

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MENTOURI – CONSTANTINE

**FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET ÉCOLOGIE**

N° ordre : 228/Mag/2009

Série : 011/SN/2009

MEMOIRE

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme
de MAGISTER en BIOLOGIE**

Spécialité : BIOTECHNOLOGIE VEGETALE

Par

BOUKELOUA Ahmed

THEME

**CARACTERISATION BOTANIQUE ET CHIMIQUE
ET EVALUATION PHARMACO-TOXICOLOGIQUE
D'UNE PREPARATION TOPIQUE A BASE D'HUILE DE
Pistacia lentiscus L. (ANACARDIACEAE)**

Devant le Jury composé de :

Président	: Hamdi Pacha Youcef	Prof.	Département des Sciences Vétérinaires	UMC
Rapporteur	: Belkhir Abdelmalik	MC.	Département de Pharmacie	UMC
Examineurs	: Merghem Rachid	Prof.	Département de Biochimie, Microbiologie	UMC
	: Zeghdar Mhammed	Prof.	Département de Médecine	UMC

Soutenu le : 04/07/2009

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon encadreur de mémoire, le Dr. Belkhiri Abdelmalik, Maître de conférences au Département de Pharmacie, Faculté de Médecine (UMC), qui m'a proposé le sujet de ce mémoire et a bien voulu diriger mes travaux, en me faisant bénéficier de ses compétences, ses conseils et ses encouragements. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie de tout mon cœur, Mr. Hamdi Pacha Youcef, Professeur de pharmacologie et toxicologie au Département des Sciences vétérinaires (UMC), pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, et de m'avoir prodigué les conseils nécessaires à la tenue dans des bonnes conditions des animaux de laboratoire, ainsi qu'à l'accomplissement des différents tests de toxicité. Sa totale disponibilité et sa gentillesse incomparable ont été pour moi d'une grande stimulation. Sa présence en tant que président de ce Jury, malgré ses multiples préoccupations m'honore beaucoup.

Je voudrais également exprimer mes vifs remerciements aux autres membres du jury qui ont bien voulu juger ce modeste travail :

- à mon maitre, Mr Merghem Rachid, Professeur au département de Biochimie et de Microbiologie et mon enseignant durant mon cursus de formation, en graduation et post-graduation, à l'Université de Constantine ;
- à Mr Zeghdar Mhammed, Professeur et Médecin Chef à l'hôpital el-Bir (Constantine), enseignant chercheur, hospitalo-universitaire à la faculté de médecine de Constantine (UMC) ;

Mes remerciements vont également :

- aux Profs Khelfallah N. et Khliffi D., nos responsables de promo 2006-2009, Biotechnologie Végétale (UMC) ;
- à tous mes collègues et personnel du Département des Sciences Vétérinaires ;
- à la direction et au personnel du laboratoire C.A.C.Q.E, notamment Mr Bennourellah Réda (Directeur du laboratoire), Mme Mekti Nacira (chef département de physico-chimie), Mme Nouri Mounia (chef section de produits d'origine végétale), qui sont eux ce travail n'aurait pas pu s'accomplir ;
- Dr Hanachi Sabah, médecin au CHU ; service Hormonologie, enseignant chercheur, hospitalo-universitaire à la faculté de médecine de Constantine (UMC) ;

Que tous ceux, que je n'ai pas nommé, et qui de prêt ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail, trouvent ici mes sentiments de profonde gratitude et de reconnaissance infinie.

Ahmed Boukeloua.

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A ma très chère mère L. ZOHRA, femme de sagesse et de patience, voici l'aboutissement de tes nombreuses nuits de prières, de tes sacrifices et de ta générosité.

Chère mère ... ce travail est le tiens

ton fils

Sommaire

ABRIVIATION

Sommaires des tableaux

Sommaire des figures

Introduction Générale

Partie I : Revue Bibliographique

Chapitre I:	Présentation de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	3
	1. 1. Classification systématique et description botanique.....	3
	1. 1. 1. Classification taxonomique.....	3
	1. 1. 2. Description botanique.....	3
	1. 2. Produits et dérivés à base de <i>P. lentiscus</i>	6
	1. 3. Utilisation thérapeutique traditionnelle.....	8
	1. 4. Principaux métabolites secondaires isolés de l'espèce.....	8
	1. 5. Propriétés biologiques et pharmacologiques.....	9
Chapitre II:	Les Huiles Végétales.....	1 0
	2. 1. Définition et classification.....	1 0
	2. 1. 1. Définition.....	1 0
	2. 1. 2. Classification.....	1 0
	2. 2. Composition des huiles végétales et biogénèse.....	1 1
	2. 2. 1. Composition des huiles végétales.....	1 1
	2. 2. 2. Structures et biogénèse des lipides simples.....	1 1
	2. 3. Propriétés physico-chimiques et analyses des huiles.....	1 7
	2. 3. 1. Propriétés physico-chimiques.....	1 7
	2. 3. 2. Analyses des acides gras.....	1 7
	2. 3. 3. Analyse de l'insaponifiable	1 7
	2. 3. 4. Détermination de divers indices	1 8
	2. 4. Propriétés biologiques et pharmacologiques.....	1 9
Chapitre III:	Organisation de la Peau et des Muqueuses.....	2 0
	3. 1. Peau.....	2 0
	3. 1. 1. Définition et rôles biologiques.....	2 0

3.	1.	2.	Histologie de la peau.....	2 0
3.	1.	2.	1. Épiderme.....	2 1
3.	1.	2.	2. Derme.....	2 2
3.	1.	2.	3. Hypoderme.....	2 2
3.	1.	3.	Annexes cutanés.....	2 2
3.	1.	3.	1. Les glandes sudoripares.....	2 2
3.	1.	3.	2. Les follicules pilo-sébacés.....	2 2
			a) Les poils.....	2 2
			b) Les glandes sébacées.....	2 3
			c) Le muscle arrecteur du poil.....	2 3
3.	1.	3.	3. Les ongles.....	2 3
3.	2.		Muqueuse rectale.....	2 4
3.	2.	1.	Introduction.....	2 4
3.	2.	2.	Anatomie descriptive du rectum.....	2 4
3.	2.	2.	1. Le rectum pelvien.....	2 4
3.	2.	2.	2. Le rectum périnéal ou canal anal.....	2 4
3.	2.	3.	Vascularisation du rectum.....	2 6
3.	2.	3.	1. Artères.....	2 6
3.	2.	3.	2. Veines rectales.....	2 6
Chapitre IV:			Sommaire sur les études toxicologiques	2 7
4.	1.		Définition de la toxicologie et termes connexes.....	2 7
4.	1.	1.	Définition.....	2 7
4.	1.	2.	Poison ou toxique.....	2 8
4.	1.	3.	Effet toxique.....	2 8
4.	2.		Exposition au toxique.....	2 9
4.	2.	1.	Voie respiratoire.....	2 9
4.	2.	2.	Voie cutanée	2 9
4.	2.	3.	Voie orale	3 0
4.	2.	4.	Les autres voies.....	3 0
4.	3.		Voies de cheminement d'un toxique dans l'organisme.....	3 0
4.	3.	1.	Absorption.....	3 2
4.	3.	2.	Répartition.....	3 2
4.	3.	3.	Biotransformation.....	3 2

4. 3. 4. Excrétion.....	3 3
4. 4. Interaction toxicologique.....	3 3
4. 5. Formes et évaluations toxicologiques.....	3 4
4. 5. 1. Toxicité aigue	3 5
4. 5. 2. Toxicité sub-aigue	3 6
4. 5. 3. La toxicité chronique.....	3 6

Partie II : Matériels et Méthodes

1. Matériel végétal et phytopréparations	3 8
2. Méthodes et matériels physico-chimiques et biologiques.....	3 8
2. 1. Analyses botaniques, physico-chimiques et phytochimiques. .	3 8
2. 1. 1. Examen botanique.....	3 8
2. 1. 2. Mesures des paramètres physico-chimiques.....	3 9
2. 1. 3. Etudes phytochimiques.....	4 0
2. 1. 3. 1. Saponification de l'huile.....	4 0
2. 1. 3. 2. Essais chromatographiques.....	4 2
2. 2. Analyses biologiques.....	4 2
2. 2. 1. Tests d'innocuité cutanée.....	4 2
2. 2. 1. 1. Test d'irritation oculaire	4 2
2. 2. 1. 2. Test d'irritation primaire cutanée.....	4 4
2. 2. 1. 3. Test d'agressivité superficielle cutanée par application itérative pendant six semaines.....	4 5
2. 2. 1. 4. Test d'agressivité superficielle sur la muqueuse rectale pendant 15 jours.....	4 5
2. 2. 1. 5. Analyses biochimiques.....	4 6
2. 2. 2. Test de toxicité aigue.....	4 7
2. 2. 2. 1. Matériel animal.....	4 7
2. 2. 2. 2. Méthode.....	4 7

Partie III : Résultats et Discussion

1. Matériel végétal.....	4 9
2. Essais physico-chimiques et phytochimiques de l'huile de lentisque.....	4 9
2. 1. Mesures des paramètres physico-chimiques.....	4 9
2. 1. 1. Densité.....	5 0

2. 1. 2. Indice de réfraction.....	5 1
2. 1. 3. Indice d'acide et acidité.....	5 1
2. 1. 4. Indice de saponification.....	5 1
2. 2. Examen Phytochimique.....	5 2
3. Analyses biologiques.....	5 3
3. 1. Innocuité cutanée.....	5 3
3. 1. 1. Irritation oculaire.....	5 3
3. 1. 2. Détermination de l'indice d'irritation primaire cutanée de l'huile de lentisque.....	5 5
3. 1. 3. Agressivité superficielle cutanée par application itérative.....	5 7
3. 1. 4. Agressivité superficielle de la muqueuse rectale par application itérative.....	6 0
3. 1. 5. Analyses biochimiques.....	6 0
3. 1. 5. 1. L'urée.....	6 0
3. 1. 5. 2. La créatinine.....	6 2
3. 1. 5. 3. La glycémie.....	6 3
3. 1. 5. 4. Les transaminases.....	6 4
3. 1. 5. 5. Les protides totaux.....	6 6
3. 1. 5. 6. L'albumine.....	6 7
3. 2. Test de toxicité aiguë.....	6 9
Conclusion.....	7 3
Références Bibliographiques.....	7 5
Annexes	

Lexique des abréviations

A LAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
°C	: Degré Celsius
CACQE	: Centre Algérien de Contrôle de Qualité et d'Emballage
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
Chem	: Chemosis
cm	: Centimètre
CoA	: Coenzyme A
Cong	: Congenitive
CPG	: Chromatographie en phase gazeuse
CPG-MS	: Chromatographie en phase gazeuse combinée à une spectrométrie de masse
d ₂₀	: Densité relative à 20 °C
DL	: Dose Létale
DL ₅₀	: Dose Léthale pour 50%
Ery	: Erythème
g	: Gramme
h	: heure
HEX	: Hexane
HL	: Huile de Lentisque
INSAP	: Insaponifiable
Inten	: Intensité
I.I.P.C	: Indice d'irritation primaire cutanée
I.O.I	: Indice oculaire individuel
I.O.M	: Indice d'irritation oculaire maximale
j	: Jour
J.O.	: Journal Officiel
Kg	: Kilogramme
Km	: Kilomètre
KOH	: Hydroxyde de potassium

L.	: Linné
Larm	: Larmolement
Lp	: Lapin
M	: Masse
ml	: Millilitre
mm	: Millimètre
mn	: Minute
N° ou n°	: Numéro
Na ₂ SO ₄	: Sulfate de sodium anhydre
NA	: Norme Algérienne
N	: Normalité
n _D	: Indice de réfraction
Œd	: Œdème
%	: Pourcentage
Rf	: Rapport Frontal
Roug	: Rougissement
RAPD	: Random amplified polymorphic DNA
∑	: Somme
STIG	: Stigmasterol
Syn.	: Synonyme
TOCO	: Tocophérol
TGO	: Transférase Glutamooxaloacetate
TGP	: Transférase Glutamopyruvate
t	: Temperature
U	: Unité
UV	: Ultraviolet
V	: Volume
<	: Inférieur
>	: Supérieur

Sommaire des tableaux

Tableau I : Interactions possibles entre certains produits toxiques	34
Tableau II : Les formes d'intoxication	34
Tableau III : Comparaison entre l'exposition aiguë ou chronique et l'effet aigu ou chronique	37
Tableau IV : Type et normes des différentes déterminations physico-chimiques	39
Tableau V : Les propriétés physico-chimiques de l'huile de lentisque	50
Tableau VI : Détermination de l'irritation oculaire de l'huile de lentisque	54
Tableau VII : Détermination de l'irritation oculaire maximale	55
Tableau IX: Données quantitatives relative à l'étude de l'irritation cutanée par application itérative de l'huile de lentisque	59
Tableau X : Résultats de l'analyse de l'urée (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités	61
Tableau XI : Résultats d'analyse de la créatinine (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités	62
Tableau XII : Résultats d'analyse de la glycémie (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités	63
Tableau XIII : Résultats d'analyse des transaminases TGP(ALAT) et TGO (ASAT) (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités	64
Tableau XIV : Résultats d'analyse des protides totaux (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traité	66
Tableau XV : Résultats d'analyse de l'albumine (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités	67
Tableau XVI : Signes cliniques de la toxicité aigue chez les 05 lots de souris (0, 10, 20,40 et 50 ml/kg) pendant le 1 ^{er} jour après traitement aigu	70
Tableau XVII : Signes cliniques de la toxicité aigue pendant les 14 jours	71
Tableau XVIII: Mortalité des souris en fonction de la dose administrée	72

Sommaire des figures

Figure 1 : <i>Pistacia lentiscus</i> [Anacardiaceae]	04
Figure 2 : Description botanique de <i>P.lentiscus</i>	05
Figure 3 : Aire de répartition de <i>Pistacia lentiscus L.</i> autour du bassin Méditerranéen	06
Figure 4 : Biosynthèse des acides gras	12
Figure 5 : Structure d'un phytostéride	12
Figure 6 : Structure des phytostérols majoritaires	13
Figure 7 : Biosynthèse des phytostérols, à partir de l'acétate, via le squalène	14
Figure 8 : Formules des tocophérols et tocotriénols naturels	15
Figure 9 : Biosynthèse des tocophérols	16
Figure 10 : Structure de la peau	21
Figure 11 : Coupes sagittale (a) et frontale (b) du rectum	25
Figure 12 : Voies de cheminement d'un produit dans l'organisme	31
Figure 13 : Protocole de saponification d'huile de <i>Pistacia lentiscus</i>	41
Figure 14 : Photo d'administration par voie orale de l'huile de lentisque (Originale)	48
Figure15 : Morphologie du fruit (baie) (Originale)	49
Figure16 : Chromatogrammes des échantillons	52
Figure 17 : Quantification d'irritation après 06 semaines d'application itérative	59
Figure 18 : Comparaison de l'urémie des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	61
Figure 19 : Comparaison de la créatinine des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	62
Figure 20 : Comparaison de la glycémie des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	63
Figure 21 : Comparaison de la TGP (ALAT) des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	65
Figure 22 : Comparaison de la TGO (ASAT) des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	65
Figure 23 : Comparaison des protides totaux des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	66
Figure 24 : Comparaison De l'albuminémie des deux populations de lapins traités et non traité, n=6	67

Introduction générale

Pendant millénaires, l'utilisation des plantes médicinales fut le principal recours pour guérir l'homme. Cette utilisation est généralement adaptée aux pathologies légères, en visant un traitement symptomatique.

Il y'a environ 500 000 plantes sur terre, 100 000 d'entre elles, environ, possèdent des propriétés médicinales attribuées à leur principes actifs qui agissent directement sur l'organisme.

On les utilise aussi bien en médecine classique qu'en phytothérapie : elles présentent en effet des avantages dont les médicaments conventionnels sont souvent dépourvus. (Gilles W., 1976, Iserin P., 2001)

En effet, l'usage de plantes médicinales peut apporter directement des réponses à certains problèmes de santé; mais avant de pouvoir recommander l'usage de telle ou telle espèce pour une maladie, il est nécessaire de valider l'usage traditionnel qui en est fait. En d'autres termes, il convient d'évaluer scientifiquement l'activité pharmacologique de la plante médicinale retenue, et apprécier si celle-ci confirme sa réputation. De plus, il est impératif de vérifier également l'absence de toxicité des plantes employées. L'usage de plantes médicinales locales, en réponse à des problèmes de santé peut-être perçu comme une alternative aux médicaments conventionnels.

Le *Pistacia lentiscus* est un arbrisseau appartenant à la famille des Anacardiaceae (syn. Pistaciaceae). Du fruit comestible de cette espèce est extraite une huile qui autrefois était couramment utilisée pour l'alimentation, l'éclairage et elle entrait aussi dans la confection de savon. En Algérie, l'huile est produite traditionnellement à l'Est de l'Algérie, dans les zones notamment côtière (El Milia, Skikda), où l'espèce abonde. Les médecines traditionnelles pratiquées de part et d'autre des rives de la méditerranée, attribuent au lentisque des vertus dans le traitement des ulcères, des plaies et des brûlures légères. La médecine traditionnelle algérienne utilise surtout l'huile grasse obtenue par expression des fruits de lentisque dans le traitement des petites blessures, brûlures légères et érythèmes. L'huile est aussi employée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique et les ulcères de l'estomac. L'huile est également très utilisée pour les mêmes indications en Tunisie.

Malgré sa large utilisation, aucune étude toxicologique de quelle nature que ce soit n'a été effectuée sur l'huile de lentisque. De même, la chimie et la pharmacologie de l'huile demeurent peu étudiées.

Ce travail est consacré principalement à l'étude d'innocuité de l'huile végétale, utilisée traditionnellement dans le traitement des plaies et des brûlures superficielles. Cette huile est extraite des fruits de *Pistachia lentiscus*, arbuste de la famille des Anacardiaceae, commun à tous les pays du bassin méditerranéen.

Ce mémoire est constitué de trois parties :

- Une première partie, consacrée à une revue bibliographique, est constituée notamment d'une description botanique du lentisque, de sa chimie et pharmacologie, étayée à la chimie, propriétés thérapeutiques et analyses des huiles végétales. Des données sommaires sur les essais toxicologiques sont également incluses;
- La deuxième partie décrit le matériel et méthodes physico-chimiques et biologiques utilisées dans le cadre de cette étude ;
- La troisième partie contient les principaux résultats et leur discussion.

Une conclusion générale, avec les références bibliographiques et une partie des annexes clôturent ce manuscrit.

Première Partie

Revue Bibliographique

Chapitre I
Presentation de
Pistacia lentiscus L.

Chapitre 1. Présentation de *Pistacia lentiscus* L.

1.1. Classification systématique et description botanique

1.1.1. Classification taxonomique

Le *Pistacia lentiscus* est une espèce appartenant à la famille des Anacardiaceae (syn. Pistaciaceae). Les espèces les plus importantes dans le monde du genre *Pistacia* sont :

- *Pistacia atlantica*
- *Pistacia chinensis*
- *Pistacia lentiscus* L. — pistachier lentisque
- *Pistacia terebinthus* L. — pistachier térébinthe
- *Pistacia vera* L. — pistachier vrai (qui donne la pistache)
- *Pistacia integerrima*
- *Pistacia palestina*
- *Pistacia khinjuk*

En Algérie, le genre *Pistacia* est représenté par quatre espèces, en l'occurrence *Pistacia lentiscus*, *Pistacia terebinthus*, *Pistacia vera* et *Pistacia atlantica* (Quezel P. et Santa S., 1962).

Parmi les espèces du genre *Pistacia*, le *Pistacia lentiscus* L. est un arbrisseau très commun dans notre pays (Mitcheh A., 1986, Baudière A., et al., 2002) :

- Règne : Plantae
- Embranchement : Spermatophyta
(Angiospermae)
- Classe : Dicotyledones
- Ordre : Sapindales
- Famille : Anacardiaceae
(Pistaciaceae)



Figure 1 : *Pistacia lentiscus* [Anacardiaceae], arbuste commun des maquis et garigues en Algérie

▪ Synonymes

Lentiscus massiliensis (Mill.) Fourr.

Lentiscus vulgaris Fourr.

Pistacia brevifolia Gand.

Pistacia chia Desf.

Pistacia gummifera Salisb.

Pistacia narbonensis Mill.

Terebinthus lentiscus (L.) Moench

Terebinthus vulgaris Fourr.

(Selon : Torkelson A.R., 1996, Feidemann J., 2005)

▪ Noms vernaculaires

(Anglais) /.....Chios mastic tree

(Allemand) /.....Mastixbaum

(Français) /.....Arbre au mastic,
Lentisque

(Espagnol) /.....Lentisco

(Afrique du nord) /...Derw, darw (arabe)

Tidekt, Tidekst,(Berb.)

1.1.2. Description botanique

Arbrisseau dioïque thermophile de 1 à 3 mètres, à odeur résineuse forte et à écorce lisse et grise; les feuilles persistantes, composées, alternes pourvues d'un pétiole ailé, paripennées à 4-10 petites folioles elliptiques-obtuses, mucronulées, coriaces, luisantes en dessus, mates et pâles en dessous.

Les fleurs en grappes spiciformes denses, naissant 1 ou 2 à l'aisselle d'une feuille et égalant au plus la longueur d'une foliole. Le fruit petit, subglobuleux, apiculé, rouge, puis noir à la maturité. (Yahya M., 1992, Iserin P., 2001, More D. et White. J, 2005).



Figure 2 : Description botanique de *P.lentiscus*

Le pistachier lentisque est très commun dans le bassin méditerranéen (figure 3), il se trouve à l'état sauvage, dans les maquis et les garrigues dans tout type de sols, bien qu'il préfère les terrains siliceux.

En Algérie, le lentisque se trouve sur le long du tell et dans les zones forestières. (More D. et White J., 2005)

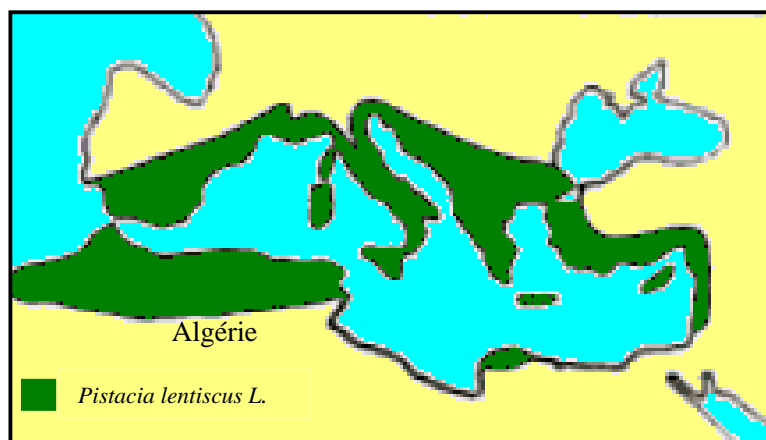


Figure 3: Aire de répartition de *Pistacia lentiscus* L. autour du bassin Méditerranéen (Seigue A., 1985)

Une étude portant sur la variabilité naturelle de *Pistacia lentiscus* du bassin méditerranéen utilisant une analyse par RAPD (random amplified polymorphic DNA), combinée à des examens chimiques et morphologiques, conclue à l'existence d'une grande variabilité génotypique de cette espèce (Barazani O.Z., 2003).

1.2. Produits et dérivés à base de *P. lentiscus*

D'après Seigue A. (1985), les principaux produits dérivés du *P. lentiscus* et leur utilisation sont décrites.

- Bois : pour sa robustesse et la finesse de sa texture, le bois de cette espèce est très apprécié en ébénisterie.
- Résine : Des branches et du tronc exsude naturellement ou par incision une résine jaune claire fortement aromatique qui durcit au contact de l'air qui est appelée mastic ou gomme-mastic d'où son nom commun d'arbre à mastic, généralement la production est d'environ 4 à 5 kilos par arbuste. Cette résine est produite à grande échelle dans de vastes plantations dans la

région d'Emporio et Mesta, qui est d'ailleurs appelée "mastihohoria" qui se traduit par villages à mastic, d'où le nom commercial répandu de « Mastic de Chio ». Ce dernier entrait dans la confection d'eau-de-vie et de liqueurs, aromatiser certaines confitures, confectionner des pâte ou des gommes à mâcher parfumées ou pastilles qui furent les douceurs favorites des sultans de l'empire ottoman et des femmes du Moyen-Orient. Cette pâte à mâcher au parfum subtil était aussi consommée telle quelle car elle avait entre autre la propriété de purifier l'haleine, blanchir les dents et traiter les problèmes de gingivites. Aujourd'hui encore le mastic est employé dans l'industrie agro-alimentaire évidemment comme agent masticatoire, dans l'industrie photographique et dans les soins dentaires (dans les amalgames). Depuis la plus haute antiquité le Mastic de Chio était réputé dans toute la méditerranée orientale pour traiter les affections pulmonaires.

- Essence de Mastic: après distillation du mastic est récupérée une essence qui entre dans la confection de parfums, produits cosmétologiques et pharmaceutiques, de vernis de grande qualité recherché par les peintres œuvrant à la peinture à l'huile et aussi dans l'industrie photographique.

- Essence des feuilles et rameaux : de ces parties est extraite une huile essentielle qui est utilisée en aromathérapie et phytothérapie pour ses propriétés décongestionnantes, prescrite aussi pour traiter les problèmes veineux dont les hémorroïdes.

- Huile de lentisque : du fruit comestible est extraite une huile qui autrefois était couramment utilisée pour l'alimentation, l'éclairage et elle entrait aussi dans la confection de savons. L'huile est produite à l'Est de l'Algérie, dans les zones notamment côtière (El Milia, Skikda), où l'espèce abonde. Un procédé traditionnel est utilisé à cet effet : Les fruits atteignent leur maturité vers la fin d'été début de l'automne. Les baies prennent alors une coloration noire au lieu du rouge. Les baies sont récoltées à la main, macérées dans de l'eau chaude et puis écrasés à l'aide d'une presse. Des baies s'exulte un liquide épais de couleur jaune vert. L'huile est récupérée par décantation.

1.3. Utilisation thérapeutique traditionnelle

Les médecines traditionnelles pratiquées de part et d'autre des rives de la méditerranée, attribuées au lentisque des vertus dans le traitement des ulcères, des plaies et brûlures légères.

La médecine traditionnelle algérienne utilise surtout l'huile grasse obtenue par expression des fruits de lentisque dans le traitement des petites blessures, brûlures légères et érythèmes.

L'huile est aussi employée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique et les ulcères de l'estomac. Ces usages sont surtout répandus à l'Est du pays (région d'El-Milia, Skikda, Guelma). L'huile est également très utilisée pour les mêmes indications en Tunisie. (Yahya M., 1992, Iserin P., 2001, Baudoux D., 2003 et Grosjean N., 2007).

1.4. Principaux métabolites secondaires isolés de l'espèce

La chimie de la plante est relativement peu étudiée. La plante est connue pour contenir une huile essentielle et fixe (Grosjean N., 2007), une huile grasse (Charef et al, 2008), des tanins condensés et hydrolysables (Abbas M., Boudriche D., 2007), des glycosides flavonoïques (Vaya et J. ; Mahmood S., 2006), des anthocyanes (Longo et al, 2007), une résine « mastic de chio » (Leonti et al, 2001), et des triterpènes (Atmani et al, 2002).

De la résine extraite du tronc et des tiges de *Pistacia lentiscus* ont été isolés une huile essentielle, riche en monoterpènes en quantité majoritaire, des monoterpénols et des sesquiterpènes en quantité moyenne, et des esters terpéniques en quantité mineure. (Baudoux D., 2003 et Grosjean N., 2007)

Des feuilles de *Pistacia lentiscus* ont été isolés des tanins proanthocyanidiques et galliques, des glycosides flavonoïdes et des anthocyanes, et des dérivés à noyau gallique et quinique (Longo et al, 2007).

Des baies est extraite par expression une huile végétale dont la composition demeure peu étudiée.

1.5. Propriétés biologiques et pharmacologiques

Les études expérimentales effectuées sur cette plante ont mis en évidence différentes activités biologiques et pharmacologiques.

Une activité anti-ulcéreuse du *Pistacia lentiscus* a été signalée par plusieurs auteurs (Al-Said et al., 1986) tels que l'effet antifongique (Ali-Shtayeh et al., 1999), antibactérien (Iauk L., 1996), anti-ulcéreux duodéal (Al-Said et al., 1986) et hépatoprotecteur (Janakat S. et Al-Merie H., 2002).

En médecine traditionnelle, on utilise la résine de pistachier lentisque afin de combattre les ulcères d'estomac. Son efficacité contre la bactérie *Helicobacter pylori* a en effet été confirmée. Cette méthode consiste à éliminer la bactérie *H. pylori* par mastication de résine du pistachier lentisque, comme une gomme à odeur prononcée. L'huile de lentisque est souvent utilisée en médecine comme astringent, expectorant, et cicatrisant. (Seigue A., 1985).

Selon Baudoux D. (2003) et d'autres auteurs, les huiles essentielles de lentisque sont utilisées pour leurs effets pharmacologiques tant que décongestionnant veineux-lymphatique et antispasmodique (Yahya M., 1992, Iserin P., 2001, Grosjean N., 2007 et Baudoux D., 2003).

Chapitre II
Huiles Végétales

Chapitre 2 : Les Huiles Végétales

2.1. Définition et classification

2.1.1. Définition

Une huile végétale est un mélange à consistance liquide ou semi-liquide à température ambiante, de substances majoritairement hydrophobes, solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires, non volatiles : on parle alors d' « huile fixe ou grasse ». (Karleskind A., 1992 et FAO, 1993)

Les huiles végétales s'extraient naturellement par compression de la matière qui les contient, préalablement concassée. La compression est exercée à froid ou à chaud.

2.1.2. Classification

D'après Guichard C. (1967), selon l'utilisation finale des huiles, on distingue :

- **Huiles officinales**

Ce sont des huiles utilisées dans un but thérapeutique ou cosmétique. Elles sont exclusivement obtenues par expression à froid. Il s'agit d'huile vierge de première pression.

- **Huiles alimentaires**

Ce sont des huiles destinées à être utilisées par le secteur agro-alimentaire, obtenues par expression des graines oléagineuses, à froid ou à chaud. Elles peuvent subir des traitements de raffinage pour éliminer les pigments, les substances odorantes, à goût insipide et d'autres contaminants.

- **Huiles industrielles**

Ce sont des huiles de qualité moindre utilisées par différents secteurs industriels (peintures, lubrifiants, détergents, biocarburants). Elles sont le plus souvent obtenues par extraction par solvant (hexane).

2.2. Composition des huiles végétales et biogénèse

2.2.1. Composition des huiles végétales

Une huile végétale est constituée majoritairement de triglycérides d'acides gras, accompagnés de substances lipidiques auxiliaires non glycéridiques, comme les hydrocarbures saturés ou insaturés, des phytostérols, des alcools terpéniques, des alcools gras, des vitamines (ex. vitamine E). A côté des ces lipides, dits simples, on retrouve aussi dans les huiles une quantité de lipides complexes, comme les phospholipides et les glycolipides. :(Guichard C., 1967 et Naudet M., 1992)

2.2.2. Structures et biogénèse des lipides simples

D'après Mann J. (1987), les structures chimiques principales des lipides simples, ainsi que leur biogénèse s'articulent comme suit :

- **Acides gras**

La grande majorité des acides gras végétaux se répartissent en deux groupes : celui des acides gras saturés et celui de leurs homologues insaturés. Dans les deux groupes, les plus fréquents sont à 16 ou 18 atomes de carbone. Les acides gras peuvent être oxydés, cyclisés ou fonctionnalisés (figure 4).

Leur biosynthèse intervient par la voie de l'acétyl-CoA (figure 4). L'introduction de fonctionnalisation (oxydation, cyclisation, hydroxylation,...) prend naissance après la mise en place du squelette saturé de l'acide gras.

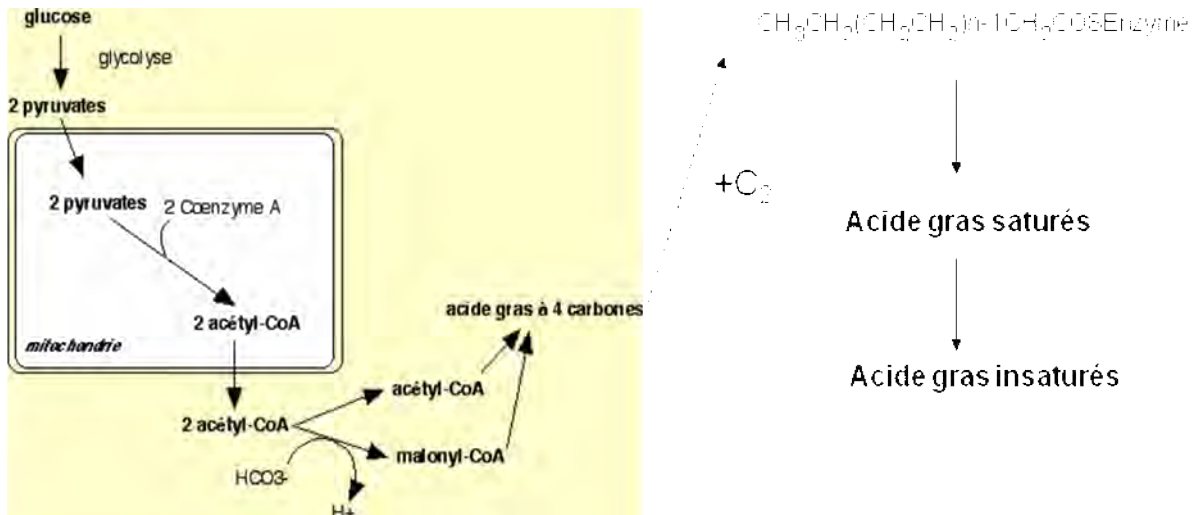
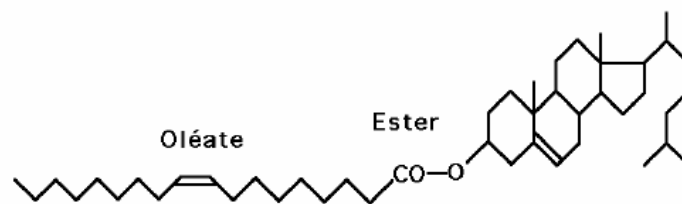


Figure 4 : Biosynthèse des acides gras (Mann J., 1987)

- **Stérols végétaux ou phytostérols**

Les phytostérides font partie des lipides végétaux et sont des esters d'acides gras et d'un alcool, en l'occurrence le noyau stérol (figure 5)



Stéride

Figure 5 : Structure d'un phytostéride

Les stérols végétaux sont généralement représentés par 2 à 5 stérols majoritaires, habituellement : le sitostérol, le campestérol et le stigmastérol (figure 6).

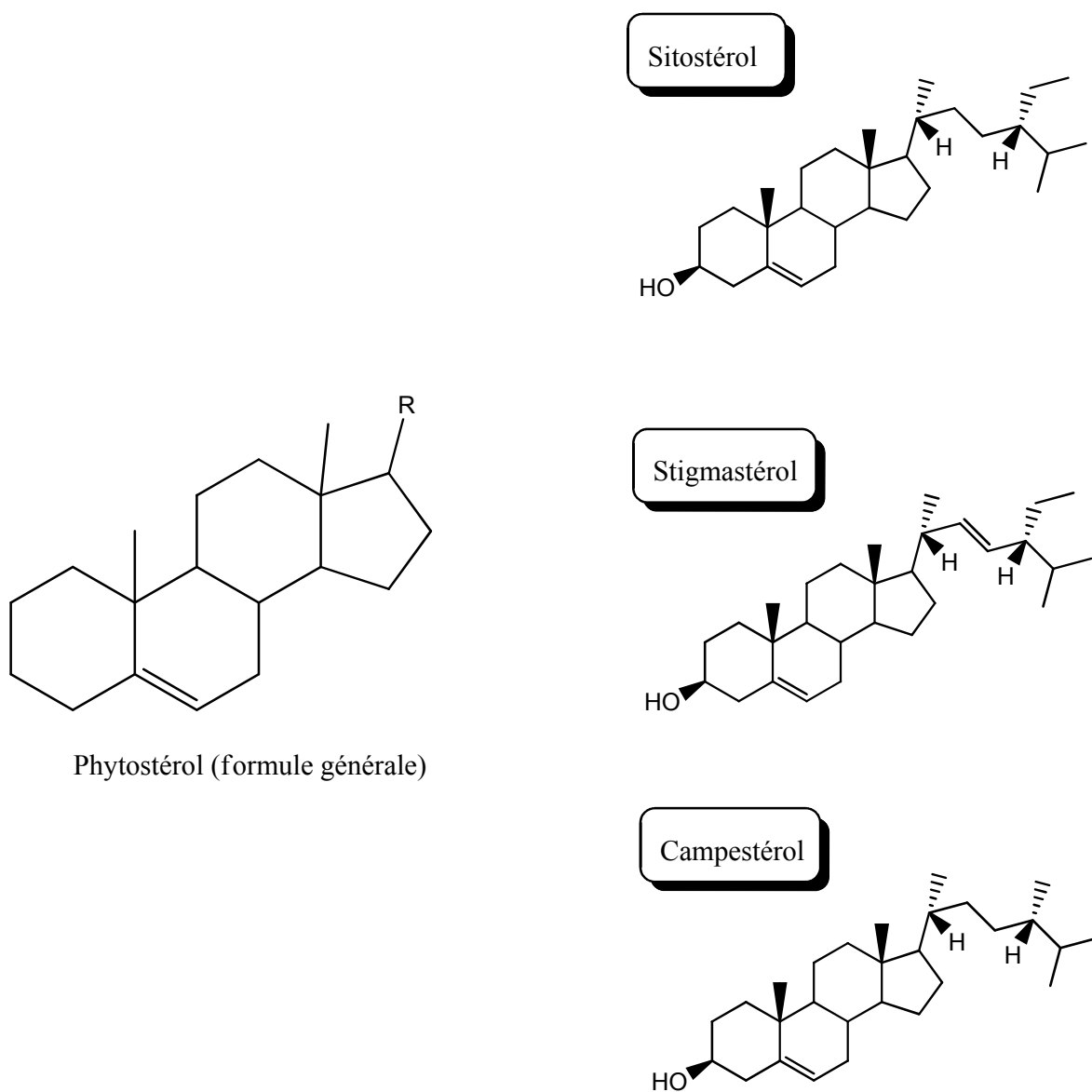


Figure 6 : Structure des phytostérols majoritaires

Leur biosynthèse intervient par la voie de l'acétyl-CoA (figure 4), à travers le processus isoprénique, via le squalène (figure 7). L'introduction de fonctionnalisation (oxydation, cyclisation, hydroxylation,...) intervient après la mise en place du noyau stérol.

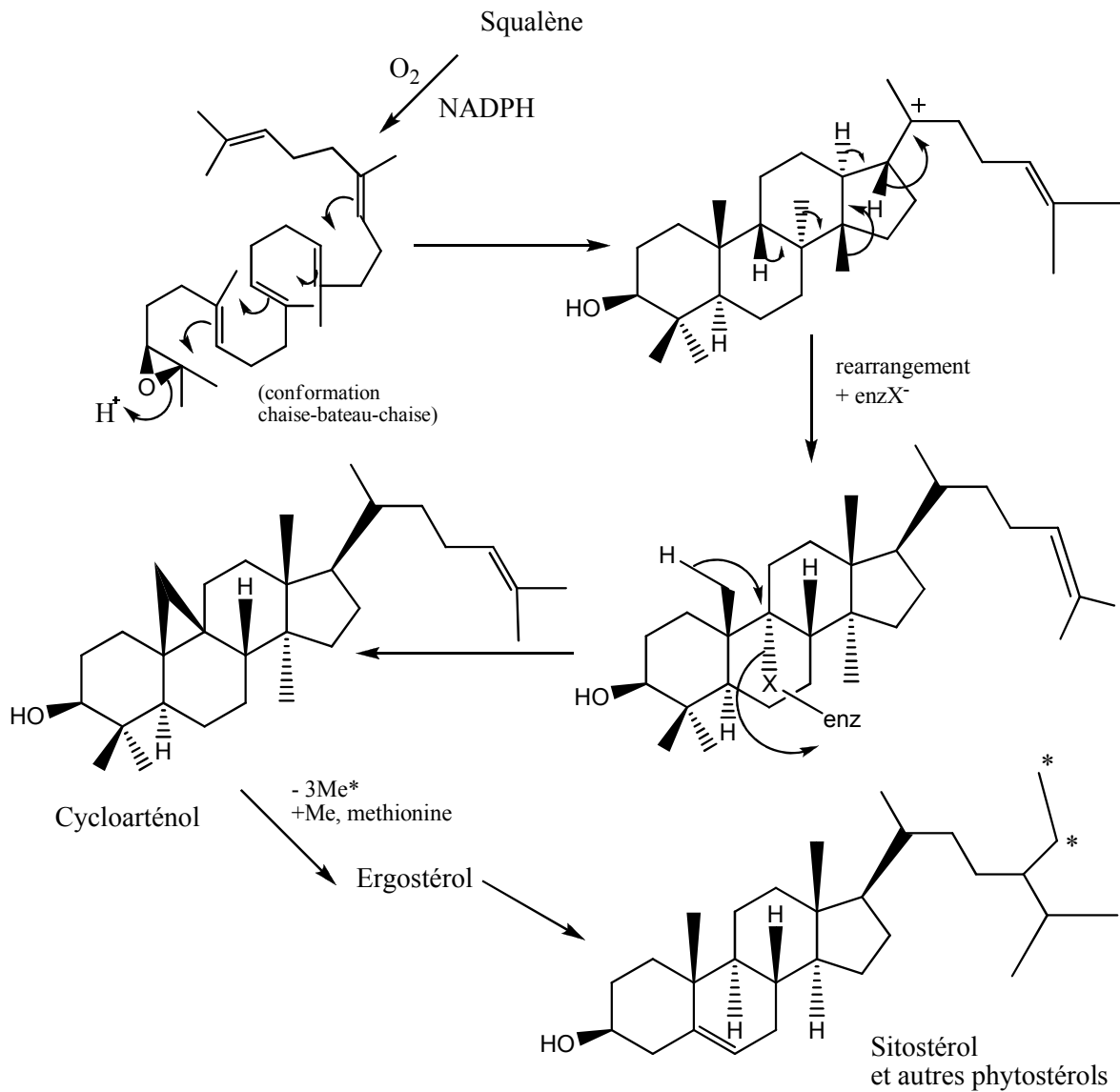


Figure 7 : Biosynthèse des phytostérols, à partir de l'acétate, via le squalène

- **Tocophérols**

Les tocophérols sont des dérivés prénylés du benzodihydropyrane. Selon que la chaîne latérale est saturée ou insaturée, on distingue les tocophérols et les tocotriénols.

Dans chacune des deux groupes, la position et la nature des substituants déterminent l'existence de quatre séries de composés distincts : série α , β , γ et δ (figure 8). L' α -tocophérol étant prépondérant dans la majorité des cas.

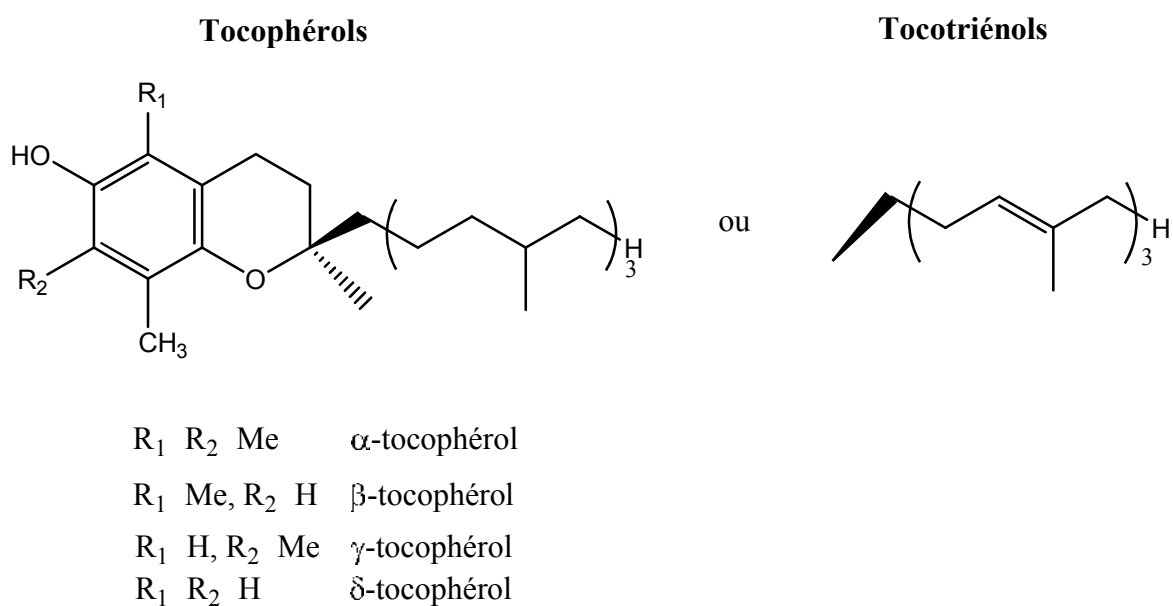


Figure 8 : Formules des tocophérols et tocotriénols naturels

Biosynthétiquement, les tocophérols dérivent de la voie shikimate et mévalonate, en passant par l'acide homogentisique (figure 9). Ils sont synthétisés exclusivement dans les végétaux supérieurs et les algues.

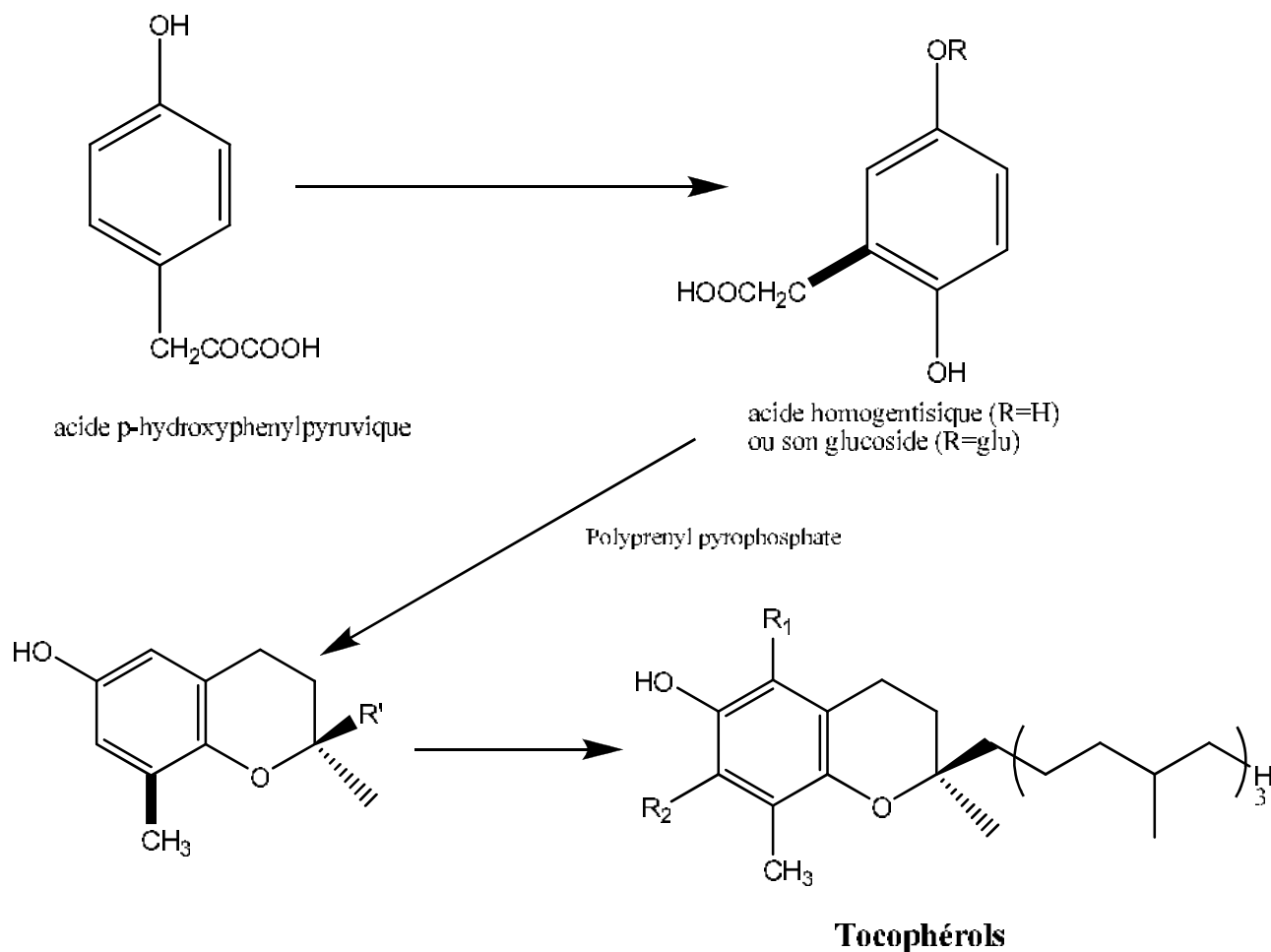


Figure 9 : Biosynthèse des tocophérols (Mann J, 1987)

2.3. Propriétés physico-chimiques et analyses des huiles

2.3.1. Propriétés physico-chimiques

Les huiles végétales sont solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires. Les triglycérides traités par un hydroxyde alcalin, libèrent une molécule de glycérol et trois molécules d'acides gras, sous forme de sels : c'est la réaction de saponification, base de l'industrie des savons et détergents.

Sous la forme neutre ou acide, ils sont estérifiables : la volatilité des dérivés esters méthyliques ou éthyliques, est plus grande que celles des acides, permet leur analyse en chromatographie en phase gazeuse ou CPG.

L'analyse de l'huile passe par des techniques analytiques fines permettant de déterminer à travers la composition en acides gras, la structure glycéridique, et la composition de la fraction insaponifiable (AFNOR, 1988).

Parmi les composantes de cette fraction, les stérols, sur le plan analytique, sont des éléments intéressants comme indicateur d'identité de l'huile végétale concernée (cas du brassicastérol des Brassicaceae).

2.3.2. Analyses des acides gras

La détermination de la composition en acides gras est plus aisément mise en œuvre par CPG ou CPG-MS, sur leurs esters méthyliques obtenus par méthylation après saponification ou, plus directement, par méthylyse alcaline.

2.3.3. Analyse de l'insaponifiable

L'étude des « traceurs », que constituent certains constituants de la fraction insaponifiable d'une huile, notamment les stérols, est habituellement utilisée dans un but analytique ; les rapports de la composition stérolique que l'on peut déduire sont des bons indicateurs

d'identité. Dans ce cas, il faut au préalable extraire l'insaponifiable par un solvant organique (le plus souvent l'hexane), et le fractionner, ce qui se fait aisément en chromatographie couche mince préparative. La fraction stérolique est analysée ensuite par chromatographie en phase gazeuse (CPG), après silylation (AFNOR, 1988).

2.3.4. Détermination de divers indices

Une huile végétale peut être caractérisée par un certain nombre d'indices physico-chimiques. La pharmacopée européenne, dans sa 3^{ème} édition, comporte les essais suivants : Densité relative, indice d'acide et d'acidité, indice de réfraction, indice de peroxyde, insaponifiable et d'autres déterminations exigées selon le type d'huile. (Mann J., 1987)

Les tests suivants ont été utilisés dans le cadre de cette étude :

- **Densité relative**

La masse volumique désignée souvent par l'appellation densité est un paramètre qui renseigne sur la longueur des chaînes carbonées du corps gras, la présence d'insaturation et de fonctions secondaires. Cette constante physique dépend de la température.

- **Indice de réfraction**

Indice de réfraction, comme la densité, dépend de la nature des chaînes grasses carbonées présentes dans l'huile et de la température.

- **Indice d'acide et acidité**

Indice d'acide exprime le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1 g de substance. Il renseigne sur l'état d'altération d'une huile à travers le taux d'acides gras libres.

- **Insaponifiable**

C'est les « substances, non volatiles à 100-105°C, obtenues par extraction, avec un solvant organique, d'une solution de l'huile à examiner après saponification ».

2.4. Propriétés biologiques et pharmacologiques

Certaines huiles végétales, notamment celles à usage alimentaire et médicinale (ex. huile d'olive), sont connues depuis de longue date, pour l'intérêt qu'elles suscitent dans la prévention et le traitement de diverses pathologies (Bruneton J., 1999).

La présence dans les huiles végétales, de triglycérides d'acides gras polyinsaturés dits « essentiels », de phytostérols, de tocophérols et d'autres constituants sont responsables des propriétés cardioprotective, anti-oxydante, anti-inflammatoire et d'autres activités que revendiquent ces corps gras (Bruneton J., 1999).

Les acides gras essentiels contenus dans certaines huiles végétales sont indispensables au bon fonctionnement de la cellule, car ils ne peuvent être synthétisés par l'homme du moins en quantité suffisante. Ce caractère indispensable, associé à leur rôle essentiel, explique que leur absence d'apport conduise à des symptômes carenciels cliniques et biologiques. Le caractère essentiel de l'acide linoléique a été reconnu dès 1929 chez l'animal et entre 1944 et 1950 chez l'homme avec des altérations cutanées, chez le nourrisson, des troubles rénaux et des anomalies des fonctions de la reproduction chez l'animal. Le caractère essentiel de l'acide alpha linoléique a été reconnu beaucoup plus tard chez l'homme en 1982, et depuis plus de 20 ans chez l'animal, avec des troubles neurologiques et visuels. (FAO, 1992)

Les tocophérols, ce que l'on appelle habituellement la vitamine E, constituent les antioxydants liposolubles naturels qui s'opposent aux phénomènes oxydatifs, notamment à l'oxydation des acides gras. Les études menées à ce jour suggèrent un effet protecteur d'une alimentation riche en vitamine contre le risque des maladies cardiovasculaires (Bruneton J., 1999 et Iserin P., 2001).

Le β -sitostérol, un des stérols majoritaires dans les huiles végétales, est actuellement proposé dans le traitement symptomatique des troubles liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. Les phytostérols sont également associés à la réduction du cholestérol sanguin (Bruneton J., 1999 et Iserin P., 2001).

Chapitre III
Organisation de
la peau et des muqueuses

Chapitre 3 : Organisation de la Peau et des Muqueuses

3.1. Peau

3.1.1. Définition et rôles biologiques

La peau est un tégument qui recouvre entièrement le corps. Chez l'adulte moyen sa superficie varie entre 1.2 et 2.2 m² et elle pèse 7% de la masse corporelle totale. (Schaffer A., Mednche N., 2004 et Marieb E. N., 2005)

La peau dont l'épaisseur varie entre 1.5 et 4mm est responsable de certaines fonctions essentielles :

- **Protection** : contre les rayons ultraviolets et les agressions mécaniques, chimiques et thermiques.
- **Sensation** : c'est l'organe sensoriel le plus étendu du corps car elle renferme des récepteurs des différents types de sensations : tactile, thermique ou douloureuse.
- **Thermorégulation** : c'est le principal organe responsable de la thermorégulation. Elle met en jeu : les poils, les tissus sous-cutanés adipeux et la sueur.
- **Fonctions métaboliques** : la peau renferme une réserve importante d'énergie essentiellement sous la forme de triglycérides. (Wheater et al. 1995).

3.1.2. Histologie de la peau

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : -

- un épithélium, l'épiderme qui repose sur un tissu conjonctif.
- Le derme.
- Sous le derme s'étend l'hypoderme conjonctivo-adipeux qui relie la peau aux organes sous-jacents (figure 10). (Dadoune et al., 2007).

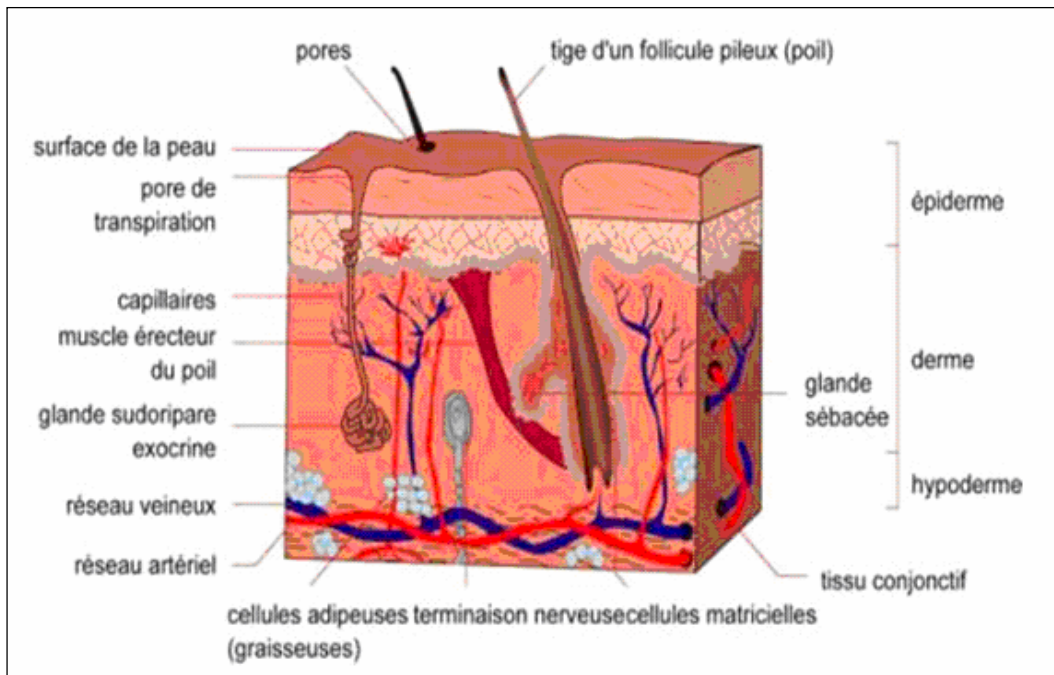


Figure 10 : Structure de la peau (Marieb E. N., 2005)

3.1.2.1. Épiderme

L'épiderme est la couche superficielle de la peau, elle ne possède pas de vaisseaux sanguins et est formée d'un épithélium pavimenteux, kératinisé, et stratifié en multicouche :

- **Couche cellulaire basale** : ou *Stratum basale* ou *Germinativum*, responsable du renouvellement de l'épiderme.
- **Couche des cellules épineuses** : ou *Stratum spinosum*.
- **Couche granuleuse** : ou *Stratum granulosum*.
- **Couche claire** : ou *Stratum lucidum*.
- **Couche cornée** : ou *Stratum corneum*.

Cet épithélium est principalement composé de :

Kératinocytes : fabriquent la kératine qui apporte protection et fermeté à la peau.

Mélanocytes : produisent la mélanine ; pigment protecteur contre les rayons UV. (Schaffer A. et Mednche N., 2004, Dadoune et al. 2007)

3.1.2.2. Derme

Le derme est la couche essentielle de la peau. Il est constitué de tissu conjonctif résistant flexible et riche en neurofibres, en vaisseaux sanguins et en vaisseaux lymphatiques.

Le derme est formé de deux couches, soit la zone papillaire et la zone réticulaire.

Par sa surface profonde, le derme est en rapport avec l'hypoderme. (Marieb E.N., 2005)

3.1.2.3. Hypoderme

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu lâche richement vascularisé. Il est constitué de tissu conjonctif qui relie la peau aux organes sous-jacents en leur assurant une certaine mobilité.

L'hypoderme contient des cellules adipeuses qui forment le pannicule adipeux ; tissu graisseux, divisé en lobules par des travées conjonctives, dont l'importance varie selon la région du corps, le sexe, l'âge et les habitudes alimentaires du sujet. (Dadoune et al, 2007).

3.1.3. Annexes cutanés

3.1.3.1. Les glandes sudoripares

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples pelotonnées, sécrétant la sueur. Leur portion sécrétrice (épithélium cubique simple) entourée de cellules myo-épithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur (épithélium cubique bistratifié) gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal. L'innervation des glandes sudoripares est sympathique, segmentaire. (Schaffer A. et Mednche N., 2004)

3.1.3.2. Les follicules pilo-sébacés

a) Les poils

Les poils proviennent d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce dans le derme. Cette invagination épidermique, constituant la gaine épithéliale du poil, se renfle à son extrémité profonde et constitue là un amas de cellules matricielles coiffant une papille

de tissu conjonctif très vascularisé dépendant du derme (Wheater et al, 1995, Dadoune et al, 2007).

Selon leur localisation, certains poils portent des noms différents : cheveux, barbe, moustache, sourcils, et les cils. La coloration des poils et des cheveux est due à l'incorporation de mélanosomes aux cellules épithéliales destinées à former la kératine des phanères. Au cours du vieillissement physiologique, les poils et les cheveux ont tendance à blanchir. Il n'y a pas d'explication univoque pour rendre compte de ce phénomène.

b) Les glandes sébacées

Les glandes sébacées, exocrines, alvéolaires simples, holocrines et sécrétant un produit lipidique, le sébum, sont annexées aux poils. Leur portion sécrétrice est formée d'un ou de plusieurs alvéoles dilatés en sacs dont la paroi est faite d'une couche de cellules cubiques. En dedans, se trouvent des cellules polyédriques, plus volumineuses, progressivement chargées de gouttelettes lipidiques. La cellule est entièrement éliminée avec son contenu. Le canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil (Wheater et al, 1995, Dadoune et al, 2007).

c) Le muscle arrecteur du poil

Le muscle arrecteur du poil est un petit muscle lisse à innervation sympathique segmentaire dont la contraction ; sous l'effet du froid, de la peur ; déclenche le redressement du poil, c'est la chair de poule (Wheater et al, 1995, Dadoune et al, 2007).

3.1.3.3. Les ongles

Les ongles sont faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation (Wheater et al, 1995)

3.2. Muqueuse rectale

3.2.1. Introduction

Le rectum est la partie terminale du tube digestif qui fait suite au côlon sigmoïde, là où se termine le méso-sigmoïde, en regard de la troisième vertèbre sacrée. Il est situé dans l'espace sous-péritonéal. Le rectum est un segment fixe, doué de propriétés contractiles.

Il descend dans l'excavation pelvienne pour venir traverser les parties molles du périnée postérieur et se terminer à l'orifice anal (Figure 11) (Dadoune et al, 2007).

3.2.2. Anatomie descriptive du rectum

D'après Stevens A. et Lowe J. (2006), le rectum présente plusieurs parties importantes sur le plan anatomique, et il permet de distinguer deux portions : le rectum pelvien et le rectum périnéal ou canal anal.

3.2.2.1. Le rectum pelvien

Le rectum pelvien est un conduit cylindrique compris entre la charnière rectosigmoïdienne et la jonction anorectale.

Il épouse la concavité sacro-coccygienne, jusqu'à sa traversée du diaphragme pelvien, où il se coude brusquement en arrière pour devenir le canal anal.

Aplati à l'état de vacuité, le rectum peut être atteindre des dimensions importantes, surtout dans sa portion distale.

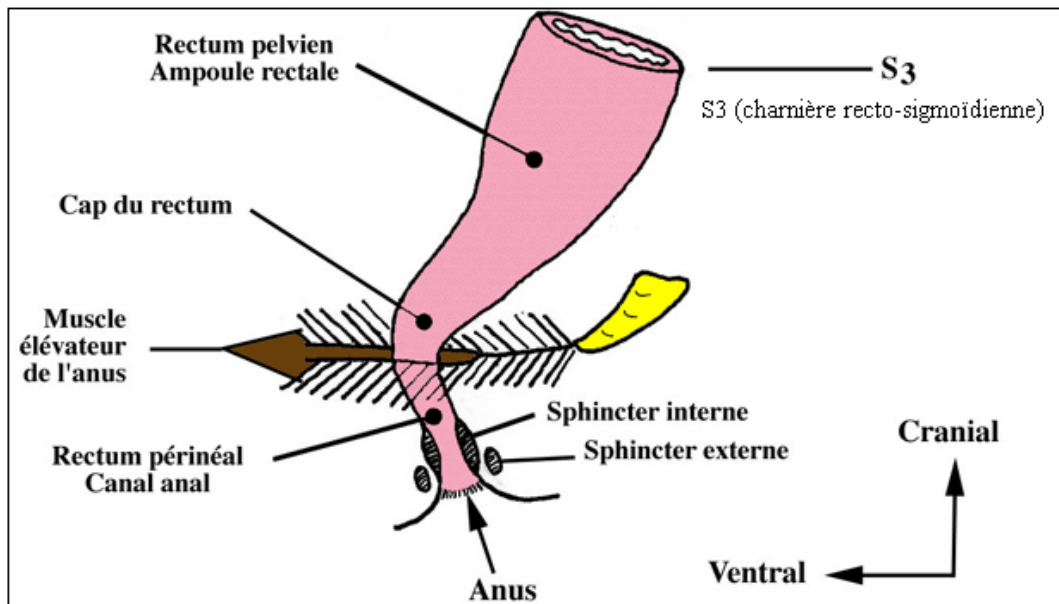
Le rectum pelvien dans sa portion sous péritonéale, ou extra péritonéale, est entouré par une gaine fibreuse, dont il est séparé par un espace cellulo-graisseux. Cette gaine fibreuse s'étend depuis la réflexion péritonéale jusqu'au niveau du fascia pariétal pelvien.

3.2.2.2. Le rectum périnéal ou canal anal

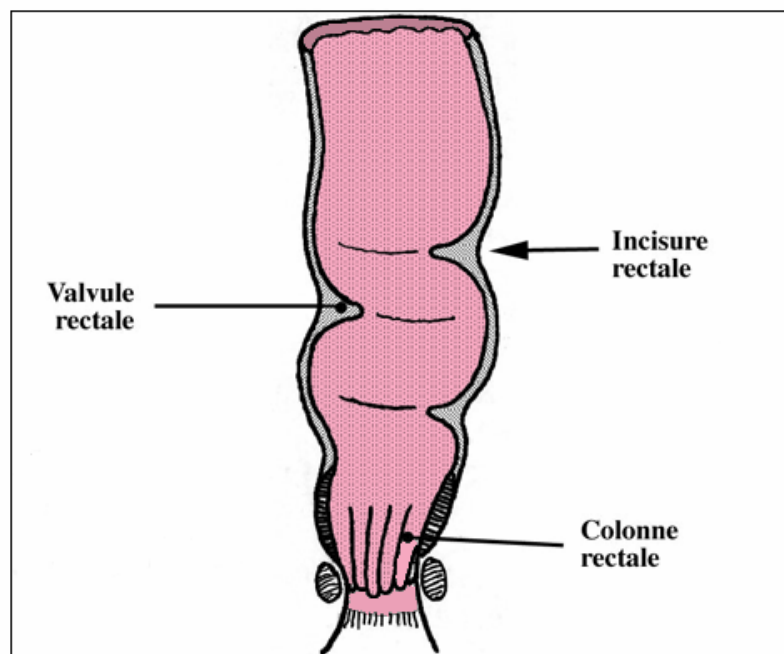
- **le rectum périnéal** ou canal anal, portion rétrécie qui se termine à l'anus. Il est orienté en caudal et dorsal. Cette portion est munie d'un double système sphinctérien.

L'un est un simple renforcement de la paroi musculaire lisse du rectum, c'est le sphincter interne. L'autre est un anneau musculaire fait de muscles striés, c'est le sphincter externe de

l'anus. Il reçoit des fibres musculaires du muscle élévateur de l'anus. Le cap du rectum, situé entre ces deux zones correspond au muscle élévateur de l'anus qui participe de façon importante à la continence anale. Il forme un angle obtus en dorsal. (Figure 11).



a- coupe sagittale



b- coupe frontale

Figure 11 : Coupes sagittale (a) et frontale (b) du rectum

3.2.3. Vascularisation du rectum

3.2.3.1. Artères

La vascularisation du rectum est de type pédiculaire. Les artères hémorroïdaires sont appelées artères rectales.

L'artère sacrale médiane est la branche terminale de l'aorte, descend jusqu'à la face postérieure du canal anal qu'elle vascularise.

L'artère rectale supérieure est la branche de terminaison de l'artère mésentérique inférieure. Elle se divise rapidement en deux branches collatérales.

L'artère rectale moyenne est une branche de l'artère iliaque interne (artère hypogastrique) d'importance variable mais d'autant plus développée que l'artère rectale inférieure est grêle.

L'artère rectale inférieure est une branche de l'artère basse interne ; elle traverse le sphincter externe pour atteindre l'espace sous muqueux du canal anal au niveau duquel elle chemine. (Vigué M., 2004)

3.2.3.2. Veines rectales

Elles sont satellites des artères et se drainent essentiellement par la veine rectale supérieure, donc :

- par les veines rectales moyennes et inférieures, dans la veine iliaque interne qui rejoint la veine cave caudale.
- par l'intermédiaire des veines rectales craniales, dans la veine mésentérique inférieure qui va contribuer à former la veine porte.

Mais il existe, comme pour le système artériel de nombreuses anastomoses vers le bas et à travers le sphincter anal. (Vigué M., 2004)

Chapitre IV
Sommaire sur
les études toxicologiques

Chapitre 4 : Sommaire sur les études toxicologiques

4.1. Définition de la toxicologie et termes connexes

4.1.1. Définition

Etymologiquement la toxicologie signifie l'étude des poisons, du latin *toxicum*, poison (Chavéron H., 1999), ou encore du grec *toxicon*, arc ou flèche qui représente un toxique. (Chavéron H., 1999 et Lauwerys R.R., 2003).

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. (Reichl F.X., 2004). Elle étudie les propriétés des substances chimiques, leurs effets nocifs sur les organismes vivants, et leur mode d'action. (Viala A. et Botta A., 2007). Elle s'intéresse à toute substance présentant un risque pour la santé de l'homme.

La toxicologie est une importante discipline comportant plusieurs branches notamment :

- La toxicologie analytique : dont le but est l'identification et la quantification des toxiques. Elle possède des techniques particulières nécessaires à l'évolution de quantités très faibles dans les milieux complexes.
- La toxicologie clinique : discipline médicale permettant de combattre les effets toxiques sur l'homme.
- La toxicologie réglementaire : qui fixe les normes de tolérance ; d'autorisation, et d'interdiction, dans les textes.
- La toxicologie moléculaire : qui a pour objectif d'accéder à la connaissance des mécanismes d'action des toxiques. A l'intérieur de cette branche, La toxicologie génétique se développe rapidement. (Chavéron H., 1999)

La toxicologie fait appel à une multitude de connaissances scientifiques, chimiques, physiques, biochimiques, et pharmacologiques, elle s'appuie aussi sur les données de l'expérimentation animale et sur l'observation humaine. Elle s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine : la médecine légale, l'industrie pharmaceutique, l'alimentation, l'industrie. (Dormat A. et Bourneuf J., 1985).

4.1.2. Poison ou toxique

Un poison, ou toxique, est une substance capable de perturber, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable, le fonctionnement normal d'un organisme vivant, pouvant aller jusqu'à sa suppression complète et amener la mort (Viala A. et Botta A., 2007).

4.1.3. Effet toxique

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe suite à une interaction entre le toxique et l'organisme. Il est lié à la voie d'absorption, à la gravité ; au temps d'apparition, et au type des lésions, et il peut entraîner une série de réactions physiologiques et métaboliques.

On entend par effet local celui qui survient au point de contact, tandis qu'un effet systémique survient ; après sa distribution dans l'organisme ; à un endroit éloigné du point de contact initial. Certains effets toxiques sont réversibles, ils disparaissent plus ou moins rapidement après l'arrêt de l'exposition, tandis que d'autres sont irréversibles, ils persistent ou même s'intensifient après l'arrêt de l'exposition.

Un effet aigu ou immédiat se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un effet chronique ou retardé ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années).

Un effet morphologique aboutit à un changement de la morphologie d'un tissu visible en microscopie optique ou électronique, tandis qu'un effet fonctionnel détermine un changement dans les fonctions d'un organe (foie, rein).

Un effet direct se produit par une substance sous la forme dans laquelle elle a été absorbée, tandis qu'un effet indirect se produit par un ou plusieurs métabolites (qui peut être qualifié de toxique). (Chavéron H., 1999, Viala A. et Botta A., 2007).

4.2. Exposition au toxique

L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, le produit peut agir au point de contact (effet local) ou pénétrer dans l'organisme (effet systémique).

Les principales façons d'absorber un toxique sont l'inhalation (voie respiratoire), l'absorption par la peau (voie cutanée) et l'ingestion (voie digestive). (Chavéron H., 1999 et Lauwerys R.R., 2003).

En fait, un produit toxique peut être absorbé par plusieurs voies.

4.2.1. Voie respiratoire

Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air des alvéoles et le sang des vaisseaux capillaires qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Ils sont le siège de la respiration, qui permet l'absorption et l'élimination des gaz.

De nombreux facteurs sont à considérer dans l'absorption d'un produit toxique par les poumons.

Pour les gaz et les vapeurs, il s'agira de la concentration, de la durée d'exposition, de la réactivité et du débit sanguin, et pour les particules (ex. : poussières, fibres, fumées, brouillards, brume, pollen, spores), il s'agira des caractéristiques physiques ; le diamètre, la forme.

4.2.2. Voie cutanée

La peau est une barrière imperméable qui recouvre toute la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice recouvre presque tout l'organisme et fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants. Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle n'enveloppe pas la totalité du corps et qu'elle présente des failles, dont la base des poils et les pores.

C'est un passage important, puisque plusieurs toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme en traversant la peau à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs.

L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physico-chimiques (ex. : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex. : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex. : endroit du corps mis en contact avec le toxique).

4.2.3. Voie orale

L'ingestion est généralement considérée comme une voie d'exposition importante aux produits éventuellement toxiques.

A l'exclusion d'effets locaux sur le tractus digestif, la réponse de l'organisme dépendra en grande partie du degré d'absorption de la substance toxique.

Cette absorption sera fonction non seulement des caractéristiques physiques ou chimiques du toxique (solubilité, ionisation,..) mais aussi d'autres facteurs (solvant utilisé, contenu gastro-intestinal).

Lorsqu'il est absorbé par voie digestive, le toxique atteint d'abord le foie qui constitue donc le principal organe cible et aussi d'inactivation du toxique.

4.2.4. Les autres voies

Il existe d'autres voies d'entrée, appelées parentérales, qui s'appliquent via différents types d'injections ; IV, IM, IP, SC, IM, IR, d'une importance généralement moindre et propres à certains milieux précis, par exemple les injections accidentelles d'un médicament et les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier.

4.3. Voies de cheminement d'un toxique dans l'organisme

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des effets bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le métabolisme. La réponse de l'organisme à un toxique dépend, entre autres, de la quantité du produit présent dans un tissu ou un organe. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicocinétiques et toxicodynamiques.

La toxicocinétique s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination) qui gouvernent le cheminement du toxique dans l'organisme. Elle détermine la disponibilité physique de la substance.

La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique. Elle détermine la disponibilité biologique de la substance. Ce n'est qu'après cette phase que nous pourrons observer les effets toxiques d'une substance.

Dans cette section, il sera question des quatre principales étapes des vies de cheminement d'un produit dans l'organisme (figure 12). (Derache R., 1986, Chavéron H., 1999, Lauwerys R.R., 2003).

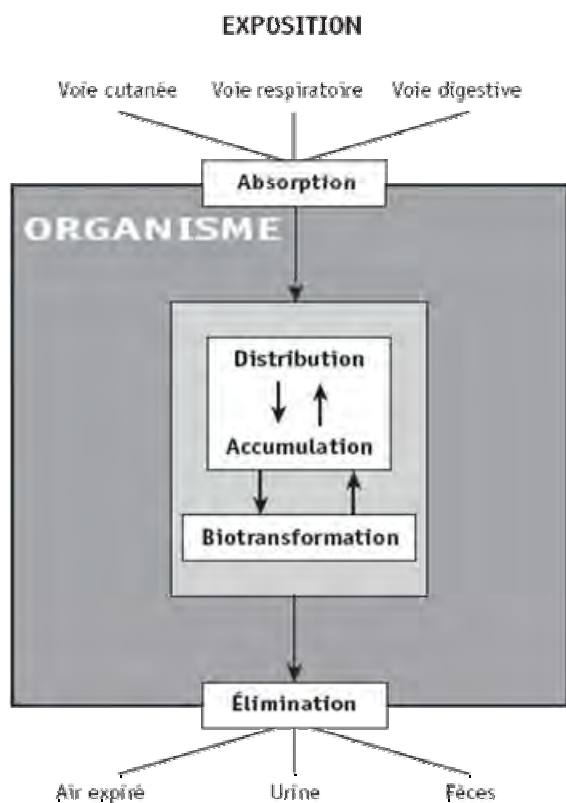


Figure 12 : Voies de cheminement d'un produit dans l'organisme

4.3.1. Absorption

On appelle absorption le processus de pénétration d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique, c'est-à-dire à des endroits éloignés du point de contact initial.

Divers facteurs peuvent influencer le processus d'absorption d'un produit : sa nature, sa solubilité, la perméabilité des tissus biologiques au point de contact, la durée et la fréquence de l'exposition.

4.3.2. Répartition

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la distribution.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, certaines substances toxiques se concentrent dans les tissus adipeux. Elles peuvent y rester emmagasinées sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, elles peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où elles sont présentes en quantités moindres.

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose.

4.3.3. Biotransformation

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer.

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelé biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites.

Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, qui contient une multitude d'enzymes. Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

4.3.4. Excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

4.4. Interaction toxicologique

La toxicité d'une substance pour un organisme peut être modifiée par l'exposition préalable, simultanée, ou consécutive à une autre substance.

Les interactions toxicologiques peuvent être néfastes (augmentation de la toxicité d'un autre produit) c'est le phénomène de toxication ou toxification, mais aussi, dans certaines situations, avantageuses (réduction des effets toxiques d'un autre produit) c'est ainsi le phénomène de détoxication ou détoxification. Par exemple, l'ingestion d'alcool éthylique augmente les effets toxiques du trichloréthylène; en revanche, administrer de l'alcool éthylique en cas d'intoxication permet de diminuer la toxicité de l'alcool méthylique.

Les interactions toxicologiques peuvent alors soit s'additionner (addition) ou s'amplifier (synergie ou potentialisation), soit au contraire se combattre (antagonisme), (Tableau 1).

-Addition : la réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.

-Synergie : la réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

-Potentialisation : elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.

-Antagonisme : la réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement. (Viala A. et Botta A., 2007)

Tableau I : Interactions possibles entre certains produits toxiques

Interaction	Modèle	Effet
Addition	$1 + 2 = 3$	Aucune interaction
Synergie	$1 + 2 = 5$	Augmentation
Potentialisation	$0 + 3 = 5$	
Antagonisme	$0 + 4 = 2$	Diminution
	$-2 + 3 = 1$	

4.5. Formes et évaluations toxicologiques

On utilise fréquemment une terminologie pratique mais arbitraire pour désigner les diverses formes d'intoxication selon la fréquence et la durée de l'exposition (tableau 2).

Tableau II : Les formes d'intoxication (Derache R., 1986, Viala A. et Botta A., 2007)

Forme d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée de l'exposition
AIGUË	Unique	$\geq 24h$
SUBAIGUË	Réitérée	2 à 3 mois
CHRONIQUE	Réitérée	≤ 1 ans

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études qualitatives (non mesurables) ou quantitatives (mesurables) adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets d'un toxique. On peut les classer dans quatre catégories :

- Les études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus ou les études de cas;
- Les études expérimentales in vivo, qui utilisent des animaux (ex. : lapin, rat et souris);
- Les études in vitro, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules; et les études théoriques par modélisation (ex. : structure-activité). (Chavéron H., 1999, Lauwerys R.R., 2003 et Max. et al, 2006).

4.5.1. Toxicité aigue

La toxicité aigue d'une substance peut être définie comme : les effets adverses survenant dans un court laps de temps après administration d'une dose unique, ou multiple doses réparties sur 24 heures.

Cette étude décrit les symptômes de l'intoxication observés, compare les substances entre elles quant à leur potentiel toxique, et détermine la dose létale 50 ou la DL50.

Ce paramètre nommé Dose létale 50 ou DL50 correspond à la dose provoquant la mort de 50% des animaux exposés, dans des conditions d'expérimentation précises.

L'étude de la toxicité aiguë permet :

- d'exprimer la dose qui tue 50% des animaux d'expérience (DL50) ;
- de définir la nature des effets toxiques observés en établissant une relation effet-dose ;
- de donner des informations sur les risques des expositions accidentelles ;
- en fin, de donner des indications sur la manière de conduire les études toxicologiques de plus longue durée.

On administre généralement le produit à des rats ou à des souris répartis en plusieurs groupes, à des doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0 % et 100 %.

Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50 % des animaux. (Derache R., 1986, Reichl F.X, 2004 et Max. et al, 2006).

Selon la méthode de Karber et Behrens (Adjoungoua A.L., et al, 2008), la DL50 est obtenue par la formule :

$$DL\ 50 = DL\ 100 - \frac{\sum a \times b}{n}$$

DL100 = la plus petite dose tuant tous les animaux

a = la moyenne de la somme des morts à deux doses consécutives.

b = la différence entre deux doses successives.

n = nombre d'animaux utilisés par lot.

Σ = somme.

4.5.2. Toxicité sub-aigue

La toxicité sub-aigue est la mise en évidence d'effet toxique après l'administration répétée d'une substance à tester et d'établir les conditions d'apparition des altérations en fonction de la posologie.

Elle apporte des informations sur les effets toxiques principaux et les organes cibles concernés, et elle précise le chis des doses qui pourraient être utilisées lors des études à plus long terme.

Les expérimentations se font sur des espèces de mammifères choisies en fonction des résultats d'études préliminaires et d'informations sur le métabolisme animal.

Le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de la voie pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption.

L'estimation des effets toxiques est faite sur la base de :

L'observation clinique, état général et comportement.

L'évaluation de la croissance pondérale.

Les examens hématologiques, biochimiques, et fonctionnels particulièrement ceux qui se rapportent aux organes extérieurs ainsi que la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. (Derache R., 1986, Max. et al, 2006).

4.5.3. La toxicité chronique

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

L'évaluation de la toxicité aigue ne permet pas de prédire certains effets toxiques, qui peuvent prendre plusieurs semaines ou de nombreuses années avant d'être diagnostiqués. Des études destinées à évaluer la toxicité chronique doivent donc être effectuées.

Le terme chronique caractérise bien l'objet de ce type d'évaluation. Ces études, qualifiées de pluridisciplinaires, sont généralement effectuées par plusieurs chercheurs spécialisés

dans différents aspects de la toxicologie, par exemple l'immunotoxicologie et la cancérogénicité. Elles supposent généralement la collaboration de chercheurs de divers domaines scientifiques, comme la chimie, la biochimie, la biologie et la médecine.

Les résultats de cette étude doivent permettre de déterminer :

- Le type et la nature des effets toxiques.
- La dose seuil, qui est une dose sans effet toxique.
- Le temps d'apparition des effets toxiques.
- En fin, la réversibilité éventuelle des ces effets.

Cependant, la distinction entre exposition aiguë et effet aigu ainsi qu'entre exposition chronique et effet chronique est souvent difficile à faire. Certains effets sont également difficiles à classer dans une catégorie, puisqu'une exposition aiguë peut causer un effet chronique. Ainsi, le pronostic entre l'exposition et l'effet n'est pas nécessairement prévisible (Tableau 3), (Derache R., 1986, Reichl F.X, 2004, Max. et al, 2006).

Tableau III : Comparaison entre l'exposition aiguë ou chronique et l'effet aigu ou chronique

Exposition	Effet	
	Aigu	Chronique
Aiguë	Effet à court terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : irritation cutanée causée par le contact avec une solution très diluée d'acide sulfurique)	Effet à long terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : trouble respiratoire persistant à la suite d'une courte inhalation d'une forte concentration de chlore)
Chronique	Effet à court terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. : sensibilisation cutanée à l'éthylène diamine à la suite d'un contact pendant plusieurs années)	Effet à long terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. : cancer du foie, du poumon, du cerveau et du système hématopoïétique causé par l'exposition à des doses élevées de chlorure de vinyle pendant plusieurs années)

Deuxième Partie

Matériels et Méthodes

1. Matériel végétal et phytopréparations

Les baies mures de *P. lentiscus* ont été récoltées en novembre 2008 dans les régions aux environs immédiat du village de Tahouna -Daïra de Tamalous, distant de 80 km à l'ouest de Skikda (Algérie).

Le matériel végétal récolté est d'abord séché à l'ombre, et puis divisé en deux parties :

- une partie des baies (600 g) est extraite, après pulvérisation, avec de l'hexane dans un soxhlet pendant (3X6h). La solution organique est évaporée sous vide, à une température ne dépassant pas 40°C, pour fournir un résidu huileux, de masse 146 g, soit un rapport d'extraction de (1:4) ;
- l'autre partie des baies plus importante (10 kg) a servi à l'extraction de l'huile végétale. Celle-ci a été réalisée par une méthode traditionnelle par un artisan au niveau du village de Tahouna. Les baies séchées sont d'abord traitées par décoction, puis extraites par expression. De l'eau chaude est alors additionnée, ce qui permettra de récupérer l'huile par décantation. L'équivalent de 2 litres d'huile brute non raffinée, est ainsi récupéré avec un rendement de plus 20% de matière sèche traitée.

Un voucher spécimen de la plante a été récolté sur le site, et déposé au niveau de l'herbier de pharmacognosie et de botanique médical, du département de pharmacie de Constantine, Université Mentouri, sous le n° PL-1108AB.

2. Méthodes et matériels physico-chimiques et biologiques

2.1 Analyses botaniques, physico-chimiques et phytochimiques

2.1.1. Examen botanique

Cet examen a été pratiqué au niveau du laboratoire de botanique médicale, situé au niveau du campus Chihani Bachir, Faculté de médecine de Constantine. Un examen macro et microscopique ont été réalisés sur les échantillons végétaux récoltés (fruit), en utilisant à

microscope Optika B-350, muni d'oculaire WF 10x20 et à objectifs multiples (4x0,1 ; 10x0,5 et 40x0,65) et des réactifs usuels pour examen microscopique (hydrate de chloral, l'eau, glycérol....).

2.1.2. Mesures des paramètres physico-chimiques

Les tests de détermination des paramètres physico-chimiques de l'huile végétale (densité, indices de réfraction et d'acidité, indice de saponification) ont été réalisés au niveau du laboratoire régional de contrôle de qualité à Constantine (C.A.C.Q.E).

Les paramètres physico-chimiques mesurés et les méthodes utilisés pour leurs analyses sont résumés dans le tableau 4.

Tableau IV : Type et normes des différentes déterminations physico-chimiques

Type d'analyse [¥]	Norme Algérienne
Détermination de la densité relative à 20°C	NA.271/1992
Détermination de l'indice de réfraction à 20°C	NA.278/1992
Détermination de l'indice d'acide et d'acidité	NA.273/1992
Détermination de l'indice de saponification	NA.274/1992

[¥] les protocoles de détermination des divers paramètres sont détaillés en annexes

2.1. 3. Etudes phytochimiques

Les analyses phytochimiques de l'huile et de ces préparations ont été effectuées dans le laboratoire de phytopharmacognosie, situé au niveau de l'unité de recherche URMEDCO, faculté de médecine de Constantine.

2.1.3.1. Saponification de l'huile

La saponification de l'huile a été réalisée selon la méthode standard (Lagarda M.J., 2006).

Un prélèvement de 20 g d'huile végétale est versé dans une fiole de capacité 1000 ml, munie d'un réfrigérant, contenant 250 ml d'une solution alcoolique de potasse 1N.

La réaction est réalisée sous reflux pendant une période de 2h. Après refroidissement, la solution est concentrée sous vide pour éliminer le maximum d'alcool, puis extraite par un aliquote (3X100ml) d'éther éthylique dans une ampoule à décantation.

Les extraits de l'éther sont combinés, et la solution obtenue est traité par du sulfate de sodium anhydre (Na_2SO_4).

Après filtration, le filtrat est concentré à sec pour fournir 1,74g de résidu sec orangé, désigné ci-après par INSAP.

Cette fraction fera l'objet d'une étude phytochimique comparative avec l'huile de lentisque (HL) l'extrait hexanoïque (HEX) obtenu directement des baies, concernant la présence de phytostérols et de tocophérols. (Voir figure 13)

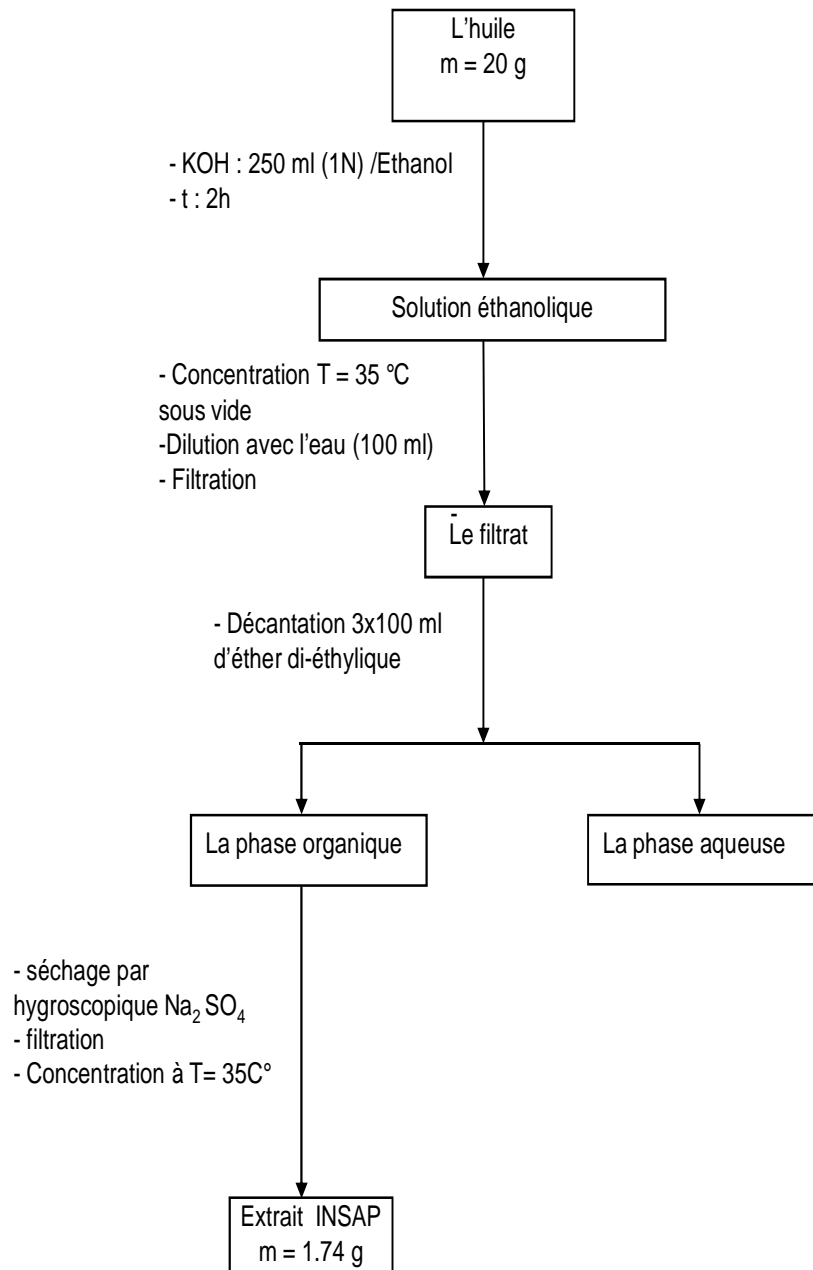


Figure 13 : Protocole de saponification d'huile de *Pistacia lentiscus*

2.1.3.2. Essais chromatographiques

Des plaques de chromatographies, d'origine commerciale (Merck, Germany), sur support de gel de silice 60 F₂₅₄, avec un épaisseur de 0,2 mm d'épaisseur. Les échantillons à testés : l'huile de lentisque (HL), l'insaponifiable de l'huile de lentisque (INSAP), et l'extrait hexanoïque des baies (HEX) ont été co-chromatographiés avec des substances témoins : le stigmastérol (STIG) et α -tocophérol synthétique (TOCO).

Trois systèmes de solvants ont été utilisés pour le développement des plaques :

S1 : Hexane : Acétate d'éthyle (8 : 2) ;

S2 : Hexane : Ether éthylique (6 : 4);

S3 : Chloroforme : Ether éthylique (9 : 1).

La révélation des taches de phytostérols et de tocophérols a été réalisée par le réactif anisaldéhyde (Wagner H. et al. 1984). Les *R_f* des taches présentes dans les chromatogrammes, obtenus avec les 3 systèmes de solvants, sont comparés par rapport aux témoins, le stigmastérol et le α -tocophérol.

2.2. Analyses biologiques

Les protocoles, les matériels utilisés et les modes opératoires de chacun des divers tests biologiques sont détaillés en annexes.

2.2.1. Tests d'innocuité cutanée

Le matériel animal utilisé pour la réalisation des tests biologique et le lapin, de race pure ; albinos ; Néozélandais. Dans chaque test, six lapins constituent le lot témoin, et six autres lapins ont servi le lot traité.

2.2.1.1. Test d'irritation oculaire

Cette méthode est utilisée pour déterminer de manière objective le degré de l'irritation oculaire provoquée par une substance lorsqu'elle est introduite dans l'œil du lapin (J. O. de la république française du 24/10/84, Hamdi Pacha Y. 1993)

L'irritation oculaire est observée par examen direct, selon une échelle quantitative numérique de 0 à 4. Cette observation est effectuée dans l'ordre suivant :

- Pour la conjonctive ; elle est examinée comme suit :

Chémosis (A) : par son gonflement

Larmoiement (B) : par son humidification

Rougisement (C) : par l'état et la couleur des vaisseaux

Faire additionner les trois notes obtenues et multiplier le total par 2 : $(A+B+C) \times 2$, avec un maximum de 20.

- Pour l'Iris (D), l'examen indique son état de congestion et gonflement, ainsi que sa réaction à la lumière.

Multiplier la note obtenue (D) par 5 ($D \times 5$), avec un maximum de 10.

- Pour la Cornée, on évalue son degré (E) et sa surface (F) d'opacification.

Faire le produit des deux notes obtenues et le multiplier par 5 : $(E \times F) \times 5$, avec un maximum de 80.

Le calcul de l'indice d'irritation oculaire est ainsi effectué :

- Additionner les notes obtenues pour chaque des six lapins à chaque temps d'observation. On obtient ainsi l'indice d'Irritation Oculaire Individuel : I.O.I
- Faire à chaque temps la moyenne des I.O.I des six lapins.
On obtient ainsi l'indice d'Irritation Oculaire moyen.
- Noter parmi les six I.O. celui qui a la valeur la plus élevée. On obtient ainsi l'indice d'Irritation Oculaire Maximale. Le temps d'apparition de celui-ci sera précisé.

2.2.1.2. Test d'irritation primaire cutanée

La méthode s'applique aux produits ne colorant pas la peau d'une manière indélébile. Elle consiste à l'observation des réactions cutanées provoquées par l'application unique d'un produit. (J. O. de la république française du 21 /01/82, Hamdi Pacha Y. 1993)

Les observations sont faites sur les deux zones, scarifiées et non scarifiées, selon une échelle numérique de 0 à 4. Ces observations sont effectuées dans l'ordre suivant :

- Érythème et formation d'escarres
- Formation d'œdème

Additionner les chiffres obtenus chez les six lapins, pour l'érythème et pour l'œdème après 24 heures et 72 heures sur les zones non scarifiées d'une part, et d'autre part sur les zones scarifiées.

Ensuite additionner les chiffres ainsi obtenus (Ery + Œd) et calculer la moyenne en divisant le total par 24. Cette moyenne représente l'indice d'irritation primaire cutanée (I.P.C), sa valeur nous renseigne sur le degré d'irritation selon l'ordre suivant :

- Non irritant : $I.P.C \leq 0,5$
- Légèrement irritant : $0,5 \leq I.P.C \leq 2$
- Irritant : $2 \leq I.P.C \leq 5$
- Très irritant : $5 \leq I.P.C \leq 8$

2.2.1.3. Test d'agressivité superficielle cutanée par application itérative pendant six semaines

La présente méthode est utilisée pour déterminer l'action sur la peau d'une application itérative pendant six semaines. (J. O. de la république française du 21/04/74, Hamdi Pacha Y. 1993)

Avant chaque application de produit et 24 heures après la dernière, effectuer un examen de la peau sur les zones traitées et non traitées.

Cet examen porte sur :

- L'aspect général de l'animal,
- La souplesse de la peau, son état, notamment la présence de desquamation, plicature, macules, papules, vésicules, ulcérations.
- Repousse du poil.

Avant chaque application et 24 heures après la dernière, rechercher et noter la formation d'érythème et d'œdème selon l'échelle numérique idem que l'indice primaire cutanée I.P.C.

2.2.1.4. Test d'agressivité superficielle sur la muqueuse rectale pendant 15 jours

La présente méthode est utilisée pour déterminer l'action sur la muqueuse rectale d'une application itérative pendant 15 jours. (J. O. de la république française du 08/08/72, Hamdi Pacha Y. 1993)

L'huile de lentisque a été appliquée sur les muqueuses rectales des lapins du lot traité, sous sa forme liquide

- Chaque animal a reçu un volume de l'huile de lentisque de 1 ml/kg quotidiennement, pendant 15 jours.

Le test de l'agressivité rectale a été conduit sur des lapins albinos Néo-zélandais, de poids compris entre : 2,6 et 3 kg, de sexe mâles, dont six entre eux forment le lot témoin.

A l'issue de cette période de deux semaines et après une dernière pesée, on procède à un examen macroscopique du rectum (région péri-anale interne), observant l'éventualité de rougeurs (diffuses ou nettement circonscrites), de soulèvement de la muqueuse (œdème), de taches pétéchiales.

En cas de doute, un examen histologique précisera le détail anatomo-pathologique.

2.2.1.5. Analyses biochimiques

Le dosage biochimique des paramètres sanguins a été réalisé au niveau du laboratoire de la chimie hormonale CHU de Constantine, à l'aide d'un appareil analyseur biochimique Architect CI 8200. Le principe du dosage diffère selon le paramètre mesuré.

A l'issue de cette période de six semaines, On a procédé à un prélèvement sanguin des deux lots de lapins (le lot témoin et le lot traité), en vue d'un examen biochimique des différents paramètres, tels que : L'urée, la créatinine, la glycémie, les transaminases (TGO et TGP), les protides et l'albumine.

Les résultats ont été statistiquement analysés à l'aide d'un logiciel informatique (Microcal Origin version 6.0).

2.2.2. Test de toxicité aigue

Cette étude consiste à déterminer la toxicité aigue de l'huile de lentisque administrée par voie orale. Le but recherché est de déterminer l'éventuelle toxicité de *Pistacia lentiseus L.* sur les souris en fonction de la dose administrée (exprimée en ml/kg).

Cette toxicité aigue est matérialisée par la dose létale (DL50) qui correspond à la dose qui provoque 50% de mortalité des souris traitées.

2.2.2.1. Matériel animal

Des souris blanches (*Mus Msculus*) de souche suisse provenant du département de pharmacie (animalerie des sciences biomédicales, Constantine), âgées de 6 à 10 semaines, pesant entre 18 et 30 kg.

2.2.2.2. Méthode

Des souris sélectionnées au hasard, constituant 05 lots de 06 souris chacun, réparties dans des cages plastiques avec un accès libre à l'eau et à la nourriture. Celle-ci est composée d'un mélange standard de : maïs, orge, soja, additionnés de complexe multivitaminé, et conditionnée sous forme de granulées.

Après avoir soumis les animaux à un jeun de 24h, chaque lot a reçu une dose unique de l'huile par voie orale: 0 (contrôle), 10, 20, 40 et 50 ml/kg (Zaoui et al, 2002).

Après administration de l'huile, les souris sont observées le premier jour toutes les 60 minutes pendant 08 premières heures, et tous les jours une seule fois à la même heure pour une durée de 14 jours.

Pendant cette période d'observation on note le nombre de morts ainsi que les troubles symptomatologiques observés, afin de déceler les effets de l'huile de lentisque.

Ce suivi des signes cliniques de la toxicité inclue l'observation de l'évolution de poids chez les souris des différents lots expérimentaux tout au long de la période de la toxicité aigue (Adjougoua A.L., et al, 2008).

Dans notre cas, nous avons adopté la méthode de KABBER et BERHENS (Adjougoua A.L., et al, 2008) pour le calcul de la DL50.

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma a \times b}{n}$$

DL₅₀ : dose donnant 50% de morts.

DL₁₀₀ : dose donnant 100% de morts.

a : moyenne des morts entre deux doses successives.

b : différence entre deux doses successives.

n : moyenne des animaux utilisés.



Figure 14 : Photo d'administration par voie orale de l'huile de lentisque (Originale)

Troisième Partie

Résultats et Discussions

1. Matériel végétal

Les données botaniques recueillies sont comparables à celles décrites dans la littérature (Chiej R., 1982, Hichey M., King C., 1988, et Baba A., 1999). Par ailleurs un échantillon d'un rameau de feuilles de *P. lentiscus* avec les fruits mures (Figure 15) de la plante ont été formellement identifiés comme ceux de *P. lentiscus* L., famille des Anacardiaceés.



Figure15: Morphologie du fruit (baie) (Originale)

2. Essais physico-chimiques et phytochimiques de l'huile de lentisque

2.1. Mesures des paramètres physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques de l'huile de lentisque sont indiquées dans le tableau 05.

Tableau V : Les propriétés physico-chimiques de l'huile de lentisque

Paramètres physico-chimiques	Échantillon HL (n=3)
Densité à 20 °C	0,918 à 0,920
Indice de réfraction à 20°C	1,468 à 1,469
Indice d'acide (mg KOH / g)	5,891 à 6,203
Acidité %	2,955±0,03
Indice de saponification (mg KOH / g d'huile)	197,75 à 200,45

2.1.1. Densité

La densité ou masse volumique dépend de la température et de la composition chimique de l'huile. Elle nous renseigne sur la nature de la composante en acides gras, notamment de la longueur de la chaîne, de la présence d'insaturation et de fonctionnalité sur la chaîne carbonée.

La valeur de la densité représentée dans le tableau V, mesurée pour l'huile de lentisque est de 0,918 à 0,920 (n=3). Cette valeur est de même ordre que celles trouvées pour certaines huiles grasses (Karleskind A. ,1992) :

- huile d'olive qui a une densité située entre 0,910 et 0,916.
- huile de palme, sa densité allant de 0,895 à 0,900.
- huile d'avocat, de densité variant entre 0,910 et 0,920.

Cependant certaines huiles végétales, comme celle des amandiers ou de l'argan, ont des densités plus faibles, respectivement égale à 0,906 et 0,900 (Farines & al. ,1984 ; Maurin R. ,1992 ; Boudjira M., 2002)

2.1.2. Indice de réfraction

L'indice de réfraction dépend, comme la densité, de la composition chimique de l'huile et de la température. Il croît avec l'insaturation et la présence sur les chaînes grasses de fonctions secondaires.

L'indice de réfraction mesuré pour l'échantillon de notre huile est de 1,468 à 1,469 (n=3).

Ces valeurs sont proches de celles rapportées par Karleskind A. (1992), concernant les huiles d'olive, de palme, et d'avocat, qui sont respectivement (1,468-1,470) et (1,453-1,458) et (1,465-1,474).

2.1.3. Indice d'acide et acidité

L'indice d'acide nous renseigne sur le taux d'acides gras libres existant dans l'huile. Les valeurs de l'indice d'acide pour l'échantillon de l'huile de lentisque est de 5,891 à 6,203 mg KOH/g (n=3).

Charef reporte des valeurs d'acide de $7,7 \pm 0,3$ et de $24 \pm 0,5$ mg KOH/g, pour l'huile de lentisque, respectivement extraite des baies de couleur noire et rouge (Charef M., et al., 2008). La deuxième valeur, relativement élevée par rapport à la valeur de notre échantillon (constitué essentiellement de fruit de couleur noire et mures), signalée par Charef pour les baies de couleur rouge, non encore mures, peut être expliquée par le fait que ces baies renferment un taux d'acides gras libres plus élevé par rapport aux baies mures de couleur noire.

2.1.4. Indice de saponification

Les résultats propres à l'indice de saponification de l'huile de lentisque figurent dans le tableau V, qui révèle une valeur de : 197,75 à 200,45 (n=3).

Cette valeur de l'indice semble relativement élevée de celle obtenue par Charef (2008), à savoir un indice de saponification de l'ordre de $147,8 \pm 0,2$ pour l'huile extraite à partir des fruits noirs de *Pistacia lentiscus*, tandis que pour les fruits rouge, cet indice est de $154,6 \pm$

0,1. La valeur de l'indice de saponification de l'échantillon de l'huile de lentisque est beaucoup plus en accord avec des valeurs signalées pour d'autres huiles. Selon Karleskind A. (1992), les huiles végétales d'olive, de palme et d'avocat ont respectivement des indices de saponification de 184 à 196, de 190 à 205 et de 177 à 198 (Karleskind A., 1992).

2.2. Examen Phytochimique

- Essai chromatographique

L'examen par CCM de l'huile de lentisque, de l'insaponifiable et de l'extrait hexanoïque dans les trois systèmes de solvants (S1, S2 et S3) est illustré dans la figure 16:

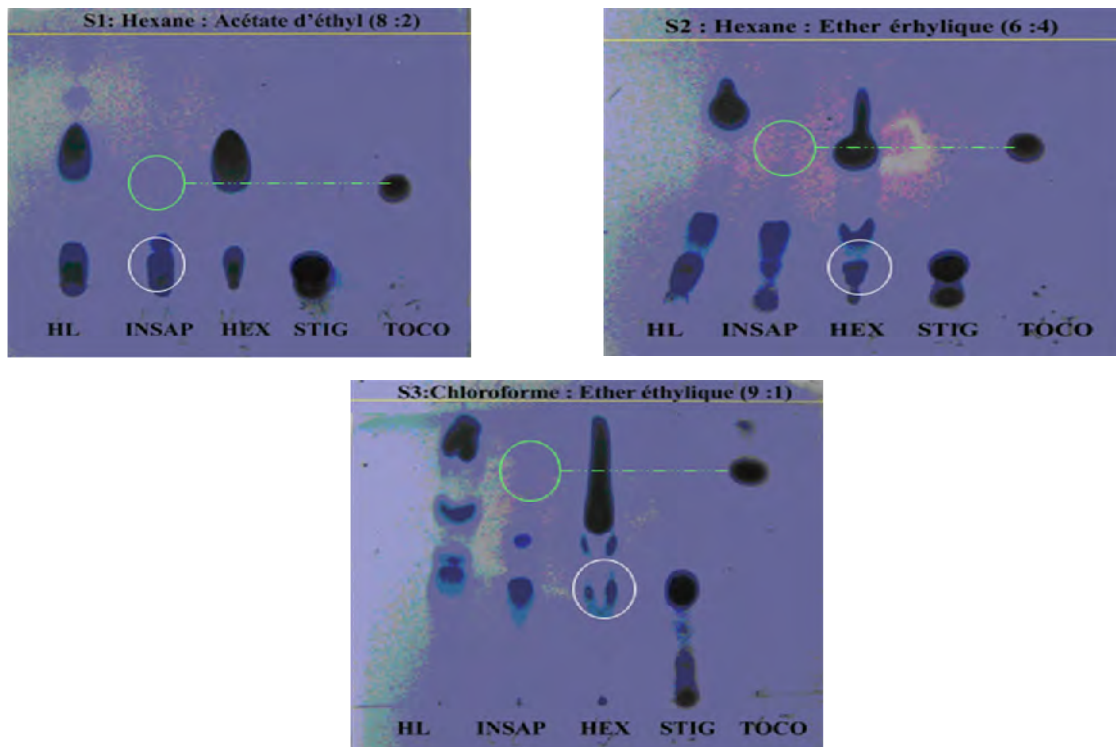


Figure16 : Chromatogrammes des échantillons de l'huile de lentisque (**HL**), de l'insaponifiable (**INSAP**) et de l'extrait hexanoïque (**HEX**) dans les trois systèmes de solvants (**S1** : Hexane : Acétate d'éthyl (8 :2), **S2** : Hexane : Ether éthylique (6 :4) **S3** : Chloroforme : Ether éthylique (9 :1); révélation par l'anisaldéhyde). Témoins ; stigmastérol (**STIG**) et α-tocophérol (**TOCO**).

Deux constatations peuvent être faites à partir de l'examen des chromatogrammes :

- L'absence du α -tocophérol dans la fraction insaponifiable (INSAP) probablement liée à son instabilité après la réaction de saponification. Alors que sa présence ou absence au niveau de l'huile (HL) et l'extrait d'hexane ne peut être affirmée, du fait de la présence dans la région des tocophérols des triglycérides et des acides gras.
- La présence de taches distinctes de phytostérols similaires quant à leur position et leur couleur au stigmastérol (après révélation à l'anisaldéhyde) dans l'huile (HL), l'extrait d'hexane et l'insaponifiable (INSAP).

3. Analyses biologiques

3.1. Innocuité cutanée

En se basant sur les utilisations thérapeutiques traditionnelles de l'huile de lentisque, comme cicatrisant des petites plaies et brûlures légères, une étude d'innocuité cutanée a été réalisée.

Afin de mettre en évidence la tolérance, donc la non toxicité de notre huile quand elle est en contact avec la peau et les muqueuses, nous avons utilisé les tests préconisés par la littérature, à savoir :

- Irritation oculaire
- Détermination de l'indice primaire cutané
- Agressivité superficielle cutanée
- Agressivité superficielle rectale

3.1.1. Irritation oculaire

Cette étude consiste en une instillation de 1 /100 ml de l'huile de lentisque dans la paupière inférieure de l'œil droit du lapin, l'œil gauche servant de témoin.

Les résultats sont regroupés dans le tableau VI.

Tableau VI : Détermination de l'irritation oculaire de l'huile de lentisque

N° Lp	Jours	Conjonctive				Iris		Cornée			I.O.I Somme
		Chem (A)	Larm (B)	Roug (C)	(A+B+C) x2	Cong (D)	D x5	Inten (E)	Surf (F)	(ExF) x5	
1	1h	1	2	1	8	0	0	0	0	0	8
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1h	1	2	1	4	0	0	0	0	0	4
	J1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1h	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1h	0	2	1	6	0	0	0	0	0	6
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1h	0	1	1	4	0	0	0	0	0	4
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1h	0	2	0	4	0	0	0	0	0	4
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Chem : chemosis

Cong : congénitive

h : heure

Larm : larmoiement

Inten : intensité

j : jour

Roug : rougissement

Lp : lapin

I.O.I : indice oculaire individuel

Sur la base des données obtenues dans le tableau VI, le calcul des indices d'irritation oculaires maximale pour les différentes zones de l'œil (Conjonctive, Iris, Cornée) pour les périodes allant de 1h à 48h figure dans le tableau VII :

Tableau VII : Détermination de l'irritation oculaire maximale

	1h			J1			J2		
Somme des I.O.I.	28			2			0		
I.O.M	4,66			0,33			0		
I.O.M par zone	Conj	iris	Corn	Conj	Iris	Corn	Conj	Iris	Corn
	4,66	0	0	0,33	0	0	0	0	0

A la lecture du tableau 07, nous constatons :

- L'indice d'irritation oculaire au niveau de l'iris et de la cornée est égal à 0, ceci quelle que soit la période ;
- L'indice d'irritation au niveau de la conjonctive est de 4,66 à 1h, puis il régresse à 0,33 à 24h en s'annulant à 48h.

Compte tenu des résultats obtenus, nous pouvons déduire que l'application de notre huile par instillation sur l'œil n'a engendré aucune irritation visible macroscopiquement au niveau soit de l'iris ou de la cornée. La valeur de 4,66 de I.O.M mesurée au niveau de la conjonctive est décrite comme faible par la littérature (Journal Officiel de la république française du 24/10/84, Hamdi Pacha Y. 1993).

3.1.2. Détermination de l'indice d'irritation primaire cutanée de l'huile de lentisque

Six lapins ont été utilisés pour cet essai dont l'objectif est de confirmer ou infirmer la tolérance de la peau quand elle est au contact de l'huile de lentisque. L'action de l'huile de lentisque sur la peau scarifiée et non scarifiée des lapins nous donne les résultats de l'indice d'irritation primaire cutanée présentés dans le tableau 08.

Tableau VIII : Résultat de l'indice d'irritation primaire cutanée de l'huile de lentisque.

Lapins Mâles N°	Peau scarifiée				Peau non scarifiée			
	24 h		72 h		24 h		72 h	
	Eryt	Oed	Eryt	Oed	Eryt	Oed	Eryt	Oed
1	2	0	1	0	1	0	1	0
2	1	0	1	0	1	0	1	0
3	2	0	2	0	1	0	1	0
4	1	0	1	0	1	0	2	0
5	2	1	2	0	2	1	2	0
6	1	0	1	0	1	0	1	0

Résultats	Peau scarifiée				Peau non scarifiée			
	24h	72h	24h	72h	24h	72h	24h	72h
Erythème	9	0	8	0	7	0	8	0
Œdème	0	1	0	0	0	1	0	0
Total	18				16			

Total général	34
Indice d'irritation Primaire cutanée I.I.P.C	$34 : 24 = 1,41$

<input type="checkbox"/>	Non irritant	$IP \leq 0,5$
<input checked="" type="checkbox"/>	Légèrement irritant	$0,5 < IP \leq 2$
<input type="checkbox"/>	Irritant	$2 \leq IP \leq 5$
<input type="checkbox"/>	Très irritant	$5 \leq IP \leq 8$

Oed : œdème
Ery : érythème
I.I.P.C : indice d'irritation primaire cutané

L'indice d'irritation primaire cutanée de l'huile de lentisque est de 1,41. Si on se réfère à la littérature (J.O. de la république française du 21 /01/82, Hamdi Pacha Y. 1993), nous pouvons dire que l'huile de lentisque est légèrement irritante.

3.1.3. Agressivité superficielle cutanée par application itérative

Ce test a été mené sur douze lapins préalablement tendue au niveau de la région dorsale et divisés en deux groupes de 6 lapins chacun : le premier groupe recevant quotidiennement 2 ml de l'huile de lentisque sur la région tendue (groupe traité), alors que le second groupe des six lapins représente le lot témoin.

Les résultats sont décrits comme suit :

- Évaluation des poids (Tableau IX)

Sur les semaines de traitement avec de l'huile de lentisque, les moyennes des poids corporels ont évalué ainsi : Lot traité : de 1 950 g à 2 550 g et Lot témoin : de 1750 g à 2 300g.

L'application itérative pendant six semaines de l'huile de lentisque sur la peau des lapins n'a entraîné aucune perturbation dans le développement corporel des lapins, évalué par le poids des animaux.

- État général des animaux

Aucun changement visible n'a été observé chez les lapins traités à l'huile de lentisque (appétit et comportement) comparé au lot témoin.

- Évaluations dermatologiques

- o Sur la repousse du poil :

Pendant les deux premières semaines, il n'y avait pas de repousse du poil chez les lapins traités, puis elle a devenu normale et a nécessité plusieurs tontes ; comme chez les témoins ;

L'huile de lentisque n'a aucune influence négative sur la repousse des poils.

○ Quantification de l'état d'irritation :

Avant chaque application et 24 heures après la dernière, nous avons apprécié et noté de 0 à 4 les états érythémateux et œdémateux de la peau.

Nous avons observé ; chez les six lapins traités et à partir de dixième jour d'expérimentation; la présence d'érythème bien visible qui a persisté jusqu'à la fin du traitement (figure 17). Un œdème léger à peine visible a été constaté chez quelques lapins, et qui n'a duré que deux jours avant la disparition complète.

L'application itérative pendant six semaines a entraîné de l'huile de lentisque une légère irritation cutanée.

○ Épaisseur de peau :

Chez la plupart des lapins traités, on a constaté un épaissement et durcissement de la peau à l'application, avec présence soit de croûte, soit de plie et fissure.

Ces manifestations pathologiques ont débuté après 15 jours de traitement, et ont persisté jusqu'à la fin.

Tableau IX: Données quantitatives relative à l'étude de l'irritation cutanée par application itérative de l'huile de lentisque

Semaine	1	2	3	4	5	6
Poids des animaux traités (moyenne en g)	1 950	2 050	2 130	2 240	2 320	2 450
Œdème	0	0	1	0	0	0
Erythème	1	1	2	2	2	2



Figure 17 : Quantification d'irritation après 06 semaines d'application itérative

3.1.4. Agressivité superficielle de la muqueuse rectale par application itérative

Après application de l'huile de lentisque dans la muqueuse rectale pendant 15 jours, afin de déterminer son innocuité, une observation macroscopique du rectum après abattage des lapins a révélé une absence de toute hémorragie ou ulcération, avec la présence d'une légère irritation due à l'application itérative pendant 15 jours. Cette irritation n'a pas été constatée chez le lot témoin.

3.1.5. Analyses biochimiques

Après application rectale de notre huile pendant six semaines, notre produit va se retrouver dans la circulation générale, où il va subir un métabolisme dans le foie pour être finalement éliminé par les reins.

Il nous a paru donc utile de voir l'effet de notre huile sur les deux organes concernés par les fonctions citées, à savoir le foie et le rein. Pour se faire, nous avons dosé :

- L'urée
- La créatinine
- La glycémie
- Les transaminases
- Les protides totaux
- Et l'albumine

3.1.5.1. L'urée

Après six semaines d'injection rectale de l'huile de lentisque à raison de 1ml/kg, chez les lapins, le dosage biochimique effectué sur les deux populations de lapin (n= 6 pour chaque groupe), a révélé une différence non significative du paramètre urée, avec 0.30 ± 0.067 pour le groupe contrôle et 0.33 ± 0.066 pour le groupe de lapins traités (tableau X) :

Tableau X : Résultats de l'analyse de l'urée (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités

	Lapin témoin n=6	Lapin traité n=6
moy ± SD	0.30 ± 0.067	0.33 ± 0.066
min	0.21	0.38
max	0.26	0.45

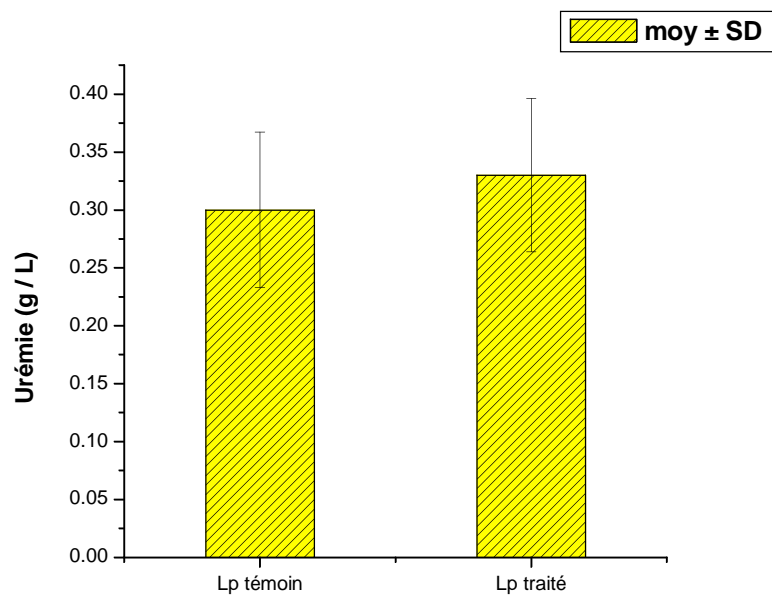


Figure 18 : Comparaison de l'urémie des deux populations de lapins traités et non traité, n=6

Sur la base de ces résultats, il apparaît que l'huile de lentisque appliquée chez les lapins à raison de 1ml/kg ne produit pas d'effet sur l'urémie.

3.1.5.2. La créatinine

Après six semaines d'injection rectale de l'huile de lentisque, à raison de 1ml/kg ,chez les lapins, le dosage biochimique sur les deux populations de lapin (n= 6 pour chaque groupe) a révélé une différence non significative du paramètre créatinine, avec 9.50 ± 0.957 pour le groupe contrôle et 11.33 ± 2.285 pour le groupe de lapins traités (tableau XI) :

Tableau XI : Résultats d'analyse de la créatinine (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités

	Lapin témoin n=6	Lapin traité n=6
moy \pm SD	9.50 ± 0.957	11.33 ± 2.285
min	8	9
max	11	12

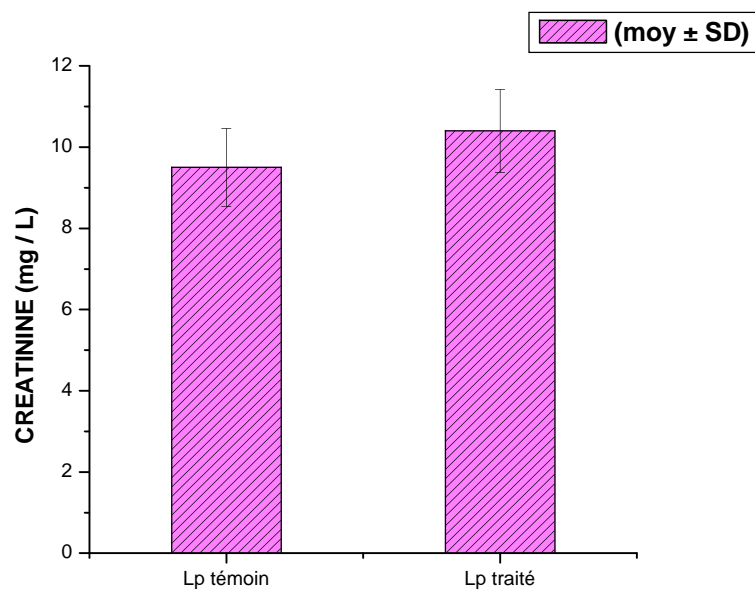


Figure 19 : Comparaison de la créatinine des deux populations de lapins traités et non traité, n=6

Sur la base de ces résultats, il apparait que l'huile de lentisque appliquée aux lapins à raison de 1ml/kg ne produit pas d'effet sur la créatinine.

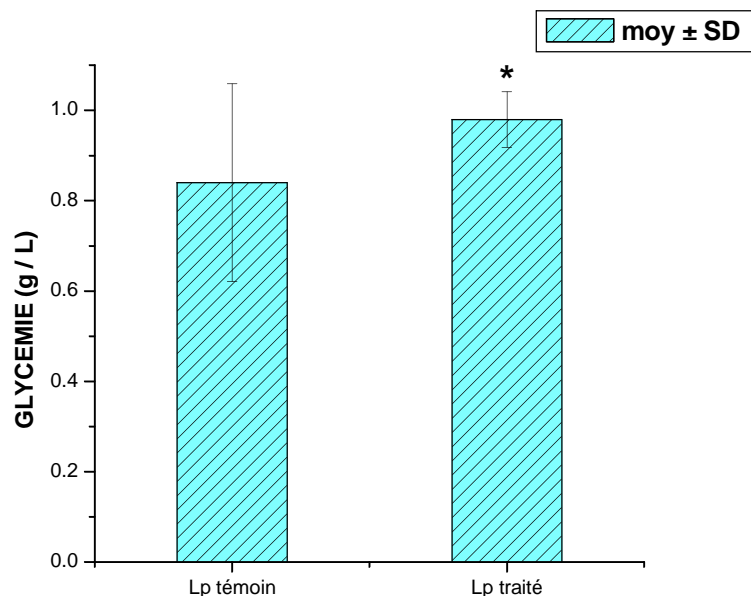
3.1.5. 3. La glycémie

Après six semaines d'injection rectale de l'huile de lentisque, à raison de 1ml/kg, chez les lapins, le dosage biochimique sur les deux populations de lapin (n= 6 pour chaque groupe) a révélé une différence significative ($p < 0,05$) du paramètre glycémie, avec 0.84 ± 0.219 pour le groupe contrôle et 0.98 ± 0.062 pour le groupe de lapins traités (tableau XII) :

Tableau XII : Résultats d'analyse de la glycémie (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités

	Lapin témoin n=6	Lapin traité n=6
moy \pm SD	0.84 \pm 0.219	0.98 \pm 0.062 *
min	0.55	0.91
max	1.26	1.05

Les valeurs sont significatives à : (*) $P < 0,05$



les valeurs sont significatives à :(*) $P < 0,05$

Figure 20 : Comparaison de la glycémie des deux populations de lapins traités et non traité, n=6

Sur la base de ces résultats, il apparaît que l'huile de lentisque appliquée chez les lapins à raison de 1ml/kg produit une augmentation, légère mais significative ($p < 0,05$) de la glycémie chez les populations de lapins traités par l'huile comparés au contrôle (lapins non traités).

3.1.5.4. Les transaminases

Après six semaines d'injection rectale de l'huile de lentisque, à raison de 1ml/kg, chez les lapins, le dosage biochimique sur les deux populations de lapin ($n = 6$ pour chaque groupe) a révélé une différence significative des TGP(ALT) et TGO(ASAT), (tableau XIII).

Tableau XIII : Résultats d'analyse des transaminases TGP(ALT) et TGO (ASAT) ($n=6$), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités

	TGP (ALT)		TGO (ASAT)	
	Lapin témoin $n=6$	Lapin traité $n=6$	Lapin témoin $n=6$	Lapin traité $n=6$
moy \pm SD	71,00 \pm 9.67	35.75 \pm 7.85 *	86.67 \pm 11.02	25 \pm 1.63 * * *
min	56	27	73	23
max	80	47	100	27

Les valeurs sont significatives à (***) : $P < 0,001$, (*) : $P < 0,05$ vs témoin

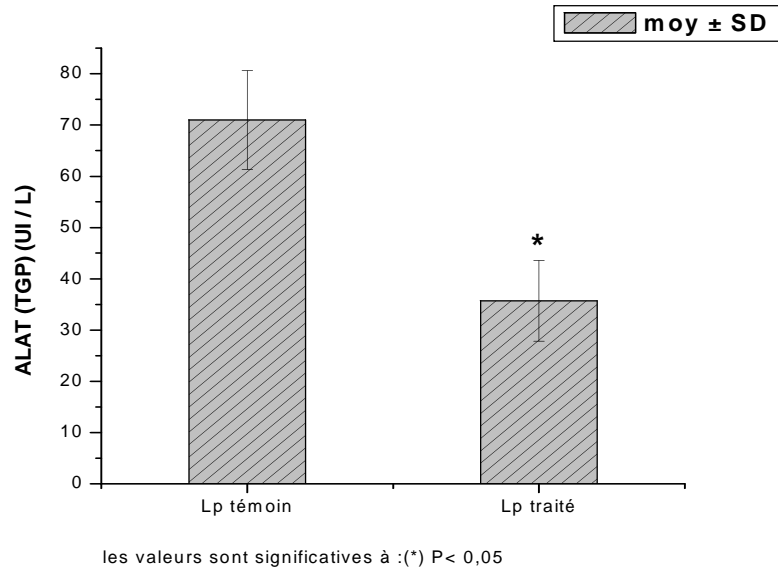


Figure 21 : Comparaison de la TGP (ALAT) des deux populations de lapins traités et non traité, n=6

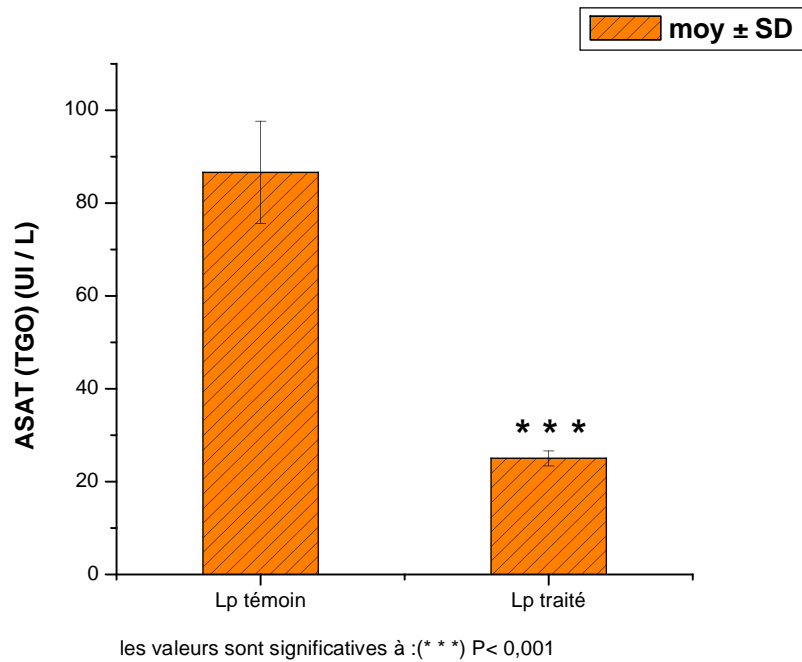


Figure 22 : Comparaison de la TGO (ASAT) des deux populations de lapins traités et non traité, n=6

Sur la base de ces résultats, il apparaît que l’huile de lentisque appliquée chez les lapins à raison de 1ml/kg produit des diminutions significatives des deux paramètres : TGP (ALAT) ($p < 0,05$) et TGO (ASAT) ($p < 0,001$), chez les populations de lapins traités par l’huile comparés au contrôle (lapins non traités).

3.1.5.5. Les protides totaux

Après six semaines d’injection rectale de l’huile de lentisque, à raison de 1ml/kg, chez les lapins, le dosage biochimique sur les deux populations de lapin ($n = 6$ pour chaque groupe) a révélé une différence non significative du paramètre protides totaux, avec 67.5 ± 6.34 pour le groupe contrôle et 65.17 ± 5.08 pour le groupe de lapins traités (tableau XIV) :

Tableau XIV : Résultats d’analyse des protides totaux ($n=6$), chez les populations de lapins traités par l’huile et non traités

	Lapin témoin $n=6$	Lapin traité $n=6$
moy \pm SD	67.5 ± 6.34	65.17 ± 5.08
min	56	56
max	74	71

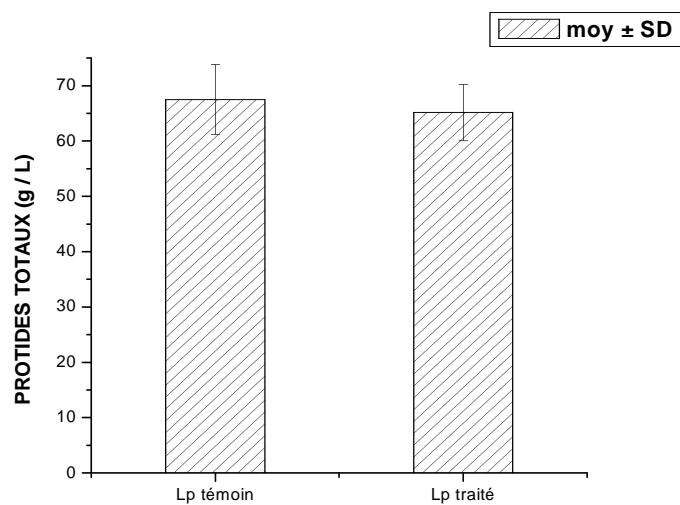


Figure 23 : Comparaison des protides totaux des deux populations de lapins traités et non traité, $n=6$

Sur la base de ces résultats, il apparaît que l'huile de lentisque appliquée chez les lapins à raison de 1ml/kg ne produit de différence significative des protides totaux chez les populations de lapins traités par l'huile comparés au contrôle (lapins non traités).

3.1.5.6. L'albumine

Après six semaines d'injection rectale de l'huile de lentisque, à raison de 1ml/kg, chez les lapins, le dosage biochimique sur les deux populations de lapin (n= 6 pour chaque groupe) a révélé une différence non significative du paramètre albumine, avec 16.67 ± 0.94 pour le groupe contrôle et 16.17 ± 1.07 pour le groupe de lapins traités (tableau XV) :

Tableau XV : Résultats d'analyse de l'albumine (n=6), chez les populations de lapins traités par l'huile et non traités

	Lapin témoin n=6	Lapin traité n=6
moy \pm SD	16.67 ± 0.94	16.17 ± 1.07
min	15	14
max	18	17

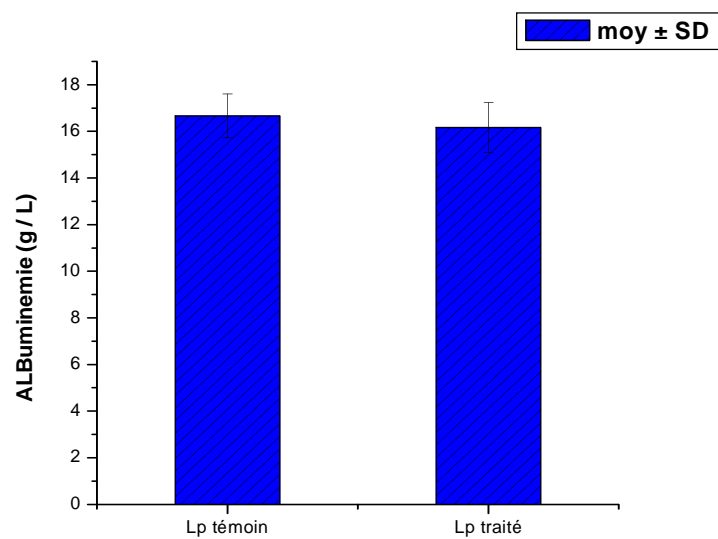


Figure 24 : Comparaison De l'albuminémie des deux populations de lapins traités et non traité, n=6

Sur la base de ces résultats, il apparaît que l'huile de lentisque appliquée chez les lapins à raison de 1ml/kg ne produit de différence significative de l'albumine chez les populations de lapins traités par l'huile comparés au contrôle (lapins non traités).

A la fin de cette étude statistique comparative, la mesure des divers paramètres sanguins a permis d'établir les constatations suivantes :

- Les paramètres urée et créatinine n'ont pas subi de modification significative chez les populations de lapins traités à l'huile par rapport au contrôle ;
- Les paramètres protides totaux et albumine n'ont pas également été perturbés chez les lapins traités par rapport au contrôle ;
- Les paramètres glycémie et transaminases des lapins traités à l'huile ont subi une altération significative par rapport au contrôle : une augmentation de glycémie ($p < 0,05$), une diminution des TGP(ALAT) ($p < 0,05$) et TGO (ASAT) ($p < 0,001$).

3.2. Test de toxicité aiguë

Le test de toxicité aiguë a été réalisé sur de souris adultes. Cinq lots homogènes ont été constitués :

- Lot 1 est constitué de souris (n =6) sans traitement à l'huile de lentisque ;
- Les Lots de souris 2, 3, 4 et 5 ont reçu des quantités variables d'huile de lentisque (respectivement 10 ; 20 ; 40 ; 50ml/kg), une seule fois à J=1. Des observations des signes cliniques pendant différents intervalles de temps durant les 14 jours.

Tous les lots de souris ont par ailleurs un accès libre à l'eau et la nourriture.

Les résultats des observations des signes cliniques de tous les lots de souris sont reportés dans les tableaux XVI (jour 1) et XVII (jour 2 à 14).

- Les signes cliniques

Les tableaux XVI et XVII présentent les signes cliniques constatés, respectivement pour J1 et J2 à 14.

Tableau XVI : Signes cliniques de la toxicité aigue chez les 05 lots de souris (0, 10, 20,40 et 50 ml/kg) pendant le 1^{er} jour après traitement aigu.

Dose	Souris	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h	6-7h	7-8h
0ml/kg (témoin ou contrôle)	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	H	As	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10	1	As	H	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
20	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
40	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	P,H	H	H	H	H	H	H	H
	3	H,T	H,T	H	H	H	H	H	H
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	An	As	As	As	As	As	As	As
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
50	1	H,As	As	An	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	H,An	H	As	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	An,P	An,	H, P	P, H	P, H	P	P	P
	4	Ø	P	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	H,T	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Légende :

An : anorexie. H : hypoactivité.
 As : asthénie. P : piloerection.
 Sa : salivation. T : tremblement.
 Sy : syncope. Ø : aucun effet signalé

Tableau XVII : Signes cliniques de la toxicité aiguë pendant les 14 jours.

Dose ml/kg	souris	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
0	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10	1	Ø	H	H	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
20	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
40	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	H	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	H	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	As	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
50	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	3	P+H	P+H	H	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Légende :

An : anorexie. H : hypoactivité.
 As : asthénie. P : piloerection.
 Sa : salivation. T : tremblement.
 Sy : syncope. Ø : aucun effet signalé

Les deux stades d'observations : J1 et J2-14, après administration de l'huile de lentisque à des doses graduelles (10 ; 20 ; 40 ; 50ml/kg), n'ont montré aucun symptômes cliniques graves de souffrance durant les 14 jours d'observation, malgré quelques signes cliniques habituels observés comme l'anorexie, l'hypoactivité, asthénie, qui sont réversibles et ont apparus chez les souris pendant une courte durée.

Les quelques signes observés ont disparus vers le 5^{ème} jour, et non pas été reconstatés pendant les 9 jours restant.

Au vu de ces résultats, nous pouvons dire que l'huile de lentisque ne présente pas de toxicité aigue dans ces conditions de travail.

Tableau XVIII: Mortalité des souris en fonction de la dose administrée

Lots	1 (contrôle)	2	3	4	5
Nombre de souris	6	6	6	6	6
dose ml/kg	0	10	20	40	50
Mortalité	0	0	0	0	0

Les souris dans le lot contrôle ont été gavées avec 1ml d'eau distillée dans les mêmes conditions.

L'absence de signes cliniques graves et de souris mortes durant les 14 jours d'observation, indique que l'huile de lentisque administrée par voie orale est dépourvue de toxicité aigue chez les souris.

Conclusion

Arrivé à son terme, notre travail a pu mettre en évidence certaines informations, notamment sur les aspects physico-chimiques et d'innocuité de l'huile de lentisque. Ce genre de données pourrait contribuer à valoriser ce produit traditionnellement utilisé dans le traitement des petites plaies et brûlures légères.

L'étude a permis de mesurer certains paramètres physico-chimiques de l'huile de lentisque, à savoir :

- l'huile de lentisque a une densité relative et un indice de réfraction très proches aux résultats donnés par d'autres huiles végétales.
- Son acidité et son indice d'acide sont acceptables, comparativement à d'autres valeurs données par d'autres auteurs pour la même huile,
- un indice de saponification est de 197,75 à 200,45, son examen par CCM a révélé la présence de phytostérols, constituants normaux des huiles végétales

L'étude d'innocuité cutanée a été effectuée chez le lapin et à concerner :

- l'irritation oculaire
- l'indice d'irritation cutanée
- l'agressivité superficielle cutanée
- et l'agressivité superficielle rectale

Sur les quatre tests d'innocuité réalisés, seule la mesure de l'indice d'irritation cutanée a mis en évidence une légère irritation de l'huile de lentisque en application topique sur le modèle utilisé.

Ces tests ont été complétés par des analyses biochimiques de l'urée, la créatinine, la glycémie, les transaminases et les protides totaux. Seuls les paramètres glycémie et transaminases ont montré des perturbations significatives par rapport au contrôle, une augmentation, légère mais significative ($p < 0,05$) de la glycémie, et des diminutions significatives des deux paramètres : TGP (ALAT) ($p < 0,05$) et TGO (ASAT) ($p < 0,001$), chez les populations de lapins traités par l'huile comparés au contrôle (lapins non traités).

Dans le même but, la toxicité aigüe de cette huile s'est révélée insignifiante aux doses utilisées.

A l'issue de l'étude d'innocuité, plusieurs interrogations se posent, notamment l'identité des molécules à l'origine de l'irritation cutanée observé chez les lapins, de même que la cause de la perturbation des paramètres biochimiques, en l'occurrence la glycémie et les transaminases ;

Les paramètres physico-chimiques mesurés sont d'une étendue limitée, car propre à un échantillonnage limité à la région de Tahouna (Skikda). Etendre ces déterminations à d'autres huiles provenant de diverses régions du pays, permettra certainement d'apprécier l'incidence de la variabilité naturelle sur l'expression métabolique, reflétée par les propriétés physico-chimiques de l'huile. En effet, une étude portant sur la variabilité naturelle de *P. lentiscus* du bassin méditerranéen utilisant une analyse par RAPD (random amplified polymorphic DNA), combinée à des examens chimiques et morphologiques, conclu à l'existence d'une grande variabilité génotypique de cette espèce (Barazani OZ., 2003).

Des recommandations peuvent aussi être faites pour étendre les essais d'innocuité à la mesure de la toxicité subaiguë et chronique, la tératogénèse, la mutagénèse et carcinogénèse. De même sur le plan chimique et pharmacologique, la plante demeure peu étudiée.

Ces données d'efficacité et d'innocuité permettront mieux de juger du rapport bénéfice/risque de ce produit, largement utilisée par la médecine traditionnelle, malgré le peu de connaissances entourant, notamment son innocuité.

Références Bibliographiques

Abbas M., Boudriche D. (2007)

Identification et Extraction des Molécules Bioactives de *Pistacia lentiscus L.* et Détermination de Quelques Effets Pharmacologiques, Centre de recherche et de développement, Sidal, Alger

Adjoungoua A.L., Koffi A., Traore F. et Diafouka F. (2008)

Etude Phytochimique et Toxicologique de *Ziziphus mauritiana*, (RHAMNACEAE), Une Plante Anti-hypertensive. *Med. Pharm. Afr*, Vol 21,73-82

AFNOR (1984)

Détermination de l'Indice de Réfraction, édition AFNOR, Paris, NF T 60 212

AFNOR (1988)

Corps gras, Graines Oléagineuses, Produits Dérivés, 4^{ième} édition, AFNOR, Paris, p 531

Ali-Shtayeh M.S., Abu Ghdeib S.I. (1999)

Antifungal Activity of Plant Extracts Against Dermatophytes, *Mycoses* ;42(11-12):665-72. *PubMed PMID: 10680445*

Al-Said M.S., Ageel A.M., Parmar N.S., Tariq M. (1986)

Evaluation of mastic, a Crude Drug obtained from *Pistacia lentiscus* for Gastric and Duodenal Anti-ulcer Activity, *Ethnopharmacol*;15(3):271-8. *PubMed PMID: 3724207*

Atmani D., Chafer N., Berboucha M., Ayouni K., Lounis H., Boudaoud H., Debbache N., et Atmani D., (2009)

Antioxydant Capacity and Phenol Content of Selected Algerian Medicinal Plants, *J. Elsevier, Food Chemistry* 112 / 303–309

Baba A. (1999)

Encyclopédie des Plantes Utiles, Flores d'Algérie et du Magreb, Substances végétales d'Afrique, d'orient et d'occident, Edas édition , Rouiba, Algérie. P 156

Barazani O.Z., Dudai N., et A. Golan-Goldhirs, (2003)

Comparaison of Mediterranean *Pistacia lentiscus* Genotype by Random Amplified Polymorphic DNA, Chemical, and Morphological Analyses
Journal of Chemical Ecology, Vol. 29, No. 8.

Baudière A., Monange Y., Gauquelin Th. (2002)

Le Monde des Plantes; Intermédiaire des Botanistes, Toulouse; N° 477, pp2 - 5

Baudoux D. (2003)

L'aromathérapie : Se soigner par les Huiles Essentielles, édition Amyris, pp 145-146

Boudjeira M. (2002)

Contribution à l'Etude Biochimique de l'Huile d'Arganier (*Argania spinosa L.*) Mem. Ing. Agro. , I.N.A , p55

Brunton J. (1999)

Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, Ed TEC& DOC, 3^{ème} Edition, Lavoisier

Charef M., Yousfi M., Saidi M., Stocker P., (2008)

Determination of the Fatty Acid Composition of Acorn (*Quercus*), *Pistacia lentiscus* Seeds Growing in Algeria, Springerlink

Chavéron H., (1999)

Introduction à la Toxicologie Nutritionnelle, Ed TEC& DOC, pp 04-41

Chiej R., (1982)

Les Plantes Medicinales, édition Solar, Paris, France p 235

Dadoune J. P., Hadjiisky P., Siffroi J. P., Vendrely E., (2007)

Histologie, 2^{ième} édition, Flammarion, pp : 190, 267-272, et 393

Derache R., (1986)

Toxicologie et Sécurité des Aliments. Edition Lavoisier, Paris, pp 65-85

Dormat A. et Bourneuf J., (1985)

Dictionnaire de la Médecine, Larousse, Paris, p 647

FAO. (1992)

Minor Oil Crops, édition FAO, Intermediate technology development UK, pp 3-9

FAO. (1993)

Codex alimentaire ; Graisse ; Huile et Derives, édition FAO, V08, pp 3-6

Farines M., Soulier J., Charrouf M., Cave A., (1984)

Etude de l'Huile de Graines d'*Argania spinosa L.* Sapotaceae, Stérol alcools Triterpéniques et Méthyl stérol de l'Huile d'Argan, Revue Française des Corps Gras, n. °11, p. 443-448

Farines M., Soulier J., Charrouf M., Soulier R., (1984)

Etude de l'Huile de Graines d'*Argania spinosa L.* Sapotaceae, la Fraction Glycéridique Revue française des corps gras, n. °7/8, p. 283-286

Feidemann J., (2005)

World Spices Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy Springer Verlag, Berlin Heidelberg, European Union, p 196

Gilles W., (1976)

L'Encyclopédie des Médecines Naturelles et des Secrets de Santé, Elina, Lavoisier, Paris, pp 212-222

Grosjean N., (2001)

L'Aromathérapie, Santé et bien-être par les Huiles Essentielles, Albin Michel, p99

Grosjean N., (2007)

L'Aromathérapie, édition Eyrolles, p 163

Guichard C., (1967)

Elements de Pharmacie et de Technologie Pharmaceutique (Pharmacie Galénique), Flammarion

Hamdi Pacha Y. (1993)

Effect Biologique d'un Nectar de Fleur, *JAM*, 3, N°2, pp 104-114

Hichey M., King C. (1988)

100 Families of Flowering plants
2^{ième} édition, Cambridge University (botanic garden), p291

Iauk L., Ragusa S., Rapisarda A., Franco S., Nicolosi V.M. (1996)

In vitro Antimicrobial Activity of Pistacia lentiscus L. Extracts: Preliminary Report,
Chemother ; 8(3):207-9. *PubMed PMID: 8808717*

Iserin P., (2001)

Encyclopédie des Plantes Médicinales, Identification, Préparation, Soins
2^{ième} édition Ed Larousse/VUEF, pp13-16, p 250, pp291-296,

Janakat S, Al-Merie H. (2002)

Evaluation of Hepatoprotective Effect of Pistacia lentiscus, Phillyrea latifolia and
Nicotiana glauca, *Ethnopharmacol* ; 83(1-2):135-8. *PubMed PMID: 12413719*

Journal Officiel de la république française du 24/10/84

Journal Officiel de la république française du 21 /01/82

Journal Officiel de la république française du 21/04/74

Journal Officiel de la république française du 08/08/72

Karleskind A., (1992)

Manuel des Corps Gras, Tech. & Doc. Lavoisier, tome (I-II), p768, p1571

Lagarda M.J, Garcia-Llatas G., Farré R., (2006)

Analysis of Phytosterols in Food
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis : 41(2006)1486-1496

Lauwerys R. R., (2003)

Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelle, 4^{ième} édition, Masson, Paris,
p 03, pp 08-24, pp 83-90

Leonti M., Casu L., Sanna F., Bonsegnore L., (2001)

A Comparison of Medicinal Plant Use in Sardinia and Sicily, *De Materia Medica* 72,
09122, Italy

Longo L., Scardino A., Vasapollo G., (2007)

Identification and Quantification of Anthocyanins in The Berries of *Pistacia lentiscus*L
Elsevier, Italy.

Mann J., (1987)

Secondary Metabolism 2^{ième} édition, Clarendon Press, Oxford p133

Marieb E. N., (2005)

Anatomie et Physiologie Humaines, 6^{ième} édition, Pearson Education, France, pp 156-163

Maurin R., (1992)

L'Huile d'Argan *Argania spionsa* L. Skeels Sapotaceae, Revue Française des Corps Gras, 1992, n. °5-6, p. 139-145

Maurin R., Fellat Zarrouck K., Ksir M., (1992)

Positional Analysis and Determination of Triacylglycérol Structure of *Argania spionsa* Seed Oil, *Journal of the American Oil Chemist's Society*, vol. 69, n. °2, p.140.-145

Mitcheh A., (1986)

Tous les Arbres de nos Forêts, édition Bordas, p 319

More D. et White J., (2005)

Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde, Flammarion, pp 18 ; 797

Naudet M. (1992)

Principaux Constituants des Corps Gras, in Manuel des Corps Gras, Tech. & Doc. Lavoisier, tome (I), pp 65-94

Quezel P. et Santa S., (1962)

Nouvelle Flore d'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales, Tome I, Centre Nationale de la Recherche Scientifique, p 611

Quinton J.-F., (2003)

Nouveaux Animaux de Compagnie : Petites Mammifères, Elsevier Masson, p 66

Reichl F. X., (2004)

Guide Pratique de Toxicologie, 1^{ière} édition, De Boeck&Larcier, Bruxelles, pp 03-08

Schaffer A., Mednche N., (2004)

Anatomie Physiologie Biologie, 2^{ième} édition, Maloine, pp 154-158

Seigue A., (1985)

La Forêt Circumméditerranéenne et ses Problèmes, Maisonneuve & Larose, pp 22- 27, pp 137 - 139

Stevens A., Lowe J., (2006)

Histologie Humaine 3^{ième} édition, Elsevier

Torkelson A. R., (1996)

The Cross Name Index to Medicinal Plants, CRC Press, p 1160

Vaya J, Mahmood S., (2006)

Flavonoid Content in leaf Extracts of The fig (*Ficus carica* L.), Carob (*Ceratonia siliqua* L.) and Pistachio (*Pistacia lentiscus* L.), *Biofactors.*;28(3-4):169-75. PubMed PMID: 17473377.

Viala A. et Botta A., (2007)

Toxicologie, 2^{ième} édition, Lavoisier, pp 03-10

Vigué M., (2004)

Atlas d'Anatomie Humaine, Deslris, p 99

Wagner H., Bladt S., Zgainski E.M., (1984)

Plant Drug Analysis, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Wheater P. R., Burkitt H. G., Daniels V. G, Young B., Heath J. W., (1995)

Histology Fonctionnelle, 3^{ième} édition, Arnette, pp 116-119

Yahia M., 1992

La Thérapeutique par les Plantes Communes en Algérie, Ain Taya, p59

Zaoui A., Cerrah Y., Mahassini N., Alauoi K., Amarouch H., Hassar M., (2002)

Acute and Chronic Toxicity of *Nigella sativa* Fixed Oil, *Phytomedicine* 9: 69 -74

Annexes

Abbas M., Boudriche D. (2007)

Identification et Extraction des Molécules Bioactives de *Pistacia lentiscus L.* et Détermination de Quelques Effets Pharmacologiques, Centre de recherche et de développement, Sidal, Alger

Adjoungoua A.L., Koffi A., Traore F. et Diafouka F. (2008)

Etude Phytochimique et Toxicologique de *Ziziphus mauritiana*, (RHAMNACEAE), Une Plante Anti-hypertensive. *Med. Pharm. Afr* , Vol 21,73-82

AFNOR (1984)

Détermination de l'Indice de Réfraction, édition AFNOR, Paris, NF T 60 212

AFNOR (1988)

Corps gras, Graines Oléagineuses, Produits Dérivés, 4^{ième} édition, AFNOR, Paris, p 531

Ali-Shtayeh M.S., Abu Ghdeib S.I. (1999)

Antifungal Activity of Plant Extracts Against Dermatophytes, *Mycoses* ;42(11-12):665-72. *PubMed PMID: 10680445*

Al-Said M.S., Ageel A.M., Parmar N.S., Tariq M. (1986)

Evaluation of mastic, a Crude Drug obtained from *Pistacia lentiscus* for Gastric and Duodenal Anti-ulcer Activity, *Ethnopharmacol*;15(3):271-8. *PubMed PMID: 3724207*

Atmani D., Chafer N., Berboucha M., Ayouni K., Lounis H., Boudaoud H., Debbache N., et Atmani D., (2009)

Antioxydant Capacity and Phenol Content of Selected Algerian Medicinal Plants, *J. Elsevier, Food Chemistry* 112 / 303–309

Baba A. (1999)

Encyclopédie des Plantes Utiles, Flores d'Algérie et du Magreb, Substances végétales d'Afrique, d'orient et d'occident, Edas édition , Rouiba, Algérie. P 156

Barazani O.Z., Dudai N., et A. Golan-Goldhirs, (2003)

Comparaison of Mediterranean *Pistacia lentiscus* Genotype by Random Amplified Polymorphic DNA, Chemical, and Morphological Analyses
Journal of Chemical Ecology, Vol. 29, No. 8.

Baudière A., Monange Y., Gauquelin Th. (2002)

Le Monde des Plantes; Intermédiaire des Botanistes, Toulouse; N° 477, pp2 - 5

Baudoux D. (2003)

L'aromathérapie : Se soigner par les Huiles Essentielles, édition Amyris, pp 145-146

Boudjeira M. (2002)

Contribution à l'Etude Biochimique de l'Huile d'Arganier (*Argania spinosa L.*) Mem. Ing. Agro. , I.N.A , p55

Brunton J. (1999)

Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, Ed TEC& DOC, 3^{ème} Edition, Lavoisier

Charef M., Yousfi M., Saidi M., Stocker P., (2008)

Determination of the Fatty Acid Composition of Acorn (*Quercus*), *Pistacia lentiscus* Seeds Growing in Algeria, Springerlink

Chavéron H., (1999)

Introduction à la Toxicologie Nutritionnelle, Ed TEC& DOC, pp 04-41

Chiej R., (1982)

Les Plantes Médicinales, édition Solar, Paris, France p 235

Dadoune J. P., Hadjiisky P., Siffroi J. P., Vendrely E., (2007)

Histologie, 2^{ième} édition, Flammarion, pp : 190, 267-272, et 393

Derache R., (1986)

Toxicologie et Sécurité des Aliments. Edition Lavoisier, Paris, pp 65-85

Dormat A. et Bourneuf J., (1985)

Dictionnaire de la Médecine, Larousse, Paris, p 647

FAO. (1992)

Minor Oil Crops, édition FAO, Intermediate technology development UK, pp 3-9

FAO. (1993)

Codex alimentaire ; Graisse ; Huile et Derives, édition FAO, V08, pp 3-6

Farines M., Soulier J., Charrouf M., Cave A., (1984)

Etude de l'Huile de Graines d'*Argania spinosa L.* Sapotaceae, Stérol alcools Triterpéniques et Méthyl stérol de l'Huile d'Argan, Revue Française des Corps Gras, n. °11, p. 443-448

Farines M., Soulier J., Charrouf M., Soulier R., (1984)

Etude de l'Huile de Graines d'*Argania spinosa L.* Sapotaceae, la Fraction Glycéridique Revue française des corps gras, n. °7/8, p. 283-286

Feidemann J., (2005)

World Spices Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy Springer Verlag, Berlin Heidelberg, European Union, p 196

Gilles W., (1976)

L'Encyclopédie des Médecines Naturelles et des Secrets de Santé, Elina, Lavoisier, Paris, pp 212-222

Grosjean N., (2001)

L'Aromathérapie, Santé et bien-être par les Huiles Essentielles, Albin Michel, p99

Grosjean N., (2007)

L'Aromathérapie, édition Eyrolles, p 163

Guichard C., (1967)

Elements de Pharmacie et de Technologie Pharmaceutique (Pharmacie Galénique), Flammarion

Hamdi Pacha Y. (1993)

Effect Biologique d'un Nectar de Fleur, *JAM*, 3, N°2, pp 104-114

Hichey M., King C. (1988)

100 Families of Flowering plants
2^{ième} édition, Cambridge University (botanic garden), p291

Iauk L., Ragusa S., Rapisarda A., Franco S., Nicolosi V.M. (1996)

In vitro Antimicrobial Activity of Pistacia lentiscus L. Extracts: Preliminary Report,
Chemother ; 8(3):207-9. PubMed PMID: 8808717

Iserin P., (2001)

Encyclopédie des Plantes Médicinales, Identification, Préparation, Soins
2^{ième} édition Ed Larousse/VUEF, pp13-16, p 250, pp291-296,

Janakat S, Al-Merie H. (2002)

Evaluation of Hepatoprotective Effect of Pistacia lentiscus, Phillyrea latifolia and
Nicotiana glauca, *Ethnopharmacol ; 83(1-2):135-8. PubMed PMID: 12413719*

Journal Officiel de la république française du 24/10/84

Journal Officiel de la république française du 21 /01/82

Journal Officiel de la république française du 21/04/74

Journal Officiel de la république française du 08/08/72

Karleskind A., (1992)

Manuel des Corps Gras, Tech. & Doc. Lavoisier, tome (I-II), p768, p1571

Lagarda M.J, Garcia-Llatas G., Farré R., (2006)

Analysis of Phytosterols in Food
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis : 41(2006)1486-1496

Lauwerys R. R., (2003)

Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelle, 4^{ième} édition, Masson, Paris,
p 03, pp 08-24, pp 83-90

Leonti M., Casu L., Sanna F., Bonsegnore L., (2001)

A Comparison of Medicinal Plant Use in Sardinia and Sicily, *De Materia Medica 72*,
09122, Italy

Longo L., Scardino A., Vasapollo G., (2007)

Identification and Quantification of Anthocyanins in The Berries of *Pistacia lentiscus*L
Elsevier, Italy.

Mann J., (1987)

Secondary Metabolism 2^{ième} édition, Clarendon Press, Oxford p133

Marieb E. N., (2005)

Anatomie et Physiologie Humaines, 6^{ième} édition, Pearson Education, France, pp 156-163

Maurin R., (1992)

L'Huile d'Argan *Argania spionsa* L. Skeels Sapotaceae, Revue Française des Corps Gras, 1992, n. °5-6, p. 139-145

Maurin R., Fellat Zarrouck K., Ksir M., (1992)

Positional Analysis and Determination of Triacylglycérol Structure of *Argania spionsa* Seed Oil, *Journal of the American Oil Chemist's Society*, vol. 69, n. °2, p.140.-145

Mitcheh A., (1986)

Tous les Arbres de nos Forêts, édition Bordas, p 319

More D. et White J., (2005)

Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde, Flammarion, pp 18 ; 797

Naudet M. (1992)

Principaux Constituants des Corps Gras, in Manuel des Corps Gras, Tech. & Doc. Lavoisier, tome (I), pp 65-94

Quezel P. et Santa S., (1962)

Nouvelle Flore d'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales, Tome I, Centre Nationale de la Recherche Scientifique, p 611

Quinton J.-F., (2003)

Nouveaux Animaux de Compagnie : Petites Mammifères, Elsevier Masson, p 66

Reichl F. X., (2004)

Guide Pratique de Toxicologie, 1^{ière} édition, De Boeck&Larcier, Bruxelles, pp 03-08

Schaffer A., Mednche N., (2004)

Anatomie Physiologie Biologie, 2^{ième} édition, Maloine, pp 154-158

Seigue A., (1985)

La Forêt Circumméditerranéenne et ses Problèmes, Maisonneuve & Larose, pp 22- 27, pp 137 - 139

Stevens A., Lowe J., (2006)

Histologie Humaine 3^{ième} édition, Elsevier

Torkelson A. R., (1996)

The Cross Name Index to Medicinal Plants, CRC Press, p 1160

Vaya J, Mahmood S., (2006)

Flavonoid Content in leaf Extracts of The fig (*Ficus carica* L.), Carob (*Ceratonia siliqua* L.) and Pistachio (*Pistacia lentiscus* L.), *Biofactors.*;28(3-4):169-75. PubMed PMID: 17473377.

Viala A. et Botta A., (2007)

Toxicologie, 2^{ième} édition, Lavoisier, pp 03-10

Vigué M., (2004)

Atlas d'Anatomie Humaine, Deslris, p 99

Wagner H., Bladt S., Zgainski E.M., (1984)

Plant Drug Analysis, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Wheater P. R., Burkitt H. G., Daniels V. G, Young B., Heath J. W., (1995)

Histology Fonctionnelle, 3^{ième} édition, Arnette, pp 116-119

Yahia M., 1992

La Thérapeutique par les Plantes Communes en Algérie, Ain Taya, p59

Zaoui A., Cerrah Y., Mahassini N., Alauoi K., Amarouch H., Hassar M., (2002)

Acute and Chronic Toxicity of *Nigella sativa* Fixed Oil, *Phytomedicine* 9: 69 -74

عنوان المذكرة او الاطروحة باللغة الفرنسية

Caractérisation botanique et chimique et évaluation pharmaco-toxicologique d'une préparation topique à base d'huile de *Pistacia lentiscus* L. (Anacardiaceae)

Résumé

Pistacia lentiscus L. (Anacardiaceae), appelé localement « ed'drew », est un arbrisseau vivace à fruits contenant à maturité une huile fixe utilisée en médecine traditionnelle, notamment à l'Est de l'Afrique du nord (Algérie et Tunisie) pour ses propriétés thérapeutiques cicatrisante et comme remèdes contre les problèmes d'allergie respiratoire.

Cette étude a concerné la mesure de certains paramètres physico-chimiques, une chromatographie sur couche mince comparative de l'huile de *P. lentiscus*, de la fraction insaponifiable et de l'extrait lipophile obtenu des baies de la même espèce par l'hexane, ainsi qu'une étude de toxicité topique et orale de l'huile chez l'animal (souris, lapins).

Les paramètres physicochimiques obtenus pour l'huile de *P. lentiscus* sont comparables à ceux publiés pour des huiles similaires [densité : 0,918 à 0,920; indice de réfraction : 1,468 à 1,469 ; indice d'acide (mg KOH / g) : 5,891 à 6,203 ; indice de saponification (mg KOH / g) : 197,75 à 200,45].

L'essai chromatographique révèle la présence dans tous les échantillons analysés de phytostérols. L'évaluation de la toxicité cutanée (peau et muqueuses anales) et par voie orale (toxicité aiguë) de l'huile *P. lentiscus* sur animal (souris, lapins) ont conclu à l'absence de toxicité à court terme aux doses utilisées.

Mots clés : *Pistacia lentiscus* ; Anacardiaceae ; indices physico-chimiques ; étude toxicologique ; essai chromatographique sur couche mince ; phytostérols

عنوان المذكرة أو الأطروحة باللغة الانجليزية

Botanical and chemical characterisation and pharmaco-toxicological valuation of a local preparation on the foundation of *Pistacia lentiscus L* oil . (Anacardiaceae)

Abstract

Pistacia lentiscus L. (Anacardiaceae), known locally as « ed'drew », is a shrubby tree with a fruit containing a fixed oil, used in traditional medicine, specially at Eastern part of North Africa (Algeria, Tunisia), for its wound healing effect and as remedy against respiratory allergy ailments.

This study deals with evaluation of physico-chemical indexes, a comparative thin layer chromatography of *Pistacia lentiscus* oil, unsaponifiable fraction and lipophilic hexane extract of *P. lentiscus* fruits, as well as, a topical and oral toxicological study of oil in animal (mousse, rabbit).

Values of physico-chemical *P. lentiscus* oil parameters are comparable to those published elsewhere [i.e. density index : 0,918 to 0,920, refraction index : 1,468 to 1,469 ; acid index:5,891 à 6,203 (mg KOH / g) ; saponification index(mg KOH / g) : 197,75 à 200,45]. Chromatography revealed phytosterols presence in all samples examined. Cutaneous and oral toxicities evaluations of *P. lentiscus* oil in animal (mousse, rabbit) concluded to the absence of short time toxicities at used concentrations.

Key Words : *Pistacia lentiscus* ; Anacardiaceae ; physico-chimiques indexes; toxicological studies ; thin layer chromatography essay ; phytosterols

عنوان المذكرة أو الأطروحة باللغة العربية

التمييز النباتي و الكيماوي و التقويم الصيدلاني التسمي لمستحضر موضعي أساسه زيت

Pistacia lentiscus L. (Anacardiaceae)

ملخص

Pistacia lentiscus L. (Anacardiaceae). المعروف محليا باسم شجرة الضرو من عائلة هو شجرة معمرة ذات ثمار تحمل غدد الفصج زيتا ثابتا كان يستعمل في الطب القديم، خصوصا في شرق إفريقيا الشمالية (الجزائر و تونس) من أجل خصائصه العلاجية اللائمة للجروح و أيضا كدواء لمسائل الحساسية التنفسية.

هذه الدراسة تختص بقياس بعض العناصر الفيزيوكيماوية، كروماتوغرافيا فوق طبقة رقيقة مقارنة لزيت *P. lentiscus* للجزء اللامصين و المستخلص الليبوفيلي المتحصل عليه من ثمرة نفس هذا النوع بواسطة hexane كذلك دراسة مدى سمية الزيت على الجلد و عن طريق الفم لدى الحيوان (الأرانب و الفئران). العناصر الفيزيوكيماوية المتحصل عليها لزيت *P. lentiscus* شبيهة بتلك المحروفة لزيت أخرى (الكنافة : 0,920 إلى 0,918 ; معامل الانكسار : 1,469 إلى 1,468 ; معامل الحموضة : 5.891 إلى 6.203 معامل النضين: 197.75 إلى 200.45)

تحاليل الكروماتوغرافيا كشفت عن وجود الفينوسينبرول في كل العينات المفحوصة. تقويم السمية (على الجلد و عن طريق الفم) لزيت *P. lentiscus* على الحيوان (الأرانب و الفئران) أثبت غياب لسمية على المدى القصير وفقا للجرعات المأخوذة.

كلمات مفتاحية : *Pistacia lentiscus* ; Anacardiaceae ; العناصر الفيزيوكيماوية ; دراسة السمية ; تحاليل الكروماتوغرافيا ; فينوسينبرول