الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة فرحات عباس، سطيف 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE **N° :…… /SNV/2026**

MÉMOIRE

Présenté par

RIAHI Walaa Sarra, MESKINE Djouhaina

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : BIOLOGIE

Spécialité : BIOCHIMIE APPLIQUÉE

THÈME

Toxicité induite par un traitement répété à l'extrait de *Drimia maritima* chez les rates albinos Wistar femelles.

Soutenue publiquement le : … / … / 2026

DEVANT LE JURY

Président	**Pr. BOUZIDI Abdelouah**	**Pr. UFA Sétif 1**
Encadreur	**Dr. MAHDEB Nadia**	**MCA. UFA Sétif 1**
Examinateur	**Dr. Kara Nabila**	**MCB. UFA Sétif 1**

Année Universitaire 2025/2026

الملخص

تُعد *Drimia maritima* نباتًا طبيًا بصليًا غنيًا بالمركبات النشطة حيويًا، خاصة الغليكوزيدات القلبية والبوفادينوليدات، والتي تُعد مسؤولة في الوقت نفسه عن خصائصه العلاجية وسميته. تقليديًا، استُعمل هذا النبات لعلاج اضطرابات الجهاز التنفسي مثل الربو، وأمراض الكبد مثل اليرقان، إضافة إلى تأثيراته المقوية للقلب والمدرة للبول. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم السمية شبه الحادة للمستخلص الإيثانولي لبصيلات *Drimia maritima* بعد إعطائه المتكرر لدى الجرذان الإناث .تم جمع البصيلات في منطقة سطيف شمال شرق الجزائر، وتم تحضير المستخلص بواسطة تقنية النقع .تم إعطاء الجرذان الإناث من سلالة albinos Wistar البالغة والسليمة المستخلص الإيثانولي يوميًا بجرعة 25.88ملغ/كغ لمدة 30 يومًا، وهو ما يعادل 20/1 من جرعة DL50 بلغ مردود الاستخلاص 26.21%، وأكد التحليل الكيميائي النباتي بتقنية الكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة وجود الغليكوزيدات القلبية. لم تُسجل أي حالة وفاة خلال فترة الدراسة، لكن لوحظت علامات سريرية مثل تساقط الشعر، الحكة، الإسهال، الإمساك، انخفاض استهلاك الماء، فرط النشاط، العدوانية، تورم اللسان والحلق، تلون بنفسجي وصعوبات تنفسية. ولم يُلاحظ أي تغير معنوي في وزن الجسم أو الكتلة النسبية للأعضاء .أظهرت التحاليل البيوكيميائية والدموية والهرمونية تغيرات معنوية($P < 0.05$) ، تمثلت في الارتفاع المعنوي في الانزيمات الكبدية ASAT و ALATوPAL، وتغيرات في مستويات البيليروبين (زيادة البيليروبين المباشر وانخفاض البيليروبين الكلي وغير المباشر)، بالإضافة إلى انخفاض في اليوريا. كما ارتفعت قيم الهيماتوكريت واللمفاويات ومؤشر تباين حجم الصفائح الدموية، بينما انخفضت الحمضات والثرومبوكريت .كذلك لوحظ انخفاض في الإستراديول وارتفاع في البروجسترون .أظهرت الملاحظات النسيجية وجود تغيرات في الأنسجة، خاصة على مستوى الكبد. وفي الختام، أدى إعطاء المستخلص الإيثانولي لبصيلات *Drimia maritima* بشكل متكرر إلى حدوث تغيرات سريرية وبيوكيميائية ودموية وهرمونية ونسيجية لدى الجرذان المدروسة، مما يشير إلى أن الكبد هو العضو المستهدف لهذه السمية. وتؤكد هذه النتائج ضرورة مواصلة الدراسات السمية لتقييم سمية هذا النبات وفهم تأثيراته بشكل أدق.

الكلمات المفتاحية:*Drimia maritima* السمية الشبه الحادة؛ المستخلص الإيثانولي؛ البوفادينوليدات؛ جرذان albinos Wistar.

Résumé

Drimia maritima est une plante médicinale bulbeuse riche en composés bioactifs, notamment en glycosides cardiotoniques et en bufadiénolides, responsables à la fois de ses propriétés thérapeutiques et de sa toxicité. Traditionnellement, cette plante a été utilisée dans le traitement des affections respiratoires, telles que l'asthme, ainsi que des maladies hépatiques, notamment l'ictère. Elle est également connue pour ses effets cardiotoniques et diurétiques. La présente étude vise à évaluer la toxicité subaiguë de l'extrait éthanolique des bulbes de *Drimia maritima* après son administration répétée chez des rates. Les bulbes ont été récoltés dans la région de Sétif, située au nord-est de l'Algérie, puis l'extrait a été préparé par macération. Des rates albinos adultes et sains de souche Wistar ont reçu quotidiennement l'extrait éthanolique par voie orale à la dose de 25,88 mg/kg pendant 30 jours. Cette dose correspond à 1/20 de la dose létale (DL50). Le rendement d'extraction était de 26,21 %. L'analyse phytochimique réalisée par chromatographie sur couche mince a confirmé la présence de glycosides cardiotoniques. Aucun décès n'a été enregistré au cours de la période expérimentale. Toutefois, plusieurs signes cliniques ont été observés, notamment une perte de poils, des démangeaisons, des diarrhées, une constipation, une diminution de la consommation d'eau, une hyperactivité, une agressivité, un gonflement de la langue et de la gorge, une coloration violacée ainsi que des difficultés respiratoires. Aucune variation significative du poids corporel ni du poids relatif des organes n'a été constatée. En revanche, les analyses biochimiques, hématologiques et hormonales ont révélé des modifications significatives ($P < 0,05$). Celles-ci comprenaient une augmentation significative des activités des enzymes hépatiques ASAT, ALAT et de la phosphatase alcaline (PAL), ainsi que des variations des concentrations de bilirubine, caractérisées par une augmentation de la bilirubine directe et une diminution de la bilirubine totale et indirecte. Une diminution du taux d'urée a également été enregistrée. Sur le plan hématologique, une augmentation de l'hématocrite, du nombre de lymphocytes et de l'indice de distribution du volume plaquettaire a été observée, tandis que le nombre d'éosinophiles et le thrombocrite ont diminué. Les analyses hormonales ont révélé une diminution de la concentration d'estradiol et une augmentation de celle de la progestérone. L'examen histologique a également mis en évidence des altérations tissulaires, principalement au niveau du foie. En conclusion, l'administration répétée de l'extrait éthanolique des bulbes de *Drimia maritima* a entraîné des modifications cliniques, biochimiques, hématologiques, hormonales et histologiques chez les rates étudiées. Ces résultats indiquent que le foie constitue le principal organe cible de cette toxicité. Ils soulignent également la nécessité de poursuivre les études toxicologiques afin de mieux évaluer la toxicité de cette plante et de comprendre plus précisément ses effets.

Mots-clés : *Drimia maritima* ; toxicité subaiguë ; extrait éthanolique ; bufadiénolides ; rates albinos Wistar.

Abstract

Drimia maritima is a bulbous medicinal plant rich in bioactive compounds, particularly cardiac glycosides and bufadienolides, which are responsible for both its therapeutic properties and its toxicity. Traditionally, this plant has been used to treat respiratory disorders, such as asthma, and liver diseases, including jaundice. It is also known for its cardiotonic and diuretic effects. The present study aimed to evaluate the subacute toxicity of an ethanolic extract obtained from *Drimia maritima* bulbs following repeated administration to female rates. The bulbs were collected from the Sétif region in northeastern Algeria, and the extract was prepared using the maceration technique. Healthy adult female albino Wistar rats were orally administered the ethanolic extract once daily at a dose of 25.88 mg/kg for 30 consecutive days. This dose corresponded to one-twentieth of the median lethal dose (LD50). The extraction yield was 26.21%. Phytochemical analysis using thin-layer chromatography confirmed the presence of cardiac glycosides. No deaths recorded during the experimental period. However, several clinical signs were observed, including hair loss, itching, diarrhea, constipation, reduced water consumption, hyperactivity, and aggressiveness, swelling of the tongue and throat, purplish discoloration, and breathing difficulties. No significant changes in body weight or relative organ weights were observed. However, biochemical, hematological, and hormonal analyses revealed significant alterations ($P < 0.05$). These changes included significant increases in the activities of the hepatic enzymes AST, ALT, and alkaline phosphatase (ALP). Changes in bilirubin levels were also observed, with an increase in direct bilirubin and decreases in total and indirect bilirubin. In addition, blood urea levels were significantly reduced. Hematological analysis showed increases in hematocrit, lymphocyte count, and platelet distribution width, whereas eosinophil count and plateletcrit decreased. Hormonal analysis revealed a reduction in estradiol levels and an increase in progesterone levels. Histological examination also revealed tissue alterations, particularly in the liver. In conclusion, repeated administration of the ethanolic extract of *Drimia maritima* bulbs induced clinical, biochemical, hematological, hormonal, and histological alterations in the studied female rats. These findings suggest that the liver is the primary target organ of toxicity. They also highlight the need for further toxicological investigations to better assess the safety of this plant and to gain a more precise understanding of its biological effects.

Keywords: *Drimia maritima;* subacute toxicity; ethanolic extract; bufadienolides; female albino Wistar rats.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction..... 1

Chapitre I : Revue bibliographique

1. Présentation botanique de *Drimia maritima*..... 2

1.1Généralités..... 2

1.2 Historique..... 2

1.3 Classification taxonomique..... 3

1.4 Description morphologique..... 3

1.5 Aire de répartition..... 4

2. Composition phytochimique..... 5

2.1 Glycosides cardiaques..... 5

2.2 Composés phénoliques..... 7

2.3 Autres composés..... 8

3. Usages traditionnels et pharmacologiques..... 8

3.1 Usages traditionnels..... 8

3.2 Usages Iraniens..... 9

3.3 Propriétés biologiques..... 10

4. Symptômes et effets toxiques du *Drimia maritima*..... 14

4.1 Toxicité humaine..... 14

4.2 Toxicité animale..... 15

4.3 Mode d'action des glycosides cardiotoniques..... 16

4.4.1 Voie orale..... 17

4.4.2 Voie cutanée :..... 18

5 . Physiologie des rats..... 18

5.1 Le rat comme modèle expérimental..... 18

5.2 Le foie..... 19

5.2.1 Fonction du foie 19
5.2.1.1 Enzymes hépatiques (les transaminases et phosphatase alcaline) 20
5.3 Les riens 21
6. Cycle œstral 22
6.1 Définition du cycle œstral 22
6.2 Phases du cycle œstral 22
6.2.1 Proestrus : 22
6.2.2 Œstrus : 22
6.2.3 Métestrus: 22
6.2.4 Diestrus 22
6.3 Caractéristiques cytologiques des phases du cycle œstral (frottis vaginal) 23
6.4 Contrôle neuroendocrinien du cycle œstral 24
6.5 La variation hormonale du cycle œstral : 25
Chapitre II : Matériel Et Méthode
1. Matériel végétal 27
1.1. Collecte et identification de la plante 27
1.2. Extraction éthanolique des bulbes de la plante *Drimia maritima* 27
1.3 Rendement d'extraction 29
1.4 Analyse qualitative par la chromatographie sur couche mince (CCM) 29
2. Matériel animal 29
3. Évaluation de la toxicité subaiguë de l'extrait éthanolique des bulbes de *Drimia maritima* 30
3.1. Détermination et préparation de la dose expérimentale 30
3.2 Protocole de la toxicité subaiguë 30
3.3. Signes cliniques et poids corporel 31
3.4. Prélèvements biologiques 31
3.4.1 Prélèvement sanguin 31
3.4.2. Prélèvement des organes et préparation des études histologiques 31
3.5. Dosage des hormones et des marqueurs hémato-biochimiques sériques pour l'étude toxicologique 32
3.5.1 Paramètres hématologiques 32
3.5.2 Paramètres Biochimiques 32
3.5.3 Paramètres hormonaux 33
3.5.4. Études histopathologiques 33

4. Analyses statistiques 34
Chapitre III : Résultats
1. Rendement d'extraction 35
2. Analyse qualitative des glucosides cardiotoniques 35
3. Toxicité subaiguë 35
3.1 Effet de l'extrait brut éthanolique de *Drimia maritima* sur le poids corporel et la masse relative des organes chez les rates femelles albinos Wistar 36
3.1.1 Poids corporel 36
3.1.2 Masse relative des organes 36
3.2 Paramètres Biochimiques sériques 38
3.2.1. Paramètres biochimiques de la fonction hépatique 38
3.2.2 Paramètres biochimiques de la fonction rénale 39
3.2.3. Hormones de reproduction 39
3.2.4. Paramètres hématologiques 40
3.3 Coupes histologiques 42
3.3.1 Foie 42
3.3.2 Rein 42
3.3.3 Ovaires 42
Chapitre IV : Discussion
1. Rendement d'extraction 45
2. Chromatographie sur couche mince (CCM) 45
3. Toxicité subaiguë chez les rates femelles 46
Conclusion 56
Prescriptives 57
Référence

INTRODUCTION

Introduction

Dans les pays en développement, les plantes médicinales sont couramment utilisées et représentent encore une source importante de soins de santé primaires pour environ 80 % de la population mondiale (Zhang *et al*., 2022). Elles constituent également une source précieuse de molécules bioactives d'intérêt pharmacologique. Le fait qu'elles soient d'origine naturelle ne veut toutefois pas dire qu'elles sont sans risque. En effet, des accidents toxiques peuvent survenir suite à une utilisation libre, une mauvaise identification, un surdosage, une préparation inadéquate ou une mauvaise conservation (Rates, 2001). L'évaluation scientifique de leur sécurité reste donc indispensable, en particulier lorsqu'elles contiennent des composés bioactifs puissants à potentiel pharmacologique et toxique (Bozorgi *et al*., 2017).

Drimia maritima, également appelée *Urginea maritima* ou scille maritime, est une plante médicinale bulbeuse de la famille des Asparagaceae, répandue dans le bassin méditerranéen, surtout en Afrique du Nord et en Algérie, où elle prospère dans les zones côtières et semi-arides. Son bulbe contient des composés bioactifs, notamment des glucosides cardiotoniques comme le scilliroside et la proscillaridine, qui lui confèrent des propriétés pharmacologiques prometteuses, mais également un potentiel toxique (Bozorgi *et al*., 2017 ; Manganyi *et al*., 2021).

La richesse en métabolites secondaires de *Drimia maritima* lui procure des activités biologiques variées, telles que cardiotoniques, diurétiques, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antioxydantes. Bien que ces caractéristiques justifient son utilisation en médecine traditionnelle, elles soulignent la nécessité d'évaluer sa sécurité d'emploi, car des doses élevées ou une utilisation répétée peuvent entraîner des effets toxiques (Bozorgi *et al*., 2017 ; Manganyi *et al*., 2021).

Malgré cela, les connaissances sur la toxicité du bulbe restent insuffisantes, particulièrement concernant l'impact d'une administration répétée et les organes cibles potentiellement affectés. Cette lacune scientifique justifie la nécessité d'études expérimentales permettant d'évaluer ses effets sur différents systèmes biologiques et de mieux apprécier son impact toxique sur l'organisme.

Dans cette optique, la toxicité subaiguë de l'extrait éthanolique du bulbe de *Drimia maritima* a été évaluée chez la rate pendant une période de 30 jours, à travers le suivi des signes cliniques, du poids corporel ainsi que des paramètres hématologiques, biochimiques, histopathologiques et hormonaux.