécules potentiellement pharmacologiques.

Les défenses antioxydants reposent sur des systèmes enzymatiques (superoxyde dismutase [SOD], catalase, glutathion peroxydase) et non enzymatiques (vitamines C et E, polyphénols, etc.). Ces enzymes permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours du métabolisme cellulaire normal (Leverve, 2009 ; Goudable et Favier, 1997).

Les résultats de la GSH et de la CAT ne sont pas statistiquement significatifs, mais sont valables et interprétables. L'activité catalasique au niveau des ganglions cérébroïdes tend à augmenter non significativement chez le groupe traité par le paracétamol par rapport au groupe recevant l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso. ce qui désigne un stress oxydatif (Tebboub et al., 2021). La Catalase (CAT) est une enzyme péroxydase, particulièrement abondante dans le foie et les globules rouges. Elle réduit le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en libérant de l'oxygène et de l'eau dont le rôle est de prévenir les peroxydations des molécules biologiques induites par l'eau oxygénée (Goudable et Favier, 1997).

Le glutathion (GSH) est un tri-peptide (acide glutamique-cystéine-glycine) connu par son puissant pouvoir antioxydant (Menon et al., 2007) ; c'est l'antioxydant le plus important dans le contrôle du statu redox (Biswas et al., 2006), protégeant ainsi les cellules non seulement contre les radicaux mais aussi contre les peroxydes (Tang et al., 2006). Concernant le taux du glutathion réduit (GSH) dans les ganglions cérébraux d'*Helix aspersa*, il exprime une augmentation non significative du GSH chez le groupe exposé au paracétamol et le groupe recevant l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso par rapport au groupe témoin.

Au cours des voies métaboliques, une fraction variable du paracétamol est oxydée dans le foie par un certain nombre d'isoformes du CYP450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4 et CYP2A6) en NAPQI. Le NAPQI est un composé hautement réactif neutralisé par le glutathion réduit (GSH), entraînant la génération de L-cystéinyl-S-acétaminophène. Si les concentrations de NAPQI dépassent le GSH disponible, le NAPQI fait des ravages en se liant de manière covalente aux groupements thiol de diverses protéines et lipides cellulaires.

L'implication des mitochondries déclenche une cascade de stress oxydatif qui conduit à l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, à la formation de peroxyde d'azote, à une transition de perméabilité de la membrane mitochondriale et, finalement, à la mort cellulaire (Jaeschke et al., 2021). Comme le NAPQI est lié de manière covalente au GSH, il épuise le GSH dans le cerveau et peut aggraver le stress oxydatif. Chez le rat, la mort neuronale corticale impliquant la libération du cytochrome c et l'activation de la caspase 3 est induite par le paracétamol à des doses inférieures à celles requises pour produire une hépatotoxicité (Posadas et al., 2010). Par ailleurs, la toxicité aiguë du paracétamol peut être neutralisée par la restauration des réserves de GSH via l'administration précoce de fortes doses de N-acétyl-cystéine (McGill et al., 2020).

L'escargot en consomme beaucoup plus pour chercher à satisfaire ses besoins alimentaires, leurs croissances pondérales sont étroitement liées à la teneur de certains

nutriments comme les protéines. Le taux de protéine dans la chair des escargots sauvages est légèrement plus important que ceux d'élevage soumis aux régimes végétaux comme aux régimes concentrés (**Otchoumou et al., 2010**).

Cette étude révèle que l'effet du paracétamol est plus fort de manière dose dépendante que l'activité antioxydante de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso. Ce déséquilibre oxydatif est associé à une diminution non significative du poids corporel et du poids des ganglions cérébroïdes des escargots exposées au paracétamol par rapport au témoin.

Conclusion et Perspectives

L'utilisation des plantes médicinales comme un traitement préventif est une source précieuse de remèdes pour de nombreuses maladies, et offre une alternative plus naturelle aux médicaments classiques. Certaines plantes médicinales, étant riches en métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, ont montré des propriétés prometteuses pour le traitement de troubles neurologiques.

Ce travail est intéressé à l'étude de l'effet de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso pouvant être envisagée comme traitement préventif pour réduire les effets neurotoxiques du paracétamol, chez le gastéropode *Helix aspersa*.

Les résultats obtenus nous ont permis de conclure que l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso. Semble contenir des molécules potentiellement pharmacologiques qui peuvent exercer un effet antioxydant. En outre, le paracétamol, à dose répétitive, est un médicament neurotoxique par excellence indiquant un stress oxydatif cérébral.

A la lumière de cette étude, il serait intéressant de dégager quelques perspectives :

- ✓ Etudier l'effet toxique de la plante pour en déduire son intervalle thérapeutique.
- ✓ Réaliser des techniques plus avancées sur les huiles essentielles telles que la chromatographie.
- ✓ Evaluer les effets d'une exposition subaiguë et chronique au paracétamol sur différents organes.

Références bibliographiques

- **Aebi, H.**, in *Methods of Enzymatic Analysis*, Bergmeyer, H.U., ed., Verlag Chemie (Weinheim: 1973), pp 673-684.
- **Akula, R., ET Ravishankar, G. A.** (2011). Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant signaling & behavior*, 6:11,1720-1731.
- **Aldred, E. M.** (2008). *Pharmacology E-Book: A Handbook for Complementary Healthcare Professionals Elsevier Health Sciences*.167.
- **Ali Zeggwagh N., Jean Baptiste M. & Eddouks M.**, “Acute hypotensive and diuretic activities of Artemisia herba alba aqueous extract in normal rats, Asian Pacific”, *Journal of Tropical Biomedicine*, V. 4, Supplement 2, (juillet 2014), S644-S648.
- **Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A et Eschalier A** (2002). Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol* 443, 71-77.
- **Al-Qura'n S.**, “Taxonomical and pharmacological survey of therapeutic plants in Jordan”, *J. Nat. Prod.*, V.1, (2008), 10-26.
- **Alzweiri A. M., Sarhan A.A., Mansi K., Hudaib M. & Abuijai T.**, “Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Northern Badia region”, *J. Ethnopharmacol.*, V.137, (2011), 27–35.
- **Anaga, E. V. & Onehi** (2010). plante medecinale. *Afr J. Pharm Pharmacol*, 4 140-4
- **Anderson BJ** (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anesth* 18, 915-921.
- **Awad N.E., Seida A.A., El-Khayat Z., Shaffie N. & Abd El-Aziz A.M.**, “hypoglycemic Activity of Artemisia herba-alba (Asso) used in Egyptian Traditional Medicine as Hypoglycemic Remedy”, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, V. 2, n°3, (2012), 30-39.
- **Badiaga, M.** (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de doctorat. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II. France.
- **Bannwarth B et Péhourcq F** (2003). Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamics issues. *Drugs* 63 (Spec No 2): 5-13.
- **Barker G.M.** (2001). *The Biology of Terrestrial Molluscs*. CAB International. Oxon.Wallingford.UK. 567 pages.

| *Références bibliographiques*

- **Bateman DN et Vale A (2016).** Paracetamol (acetaminophen). *MEDICINE* 44:3, 190-192.
- **Bebenista MJ et Nowak JZ (2014).** Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 71(1) :11-23.
- **Bellier R (2011).** Toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique : revue bibliographique et proposition d'un protocole d'évaluation en période postopératoire, Thèse en Médecine, Université de LIMOGES, 189 p.
- **Bencheqroun, H. K., Ghanmi, M., Satrani, B., Aafi, A., et Chaouch, A. (2012).** Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Artemisia mesatlantica*, plante endémique du Maroc Antimicrobial activity of the essential oil of an endemic plant in Morocco *Artemisia mesatlantica*. *Bulletin de la société Royale des sciences de Liège.* 81: 4 – 21.
- **Bennett, MI., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, RD., (2019).** The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. ;160(1):38–44.
- **Benslama, A. (2016).** Substances d'origine végétale. Université Mohamed Khider-Biskra Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie.18
- **Bertella, A. (2019).** Étude de l'activité antimicrobienne et antioxydant des huiles essentielles d'*Artemisia herba alba*, *Artemisia campestris* et *Rosmarinus tournefortii*. Thèse de Doctorat en Biologie Spécialité : Microbiologie Appliquée. Université Ahmed Ben Bella Oran. 4-5.
- **Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R et Leone S (2006).** Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev* 12, 250-275.
- **Besanger-Beauqueme L., Devon T.K., Scott A.I. (1975),** Handbook Of Naturally Occurring Compounds, Vol 1- First Edition.
- **Bessems JGM et Vermeulen NPE (2001).** Paracetamol (acetaminophen) - induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol.* 31: 55-138.
- **Bezza L., Mannarino A., Fattarsi K., Mikail C., Abou L., Hadji-Minaglou F. & Kaloustian J.,** “ Chemical composition of the essential oil of *Artemisia herba-alba* issued from the district of Biskra (Algeria) ” V. 8, n°5, (2010), 277-281.
- **Bhattacharya, A. (2019).** Effect of high temperature on crop productivity and metabolism of macro molecules. Academic Press. 217-308.

| Références bibliographiques

- **Bidault M** (2011). Prise en charge des intoxications au paracétamol : étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de LIMOGES, Thèse de doctorat en médecine. , Université de Limoges, 103p.
- **Biswas, S., Chida, AS., Rahman, I. (2006)**, Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem. Pharmacol*, 71(5), 551-64.
- **Botineau, M.** (2010). Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier édition Tec & doc. Paris, 15.
- **Boudjelal A.** (2013). Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie. Thèse doctorat en Biologie Spécialité : Biochimie Appliquée. Université Badji Mokhtar. Annaba. 3.
- **Boudjelal Amel,** (2013) : Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba Alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba., 61p.
- **Bouldjadj, R.** (2009). Étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Asso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Mémoire de Magister en Biologie Cellulaire et moléculaire Spécialité : Toxicologie cellulaire. Université frère mentouri. Constantine.34-35.
- **Bruneton J.** (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Editions médicale Internationales. 3^{ème} Ed. Paris, 810p.
- **Bührer, C.; Endesfelder, S.; Scheuer, T.; Schmitz, T.** Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11156. <https://doi.org/10.3390/ijms222011156>
- **Cardot Jm, Aiache JM, Renoux R et Kantelip JP** (1985). Correlation between saliva and plasma concentrations of paracetamol - relevance for bioavailability studies *STP. Pharma.* 1, 114-120.
- **Carroll, G. L. & Simonson, S. M.** (2005). Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(6), 347-354.
- **Clissold SP** (1986). Paracetamol and Phenacetin. *Drugs* 32 (Suppl. 4): 46-59.

| *Références bibliographiques*

- **Collemare, J., Navarro-Muñoz, J. C., & Mosunova, O.** (2020). The biosynthesis of fungal secondary metabolites: From fundamentals to biotechnological applications. Reference Module in Life Sciences.1-19
- **Darias, V., Bravo, L., Barquín, E., Martín-Herrera, D., Fraile, C. J.,** (1986). Ethnopharmacol".pp : 15, 169–193.
- **Delille, L.** (2007). Les plantes médicinales d'Algérie. Éd. BERTI, Alger, 122 P.
- **Depré M, Van Hecken A, Verbesselt R et al.** (1992). Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. Fundam Clin Pharmacol 6: 259-262.
- **Dhingra, V., Rao, K.V., Narasu, L.,** (2000). " Life Sci" Pp : 66, 279–300.
- **Djamila Y et Sara D,** (2019). Evaluation de l'effet protecteur des huiles essentielles de l'écorce d'orange chez les escargots intoxiqués par l'hymexazole. Mémoire de master, Spécialité Pharmacotoxicologie, Université Larbi Tbessi –Tébessa-.
- **Dowd, C. J., et Kelley, B.** (2011). Purification Process Design and the Influence of Product and Technology Platforms. Journal comprehensive biotechnology .799-810.
- **Driade.Y.** (2009). Stabilité du paracétamol : Application à sachet produit en industrie pharmaceutique. [thèse présentée pour l'obtention du diplôme d'état du docteur en pharmacie]. Université HENRI POINCARÉ - Nancy 1. 2009.
- **El-Massry, K.F., El-Ghorab, A.H., Farouk, A.,** (2009). " Food Chem. 79, 331–336.
- **Essawy AE., Alkhuriji AF., & Ahmed A. Soffar.** (2017). Paracetamol Overdose Induces Physiological and Pathological Aberrations in Rat Brain. Journal of Applied Pharmaceutical Science. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70925>
- **FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE.** Les antalgiques - Pharmacologie [En ligne]. 2011. Disponible sur : < http://.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf.
- **Forrest JAH, Clements JA et Prescott LF** (1982). Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. Clinical Pharmacokinetics 7: 93- 107.
- **Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJH et William SR** (1973). The binding of paracetamol to plasma proteins of man pig. J. Pharm. Pharmacol, 25, pp. 964-967.
- **Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR et Slattery JT** (2007). Disposition of Acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 Days in Healthy Young Adults. Clin. Pharmacol. & Ther. Vol. 81:6 p. 840-848.

| *Références bibliographiques*

- **Ghrabi, Z., Et Sand, R. L.** (2008). *Artemisia herba alba* Asso. A Guide to Medicinal Plants in North Africa, 49-49.
- **Goudable, J., & Favier, A.** (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Mdtabol*, 11, 115 – 120.
- **Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, DeBelle P et Davies L** (1990). Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 162: 1277–1282.
- **Hamza N., Berke B., Cheze C., Marais S., Lorrain S., Abdouelfath A., Lassalle R., Carles D., Gin H. & Moore N.**, “Effect of *Centaurium erythraea* Rafn, *Artemisia herba-alba* Asso and *Trigonella foenum-graecum* L. on liver fat accumulation in C57BL/6J mice with high-fat diet-induced type 2 diabetes”, *Journal of Ethnopharmacology*, V. 171, (Aout 2015), 4-11.
- **Hanoch -Kumar K et Elavarasi P** (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insight*.3:87–90. 10.15713/ins.jcri.112
- **Haouari M. & Ferchichi A.**, “Study of genetic polymorphism of *Artemisia herba-alba* from Tunisia using ISSR markers *African Journal of Biotechnology*”, V. 7, n°1, (January 2008), 44-50.
- **Harrar, A.** (2012). Activités antioxydante et antimicrobienne d’extraits de *Rhamnus alaternus* L, Mémoire de Magistère en Biologie Spécialité : Biochimie et physiologie expérimentale. Université Ferhat Abbas. Sétif. 7.
- **Heinrich M., Barnes J., Gibbons S., Williamson EM.**, 2004. “ Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy”. Churchill Livingstone: Spain.
- **Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F.** (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2 :1, 3-6.
- **Heywood V.H., Humphries C.J.**, 1977. “Anthemideae – systematic review”. In: Heywood, V.H., Harborne, J.B., Turner, B.L. (Eds.), *The Biology and Chemistry of the Compositae*, vol 2. Academic Press, London/ New York/San Francisco, pp. 851–898.
- **Hodgman MJ et Garrard AR** (2012). A Review of Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin* 28, 499-516.
- **Houmani M., Houmani Z. & Melpomeni S.**, “ Intérêt de *Artemisia herba alba* Asso dans l'alimentation du bétail des steppes algériennes”, *Acta Botanica Gallica*, V. 151, n°2, (2004), 165-172.

| *Références bibliographiques*

- **Ichai, P., & Samuel, D.**, (2008). Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* ;14(S2) : S67–79.
- **Jackson LA, Peterson D, Dunn J, Hambidge SJ, Dunstan M, Starkovich P et al.** (2011). A randomized placebo-controlled trial of acetaminophen for prevention of post-vaccination fever in infants. *PloS One*; 6(6):e20102. [PUBMED: 21698100]
- **Jaeschke, H.; Adelus, O.B.; Ramachandran, A.** Ferroptosis and Acetaminophen Hepatotoxicity: Are We Going Down Another Rabbit Hole? *Gene Expr.* 2021, 20, 169–178. [CrossRef] [PubMed].
- **James LP, Philip RM et Hinson JA** (2003). Acetaminophen –induced hepatotoxicity. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 31(12) p. 1499-1506.
- **Khenouf S., Iratni N., Baghiani A., Harzallah D. & Arrar L.**, “Antioxidant and antibacterial activities of extracts from *Artemisia herba alba* Asso. leaves and some phenolic compounds”, *Journal of Medicinal Plants Research*, V. 4, n°13, (July 2010), 273-280.
- **Khelifi D., Sghaier R.M., Amouri S., Laouini D., Hamdi M. & Bouajila J.**, “Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalpensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food and Chemical Toxicology*”, V. 55, (May 2013), 202-208.
- **Kim J.H., Kim H.-K., Jeon, S.B., Son K.-H., Kim E.H., Kang S.K., Sung N.D., Kwon B.M.**, 2002. “*Tetrahedron Let*” Pp: 2, 43, 6205–6208.
- **Kim KS, Lee S Lee, Yung SH, et al.**, 2003. “Anti-oxydant activities of the extracts from the herbs of *Artemisia apiaceae*”. *J Ethnopharmacol* 85: 69–72.
- **Kunkele, U et Lobmeyer, T.R.**, (2007) .*Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois*. Edition parragon Books Ltd ,33 _ 318.
- **Lattanzio, V., Lattanzio, V. M., et Cardinali, A.** (2006). Role of phenolics in the resistance mechanisms of plants against fungal pathogens and insects. *Phytochemistry: Advances in research*, 661:2, 23-67.
- **Le Garrec S, Burnat P et Gentes P** (1994). Le paracétamol. *Lyon Pharmaceutique* 45 (4), p.227-242.
- **Louis, S.** (2004). Diversité structurale et d’activité biologique des albumines entomotoxiques de type 1b des graines de légumineuses. Thèse de doctorat Spécialité :

| *Références bibliographiques*

- Analyse et Modélisation des systèmes biologiques. Institut national des sciences appliquées de Lyon. France.27-44.
- **Lussier, D.**, (2003). AGS guidelines on persistent pain in older persons: lack of specific pharmacotherapeutic recommendations. *J AmGeriatr Soc* ;51(6):883—4.
 - **Marco, J.A.** (1989). Sesquiterpene lactones from *Artemisia herba-alba*. *Phytochemistry*, 28: 3121-3126.
 - **Masuda N., Ohnishi T., Kawamoto S., Monden M., Okubo K.**, 1999. “ Analysis of chemical modification of RNA from formalin-fixed samples and optimization of molecular biology applications for such samples”. *Nucleic Acids Res.* Pp :4436–43.
 - **McGill MR et Jaeschke H** (2013). Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis. *Pharm Res* 30, 2174-2187.
 - McGill, M.R.; Hinson, J.A. The development and hepatotoxicity of acetaminophen: Reviewing over a century of progress. *Drug Metab. Rev.* 2020, 52, 472–500. [CrossRef] [PubMed].
 - **Menon, SG., Goswami, PC.** (2007) A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. *Oncogene*, 26, 1101-9.
 - **Messai L.** (2011). Etude Phytochimique d’une plante medicinale de l’Est algérien (*Artemisia herba alba*). Thèse de Doctorat, Constantine. 27.
 - **Messai, A.** (2015). Utilisation de l’armoise et de l’eau de riz en traitement adjuvant de la coccidiose chez le poulet de chair. Thèse de Doctorat en sciences vétérinaires Spécialité : Pathologie aviaire. Université Frères Mentouri Constantine.31.
 - **Miara M.D., AIT HAMMOU M. & HADJADJ-AOUL S.**, (2013). Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans la région de Tiaret (Algérie). *Phytothérapie* 11 : 206–218.
 - **Mighri H., Hajlaoui H., Akrouit A., Najjaa H. & Neffati M.**, “Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* essential oil cultivated in Tunisian arid zone”, *Chimie*, n°13, (2010), 380-386.
 - **Mohamed, A. E. H. H., El-Sayed, M., Hegazy, M. E., Helaly, S. E., Esmail, A. M., Et Mohamed, N. S.** (2010). Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. *Records of Natural Products*, 4:1,1-25.
 - **Mohammedi, Z.** (2013). Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l’Algérie. Thèse de doctorat en

| Références bibliographiques

biologie Spécialité : Substances Naturelles, Activités biologiques et Synthèses. Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen. 23.

- **Moreau X, Le Quay L, Granry JC, Boishardy N et Delhumeau A** (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the cerebrospinal fluid in the elderly. *Thérapie* 48(4):393-396.
- **Moufid A. & Eddouks M.**, "Artemisia herba alba: a popular plant with potential medicinal properties, *Pak J Biol Sci.* " V.15, (2012), 1152-1159.
- **Nabli M.A.**, "Essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisiennes", tome I, Edition MAB (Faculté des sciences de Tunis), (1989), 186-188.
- **Nawwar, M. A., El-Mousallamy, A. M., Barakat, H. H., Buddrus, J., Et Linscheid, M.** (1989). Flavonoid lactates from leaves of *Marrubium vulgare*. *Phytochemistry*, 28:1, 3201-3206.
- **Nogaret, A.S.**, (2003). *La phytothérapie : Se soigner par les plantes. Ed. Groupe Eyrolles, Paris, 191.*
- **Notarianni LJ, Oldham HG et Bennett PN** (1987). Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 24, 63-7.
- **Nouaille Y., Vuillet 3a-ciles .H., Buxeraud.J., Billet F.** « La douleur et ses médicaments à l'officine ». *Actual.Pharm.* juin 2013. n°527, p. 64.
- **Nowak JZ et Bebenista MJ** (2013). Paracetamol phenomenon: unprecedented worldwide popularity vs. toxic effects. *Military Pharmacy and Medicine*. V I - 4, 1- 16.
- **Ogura, Y., and Yamazaki, I., J. Biochem.**, 94, 403- 408 (1983).
- **Otchoumou A, Dupont-Nivet M, Ocho A, Atchibri L, Dosso H.** 2010. Body proportions and chemical composition of wild and reared edible snails of Ivory Coast. *Italian Journal of Food Science* 22(1): 1120-1770.
- **Pirame, S.S.L.**, (2003). Contribution à l'étude de la pathologie estivale de l'escargot petit gris (*Helix aspersa*) : reproduction expérimentale. Thèse de doctorat, spécialité vétérinaire, université Paul-Sabatier de Toulouse, France. P.97-99.
- **Posadas, I.; Santos, P.; Blanco, A.; Muñoz-Fernández, M.; Ceña, V.** Acetaminophen Induces Apoptosis in Rat Cortical Neurons. *PLoS ONE* 2010, 5, e15360. [CrossRef] [PubMed].
- **Pottier G**, (1981). *Artemisia herba-alba*. Flore de la Tunisie : angiospermes–dicotylédones–gamopétales, 1012p..

| *Références bibliographiques*

- **Prescott LF** (1980). Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br. J. Clin.Pharmacol.* 10, pp. 291-298.
- **Rahal H et Messoud S**, (2020). l'Effet d'une Nanoparticule Sur des paramètres de toxicité Chez un indicateur de pollution " *Helix aspersa* ". Mémoire de master, Spécialité Pharmacotoxicologie, Université Larbi Tbessi –Tébessa-.
- **Rawlins MD, Henderson DB et Hijab AR** (1977). Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 11, pp. 283-286.
- **Reggabi. K**, Pharmacie clinique en Neuro-psychiatrie : Douleur, 2018
- **Salah, S. M.**, et Jäger, A. K. (2005). Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *Journal of ethnopharmacology*, 97:1, 145-149
- **Saleh N.A.M.**, El-Negoumy S.I. and Abou-Zaid M.M. (1987). Flavonoids of *Artemisia judaica*, *A. monosperma* and *Artemisia herba-alba*. *Phytochemistry*, 26: 3059–3064.
- **Sallal, A. K. J.**, et Alkofahi, A. (1996). Inhibition of the haemolytic activities of snake and scorpion venoms in vitro with plant extracts. *Biomedical Letters (United Kingdom)*. 53:212, 211-215.
- **Sandrine et al.** (2003). contribution à l'étude de la pathologie estivale de l'escargot petit gris (*Helix aspersa*) reproduction Expérimentale, thèse de doctorat, université Paul-Sabatier deToulouse.10 :104-166pp.
- **Sawynok, J.** (2003). Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacological reviews*, 55(1), 1-20.
- **Seddik, K., Nadjjet I.**, Abderrahmane, B., Daoud, H., et Lekhmici, A. (2010). Antioxydant and antibacterial activities of extracts from *Artemisia herba alba* Asso. Leaves and some phenolic Compounds. *Journal of Medicinal Plants Research*. 4 :13, 1273-280.
- **Stefkov G., Miova B., Dinevska-Kjovkarovska S., Stanoeva J.P., Stefova M., Petrusevska G. & Kulevanova S.**, “Chemical characterization of *Centaureum erythrea* L. and its effects on carbohydrate and lipid metabolism in experimental diabetes”, *J. Ethnopharmacol*,V. 152,(2014), 71-77.
- **Swaroop, A. P., & Varun, D.**, (2011). A glimpse on expiry date of pharmaceutical dosage forms. *PHARMANEST: An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2(5-6), 423-33.
- **Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z.H. & Lyoussi B.**, “ Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province) ”, *J. of Ethnopharmacol*, V. 110, n°1, (2007), 105-107.

| *Références bibliographiques*

- **Tang, FT., Chen, SR., Wu, XQ., Wang, TQ., Chen, JW., Li, J., Bao, LP., Huang, HQ., Liu, PQ.** (2006), Hypercholesterolemia Accelerates Vascular Calcification Induced by Excessive Vitamin D via Oxidative Stress. 79(5), 326-39.
- **Tebboub, L., Tebboub, k., Boulahdid, A.** (2021). Etude de l'effet du paracétamol sur un modèle biologique d'escargot *Helix aspersa*. Mémoire de master, Spécialité Toxicologie Fondamentale et Appliquée, Université jijel.
- **Tidou S.N., Kouakou L.S., Kouakou G.S. & Zirihi G.N.** (2024). Etude Analgésique des Extraits hydroéthanolique de *Clerodendrum splendens* et *Nephrolepis bisserata* : Deux Plantes de la Pharmacopée Ivoirienne. ESI Preprints. <https://doi.org/10.19044/esipreprint.1.2024.p413>
- **Vallès J and Mc Arthur.** (2001). *Artemisia* systematic and phylogeny. USDA Forest Service Proceeding RMRS: 21
- **Villano D., Fernandez-Pachon MS., Moya ML., Troncoso AM., GarciaParilla MC.,** 2007. " Radical scavenging ability of phenolic compounds towards DPPH free radical". *Talanta* 71: 230–235.
- **Vogrig A** (2012). Synthèse et évaluation d'antalgiques originaux : Les inhibiteurs de protéines à domaines PDZ, Thèse pour DOCTEUR D'UNIVERSITE, Spécialité : Chimie Médicinale. Auvergne, Université Clermont Auvergne, 274p.
- **Yazaki, K., Sasaki, K., Tsurumaru, Y.** (2009). Prenylation of aromatic compounds, a key diversification of plant secondary metabolites. *Phytochemistry*, 70 :(15-16), 1739-1745.



University of Chadli Bendjedid - El Tarf
Faculty of Natural and Life Sciences
Laboratory of Functional and Evolutionary Ecology

National Conference on Phytobiotechnology

17 & 18 December 2023

Certificate of Attendance

This certificate is proudly presented to

SELLAMI Roufaïda Amina

MERZOUG Sameha, TOUMI Mohamed Lamine &
DJELLOUL Radia

President of Organizing Committee

Director of Laboratory

Dean of Faculty



For their *e-Poster communication* entitled : [Profil
spectrophotométrique de l'extrait aqueux d'Artemisia herba-alba
Asso]