



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي جيجل

Université de Mohammed Seddik BenYahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Académique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

## *Thème*

**Effet antioxydant et hépatoprotecteur de  
*Rosmarinus officinalis* (revue systématique)**

**Membres de jury :**

**Présidente :** Dr BOUTENNOUN H.

**Examinatrice :** M<sup>me</sup> HIRECHE S.

**Encadrante :** M<sup>elle</sup> REZZAGUI A.

**Présenté par :**

BOUSSADIA Nadjet

BOUZERDOUM Youssra

Année Universitaire : 2019-2020

# **Remerciements**

*Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation de licence et pouvoir réaliser ce travail.*

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadrante **M<sup>elle</sup> REZZAGUI Abir** qui nous a proposé le sujet de ce mémoire et nous a guidé avec ses précieux conseils et suggestions, et pour la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de ce travail.*

*Nous tenons à gratifier aussi les membres de jury **D'BOUTENNOUN H.** et **M<sup>me</sup> HIRECHE S.** pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre travail en acceptant d'examiner ce modeste travail.*

*Nous adressons aussi nos remerciements à **M<sup>r</sup> BOUHOUS**, chef de département de BMC, et à tous les enseignants et les enseignantes de la filière des Sciences de la Nature et de la Vie.*

*Enfin, nous adressons nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissances à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Nous tenons aussi à remercier tous nos collègues de la promotion Biochimie 2019-2020 et nous leur souhaitons beaucoup de réussite.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à toutes les personnes que j'aime :*

*A mes très chers parents, ma mère et mon père, source de vie,  
d'amour et d'affection pour leur patience, leur amour, leur soutien et  
leurs encouragements pour être arrivée à ce moment-là.*

*A mes chers frères, sources de joie et de bonheur.*

*A toute ma famille, source d'espoir et de motivation*

*A tous mes amis*

*A Nadjat, chère amie avant d'être mon binôme,*

*A tous mes camarades de la promotion Master Biochimie 2020,*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen,  
de secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

***YOUSRA***

# *Dédicace*

Je décide ce travail :

♥ À ma fleur de ma vie *ma mère* pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, son sacrifice et ses valeureux conseils durant mes années d'études qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

♥ À *mon cher père* الله يرحمو pour son sacrifice.

♥ À ma tante *Khadidja* qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études.

♥ À *mon grand-père* الله يرحمو qui est mon deuxième père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥ À *ma chère grand-mère*.

♥ Aux meilleurs *frères* du monde : Bilel, Zakaria.

♥ À *ma chère sœur* Cheyma.

♥ À toute ma famille.

♥ À tous **mes amis** surtout Cheyma.

♥ À *mon binôme* Youssra.

♥ À toute la promotion de Biochimie 2020.

♥ Une spéciale dédicace à mon encadrante : M<sup>lle</sup> **REZZAGUI Abir** pour sa patience, son soutien et pour ces précieux conseils et son aide.

♥ Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin que ce projet soit possible, je vous dis merci.

**NADJET**

## Résumé

Devant l'intérêt croissant pour l'utilisation des plantes médicinales, la présente étude vise à établir une synthèse de quelques recherches scientifiques publiées sur l'activité antioxydante et/ou hépatoprotectrice de *Rosmarinus officinalis*. Dans la recherche bibliographique, un total de 46 articles qui traitent le thème choisi est obtenu de trois bases de données : PubMed, Google scholar et Science Direct. Après l'étape de sélection, 11 articles seulement sont retenus suivant les critères d'inclusion pour l'étude descriptive. L'analyse phytochimique effectuée dans les différentes études montre la richesse remarquable du romarin en flavonoïdes (quercétine, acide rosmarinique et carnosol) et en terpénoïdes (1,8-cinéole, camphore et alpha-pinène). Les résultats de l'effet antioxydant estimé *in vitro* suggèrent que le romarin est doué d'une activité antioxydante très importante et d'un pouvoir antiradicalaire significatif. Concernant l'activité hépatoprotectrice, et selon l'analyse des 7 articles sélectionnées, le romarin (quel que soit l'extrait utilisé, la dose administrée ou la durée de traitement) exerce un effet protecteur envers les agressions hépatiques induites par les différents agents toxiques (CCl<sub>4</sub>, APAP, TAA, Gentamicine et TCA). En effet, les résultats présentent une restauration quasi-totale des paramètres hépatiques sériques (ALT, AST, ALP, bilirubine, protéines et lipides) et tissulaires (MDA, GSH, SOD et CAT). A l'échelle histologique, une régénération de la structure hépatique altérée est enregistrée dans 4 études après le traitement régulier par le romarin. Enfin, et en se basant sur la présente étude, nous pouvons conclure que le romarin est une plante médicinale douée d'un pouvoir antioxydant et hépato-protecteur puissant et qu'il peut être utilisé en tant que complément pour soulager les atteintes hépatiques toxico-induites.

**Mots clés :** *Rosmarinus officinalis*, phytochimie, hépatotoxicité, activité antioxydante, stress oxydant.

## Liste des abréviations

- **ABTS** : acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **ALT** : alanine-amino-transférase
- **APAP** : acétaminophène
- **ARN** : acide ribonucléique
- **AST** : aspartate-amino-transférase
- **BD** : bilirubine directe
- **BT** : bilirubine totale
- **ButOH** : butanol
- **CAT** : catalase
- **CCl<sub>4</sub>** : tétrachlorure de carbone
- **CPRO** : *R.officinalis* pressée à froid
- **CT** : cholestérol total
- **CYP2E1** : cytochrome P450 2E1
- **DCM** : dichlorométhane
- **DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
- **EA** : acétate d'éthyle
- **eeR** : extrait éthanolique de *R. officinalis*
- **ER** : espèces réactives
- **ERN** : espèces réactives du nitrogène
- **ERO** : espèces réactives de l'oxygène
- **GC-FID** : chromatographie en phase gazeuse (GC) couplée avec un détecteur à ionisation par flamme (FID)
- **GC-MS** : chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse
- **GPx** : glutathion peroxydase
- **GSH** : glutathion réduit
- **GSSG** : glutathion disulfure oxydé
- **GST** : glutathion s-transférase
- **H2DCFDA** : 2', 7'-dichlorodihydrofluorescéine diacétate
- **HDL** : high-density lipoprotein / lipoprotéine de haute densité
- **HE** : extrait alcoolique des feuilles de *R. officinalis*

- **HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance
- **HPLC-DAD** : chromatographie en phase liquide à haute performance- détecteur à barrette de diodes (Diode Array Detector)
- **IC<sub>50</sub>** : concentration inhibitrice 50%
- **LC-MS** : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
- **LDL** : low density lipoprotein / lipoprotéine de basse densité
- **MDA** : malondialdéhyde
- **MEOH** : méthanol
- **NADPH** : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- **NAPQI** : N-acétyl-p-benzoquinone imine
- **NASH** : stéatohépatite non alcoolique
- **PAL** : phosphatase alcaline
- **PT** : protéines totaux
- **RA** : acide rosmarinique
- **RL** : radicaux libres
- **Shimadzu GLC-14A** : chromatographe en phase gazeuse Shimadzu GC-14A
- **SNP** : sodium nitroprusside
- **SOD** : superoxyde dismutase
- **TAA** : thioacétamide
- **TAC** : capacité antioxydante totale
- **TCA** : acide trichloroacétique
- **TG** : triglycérides
- **VIH** : human immunodeficiency viruse
- **VLDL** : very low density lipoprotein
- **W/V** : weight/volume
- **γ-GT** : γ-glutamyl transpeptidase

## Liste des figures

<b>Figure 01</b>	Balance d'équilibre entre les systèmes pro- et antioxydants.....	02
<b>Figure 02</b>	Système de défense antioxydante et leurs sites d'action.....	05
<b>Figure 03</b>	Anatomie segmentaire et lobulaire du foie.....	08
<b>Figure 04</b>	Lobule hépatique.....	09
<b>Figure 05</b>	Différents types des cellules hépatiques.....	10
<b>Figure 06</b>	Processus de détoxification cellulaire.....	11
<b>Figure 07</b>	Mécanisme d'hépatotoxicité.....	15
<b>Figure 08</b>	<i>Rosmarinus officinalis</i> .....	18
<b>Figure 09</b>	Feuilles et les fleurs de <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	19
<b>Figure 10</b>	Diagramme du déroulement de l'étape de recherche bibliographique et la sélection d'article.....	26
<b>Figure 11</b>	Effet de <i>R. officinalis</i> contre l'hépatotoxicité induite par l'APAP.....	39
<b>Figure 12</b>	Effet de <i>R. officinalis</i> sur l'hépatotoxicité induite par le CCl <sub>4</sub> .....	41
<b>Figure 13</b>	Effet de <i>R. officinalis</i> sur l'hépatotoxicité induite par la gentamicine.....	41
<b>Figure 14</b>	Effet de <i>R. officinalis</i> sur l'hépatotoxicité induite par l'acide trichloracétique.....	42

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b>	Espèces réactives de l'oxygène (ERO) les plus importants.....	03
<b>Tableau 02</b>	Espèces réactives de nitrogène (ERN).....	03
<b>Tableau 03</b>	Exemple des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle en Algérie dans le traitement des différentes pathologies du foie.....	17
<b>Tableau 04</b>	Classification botanique de l'espèce de <i>R. officinalis</i> .....	19
<b>Tableau 05</b>	Composition de l'huile essentielle du romarin.....	20
<b>Tableau 06</b>	Titres et les objectifs des articles retenus pour l'analyse d'article.....	27
<b>Tableau 07</b>	Différents modes d'extraction à partir de <i>R. officinalis</i> .....	29
<b>Tableau 08</b>	Composés groupes et composés chimiques identifiés dans les extraits de <i>R. officinalis</i> .....	31
<b>Tableau 09</b>	Effet piègeur des différents extraits de <i>R. officinalis</i> envers les radicaux libres (modèles in vitro et ex vivo).....	32
<b>Tableau 10</b>	Inhibition de la peroxydation lipidique par les extraits de <i>R. officinalis</i> (in vitro et ex vivo).....	33
<b>Tableau 11</b>	Effet des agents hépatotoxiques et de <i>R. officinalis</i> sur les paramètres sériques enzymatiques (AST, ALT, PAL).....	36
<b>Tableau 12</b>	Effet des agents hépatotoxiques et de <i>R. officinalis</i> sur les paramètres sériques non enzymatiques (Bilirubine totale, directe, protéines totaux, albumine et globuline).....	37
<b>Tableau 13</b>	Effet des agents hépatotoxiques et de <i>R. officinalis</i> sur les paramètres du bilan lipidique.....	38
<b>Tableau 14</b>	Effet des agents hépatotoxiques et de <i>R. officinalis</i> sur les paramètres du stress oxydant (MDA, GSH, SOD, CAT).....	38
<b>Tableau 15</b>	Effet de <i>R. officinalis</i> sur les altérations histopathologiques hépatiques dans les différentes études analysées.....	40

# Sommaire

Introduction .....	1
Etude bibliographique	
Chapitre 1 : Stress oxydatif et antioxydants .....	2
1. Stress oxydatif .....	2
1.1. Espèces réactives .....	2
1.2. Classe des espèces réactives .....	3
1.3. Principales sources des espèces réactives .....	4
1.4. Cibles des espèces réactives et conséquences du stress oxydatif .....	4
2. Défense antioxydante .....	4
2.1. Système antioxydant endogène enzymatique .....	5
2.2. Système antioxydant endogène non enzymatique .....	5
2.3. Système antioxydant exogène .....	6
3. Pathologies liées au stress oxydatif .....	6
Chapitre 2 : Foie et hépatotoxicité.....	8
1. Anatomie du foie .....	8
1.1. Situation anatomique et morphologie externe .....	8
1.2. Lobes et segments hépatiques .....	8
1.3. Lobule hépatique : unité structurale du foie .....	9
1.4. Cellules hépatiques.....	9
2. Fonctions hépatiques .....	10
3. Principaux biomarqueurs hépatiques.....	12
4. Hépatotoxicité .....	13
4.1. Agents hépatotoxiques .....	13
4.2. Mécanismes de l'hépatotoxicité .....	14
5. Atteintes hépatiques .....	15
6. Effet hépatoprotecteur des plantes médicinales .....	16
Chapitre 3 : Plante sélectionnée ( <i>Rosmarinus officinalis</i> ).....	18
1. Présentation de la plante .....	18
2. Classification systématique .....	18
3. Description botanique.....	19
4. Répartition géographique .....	20
5. Composition chimique du romarin.....	20
5.1. Huile essentielle .....	20

5.2. Composés phénoliques .....	20
6. Usage du romarin .....	21
6.1. Utilisation en phytothérapie .....	21
6.2. Usage en parfumerie et en cosmétique.....	21
6.3. Utilisation dans les préparations culinaires et alimentaires.....	21
7. Données pharmacologiques.....	22
8. Données toxicologiques .....	22

### Méthodologie

1. Objectif de l'étude .....	23
2. Schéma de l'étude .....	23
2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23
2.2. Sélection d'articles .....	24
2.3. Analyse d'articles sélectionnés .....	24

### Résultats

1. Déroulement de l'étape de recherche .....	25
2. Préparation des extraits .....	25
3. Analyse phytochimique des extraits de <i>R. officinalis</i> .....	25
4. Activité antioxydante ( <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> ).....	30
5. Activité hépatoprotectrice du <i>R. officinalis (in vivo)</i> .....	34
Discussion et synthèse générale .....	43
Conclusion.....	48

Références bibliographiques

Annexes

## Introduction

Le foie est une glande volumineuse qui assure de très nombreuses fonctions dont la fonction métabolique, de détoxification des xénobiotiques, de sécrétion et d'excrétion biliaire (Bates et Bickley, 2014). Mais, comme notre vie est menacée par plusieurs agents externes toxiques (métaux lourds, médicaments, et produits industriels, etc.), le foie devient donc exposé à tels agents ce qui provoque certaines atteintes hépatiques (cirrhose, stéatose, nécrose) regroupées généralement sous le terme d'hépatotoxicité (Loichot et Grima, 2004).

En général, l'exposition aiguë ou chronique aux agents hépatotoxiques entraîne une perturbation de l'équilibre pro/antioxydant hépatique suite à la production excessive des radicaux libres. Ces derniers attaquent n'importe qu'elle type moléculaire ou cellulaire en provoquant des dommages très graves pouvant être irréversibles à long terme quel que soit à l'échelle structurel ou fonctionnel (Liu et al., 2009). Ainsi, le bon état du foie est essentiel pour le maintien de l'homéostasie de l'organisme parce que tout ce qui l'affecte se transmet très rapidement aux autres organes. Donc, il faut de le protéger contre les agressions toxiques et par conséquence des pathologies hépatiques on utilisant certains substances médicamenteuses synthétiques ou bien d'origine naturelle (Damintoti et al., 2005).

*Rosmarinus officinalis* ou le Romarin (Lamiacées) est l'une des plantes aromatiques les plus utilisées dans la médecine traditionnelle et les produits pharmaceutiques en Algérie en général, et à Jijel, en particulier. Elle est très appréciée pour ses propriétés aromatiques, antioxydantes, antimicrobiennes, antispasmodiques, hépatoprotectrices, emménagogues et anti-tumorales (Athamena, 2009).

A la base de ces données, ce travail vise à connaître l'état actuel de la littérature sur l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de *R. officinalis*, en établissant une analyse puis une synthèse de certains travaux publiés dans ce contexte. Notre travail sera présenté donc comme suit :

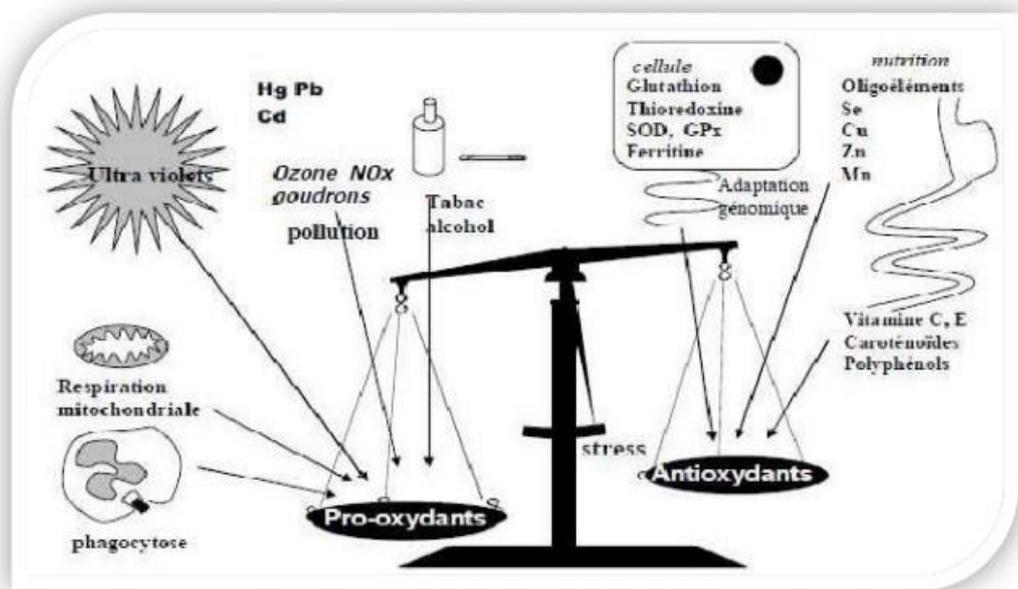
- Une première partie bibliographique divisée en 3 chapitres portant sur : le stress oxydant et les systèmes de défense antioxydante, la physiologie du foie et l'hépatotoxicité, et finalement une présentation de *R. officinalis*.
- La deuxième partie méthodologique correspond plutôt à une analyse puis une synthèse descriptive de certains articles scientifiques publiés dans ce contexte.

**Etude**  
**bibliographique**

## Chapitre 1 : Stress oxydatif et antioxydants

### 1. Stress oxydatif

Au sein de l'organisme, plusieurs molécules pro-oxydantes appelées espèces réactives (ER) sont produites quotidiennement. Cette production est contrôlée par les antioxydants. Toutefois, une production excessive des molécules réactives ou une insuffisance des mécanismes antioxydants provoque un déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant en faveur des espèces réactives (Figure 01) ; c'est le stress oxydatif (Okuno et al., 2018).



**Figure 01** : Balance entre les systèmes pro- et antioxydants (Favier, 2006)

#### 1.1. Espèces réactives

Les espèces réactives ER regroupent l'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs. En effet, un radical libre est toute molécule très réactive qui porte sur sa couche électronique périphérique un ou plusieurs électrons non appariés (Leverve, 2009). Les ER sont indispensables à la vie car ils participent à de nombreuses fonctions physiologiques : le fonctionnement de certaines enzymes, la transduction des signaux cellulaires, la défense immunitaire contre les agents pathogènes, l'apoptose des cellules tumorales, le cycle cellulaire, le fonctionnement de certains neurones, la fécondation de l'ovule et la régulation des gènes (Favier, 2003).

## 1.2. Classe des espèces réactives

Les espèces réactives, radicalaires ou non radicalaires, se subdivisent en deux catégories principales : les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives du nitrogène (ERN) (Hybertson et al., 2011).

### 1.2.1. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les ERO sont des molécules radicalaires possédant au moins un électron libre sur la couche externe ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $RO_2^{\cdot}$ ) et des espèces non radicalaires dont la réactivité est très élevée ( $H_2O_2$ ,  $RO_2H$ ) (Chu et al., 2010). Ils participent au vieillissement des protéines, à la peroxydation lipidique, et à l'altération de l'ADN (Dhalla et al., 2000) (Tableau 01).

### 1.2.2. Espèces réactives du nitrogène (ERN)

Les espèces réactives de l'azote représentent un sous-groupe d'oxydants comme le monoxyde d'azote (NO), l'anion peroxydite ( $ONOO^-$ ) et le radical dioxyde d'azote ( $NO_2^{\cdot}$ ) (Simon et al., 2000) (Tableau 02).

**Tableau 01** : Espèces réactives de l'oxygène (ERO) les plus importants (Deby-Dupont et al., 2002)

	ERO	Réaction de génération	Propriétés
ERO radicalaires	Anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )	$O_2 + 1 e \rightleftharpoons O_2^{\cdot-}$	Radical moins réactif et précurseur d'autres ERO
	Radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ )	Réaction de <i>Fenton</i> : $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightleftharpoons OH^{\cdot} + Fe^{3+} + OH^{\cdot}$	Radical le plus dangereux pour l'organisme
ERO non radicalaires	Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )	$O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{SOD, 2H^+} H_2O_2 + O_2$	Précurseur du radical hydroxyle
	Oxygène singulet ( $O_2^1$ )	$O^{\cdot} + O^{\cdot} \rightleftharpoons O_2^1$	Oxydation de nombreuses molécules avec UV

**Tableau 02** : Espèces réactives de nitrogène (ERN) (Deby-Dupont et al., 2002)

	ERN	Réaction de génération	Propriétés
ERN radicalaires	Monoxyde d'azote (NO)	$NO \xrightarrow{NO \text{ synthase, NADPH}} Arginine \rightleftharpoons NO + \text{citrulline}$	Radical important (action sur le tonus vasculaire)
	Dioxyde d'azote ( $NO_2^{\cdot}$ )	$NO + O_2 \rightleftharpoons NO_2^{\cdot}$	Très abondant dans les polluants atmosphériques
ERN non radicalaires	Peroxydite ( $ONOO^-$ )	$NO + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{NADPH \text{ oxydase}} ONOO^-$	Très réactif et induit des oxydations irréversibles (surtouts les tyrosines)

### **1.3. Principales sources des espèces réactives**

#### **1.3.1. Sources endogènes**

Les ER d'origine endogène apparaissent généralement comme sous-produits du métabolisme de certaines enzymes telles que la xanthine oxydase, les lipoxygénases et les cyclooxygénases. Elles peuvent se produire aussi durant le processus de transfert d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. De ce fait, la production des espèces réactives est nettement accélérée lors de la réduction du flux respiratoire, notamment d'origine pathologique. Elles peuvent être également formées au niveau du cytoplasme, de la membrane cytoplasmique, du peroxysoxe et du lysosome (Rao et al., 2011).

#### **1.3.2. Sources exogènes**

Les ER sont générés sous l'effet de plusieurs facteurs environnementaux, des polluants divers, des radiations (UV, gamma), certains produits chimiques, ainsi que des contaminations par des pesticides ou des métaux lourds ou au cours des carences nutritionnelles (Rao et al., 2011).

### **1.4. Cibles des espèces réactives et conséquences du stress oxydatif**

Malgré que les ER jouent un rôle positif et primordial dans les différents processus physiologiques cellulaires, leur surproduction est extrêmement toxique pour l'organisme (Kardeh et al., 2014). Les ER les plus courants (le radical hydroxyle, l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le l'oxygène singulet) sont capables d'endommager les cellules en causant une oxydation des lipides (peroxydation lipidique), des protéines (inactivation et dénaturation protéique) et des acides nucléiques tout en conduisant à la mort cellulaire (Poprac et al., 2017).

## **2. Défense antioxydante**

Un antioxydant est une substance présente en faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable qui, de manière significative, retarde ou empêche l'oxydation de ce substrat (Martín et al., 2015). Un bon antioxydant doit :

- Être capable de piéger directement et spécifiquement les radicaux libres ;
- Interagir avec d'autres antioxydants, et, dans la mesure du possible, les régénérer ;
- Être rapidement absorbé ;
- Avoir une concentration qualifiée de « physiologique » dans les tissus et les fluides biologiques ;
- Être efficace en milieu aqueux et/ou dans le milieu membranaire.

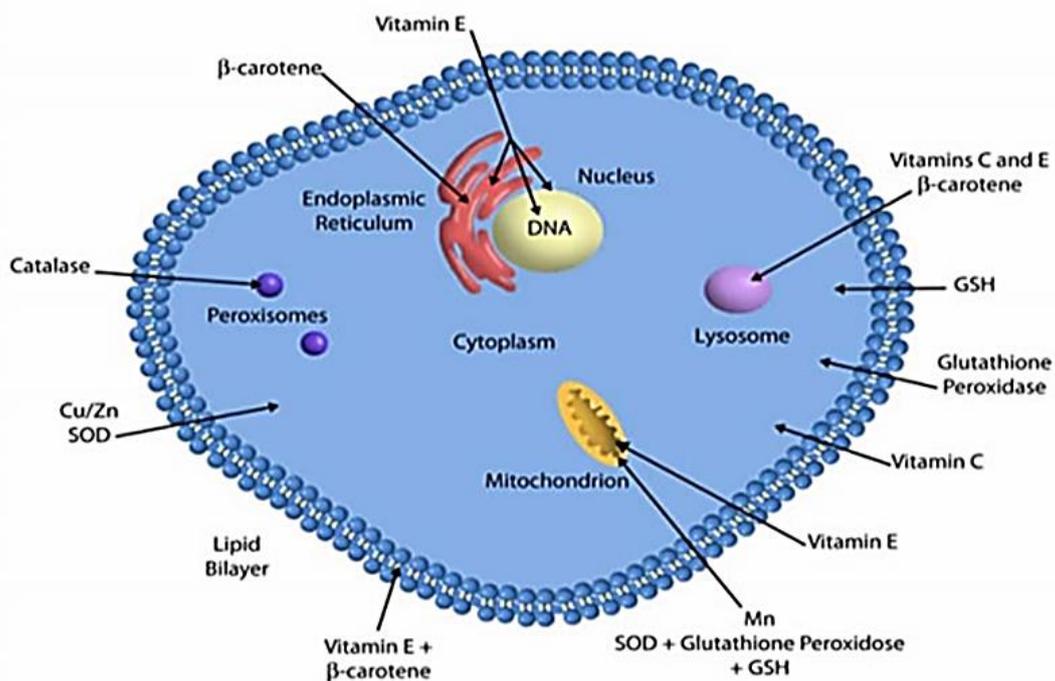
Les antioxydants peuvent être classés selon leurs origines en deux classes les antioxydants enzymatiques et les non enzymatiques localisé dans les compartiments intra et extracellulaires (Figure 02).

### 2.1. Système antioxydant endogène enzymatique

Les enzymes antioxydants sont le superoxyde dismutase (SOD), la catalase et le glutathion peroxydase. Le rôle majeur du SOD est de catalyser la dismutation des ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. La catalase, essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes, est capable de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Le glutathion peroxydase (GPx) neutralise le peroxyde d'hydrogène en présence du glutathion. D'autres enzymes jouent un rôle non négligeable dans la lutte antioxydante : glutathion réductase, thioredoxine réductase, et glutathion transférase (Lubrano et Balzan, 2015).

### 2.2. Système antioxydant endogène non enzymatique

Les systèmes antioxydants non-enzymatiques endogènes incluent de nombreux thiols dont le majoritaire est le glutathion, largement présent sous forme réduite, capable de réagir, *in vitro*, avec les radicaux  $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{RO}_2^\bullet$ ,  $\text{RO}^\bullet$ ,  $1\text{O}_2$ ,  $\text{ONOO}^-$  et l'acide hypochloreux  $\text{HOCl}$ . Le glutathion est aussi capable de participer à l'activité enzymatique en détoxifiant le peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes (Pisoschi et Pop, 2015).



**Figure 02 :** Système de défense antioxydant et leurs sites d'actions (Mandal, 2019)

### **2.3. Système antioxydant exogène**

Les antioxydants exogènes comprennent, principalement, les vitamines C et E, les caroténoïdes et les composés phénoliques (Hamid et al., 2018) :

**La vitamine C** : hydrosoluble présente dans la plupart des fruits et légumes et connue par son action protectrice de l'oxydation membranaire (Rodríguez-Roque et al., 2015). Son caractère antioxydant provient de sa forme ionisée (AcH<sup>-</sup>) qui peut réagir avec des radicaux et produire le radical ascorbate tricarbonyle (AcH•), stabilisée par résonance (Valko et al., 2016).

**La vitamine E** : antioxydant liposoluble, se localise entre les chaînes d'acides gras des phospholipides constituant les membranes et les lipoprotéines. Le rôle essentiel de la vitamine E est de capter les radicaux peroxydes lipidiques RO<sub>2</sub>• qui propagent les chaînes de peroxydation. La partie active de la molécule étant la fonction phénol réductrice, celle-ci perd facilement un atome d'hydrogène et se transforme en radical α-tocophéryle, tandis que le radical peroxyde est réduit en une molécule d'hydroperoxyde (Gardès-Albert et al., 2003).

**Les caroténoïdes** : (600 pigments) issus des plantes et des micro-organismes : l'activité antioxydante de ceux-ci est liée à leur longue chaîne polyénique qui réagit avec les radicaux ROO•, HO•, O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>, R• par simple transfert d'électron. Ils permettent, en particulier, de neutraliser l'oxygène singulet (Kryscio et al., 2017).

Concernant les **polyphénols** et, en particulier, les **flavonoïdes**, de nombreux travaux leur confèrent le rôle d'excellents piègeurs d'espèces réactives issues de l'oxygène et impliqués dans l'oxydation des lipides, des protéines et des acides nucléiques (ADN, ARN). Cette action, largement étudiée, est citée comme une clé pour la prévention des maladies chroniques directement liées avec le stress oxydatif tels que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neuro-dégénératives et le vieillissement (Nibir et al., 2017).

### **3. Pathologies liées au stress oxydatif**

Le stress oxydatif peut déclencher plusieurs facteurs responsables des dommages oxydatifs cancérogènes dans la cellule : la surexpression des oncogènes, la génération des composés mutagènes, la prolifération incontrôlée et l'invasion tumorale (Kardeh et al., 2014 ; Saito et al., 2015). En plus, les ER peuvent aggraver les lésions cérébrales, conduisant à une neuro-dégénérescence et des troubles neuropsychiatriques (Moniczewski et al., 2015 ; Smaga et al., 2015). D'autre part, les ER provoquent une promotion de l'activité athérogène et l'inflammation.

Elles sont donc des éléments importants dans les maladies cardiovasculaires (athérosclérose, hypertension et insuffisance cardiaque) (Sugamura et al., 2011 ; Pisoschi et Pop, 2015). Dans les testicules, les ER conduisent à une diminution de la viabilité des spermatozoïdes et à la stérilité chez le mâle (Lavranos et al., 2012). Au niveau hépatique, les ER provoquent des atteintes enzymatiques du métabolisme des xénobiotiques dont le paracétamol (Gueguen et al., 2007 ; Rouas et al., 2009), une diminution d'expression génique de certaines protéines impliquées dans le métabolisme du cholestérol et, par conséquence, de divers lésions hépatiques (stéatose, nécrose, fibrose et cirrhose) (Racine et al., 2010).

## Chapitre 2 : Foie et hépatotoxicité

Le foie est un organe essentiel du corps car il assure l'élimination de toutes les substances étrangères dans l'organisme. Lorsqu'il est en bon état, il constitue une véritable usine de transformation chimique qui préserve le corps en renforçant le système immunitaire et en maintenant un métabolisme équilibré (Lukas, 2013). Il possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine, responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine, grâce à sa situation particulière sur le courant sanguin (Dadoune et al., 1990).

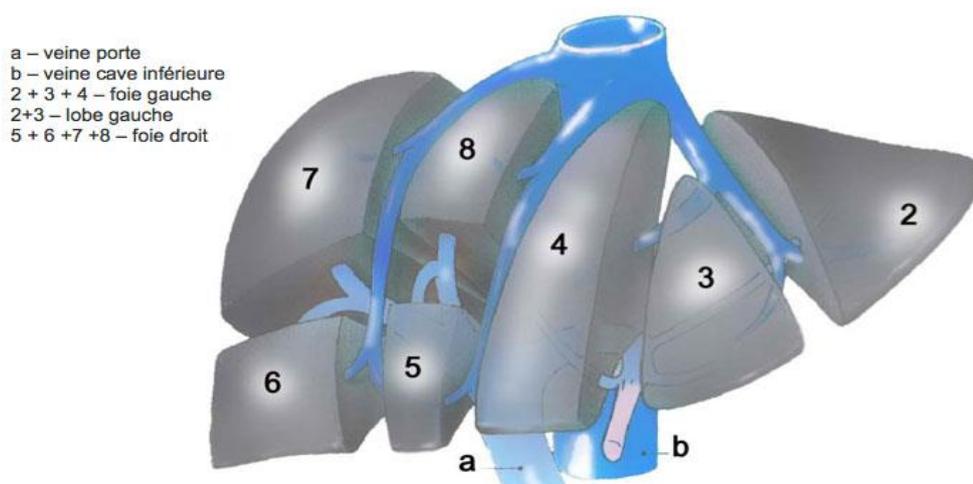
### 1. Anatomie du foie

#### 1.1. Situation anatomique et morphologie externe

C'est un organe volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun, qui se situe sous le diaphragme, dans la loge droite de la cavité abdominale (Schünke et al., 2007). Le poids moyen du foie est d'environ 2300g chez le sujet vivant (Mellal, 2010).

#### 1.2. Lobes et segments hépatiques

Macroscopiquement, le foie se divise en quatre lobes inégaux : le lobe hépatique droit qui est le plus volumineux, et le lobe hépatique gauche, la partie la plus étroite. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé (Figure 03). Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie et passent les canaux biliaires majeurs. Chaque lobe hépatique est subdivisé en segments et on compte 8 segments en tout (Oriana et Denis, 2015).



**Figure 03:** Anatomie segmentaire et lobulaire du foie (Houdart, 2011).

### 1.3. Lobule hépatique : unité structurale du foie

Le lobule hépatique est l'unité structurale du parenchyme hépatique (Figure 04). Il se présente comme une structure hexagonale, centrée par une veine centrolobulaire et limitée en périphérie par les espaces portes (Malarkey et Johnson, 2005 ; Deren, 2012). Egalement, les lobules possèdent les hépatocytes, et les capillaires sinusoidaux (Stevens et Lowe, 2006).

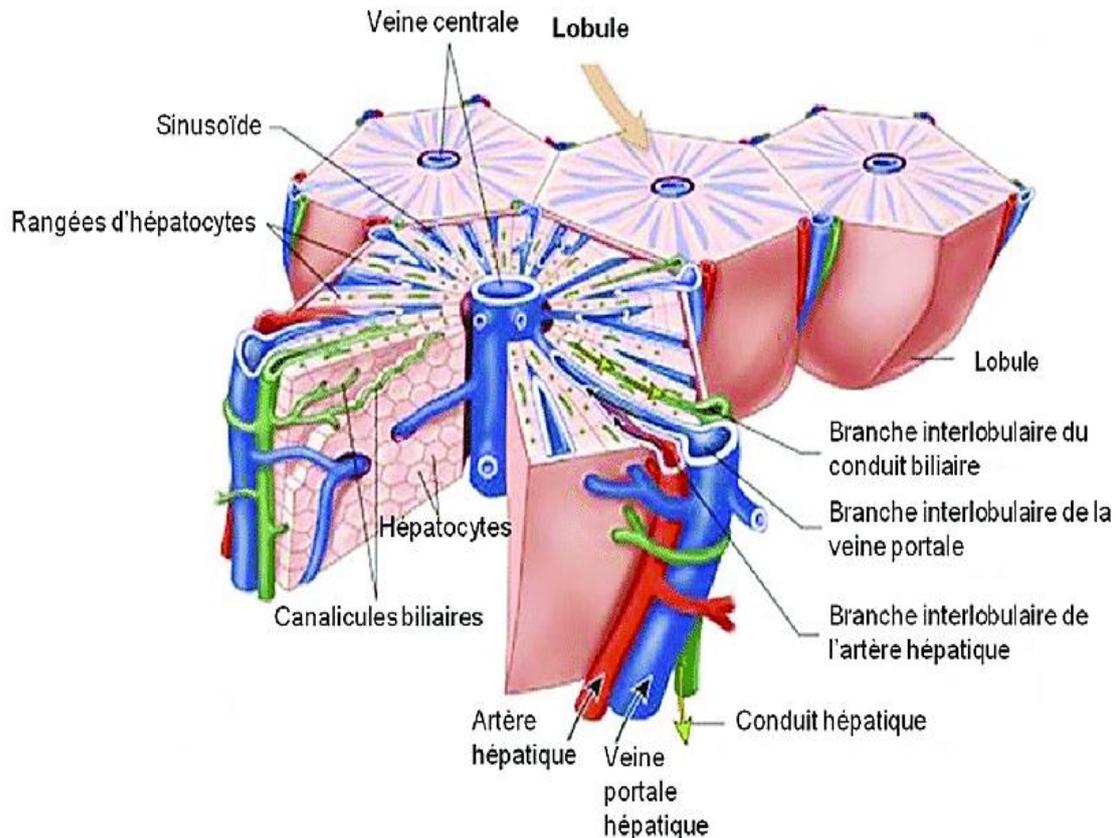


Figure 04 : Lobule hépatique (Bricks, 2014).

### 1.4. Cellules hépatiques

Le foie est doté des cellules parenchymateuses, les hépatocyte et de quatre autres types cellulaires non parenchymateux (Figure 05), ce qui lui conférant une hétérogénéité cellulaire (Benhamou et Erlinger, 2008).

#### 1.4.1. Hépatocytes

En tant que cellules hépatiques fonctionnelles et principales, les hépatocytes sont en lien étroit et continu avec les sinusoides, permettant ainsi les échanges avec le sang, à travers l'espace de Disse, et la formation d'un canalicule biliaire avec un hépatocyte adjacent (Stevens et Lowe, 2006).

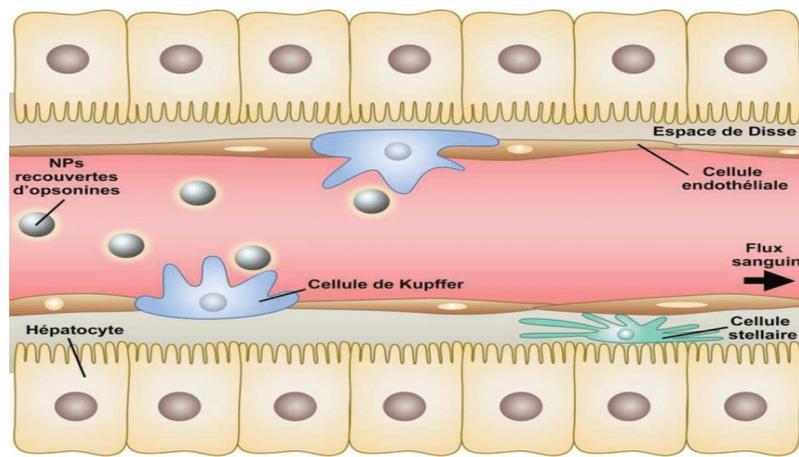


Figure 05 : Différents types des cellules hépatiques (Pisani, 2017)

#### 1.4.2. Cellules non parenchymateuses

A côté des cellules hépatiques parenchymateuses, on peut distinguer d'autres types cellulaires :

- **Les cellules endothéliales sinusoidales** qui permettent l'échange entre le sang et les hépatocytes (Benhamou et Erlinger, 2008).
- **Les cellules péri-sinusoidales stellaires** riches en graisses et en vitamine A (Senoo, 2004).
- **Les cellules de Kupffer** qui assurent la phagocytose des particules étrangères, l'élimination des substances nocives, la modulation de la réponse immunitaire et la présentation de l'antigène (Crispe, 2003).
- Et finalement, **les cellules épithéliales biliaires polarisées** qui constituent le canal biliaire (Benhamou et Erlinger, 2008).

## 2. Fonctions hépatiques

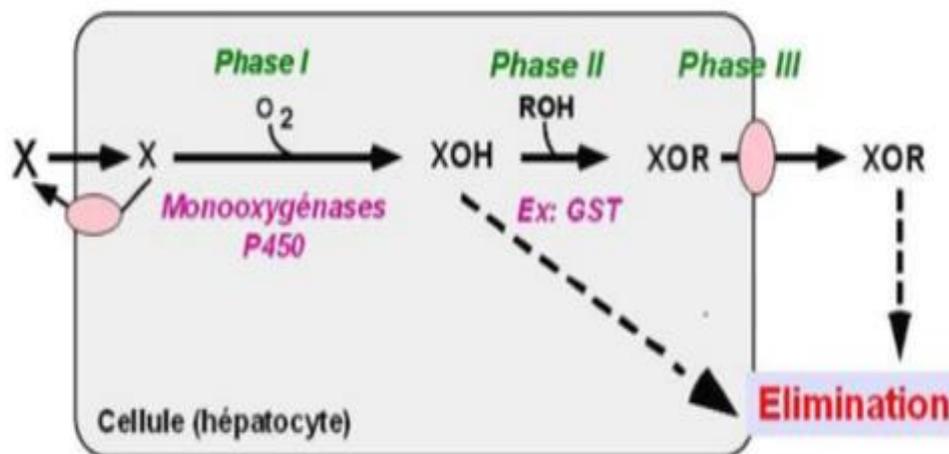
### 2.1. Métabolisme et stockage des nutriments

Le foie reçoit une grande partie du sang provenant directement du système digestif. Il est capable de stocker les nutriments apportés par la digestion et de les transformer en molécules plus complexes. Dans le métabolisme glucidique, les glucides sont absorbés au niveau intestinal, puis ramenés au foie par la veine porte. Elles pénètrent dans les hépatocytes où elles subissent soit une glycogénogénèse ou une glycolyse. En plus, le foie assure la glycogénolyse et la néoglucogénèse. D'autre part, le foie régule le métabolisme lipidique, la production des triglycérides, la synthèse du cholestérol et sa dégradation en acides biliaires, et la formation des lipoprotéines telle que les VLDL et les HDL (Francis et al., 2003 ; Bechmann et al., 2012).

## 2.2. Détoxification cellulaire

Le foie est l'organe central de la détoxification des substances toxiques exogènes et endogènes. Bien que les substances hydrosolubles sont éliminées facilement par les reins, les substances lipophiles doivent être transformées dans les hépatocytes avant leur excrétion (Zollner et Trauner, 2006 ; Sendensky et Dufour, 2011).

Le processus de détoxification passe par trois phases (Figure 06). Les substances lipophiles sont transformées dans une première phase avec un groupement amine, carboxyl, hydroxyl ou thiol augmentant ainsi la polarité de la molécule. Cette réaction peut être suffisante pour rendre les substances hydrophiles et améliorer l'excrétion rénale. La seconde phase consiste à conjuguer les produits issus de la phase I avec d'autres substances dérivées du foie telles que l'acide glucuronique, les acides aminés, l'acide sulfurique ou l'acide mercapturique. Le produit conjugué caractérisé par une hydrophilie accrue en raison de ses caractéristiques les plus souvent acides peut être excrété plus facilement par les reins ou dans la lumière intestinale par excrétion dans la bile. La troisième phase consiste à pomper les composés nocifs conjugués avec le glucuronide, le glutathion et le sulfate dans la bile ou dans le sang (Custodio et al., 2008).



**Figure 06** : Processus de détoxification cellulaire (Jocelyn, 2011)

## 2.3. Production de la bile

La bile est composée d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, du cholestérol, des phospholipides et de la bilirubine. Elle est essentielle à l'élimination de nombreux déchets endogènes (la bilirubine et les médicaments), à l'absorption lipidique intestinale, au contrôle de la balance du cholestérol, et au transport des produits liposolubles hépatiques jusqu'à l'intestin (Dooley et al., 2011).

## **2.4. Coagulation plasmatique**

Les facteurs de coagulation produits par le foie comprennent le fibrinogène, la prothrombine (facteur II) et le facteur VII. Si leur niveau est faible, ceci peut entraîner un saignement prolongé et provoquer des ecchymoses. D'autres protéines synthétisées par le foie sont, la phosphatase alcaline, le gamma glutamyle transférase et le facteur croissance de l'insuline (Highleyman et Franciscus, 2004).

## **3. Principaux biomarqueurs hépatiques**

Du faite de ses nombreuses fonctions, le foie dispose de différents marqueurs tissulaires et sériques permettant d'évaluer ses fonctions ou ses atteintes.

### **3.1. Transaminases**

- **Alanine aminotransférase (ALT)**

C'est une enzyme qui se trouve majoritairement dans le foie. Une élévation de son taux sérique signifie souvent une atteinte hépatocellulaire. Ce test est beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que l'AST (Jaunin-Stalderet al., 2009).

- **Aspartate aminotransférase (AST)**

Elle se trouve non seulement dans le foie mais également dans d'autres organes : le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes, elle est donc peu spécifique. Lors d'abus d'alcool, on observe un rapport  $AST/ALT \geq 2$  contrairement aux autres causes d'augmentation des transaminases qui provoquent souvent un rapport  $AST/ALT < 2$  (Jaunin-Stalderet al., 2009).

### **3.2. Bilirubine**

La bilirubine est un pigment jaune, synthétisée parle système réticulo-endothélial des cellules hépatiques, transportée dans le sérum, conjuguée dans le foie et excrétée dans la bile et le tractus intestinal, elle est aussi transformée en pigments biliaires qui sont, dans un second temps, réabsorbés ou éliminés dans les selles. La bilirubine conjuguée est normalement absente du sérum. La bilirubine totale est constituée de la bilirubine libre et conjuguée (Zollner et Trauner, 2006).

### **3.3. Phosphatases alcalines**

Elle se trouve majoritairement dans le foie et les os. Elle est un marqueur de grossesse et chez les adolescents en croissance. Le dosage concomitant de la  $\gamma$ -GT permet de déterminer l'origine de l'élévation de la PAL : si celle-ci est normale, l'origine est osseuse, sinon elle est hépatique. On distingue une cholestase intra- et extra-hépatique. En général, une cholestase extra hépatique s'accompagne de voies biliaires dilatées à l'ultrason hépatique (Nicole et al., 2009).

### **3.4. Gamma-glutamyl transpeptidases**

Les gamma-glutamyl transpeptidases ( $\gamma$ -GT) sont des enzymes provenant de plusieurs organes (foie, pancréas, rein) et participant au transfert des acides aminés entre les cellules. Se trouve dans les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. Cette enzyme microsomiale est un marqueur de cholestase hépatique. Elle est élevée lors d'induction, par exemple par certains médicaments. Elle est peu spécifique pour une perturbation du foie (Jaunin-Stalder et al., 2009).

### **3.5. Albumine**

L'albumine est la principale protéine plasmatique. Elle est synthétisée et sécrétée par le foie et elle représente environ 50% de la production hépatique totale de protéines. L'albumine à une demi-vie de 20 jours environ est la protéine la plus abondante du plasma humain, elle représente 60% des protéines totales du plasma. Les taux normaux sont de 40 à 50g/l soit 0,5 à 0,7mmol/l (Valdiguié, 2000). L'hypoalbuminémie est une caractéristique d'une maladie hépatique chronique avancée. Elle peut aussi survenir dans les lésions hépatiques aiguës sévères (Gaw et al., 2004), mais elle reste habituellement normale dans les stades précoces d'hépatite aiguë, en raison de sa demi-vie longue (Marchall et Bangert, 2005).

## **4. Hépatotoxicité**

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) pour provoquer des dommages hépatiques. La toxicité du foie se manifeste sous forme d'inflammation (hépatite), de stéatose ou de nécrose, dans les cas plus sévères (Therrien, 2009).

### **4.1. Agents hépatotoxiques**

#### **4.1.1. Médicaments**

L'hépatotoxicité est un effet indésirable pouvant survenir avec beaucoup de médicaments et le type d'hépatotoxicité (aiguë, choléstatique, chronique) diffère d'un médicament à l'autre (CBIP, 2005). Le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol, APAP) est l'analgésique le plus utilisé, à l'échelle mondiale. Il est connu depuis longtemps que son utilisation est sans danger à la dose thérapeutique (jusqu'à 4g/jour pour les adultes). Cependant, le paracétamol représente actuellement la première cause d'insuffisance hépatocellulaire aiguë observée dans les centres d'urgences aux Etats-Unis et en Europe (Larson et al., 2005).

#### 4.1.2. Produits chimiques

Les atteintes hépatiques aiguës suite à l'exposition à un produit chimique (solvants par exemple) est peu fréquentes et constituent des modèles expérimentaux permettant l'étude des mécanismes physiopathogéniques des atteintes hépatiques et la suggestion de voies thérapeutiques (Conso et Hermouet, 1993). Le modèle le plus connue est l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>), qui est un hydrocarbure halogéné aliphatique, dérivé du méthane. Ce solvant chloré est un liquide incolore et volatil où la voie respiratoire est la voie d'entrée principale (Lauwerys, 1999). Le tétrachlorure de carbone n'est pas directement actif sur les cellules hépatiques. Il subit un clivage aboutissant à la formation de radicaux libres, seuls responsables des phénomènes toxiques (Tomenson et al., 1995).

#### 4.2. Mécanismes de l'hépatotoxicité

Les principaux mécanismes par lesquels les xénobiotiques peuvent être toxiques pour le foie sont la génération de métabolites toxiques par les cytochromes P450, le stress oxydant, la dysfonction mitochondriale et la perturbation du métabolisme glucido-lipidique.

Certains xénobiotiques tels que l'alcool et quelques médicaments (méthotrexate, tamoxifène) peuvent aggraver chroniquement la stéatose préexistante, ou accélérer sa progression. Les mécanismes mis en jeu semblent être variés : inhibition de la  $\beta$ -oxydation, réduction de la sortie des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et stimulation de la lipogénèse (Fromenty, 2013). De plus, la progression de la stéatose peut intervenir également une aggravation du stress oxydant, en particulier *via* un dysfonctionnement mitochondrial. Dans ce cas, le mécanisme qui semble très important est l'induction de l'activité du CYP2E1 hépatique, qui est fréquemment observée au cours de l'obésité, accompagné d'un épuisement des stocks de glutathion et d'ATP (Aubert et al., 2011 ; Fromenty, 2013).

En fait, certains xénobiotiques peuvent provoquer des hépatites aiguës très sévères. C'est le cas par exemple du thioacétamide, du tétrachlorure de carbone et du paracétamol (Michaut et al., 2014). A dose supra-thérapeutique, le paracétamol est capable d'induire une saturation des voies de glucuronidation et de sulfations, de telle sorte qu'une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est métabolisée donc par le cytochrome P450, donnant lieu à une production accrue d'un métabolite toxique (la N-acétyl-p-benzoquinone imine) (NAPQI). La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. La N-acétyl-p-benzoquinone imine, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire (Figure 07) (Seirafi et al., 2007).

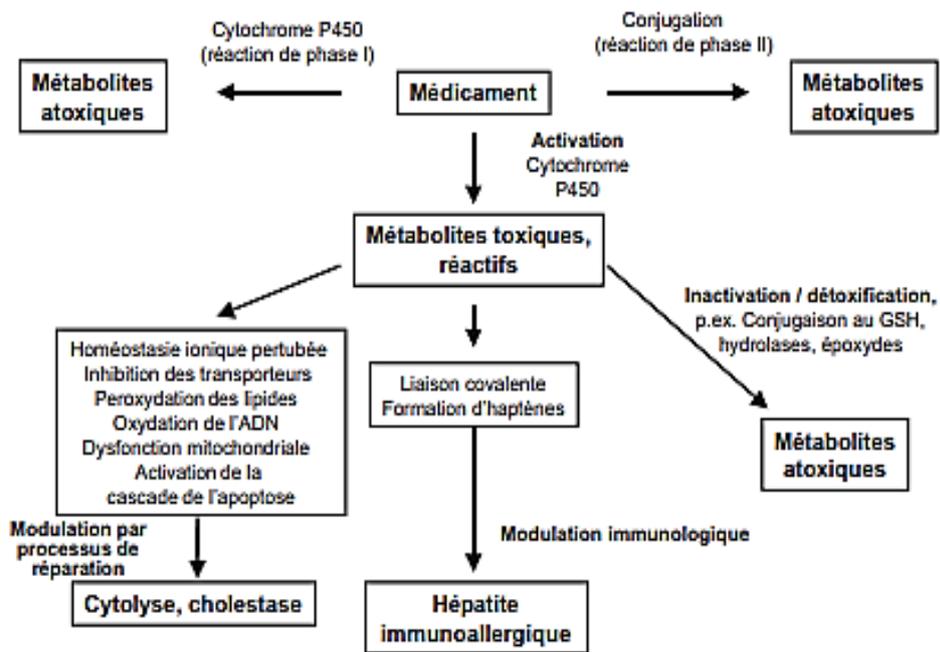


Figure 07 : Mécanisme d'hépatotoxicité (Russmann et Lauterburg, 2002)

## 5. Atteintes hépatiques

### 5.1. Cholestase

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin résultant en une accumulation des acides biliaires et d'autres constituants de la bile dans le foie ou dans les voies hépatobiliaires (Arrese et Trauner, 2003). Elle est due à des agressions virales et/ou toxiques comme elle peut être liée à une prédisposition génétique. Elle peut être obstructive, par présence d'un obstacle sur les voies biliaires, ou non obstructive par atteinte des cellules épithéliales des voies biliaires ou du pôle biliaire des hépatocytes (Dooley et al., 2011). Le signe biologique principal de la cholestase est l'élévation des phosphatases alcalines sanguines (Yang et al., 2013).

### 5.2. Stéatose

C'est l'accumulation des triglycérides au sein des hépatocytes. Elle peut apparaître lorsque la personne souffre d'une obésité, d'un diabète ou de troubles de la répartition des graisses dans l'organisme (Marchesini et al., 2003 ; Sung et Kim, 2011).

### 5.3. Cytolyse

Le syndrome de cytolyse se définit comme l'ensemble des signes liés à une lésion des membranes hépatocytaires. La destruction membranaire conduit à la nécrose hépatocytaire et à la libération du contenu intracellulaire, spécialement les transaminases et le lactate déshydrogénase, dans les sinusoides. Une élévation importante (10 fois les valeurs normales) des transaminases témoigne d'une cytolyse hépatique (Ward et Daly, 1999).

#### **5.4. Cirrhose**

C'est l'étape finale de la plupart des maladies chroniques du foie. Il s'agit d'une pathologie induite par l'inflammation chronique qui entraîne la destruction des hépatocytes, suivie par l'apparition de lésions tissulaires et une fibrose hépatique irréversible (Dooley et al., 2011). La cirrhose se traduit par de nombreux symptômes cliniques tels que l'ictère, l'ascite, l'hypertension portale ou l'encéphalopathie hépatique (Schuppan et Afdhal, 2008).

#### **5.5. Insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique est le syndrome clinique de l'insuffisance sévère de la plupart des fonctions hépatiques (métabolique, biliaire et de la coagulation). En fait, deux types d'insuffisance hépatique sont distingués ; aiguë et chronique. La première survient chez les personnes saines (d'origine toxique, médicamenteuse, virale, auto-immune, tumorale ou cardiovasculaire), tandis que la deuxième se développe chez les personnes souffrant déjà d'hépatopathies chroniques, notamment, les cirrhoses (Dooley et al., 2011).

### **6. Effet hépatoprotecteur des plantes médicinales**

Bien que les maladies hépatiques chroniques sont considérées comme l'un des problèmes les plus importants de santé mondiale et que les médicaments disponibles pour les traiter induisent généralement des dommages hépatiques plus graves (Chen et al., 2011). Les médicaments à base de plantes sont devenus de plus en plus populaires, et leur utilisation est largement répandue.

En effet, le pouvoir hépatoprotecteur des plantes médicinales a été démontré dans plusieurs études (Tableau 03). Cet effet est dû à la présence d'une variété de constituants chimiques dans ces dernières tels que des polyphénols, les coumarines, les monoterpènes, les glycosides, les alcaloïdes et les xanthines (Bhawna et Kumar, 2009).

La Glycyrrhizine, un médicament hépatoprotecteur populaire, est connu pour son effet préventif envers le carcinome hépatocellulaire (Rai, 1994 ; Schuppan, 1999). De plus, la consommation de plantes médicinales protège contre les dommages hépatiques en réduisant les taux sériques de l'AST, l'ALT, la phosphatase alcaline, la bilirubine et de l'albumine, et entraînant une régression histologique de la cholestase, la stéatose et la cirrhose chez les souris traitées par le CCl<sub>4</sub> (Sharma et Sharma, 2010).

**Tableau 03** : Exemple des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle en Algérie dans le traitement des différentes pathologies du foie.

Nom scientifique	Nom commun	Famille	Propriété thérapeutique
<i>Rhamnus alaternus</i>	Nerprun, bourge Epine 	<i>Rhamnaceae</i>	Efficace contre l'ictère hépatique, et les maladies du foie (Benchlha et al., 2017)
<i>Artemisia absinthium</i>	Menthe anglaise 	<i>Labiaceae</i>	Efficace contre les affections hépatiques (Nurmuhammat et al., 2010)
<i>Taraxacum officinale</i>	Pissenlit 	<i>Astéracées</i>	Efficace contre les affections hépatiques et lésions hépatiques alcooliques (You et al., 2010)
<i>Silybum marianum</i>	Chardon marie 	<i>Astéracées(Compositae)</i>	Utilise contre les Maladies du foie (hépatite, cirrhose et ictère) (Ramadan et al., 2011)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin 	<i>Lamiacées</i>	Efficace contre les maladies du foie (El-Hawary et al., 2013)

## Chapitre 3 : Plante sélectionnée (*Rosmarinus officinalis*)

### 1. Présentation de la plante

Le romarin ou *Rosmarinus officinalis* (*R. officinalis*) est une plante médicinale originaire des régions méditerranéennes et l'une des plantes les plus populaires en Algérie (Boudjada, 1996) (Figure 08). Les feuilles fraîches et séchées du romarin ont été utilisées depuis longtemps pour leur arôme caractéristique dans les préparations culinaires ou sous forme d'une tisane, tandis que les extraits du romarin servent couramment d'un antioxydant naturel pour augmenter la durée de conservation des aliments périssables (Habtemariam, 2016).

Le mot romarin (*Rosmarinus*) dérive du latin «*Ros*» qui signifie rosée et «*Marinus*» qui signifie marin. *Rosmarinus* est donc la rose de mer.

**Nom commun** : Romarin (en Français), Rosemary (en Anglais), **noms arabe** : Iklil El-jabal, Klil, **noms en Algérie** : Eklil, Helhal, Yazir.



Figure 08 : *Rosmarinus officinalis* ([boutique.jardinitis.com](http://boutique.jardinitis.com))

### 2. Classification systématique

Selon Quezel et Santa (1963), *Rosmarinus officinalis* appartient à la famille des lamiacées et est classée comme suit (tableau 04) :

**Tableau 04** : Classification botanique de l'espèce de *R. officinalis* selon Quezel et Santa (1963)

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Embranchement</b>	Spermaphytes
<b>Sous embranchement</b>	Angiospermes
<b>Classe</b>	Dicotylédones
<b>Ordre</b>	Lamiales (labiales)
<b>Sous ordre</b>	Lamiales
<b>Familles</b>	<i>Lamiaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Rosmarinus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Rosmarinus officinalis</i>

### 3. Description botanique

Le romarin est un arbrisseau pérenne, qui peut atteindre 2 mètres d'hauteur et survivre jusqu'à 20 ans (Mathonnet, 2012). La tige du romarin est ligneuse grisâtre, et se divise en nombreux rameaux opposés. Les feuilles sont linéaires, opposées, persistantes et enroulées sur les bords. Elles sont de couleur verte sombre à la face supérieure et blanchâtre en dessous (Rameau et Dumé, 2008). Les fleurs sont réunies au sommet des rameaux, bleues pâles à blanchâtres (Rameau et Dumé, 2008).



**Figure 09** : Feuilles et fleurs de *Rosmarinus officinalis* (linepassions.free.fr)

#### 4. Répartition géographique

Le romarin prospère mieux dans les régions chaudes et ensoleillées près des plages, ce qui fait du littoral méditerranéen un lieu de croissance parfait, *R. officinalis* a reçu son nom commun d'où il peut être trouvé en abondance, près de la mer ; le terme romarin signifie "rosée de la mer" (González-Trujano et al., 2007). Le romarin est très répandu en Algérie, France, Espagne, Portugal, Grèce, Italie, Maroc, Tunisie, Libye, Egypte, Palestine, Turquie et au Liban (Helal, 2010).

#### 5. Composition chimique du romarin

##### 5.1. Huile essentielle

L'huile essentielle du *R. officinalis* représente 1 à 2% du poids total. Sa composition ainsi que sa concentration en composés actifs dépendent fortement des différents chémotype (Bousbia, 2011). Les principaux constituants de l'huile essentielle du romarin sont présentés dans le tableau 05.

##### 5.2. Composés phénoliques

En fait, les acides phénoliques présents dans le romarin à des teneurs importantes sont : l'acide rosmarinique, l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide vanillique (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006). D'autre part, plus de dix flavonoïdes ont été isolés et identifiés dans le romarin. La plupart d'entre eux sont des dérivés de flavones dont l'apéginine, le genkwanine et le 6-méthoxy genkwanine (Zaghad, 2009).

**Tableau 05:** Composition de l'huile essentielle du romarin

<b>Monoterpènes</b>	<b>Acycliques</b>	Myrcène Linalol
	<b>Monocycliques</b>	Terpinéol-4 $\alpha$ -terpinéol Cinéole Limonène
	<b>Aromatiques</b>	P-cymène
	<b>Bicycliques</b>	$\alpha$ -pinène Camphène Verbénone Camphre Bornéole Acétate de bomyle
<b>Sesquiterpènes</b>		Caryophyllène Humulène

## **6. Usage du romarin**

### **6.1. Utilisation en phytothérapie**

Le romarin peut être utilisé en infusions, sous forme de poudre, d'extrait sec ou d'autres préparations galéniques par voie interne et/ou externe pour le soulagement ou le traitement de nombreuses pathologies (Bousbia, 2011).

#### **6.1.1. Par voie externe**

Comme traitement externe, les sommités du *R. officinalis* infusées dans l'alcool sont généralement employées pour le traitement des contusions, des torticolis, des ulcères, des plaies, et des dermatoses parasitaires. L'huile essentielle soulage les troubles rhumatismaux et de la circulation sanguine. Elle soigne également les blessures, soulage les maux de tête, améliore la mémoire et la concentration, fortifie les convalescents, combat les effets du stress et de la fatigue, et traite l'inflammation des voies respiratoires (Bousbia, 2011).

#### **6.1.2. Par voie interne**

Le romarin est un stimulant antispasmodique et cholagogue. Il est indiqué pour ses propriétés stimulantes dans le soulagement des dyspepsies atoniques, des fermentations intestinales, des asthénies, des états adynamiques des fièvres typhoïdes et de la grippe. En tant qu'antispasmodique, il est bénéfique contre la coqueluche et les vomissements nerveux. C'est un bon cholagogue utilisé dans les cholécystites chroniques, certaines ascites et cirrhoses et les ictères. En plus, il est considéré comme un emménagogue, un diurétique, un anti-VIH, et un anticancéreux (Bousbia, 2011).

### **6.2. Usage en parfumerie et en cosmétique**

Le romarin entre dans la composition des parfums, surtout masculins et l'eau de Cologne, ainsi que dans différentes pommades dermiques (Bousbia, 2011). Grâce à sa capacité de stimuler les terminaisons nerveuses, le romarin est employé comme tonique dans des bains moussants pour muscles fatigués à une dose de 1 à 2%. Il a des propriétés dermo-purifiantes ce qui permet son utilisation dans la préparation des déodorants. En lotion et dans les shampooings, l'extrait de romarin stimule le cuir chevelu à une dose de 0.5 à 1% (Martini, 2011).

### **6.3. Utilisation dans les préparations culinaires et alimentaires**

Le romarin est une épice ancienne parce qu'il est originaire de la méditerranée, il est extrêmement commun dans les cuisines méditerranéennes. Les extraits produits à partir des feuilles de romarin peuvent également être utilisés dans la production alimentaire pour

empêcher les matériaux de se détériorer en raison de leurs propriétés antioxydants. Son efficacité dans la conservation des aliments peut être observée dans de nombreux types d'aliments, y compris le bœuf réfrigéré et les galettes de porc congelées (Lara et al., 2011).

### **7. Données pharmacologiques**

*Rosmarinus officinalis* a fait l'objet de plusieurs études validant ses effets hépatoprotecteurs (Sotelo-Félix et al., 2002), antibactériens (Gachkar et al., 2007), anti thrombotique (Yamamoto et al., 2005), antiulcéreux (Dias et al., 2000), diurétique (Haloui et al., 2007), antioxydant (Bakiral et al., 2008), anti nociceptique (González-Trujano et al., 2007) et anti-inflammatoire (Alvinier et al., 2007), antidépresseur (Heinrich et al., 2006), insecticide (Pavela, 2006), et anti parasitaire (Moon et al., 2000).

### **8. Données toxicologiques**

Malgré son utilisation répandue en médecine traditionnelle, le romarin peut avoir des effets néfastes sur l'organisme. Il augmente la pression sanguine donc à utiliser sous contrôle chez les personnes hypertendues. Il peut être irritant et peut provoquer des dermatoses ou une hypersensibilité individuelle (Wilson, 2002).

# **Méthodologie**

## **1. Objectif de l'étude**

Notre problématique est portée sur la possibilité des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle de protéger notre foie contre les agressions radicalaires et les différents agents hépatotoxiques. Sur cette base, la présente étude vise à connaître l'état actuel de la littérature sur l'effet antioxydant et hépatoprotecteur de *Rosmarinus officinalis*, une plante largement utilisée en Algérie et plus particulièrement à Jijel, et d'établir une synthèse descriptive de quelques travaux pertinents publiés dans ce contexte.

## **2. Schéma de l'étude**

Nous avons réalisé une synthèse des données des travaux menés sur l'activité antioxydante et/ou hépatoprotective de *Rosmarinus officinalis*. En effet, trois bases de données ont été explorées de Mai à Août 2020 : PubMed, Science Direct et Google Scholar. Les termes et les mots clés utilisés dans cette recherche bibliographique sont les suivants : *Rosmarinus officinalis*, hepatoprotective effect of *Rosmarinus officinalis*, antioxidant activity of *Rosmarinus officinalis*.

Notre travail comporte trois étapes principales : dans la première, nous avons procédé à une recherche bibliographique suivant certains critères d'exclusion et d'inclusion ; la deuxième étape a été portée sur l'analyse des articles retenus dans la première étape ; et dans la troisième, des tableaux-synthèses explicatifs ont été faits en utilisant les données obtenues durant l'analyse d'article.

### **2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Tout d'abord, certains critères d'inclusion et d'exclusion sont définis pour identifier les articles qui répondent à notre objectif. Les articles qui répondent aux critères suivants sont inclus :

- Publication en anglais.
- Publication de type recherche originale.
- Date de publication de 2013 jusqu'à maintenant.
- Titre proche ou en relation directe avec le thème abordé.

En plus, toutes les études traitant des effets toxicologiques ou des activités pharmacologiques autres que l'activité antioxydante et/ou hépato-protective ainsi que toutes les communications publiées dans les congrès et les séminaires ont été exclus.

## **2.2. Sélection d'articles**

Après l'étape de recherche dans les différentes bases de données, une première sélection a été faite sur titre puis une deuxième après la lecture attentive du résumé. Les articles sélectionnés ont été ensuite lu entièrement en ne retenant que les articles englobant tous les critères d'inclusion décrits au-dessus.

## **2.3. Analyse d'articles sélectionnés**

Les articles sélectionnées ont été analysés tout en prendre en considération la partie de la plante utilisée, la méthode de préparation des extraits, l'effet abordé (antioxydant et/ou hépatoprotecteur), et les différentes techniques utilisés (*in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*).

L'analyse a été réalisée tout en précisant :

- L'objectif principal
- La méthodologie d'étude
- Les principaux résultats obtenus
- Les conclusions générales tirées par les auteurs.

# Résultats

## 1. Déroulement de l'étape de recherche

La recherche bibliographique primaire a permis d'identifier un total de 46 articles à partir des 3 bases de données explorées : PubMed, Science Direct et Google Scholar. Après l'élimination des doublons et la première lecture du titre puis du résumé, 31 articles ont été sélectionnés (Figure 10).

Les articles indexés dans deux ou trois bases de données sont comptés une seule fois. Suite à une lecture rapide du texte intégrale, 10 ont été exclus car ils ne répondent pas à tous les critères d'inclusion. Ainsi, 11 articles seulement ont été retenus pour l'analyse finale. Parmi ces articles, 4 ont basés sur l'évaluation de l'effet antioxydant, 4 sur l'effet hépatoprotecteur et les 3 derniers sur l'effet combiné antioxydant/hépatoprotecteur de *R. officinalis* (Tableau 06). En ce qui concerne la nature des techniques utilisées, 7 sont *in vitro*, 7 sont *in vivo* tandis que 2 sont réalisés *ex vivo*.

## 2. Préparation des extraits

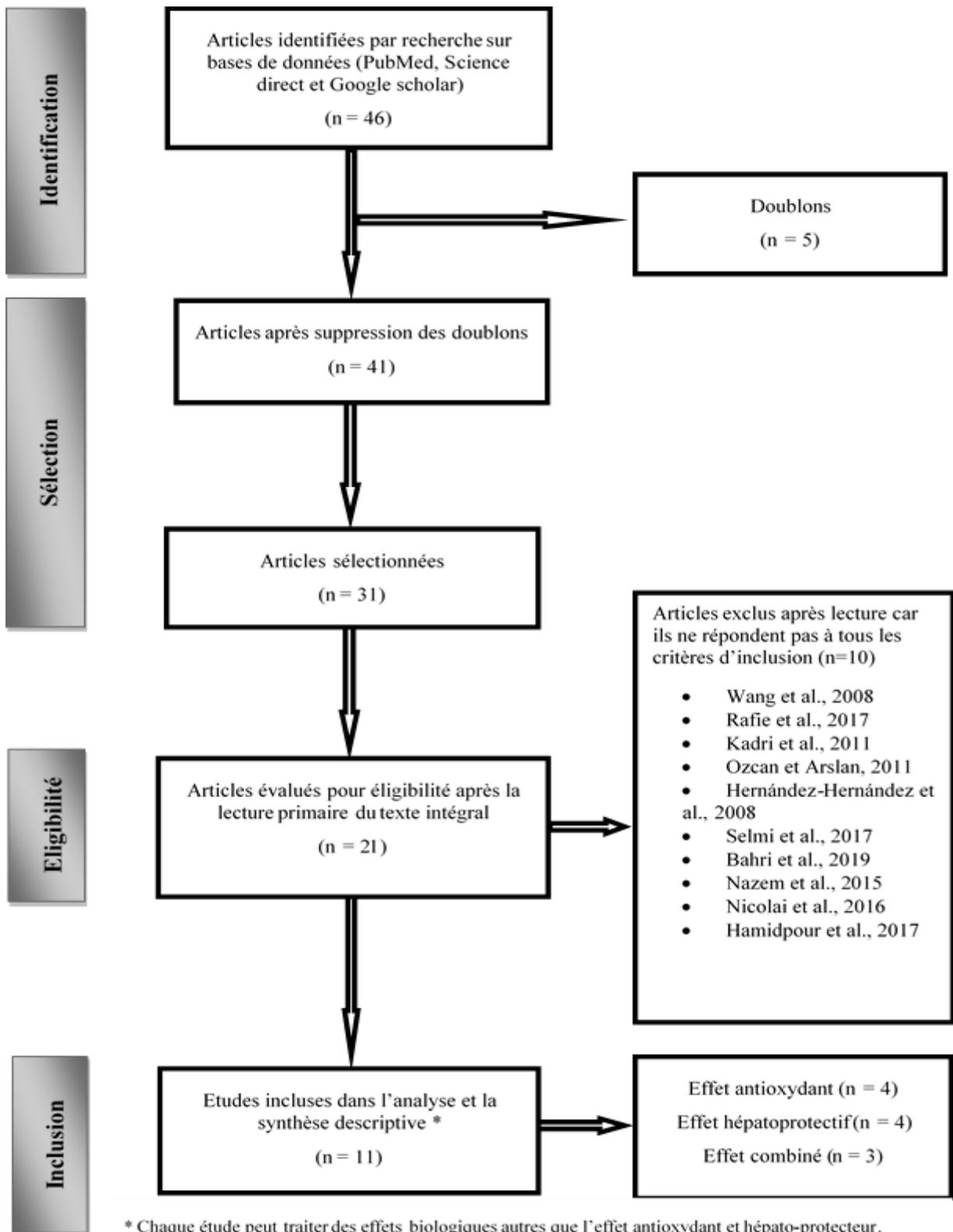
Dès la première lecture des articles analysés dans notre étude, nous avons remarqué que les extraits testés ont été obtenus par plusieurs modes d'extraction, à partir de différentes parties de la plante *R. officinalis* et en utilisant une variété de solvants polaires (eau, éthanol) et apolaires (hexane, acétate d'éthyle, dichlorométhane et butanol).

Les diverses parties de la plante ont été récoltées de plusieurs pays (Turquie, Brésil, Iran, Egypte, Maroc, Libye et Belgrade) et les extraits ont été préparés en fonction de l'objectif de l'étude expérimentale (analyse phytochimique, étude *in vivo*, *in vitro* etc.). Le tableau 07 résume l'ensemble des techniques d'extraction effectuées dans les différentes études sélectionnées.

## 3. Analyse phytochimique des extraits de *R. officinalis*

Les extraits préparés ont fait l'objectif de quelques analyses phytochimiques, qualitatives ou quantitatives. Cela a permis de mettre en évidence les différentes classes de métabolites secondaires que contient *R. officinalis*, et de détecter la présence ou l'absence de certaines familles chimiques en fonction de plusieurs facteurs d'influence (altitude, humidité, biotope, morphologie, etc...).

Ensemble, les techniques phytochimiques utilisées (HPLC, GC-MS, GC-FID et autres) ont montrés la richesse du romarin en groupes chimiques et composants essentiels actifs et le résumé des résultats obtenus est présenté dans le tableau 08.



**Figure 10 :** Diagramme du déroulement de l'étape de recherche bibliographique et la sélection d'article

**Tableau 06 : Titres et les objectifs des articles retenus pour l'analyse d'article**

N° d'article	Citation	Titre	Objectifs
1	Karadž et al., 2018	<i>In vitro</i> antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic evaluation of <i>Rosmarinus officinalis</i> L. flower extract fractions.	Etude phytochimique de fractions obtenues à partir des fleurs de <i>R. officinalis</i> . Evaluation de l'activité antioxydante ( <i>in vitro</i> ). Etude antibactérienne, anti-inflammatoire et analgésique.
2	Amaral et al., 2019	Antibacterial and antioxidant effects of <i>Rosmarinus officinalis</i> L. extract and its fractions.	Estimation de l'effet antioxydant <i>in vitro</i> de l'extrait éthanolique de <i>R. officinalis</i> L. et ses fractions. Effet antioxydant <i>ex vivo</i> (cerveau, foie et estomac). Evaluation de leurs effets sur quelques bactéries pathogènes.
3	Bajalan et al., 2017	Antioxidant and antibacterial activities of the essential oils obtained from seven Iranian populations of <i>Rosmarinus officinalis</i> .	Evaluation de l'activité antioxydante des huiles essentielles de sept populations de romarin collectées de l'ouest de l'Iran. Etude antibactérienne.
4	El Kamli et al., 2019	Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of <i>Rosmarinus officinalis</i> Essential Oil From Moroccan Middle Atlas.	Evaluation des activités antioxydantes de l'huile essentielle de <i>Rosmarinus officinalis</i> obtenues par trois méthodes d'extraction différentes. Etude antibactérienne.
5	Lucarini et al., 2014	Hepatoprotective effect of <i>Rosmarinus officinalis</i> and rosmarinic acid on acetaminophen-induced liver damage.	Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait alcoolique des feuilles de <i>Rosmarinus officinalis</i> (HE) et de l'acide rosmarinique (RA) sur l'hépatotoxicité induite par acétaminophène (APAP) chez les rats.
6	El-Hadary et al., 2019	<i>In vivo</i> protective effect of <i>Rosmarinus officinalis</i> oil against carbon tetrachloride (CCl <sub>4</sub> )-induced hepatotoxicity in rats.	Etude de l'effet hépatoprotecteur d'huile de <i>R.officinalis</i> pressée à froid (CPRO) contre l'hépatotoxicité induite par CCl <sub>4</sub> et le stress oxydatif chez les rats. Evaluation les lésions hépatiques en examinant différents paramètres biochimiques et histopathologies.

**Tableau 06(suite) : Titres et les objectifs des articles retenus pour l'analyse d'article**

N° d'article	Citation	Titre	Objectifs
7	Ragab et al., 2020	Protective effect of rosemary on liver cirrhosis induced experimentally in rats.	Evaluation <i>in vivo</i> de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait éthanolique de romarin sur la cirrhose hépatique induite par le thioacétamide (TAA).
8	Hegazy et al., 2017	Hypolipidemic and hepatoprotective activities of rosemary and thyme in gentamicin-treated rats.	Etude de l'effet préventif d'extrait aqueux de Romarin (RM) ou de thym(TV) contre l'hépatotoxicité induite par la gentamicine (GM). Evaluation les anomalies du profil lipidique chez le rat.
9	El-Hawary et al., 2013	Gas chromatography-mass spectrometry analysis, hepato-protective and antioxidant activities of the essential oils of four Libyan herbs.	Etude phytochimique de l'huile essentielle de quatre plantes grandissant en Libye ( <i>Ajuga iva</i> L., <i>Marrubium vulgare</i> L., <i>Rosmarinus officinalis</i> L. et <i>Thymus capitatus Hoff</i> ). Evaluation <i>in vivo</i> du potentiel antioxydant d'huile essentielle chez le rat. Evaluation de l'activité hépatoprotectrice envers les lésions hépatiques induites par CCl <sub>4</sub> .
10	Rašković et al., 2014	Antioxidant activity of rosemary ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.) essential oil and its hepatoprotective potential.	Etude phytochimique de l'huile essentielle des parties aériennes de <i>Rosmarinus officinalis</i> . Evaluation de l'effet protecteur sur les lésions hépatiques induites par CCl <sub>4</sub> chez le rat. Evaluation de l'activité antioxydant.
11	Abozid et Farid, 2018	Protective role and antioxidant activity of aqueous extract of <i>Rosmarinus officinalis</i> against trichloroacetate-induced toxicity in liver of male rats.	Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de romarin contre l'hépatotoxicité créée par l'acide trichloroacétique (TCA) chez les rats males. Evaluation de l'activité antioxydante.

Tableau 07 : Différents modes d'extraction à partir de *R. officinalis*

N° d'article	Partie utilisée de <i>R. officinalis</i>	Zone de récolte	Mode d'extraction / Extraits obtenus
1	Fleurs	Village de Cavusbasi, (Istanbul, Turquie) durant la saison de floraison en 2018.	Fractionnement par le n-hexane et l'acétate d'éthyle. <b>Extraits obtenus</b> : fraction d'hexane et fraction d'acétate d'éthyle.
2	Feuilles séchées	Jardin botanique de l'Université fédérale de Santa Maria (Brésil).	Extraction éthanolique (100% éthanol) avec fractionnement par le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le n-butanol. <b>Extraits obtenus</b> : eeR, DCM, EA, ButOH.
3	Feuilles	Régions de Zagros (ouest d'Iran) en avril 2015.	Extraction par hydrodistillation <b>Extraits obtenus</b> : huile essentielle
4	Partie aérienne	Skoura m'daz, (Fes-Boulemane, Maroc), en mars 2014.	Extraction par 3 méthodes d'hydrodistillation : DA : distillation artisanale DI : distillation industrielle DC : hydrodistillation par le Clevenger de laboratoire <b>Extraits obtenus</b> : huile essentielle
5	Feuilles séchées	Périmètre urbain de la ville de Patrocínio (Minas Gerais, Brésil), en mai 2007.	Extraction par l'éthanol /H <sub>2</sub> O (8:2 V/V). Isolement de (RA) par MEOH/H <sub>2</sub> O (1:1 V/V). <b>Extraits obtenus</b> : extrait hydro-alcoolique (HE), Acide rosmarinique (RA).
6	Huile pressée à froid	Huile acquis sur un marché local (Zagazig, Égypte).	CPRO
7	Feuilles sèches	Marché local du Caire (Égypte).	Extraction avec l'éthanol 70% <b>Extraits obtenus</b> : extrait éthanolique.
8	Pièces d'antenne	Herbal shop à Gizeh (Égypte).	Extraction par l'eau distillée (8% W/V). <b>Extraits obtenus</b> : extrait aqueux.
9	Partie aérienne séchée à l'air	Montagne Khedar (Beida, Libye) en Août 2009.	Extraction par hydro-distillation <b>Extraits obtenus</b> : huile essentielle
10	Partie aérienne	Institut d'études sur les plantes médicinales Dr Josif Pančić (Belgrade) en 2010.	Extraction par hydro-distillation par le n-hexane comme solvant collecteur. <b>Extraits obtenus</b> : huile essentielle
11	Feuilles fraîches	Magasin Haraz des plantes médicinales (Egypte).	Extraction par l'eau distillée (0,1%). <b>Extraits obtenus</b> : extrait aqueux

#### 4. Activité antioxydante (*in vitro*, *ex vivo*)

Les 11 articles sélectionnés sont analysés entièrement dont 6 articles seulement sont consacrés à l'évaluation de l'effet antioxydant. Les tests utilisés dans ces études sont répartis en deux catégories. La première regroupe l'ensemble des techniques basées sur l'effet piègeur des radicaux libres : le radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) (articles 1, 2, 3 et 10), le radical ABTS (L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) (article 1), TAC (capacité antioxydante totale) et H2DCFDA (2', 7'-dichlorodihydrofluorescéine diacétate) pour l'article 2.

Les techniques de la deuxième catégorie ont comme principe la capacité d'inhiber la peroxydation lipidique (test de la peroxydation lipidique induite par le sodium nitroprusside et test de blanchissement de  $\beta$ -carotène). Le modèle d'étude principal pour l'estimation de l'effet antioxydant des extraits de *R. officinalis* est le modèle *in vitro* (article 1, 2, 3, 4, 10), suivi de l'étude *ex vivo* (article 2).

##### 4.1. Effet piègeur de *R. officinalis* envers les radicaux libres

L'estimation de l'effet piègeur dans les 4 études mentionnées dans le tableau 09 montre une activité antioxydante remarquable pour les différents extraits de *R. officinalis*. Cet effet est exprimé généralement par le pourcentage d'inhibition radicalaire et/ou par la concentration inhibitrice 50% ( $IC_{50}$ ) qui représente la concentration nécessaire d'un extrait pour neutraliser la moitié des radicaux libres dans le milieu réactionnel.

En fait, l'effet piègeur de *R. officinalis* varie d'une étude à une autre en fonction de la population *R. officinalis* prise en charge à l'étude, la nature de l'extrait choisi (méthode d'extraction) et de la concentration utilisée (action concentration-dépendante) (article 3) dans l'évaluation de l'effet antioxydant. L'article 1 montre que la capacité de piégeage des radicaux libres DPPH et la méthode de piégeage des radicaux ABTS, en comparant avec les standards acide ascorbique et Trolox, respectivement. Il a été observé que la fraction d'acétate d'éthyle de fleur de *R. officinalis* a une capacité antioxydante plus élevée que la fraction de n-hexane.

Les résultats de l'article 10 ont démontré que l'huile essentielle de *R. officinalis* a une forte activité de piégeage des radicaux avec une  $IC_{50}$  égale à 77,6 $\mu$ l/ml. Une comparaison a été faite avec  $\alpha$ -tocophérol (vitamine E), puissant antioxydant et piègeur de radicaux libres bien connu.

**Tableau 08** : Composés groupes et composés chimiques identifiés dans les extraits de *R. officinalis*

N° d'article	Technique utilisé	Composés identifiés
1	GC-MS LC-MS GC-FID	<b>Fraction d'hexane(%)</b> :1,8-cinéole (11.17), camphore (19.6), $\alpha$ -pinène (5.8), linalool (5.7), bornéol (10.6) et verbénone (11.5). <b>Fraction d'acétate d'éthyle</b> : acide rosmarinique, lutéoline, quercétine et apigénine.
2	HPLC-DAD	<b>eeRo (mg/g)</b> : acide gallique (0.0044), acide chlorogénique (0.93), acide caféique (0.28), acide rosmarinique(12.381), quercétine (7.9) et acide carnosique (89.83). <b>DCM (mg/g)</b> : acide caféique (0.01), acide rosmarinique (267) et acide carnosique (23.5). <b>EA (mg/g)</b> : acide gallique (0.41), acide caféique (1.75), acide rosmarinique(115), quercétine (27.7) et acide carnosique (9.6) <b>ButOH (mg/g)</b> : acide chlorogénique (5.35), acide rosmarinique (7.47) et acide carnosique (5.07).
3	GC-MS GC-FID	<b>Principaux groupes chimiques (%)</b> : cétones monoterpéniques (14,55–37,31), hydrocarbures (28,36–36,81) et composés contenant de l'oxygène (9,05–27,60). <b>Principaux constituants (%)</b> : 1,8-cinéole (5,63–26,89), camphre (1,66–24,82) et $\alpha$ -pinène (14,69–20,81).
4	GC-MS	1,8-cinéole (%) (DI : 49,09, DA : 42,12 et DC : 53,21). Camphore (%) (DI : 17,93, DA : 22,68 et DC : 22,53). alpha-pinène (%) (DI : 9,49, DA : 10,11, et DC : 8,15).
5	HPLC	<b>Extrait hydro-alcoolique(HE)</b> : acide rosmarinique et carnosol
6	GLC-14A HPLC Dosage simple	<b>Acides gras(%)</b> : l'acide linoléique (41,7), l'acide oléique (41,2), L'acide palmitique (8,9) et l'acide stéarique (5,96), Les acides gras polyinsaturés (PUFA) (42.3), les acides gras monoinsaturés (MUFA) (41.7) et les acides gras saturés (AGS) (15,8). <b>Tocols (mg/100g d'huile)</b> : $\alpha$ -tocotriénols (18), $\beta$ -tocotriénols (12), $\gamma$ -tocotriénols (29), $\delta$ -tocotriénols (158), $\alpha$ -tocophérols(191), $\beta$ -tocophérols(22), $\gamma$ -tocophérols(1145) et $\delta$ -tocophérols(41). <b>Composés phénoliques totaux</b> (7,20 mg /g).
8	HPLC	Catéchine (23,86%), coumarine (23,60%), acide cinnamique (16,57%), rutine (2,10%), acide sinapique (7,94%) et oleuropéine (6,70%).
9	GC-MS	19 composants ont été détectés avec 1,8-cinéol (35,21%) et verbénone (24,71%) comme principaux constituants.
10	HPLC	<b>Hydrocarbures nomoterpénique</b> (31.22%) : tricyclène (0.23%), $\alpha$ - thujène (0.13%), $\alpha$ pinène (11.51%),camphène (4.55%), Sabinène (0.05%), $\beta$ -pinène(8.16%), $\beta$ -myrcène(0.99%), $\alpha$ -phellandrene(0.19%), $\delta$ 3-Carène (0.13%), $\alpha$ -terpinène (0.14%), p-Cymène(1.23%),limonène(2.80%), $\gamma$ -terpinène (0.92%), $\alpha$ -terpinolène (0.19%). <b>Monoterpène oxygénés</b> (63.88%) : 1,8-cinéole (43.77%), linalool (0.46%), camphore (12.53%), isobornéol (0.53%), bornéol(2.97%), terpinène-4-ol(0.56%), $\alpha$ -terpinéol(1.53%), $\gamma$ -terpinéol (0.40%), acétate de bornyle (1.13%). <b>Hydrocarbures sesquiterpéniques</b> (4.77%) : $\alpha$ -copaène (0.12%), longifolène (0.18%), $\beta$ -caryophyllène (3.93%), $\alpha$ -humulène (0.36%), germacrène D (0.08%), $\delta$ -cadinène (0.10%).
11	HPLC	Acide caféique (3,24%), acide férulique (0,684%), apigénine (0,81%), lutéoline (3,96%), acide gallique (0,378%) et ester méthylique d'acide gallique (0,306%).

**Tableau 09** : Effet piègeur des différents extraits de *R. officinalis* envers les radicaux libres (modèles *in vitro* et *ex vivo*)

N° d'article	Tests utilisés	Principaux résultats obtenus	Signification
<b>1</b>	Test à DPPH ( <i>in vitro</i> )	<b>Acide ascorbique</b> (IC <sub>50</sub> = 0.002 ± 0.001 mg/ml). <b>Fraction d'acétate d'éthyle</b> (IC <sub>50</sub> = 0.10 ± 0.03 mg/ml). <b>Fraction n-hexane</b> (IC <sub>50</sub> = 0.94 ± 0.04 mg/ml).	<b>Sans étude statistique</b>
	Test à ABTS ( <i>in vitro</i> )	<b>Trolox</b> (IC <sub>50</sub> = 0.015 ± 0.001 mg/ml). <b>Fraction n-hexane</b> (IC <sub>50</sub> = 0.94 ± 0.04 mg/ml). <b>Fraction d'acétate d'éthyle</b> (IC <sub>50</sub> =0.10 ± 0.03 mg/ml).	<b>Sans étude statistique</b>
<b>2</b>	Test à DPPH ( <i>in vitro</i> )	Activité antioxydante concentration-dépendante (Annexe 1) <b>ButOH, eeRo, DCM</b> et <b>EA</b> à 3-100, 3-30 et 3-10 (µg/ml) ont une action de piégeage des radicaux inférieur à celle obtenue avec l'acide ascorbique.	<b>*P &lt; 0,05</b> <b>Vs contrôle</b>  <b>pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p ≥ 0.05)</b>
	TAC ( <i>in vitro</i> ) (capacité antioxydante totale)	Activité antioxydante concentration-dépendante (Annexe 2) <b>eeRo, EA, DCM</b> à 100 µg/ml et <b>ButOH</b> à 300µg/ml ont une capacité antioxydante similaire à celle obtenue avec l'acide ascorbique. <b>eeRo, EA</b> et <b>DCM</b> à 300 µg/ml ont une capacité antioxydante supérieure à celle obtenue avec l'acide ascorbique.	
	Test de H2DCF-DA (2',7'-dichlorodihydrofluorescéine diacétate) ( <i>ex vivo</i> )	<b>Foie</b> : (Annexe 3) <b>EeRo</b> et <b>DCM</b> à 300 µg/ml ont un effet protecteur plus grand que l'acide gallique. <b>EA</b> et <b>DCM</b> à 100-300 µg/ml abaisse le taux des espèces réactives par rapport au <b>contrôle</b> . <b>ButOH</b> n'est pas différent du <b>contrôle</b> .	
		<b>Estomac</b> : (Annexe 4) <b>eeRo</b> à 300 µg/ml et <b>DCM</b> à 100-300 µg/ml abaisse le taux des espèces réactives par rapport à l'acide gallique. <b>EA</b> et <b>ButOH</b> ne sont pas différents du <b>contrôle</b> .	
<b>3</b>	Test à DPPH ( <i>in vitro</i> )	Activité antioxydante concentration-dépendante (Annexe 6). A 3.2 mg/ml, le pourcentage inhibition : <b>BHA</b> (77.96 ± 0.80), <b>Do</b> (28.73 ± 0.59), <b>Kh</b> (31.14 ± 0.06), <b>Bo</b> (0.09 ± 0.13), <b>Ma</b> (46.38 ± 1.36), <b>Jo</b> (71.22 ± 0.84), <b>Bi</b> (64.19 ± 1.78), <b>Ke</b> (73.69 ± 0.81)	<b>Sans étude statistique</b>
		<b>10</b>	

#### 4.2. Inhibition de la peroxydation lipidique

Les résultats de l'activité inhibitrice de la peroxydation lipidique des extraits de *R. officinalis* sont regroupés dans le tableau 10. Il est clair que la plante *R. officinalis* exerce un effet inhibiteur très important permettant par la suite la protection des lipides contre les agressions radicalaires. En effet, cet effet est dépendant de la concentration utilisée et peut être influencé par la méthode de préparation de l'extrait.

L'article 2 montre qu'au niveau hépatique, la fraction d'EA (3-300µg/ml) et du ButOH (100-300µg/ml) abaisse la peroxydation lipidique similairement à l'acide gallique. Par contre, c'est la fraction de DCM (10-300µg/ml) qui inhibe la peroxydation lipidique au niveau du cerveau comparativement à l'acide gallique.

Dans l'article 4, les trois échantillons d'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* (DI, DA et DC) ont montré une capacité antioxydante élevée. En réalité, ils ont pu protéger le β-carotène de l'oxydation (78%, 76% et 82%, respectivement) contre 84% avec le BHT. Le 1,8-cinéole, un composant majeur de l'huile essentielle, a également démontré une forte activité antioxydante avec 82% d'inhibition.

**Tableau 10 :** inhibition de la peroxydation lipidique par les extraits de *R. officinalis* (*in vitro* et *ex vivo*)

N° d'article	Tests utilisés	Principaux résultats obtenus	Signification
2	Peroxydation lipidique induite par sodium nitroprusside (SNP) ( <i>ex vivo</i> )	<b>Foie :</b> (Annexe 7) <b>EA</b> à 3-300 µg/ml et <b>ButOH</b> à 100-300 µg/ml abaisse la peroxydation lipidique par rapport à <b>l'acide gallique</b> . <b>eeRo</b> n'est pas différent du <b>contrôle</b> .	<b>#P &lt; 0,05</b> <b>Vs contrôle</b> <b>* P &lt; 0,05</b> <b>Vs SNP</b>
		<b>Cerveau :</b> (Annexe 8) <b>DCM</b> à <b>10-300</b> µg/ml abaisse la peroxydation lipidique par rapport à <b>l'acide gallique</b> .	
4	Test du blanchiment deβ-carotène ( <i>in vitro</i> )	<b>1,8-cinéole</b> (IC <sub>50</sub> =16.10 ± 0.08 mg/ml). <b>BHT</b> (IC <sub>50</sub> =11.51 ± 0.07 mg/ml). <b>DI</b> (IC <sub>50</sub> =20.01 ± 0.09 mg/ml). <b>DA</b> (IC <sub>50</sub> = 24.23 ± 0.17 mg/ml). <b>DC</b> (IC <sub>50</sub> = 18.12 ± 0.14 mg/ml).	<b>Sans étude statistique</b>

## 5. Activité hépatoprotectrice du *R. officinalis* (in vivo)

Parmi les 11 articles analysés dans la présente étude, 7 articles seulement sont consacrés à l'évaluation de l'effet hépatoprotecteur de *R. officinalis*, seul ou en association avec l'effet antioxydant. La lecture primaire des articles a permis de noter l'utilisation de nombreux agents hépatotoxiques de nature différente et avec des doses variables. En effet, 3 articles sur 7 ont utilisé le CCl<sub>4</sub> (tétrachlorure de carbone) pour l'induction de l'hépatotoxicité *in vivo* (articles 6, 9 et 10), 1 seul article a utilisé l'acétaminophène (APAP) (article 5), 1 autre a utilisé le Thioacétamide (TAA) (article 7), un autre a utilisé la Gentamicine (article 8) et un le dernier article l'acide trichloroacétique (TCA) (article 11).

De même, les voies d'administration varient d'une étude à l'autre dont la voie principale utilisée est la voie orale (article 7, 9, 11) et secondairement la voie intra-péritonéale (article 8). L'évaluation de l'impact d'une supplémentation en *R. officinalis* sur l'hépatotoxicité induite dans l'ensemble des études analysés a été effectuée principalement par un dosage des paramètres sériques hépatiques (les transaminases, la phosphatase alcaline, la bilirubine, le bilan lipidique et protéique). Ce dosage est accompagnée dans la plupart des cas d'une étude des marqueurs tissulaires du stress oxydant (la catalase, le superoxyde dismutase, le glutathion et la peroxydation lipidique).

### 5.1. Effet sur les paramètres sériques enzymatiques (ALT, AST et ALP)

De la première vue, il semble clair que l'administration d'un agent hépatotoxique, quel que soit sa nature ou sa dose, augmente significativement le taux sérique de l'AST, l'ALT et le PAL dans les 7 études analysées (Tableau 11). Néanmoins, la supplémentation en *R. officinalis* réduit les niveaux de ces enzymes vers un taux normal comparable à celui du contrôle qui n'a reçu aucun traitement toxique.

Encore, Lucarini et al., (article 5) ont prouvé en 2014 que l'huile essentielle de *R. officinalis* exerce un effet protecteur envers l'hépatotoxicité induite par l'APAP d'une manière plus efficace par rapport à l'acide rosmarinique administré seul. D'un autre côté, les résultats obtenus dans l'article 10 (Rašković et al., 2014) ont montrés que le traitement par *R. officinalis* n'a aucun effet secondaire significative sur l'activité des transaminases à la dose de 10mg/kg par rapport au groupe contrôle.

## **5.2. Effet sur les paramètres sériques non enzymatiques (bilirubine et protéines sériques)**

La mesure de l'activité enzymatique a été complétée par un dosage des paramètres sériques non enzymatiques : bilirubine totale (BT) ou directe (BD), protéines totaux (PT), taux d'albumine et taux de globuline. L'analyse des résultats de 5 articles a montré que l'administration de l'agent hépatotoxique provoque une augmentation significative de taux de bilirubine directe et totale et une diminution significative de protéines totales en comparaison avec le groupe contrôle.

Cependant, le traitement avec *R. officinalis* a induit une normalisation de ces paramètres vers les valeurs standards, quel que soit la dose ou le type de l'extrait utilisé dans l'étude. De plus, une diminution moins remarquable du taux d'albumine et de la globuline a été enregistrée. Toutefois, cette variation n'est pas toujours significative. Le tableau 12 englobe l'ensemble des résultats obtenus pour le taux de bilirubine et des protéines sériques dans les différentes études analysées.

## **5.3. Effet sur les paramètres du bilan lipidique**

Concernant les paramètres du bilan lipidique, 3 études seulement (6, 8, 10) ont indiqués la présence d'une augmentation significative de taux des triglycérides (TG), du cholestérol total (CT) et des diverses lipoprotéines (LDL et VLDL) par rapport au groupe contrôle (Tableau 13). A la dose de 10mg/kg et 1ml/kg, l'administration répétée de *R. officinalis* a permis de réduire significativement la concentration de ces variables sériques par rapport au groupe contrôle et intoxiqué

## **5.4. Effet sur les paramètres tissulaires hépatiques du stress oxydatif (MDA, GSH, SOD, CAT)**

L'administration de l'agent hépatotoxique dans les 3 études indiquées dans le tableau 14 a provoqué une réduction significative de la concentration hépatique du glutathion (GSH) accompagnée d'une augmentation significative de l'activité du superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase (CAT). La chute de la défense antioxydante est confirmée par la mesure de la concentration du malondialdéhyde (MDA) qui est multipliée par 3 par rapport au groupe contrôle (article 6). Néanmoins, le traitement avec *R. officinalis* à la dose de 200mg/kg (de 6 semaines à 12 semaines) a amélioré tous ces changements tissulaires.

**Tableau 11** : Effet des agents hépatotoxiques et de *R. officinalis* sur les paramètres sériques enzymatiques (AST, ALT, PAL)

N° d'article	Groupes (dose et durée de traitement)	AST	ALT	PAL	Valeur de P
5	G1 : contrôle G2 : APAP (600 mg/kg) au 8 <sup>ème</sup> jour G3 : <i>R.officinalis</i> (500 mg/kg/j, 7 jour) + APAP au 8 <sup>ème</sup> jour. G4 : acide rosmarinique (50 mg/kg/j, 7 j) + APAP 8 <sup>ème</sup> jour.	125.33 ± 2.57 (U/l) 8295.16 ± 3.16* 191.83 ± 10.08** 4062.66 ± 5.66	68.16 ± 1.07 (U/l) 7335.01 ± 4.17* 72.5 ± 3.68** 2057.19 ± 1.23	134.16 ± 6.12 (U/l) 471.66 ± 8.13* 114.01 ± 5.66** 380.61 ± 2.03	* p <0,05 Vs contrôle ** p <0,05 Vs APAP
6	G1 : contrôle G2 : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg) (3fois/semaine, pdt8 semaines) G3 : <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg, 3 fois/ semaine) + CCl <sub>4</sub> (4 dernières semaines)	29.00 ± 8.23 <sup>b</sup> (U/ml) 171.66 ± 8.23 <sup>a</sup> 25.67 ± 8.23 <sup>b</sup>	28.33 ± 2.76 <sup>c</sup> (U/ml) 138.33 ± 2.76 <sup>a</sup> 36.67 ± 2.76 <sup>bc</sup>	95.11 ± 3.29 <sup>bc</sup> (U/l) 293.33 ± 3.29 <sup>a</sup> 85.30 ± 3.29 <sup>c</sup>	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p>0.05)
7	G1 : contrôle G2 : TAA (200 mg/kg, 2 fois/semaine, 12 semaines) G3 : TAA+ <i>R. officinalis</i> (200mg/kg/j, 12semaines)	32.40 ± 1.36 <sup>b</sup> (U/l) 309.60 ± 9.83 <sup>a</sup> 38.20 ± 3.38 <sup>b</sup>	33.80 ± 2.48 <sup>b</sup> (U/l) 292.60 ± 14.07 <sup>a</sup> 48.20 ± 2.78 <sup>b</sup>	/	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p>0.05)
8	G1 : contrôle G2 : Gentamicine (60 mg/kg j, 10jours) G3 : Gentamicine+ <i>R. officinalis</i> (10 ml/kg/j, 10jours)	39.37 ± 2.43 <sup>b</sup> (U/l) 71.42 ± 3.82 <sup>c</sup> 33.00 ± 3.21 <sup>b</sup>	29.00 ± 0.73 <sup>b</sup> (U/l) 55.42 ± 9.14 <sup>c</sup> 14.75 ± 0.73 <sup>b</sup>	/	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p ≥ 0.05)
9	G1 : contrôle G2 : CCl <sub>4</sub> (5 ml/kg) G3 : CCl <sub>4</sub> + <i>R. officinalis</i> (50 mg/kg/j, 15jours)	25.3 ± 0.9 (U/l) 144.2 ± 6* 41.3 ± 2.6*	28.6 ± 1.1 (U/l) 139.2 ± 5.8* 44.8 ± 1.5*	7.2 ± 0.3 (U/l) 33.6 ± 1.7* 12.1 ± 0.6*	(*) p <0.01 Vs Contrôle
10	G1 : contrôle G2 : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg), au 7 <sup>ème</sup> jour G3 : <i>R. officinalis</i> (10 mg/kg/j, 7 jours) G4 : <i>R. officinalis</i> (10 mg/kg/j, 7 jours) + CCl <sub>4</sub> au 7 <sup>ème</sup> jour	125.3 ± 4.2 (U/l) 3185.0 ± 477.9* 143.7 ± 7.9 <sup>#</sup> 1648.6 ± 104.4* <sup>#</sup>	49.7 ± 1.7 (U/l) 966.8 ± 244.4* 65.7 ± 2.1 <sup>#</sup> 893.5 ± 200.8*	/	(*) p <0,05 Vs Contrôle  (#) p < 0,05 Vs CCl <sub>4</sub>
11	G1 : contrôle G2 : TCA (50 mg/kg/j, 2mois) G3 : TCA (50 mg/kg/j) + <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg/j, 2mois)	17.92 ± 1.43 <sup>a</sup> (U/l) 41.25 ± 1.5 <sup>c</sup> 36.33 ± 1.4 <sup>b</sup>	33.17 ± 1.37 (U/l) 53.67 ± 1.08 <sup>c</sup> 42.17 ± 1.5 <sup>b</sup>	113.08 ± 2.3 (U/l) 134.2 ± 1.72 <sup>c</sup> 123.1 ± 2.5 <sup>b</sup>	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p ≥ 0.05)

**Tableau 12 :** Effet des agents hépatotoxiques et de *R. officinalis* sur les paramètres sériques non enzymatiques (Bilirubine totale, directe, protéines totaux, albumine et globuline).

N° d'article	Groupes (dose et durée de traitement)	BT (mg/dl)	BD (mg/dl)	PT (g/dl)	Albumine (g/dl)	Globuline (g/dl)	Valeur P
6	G1 : contrôle G2 : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg) (3 fois/semaine, 8 semaines) G3 : <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg, 3 fois/ semaine) + CCl <sub>4</sub> (4 dernières semaines)	0.751 ± 0.07 <sup>b</sup> 1.65 ± 0.07 <sup>a</sup> 0.97 ± 0.07 <sup>b</sup>	0.123 ± 0.02 <sup>c</sup> 0.623 ± 0.02 <sup>a</sup> 0.17 ± 0.02 <sup>bc</sup>	6.50 ± 0.203 <sup>a</sup> 5.40 ± 0.203 <sup>b</sup> 6.66 ± 0.203 <sup>a</sup>	3.78 ± 0.016 <sup>b</sup> 3.01 ± 0.016 <sup>c</sup> 3.91 ± 0.016 <sup>a</sup>	2.72 ± 0.192 <sup>a</sup> 2.38 ± 0.192 <sup>a</sup> 2.74 ± 0.192 <sup>a</sup>	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p>0.05)
7	G1 : contrôle G2 : TAA (200 mg/kg, 2 fois/semaine, 12 semaines) G3 : TAA + <i>R. officinalis</i> (200mg/kg/j, 12semaines)	0.68 ± 0.07 <sup>b</sup> 3.18 ± 0.24 <sup>a</sup> 0.84 ± 0.09 <sup>b</sup>	/	/	3.86 ± 0.07 <sup>a</sup> 3.06 ± 0.07 <sup>b</sup> 3.80 ± 0.07 <sup>a</sup>	/	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p>0.05)
8	G1 : contrôle G2 : Gentamicine (60 mg/kg/j, 10jours) G3 : Gentamicine+ <i>R. officinalis</i> (10 ml/kg/j, 10jours)	0.219 ± 0.011 <sup>b</sup> 0.262 ± 0.011 <sup>c</sup> 0.172 ± 0.01 <sup>b</sup>	/	7.17 ± 0.38 <sup>c</sup> 5.54 ± 0.32 <sup>b</sup> 6.05 ± 0.15 <sup>b</sup>	3.63 ± 0.16 <sup>c</sup> 3.24 ± 0.13 <sup>c</sup> 3.66 ± 0.14 <sup>c</sup>	/	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p≥ 0.05)
10	G1 : contrôle G2 : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg), au 7 <sup>ème</sup> jour G3 : <i>R. officinalis</i> (10 mg/kg/j, 7 jours) G4 : <i>R. officinalis</i> (10 mg/kg/j, 7 jours) + CCl <sub>4</sub> au 7 <sup>ème</sup> jour	2.05 ± 0.15 4.02 ± 0.35* 2.55 ± 0.07 <sup>#</sup> 6.22 ± 0.50* <sup>#</sup>	0.35 ± 0.03 1.32 ± 0.24* 0.55 ± 0.02 <sup>#</sup> 2.81 ± 0.29* <sup>#</sup>	/	/	/	(*) p < 0,05 Vs Contrôle (#) p < 0,05 Vs CCl <sub>4</sub>
11	G1 : contrôle G2 : TCA (50 mg/kg/j, 2mois). G3 : TCA+ <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg/j, 2mois)	0.423±0.02 <sup>a</sup> 0.64±0.025 <sup>b</sup> 0.54±0.02 <sup>c</sup>	/	6.21±0.89 4.85±0.29 <sup>b</sup> 5.34±0.3 <sup>a</sup>	4.19±0.11 3.73±0.08 <sup>b</sup> 4.06±0.07 <sup>a</sup>	/	pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p≥ 0.05)

**Tableau 13** : Effet des agents hépatotoxiques et de *R. officinalis* sur les paramètres du bilan lipidique

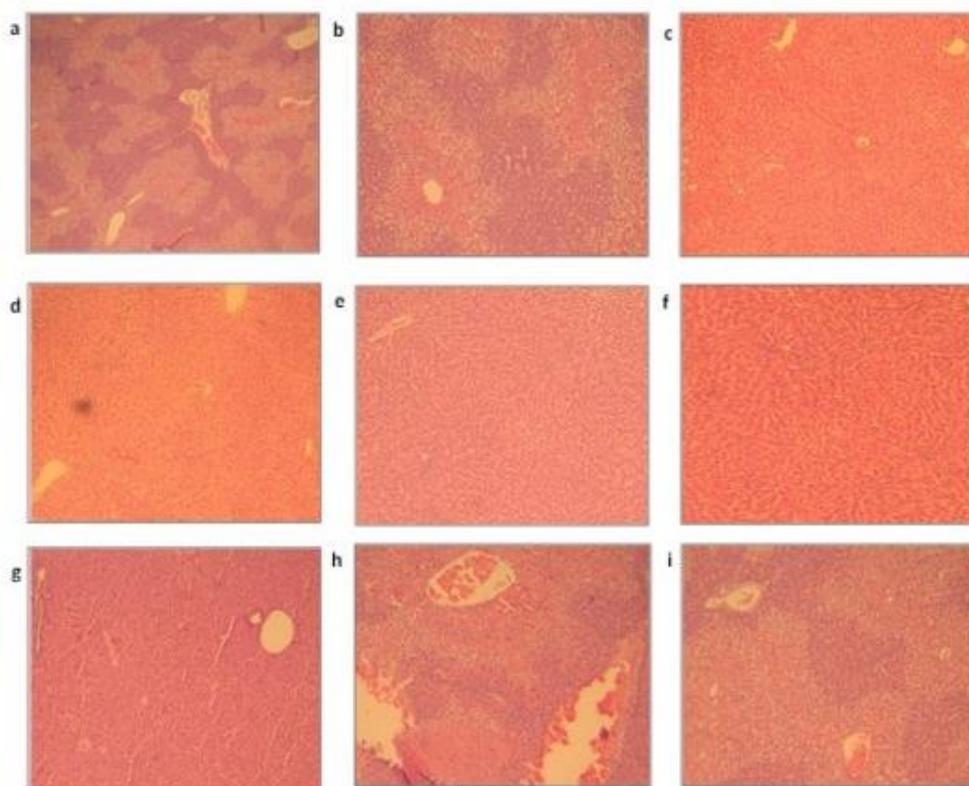
N° d'article	Groupes (dose et durée de traitement)	TG (mg/dl)	CT (mg/dl)	LT, LDL, VLDL (mg/dl)	Valeur P
<b>6</b>	<b>G2</b> : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg) (3 fois/semaine, pdt 8 semaines)	691.6	292.6	213.5, 119.5, 58.5	<b>Sans étude statistique</b>
	<b>G3</b> : <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg, 3 fois/semaine) + CCl <sub>4</sub> (4 dernières semaines)	565	192	165, 50.9, 38.5	
<b>8</b>	<b>G1</b> : contrôle	76.37 ± 3.15 <sup>b</sup>	62.62 ± 2.36 <sup>b</sup>	29.00 ± 2.53 <sup>c</sup> (LDL+VLDL)	<b>pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p ≥ 0.05)</b>
	<b>G2</b> : Gentamicine (60 mg/kg/j, 10 jours)	166.57 ± 9.99 <sup>c</sup>	74.71 ± 6.29 <sup>c</sup>	36.28 ± 5.34 <sup>c</sup>	
	<b>G3</b> : Gentamicine + <i>R. officinalis</i> (10 ml/kg/j, 10 jours)	78.25 ± 2.76 <sup>b</sup>	67.87 ± 2.310 <sup>b,c</sup>	28.00 ± 1.89 <sup>c</sup>	
<b>10</b>	<b>G1</b> : contrôle	0.81 ± 0.08	1.56 ± 0.08	/	<b>(*) p &lt; 0,05 Vs contrôle</b>
	<b>G2</b> : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg), au 7 <sup>ème</sup> jour	0.52 ± 0.04	1.38 ± 0.08		
	<b>G3</b> : <i>R. officinalis</i> (10 mg/kg/j, 7 jours)	1.03 ± 0.10 <sup>#</sup>	1.68 ± 0.06		
	<b>G4</b> : <i>R. officinalis</i> (10 mg/kg/j, 7 jours) + CCl <sub>4</sub> au 7 <sup>ème</sup> jour	0.42 ± 0.03 <sup>*</sup>	1.31 ± 0.13		

**Tableau 14** : Effet des agents hépatotoxiques et de *R. officinalis* sur les paramètres du stress oxydant (MDA, GSH, SOD, CAT)

N° d'article	Groupes (dose et durée de traitement)	MDA (nmol/g)	GSH (mmol/g)	SOD (U/mg)	CAT (U/mg)	Valeur P
<b>6</b>	<b>G1</b> : contrôle	3.35 ± 0.135 <sup>d</sup>	1.487 ± 0.025 <sup>a</sup>	/	/	<b>pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p &gt; 0.05)</b>
	<b>G2</b> : CCl <sub>4</sub> (1 ml/kg, 3 fois/semaine, 8 semaines)	9.252 ± 0.135 <sup>a</sup>	0.835 ± 0.025 <sup>b</sup>			
	<b>G3</b> : <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg, 3 fois/semaine) + CCl <sub>4</sub> (4 dernières semaines)	4.213 ± 0.135 <sup>c</sup>	1.851 ± 0.025 <sup>a</sup>			
<b>7</b>	<b>G1</b> : contrôle	0.08 ± 0.00 <sup>b</sup>	/	/	/	<b>pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p &gt; 0.05)</b>
	<b>G2</b> : TAA (200 mg/kg, 2 fois/semaine, 12 semaines)	0.14 ± 0.01 <sup>a</sup>				
	<b>G3</b> : TAA + <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg/j, 12 semaines)	0.09 ± 0.00 <sup>b</sup>				
<b>11</b>	<b>G1</b> : contrôle	45.08 ± 2.46 <sup>a</sup>	/	19.42 ± 2.01	91.83 ± 1.8	<b>pas de différence significative entre les groupes qui porte la même lettre (p ≥ 0.05)</b>
	<b>G2</b> : TCA (50 mg/kg/j, 2 mois).	76.67 ± 1.72 <sup>c</sup>		41.75 ± 2.2 <sup>c</sup>	118.4 ± 3.2 <sup>c</sup>	
	<b>G3</b> : TCA + <i>R. officinalis</i> (200 mg/kg/j, 2 mois)	60.5 ± 1.45 <sup>b</sup>		31.58 ± 2.6 <sup>b</sup>	102.9 ± 1.9 <sup>b</sup>	

### 5.5. Effet sur l'histologie hépatique

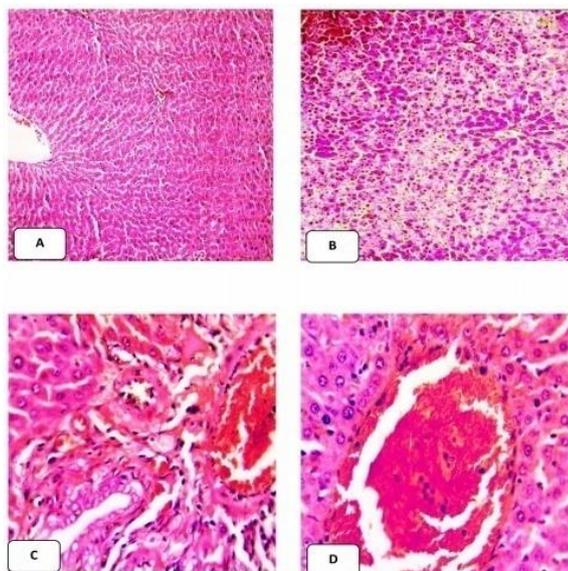
Les effets biochimiques obtenus sont accompagnés et confirmés par l'étude histologique des dommages hépatiques (Tableau 15). L'observation microscopique dans 4 études montre que l'administration de l'agent hépatotoxique induit un changement de la morphologie générale du tissu hépatique contrairement au contrôle qui présente une structure normale. Ces altérations sont variables allant d'une simple congestion des vaisseaux, jusqu'à la nécrose et la dégénérescence hépatocellulaire (perte structurale et fonctionnelle). Cependant, le traitement par *R.officinalis* améliore efficacement ces altérations suite à la régénération de la membrane plasmique et la réparation de l'architecture lobulaire.



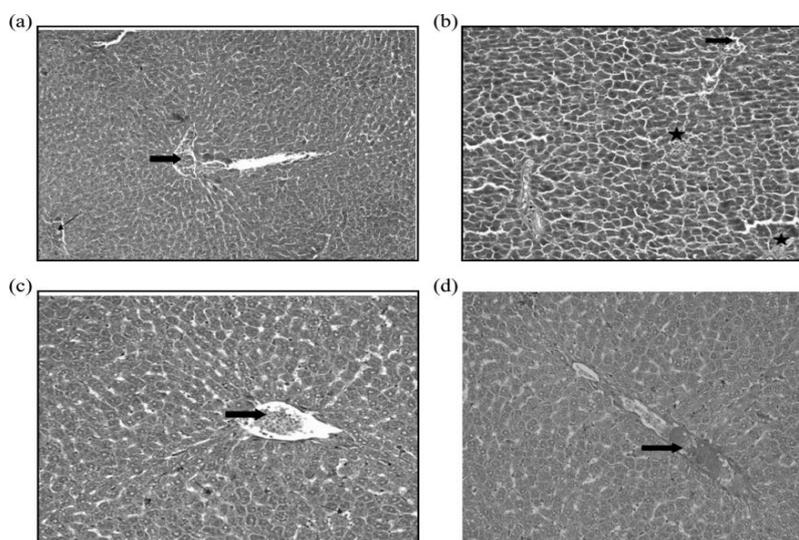
**Figure 11 :** Effet de *R. officinalis* contre l'hépatotoxicité induite par l'APAP (coloration H&E, grossissement = 100x). **(a)** traitement avec l'APAP (présence d'une inflammation submassive avec des cellules subissant une nécrose autour de la zone périvenulaire). **(b)** prétraitement par le silymarin + APAP. **(c)** contrôle. **(d)** prétraitement par l'huile essentielle (100 mg/kg) + APAP. **(e)** prétraitement par l'huile essentielle (250 mg/kg) + APAP. **(f)** prétraitement par l'huile essentielle (500 mg/kg) + APAP. **(g)** prétraitement par l'acide rosmarinique (50 mg/kg) + APAP. **(h)** prétraitement par l'acide rosmarinique (25 mg/kg) + APAP. **(i)** prétraitement par l'acide rosmarinique (10 mg/kg) + APAP.

**Tableau 15** : Effet de *R. officinalis* sur les altérations histopathologiques hépatiques dans les différentes études analysées.

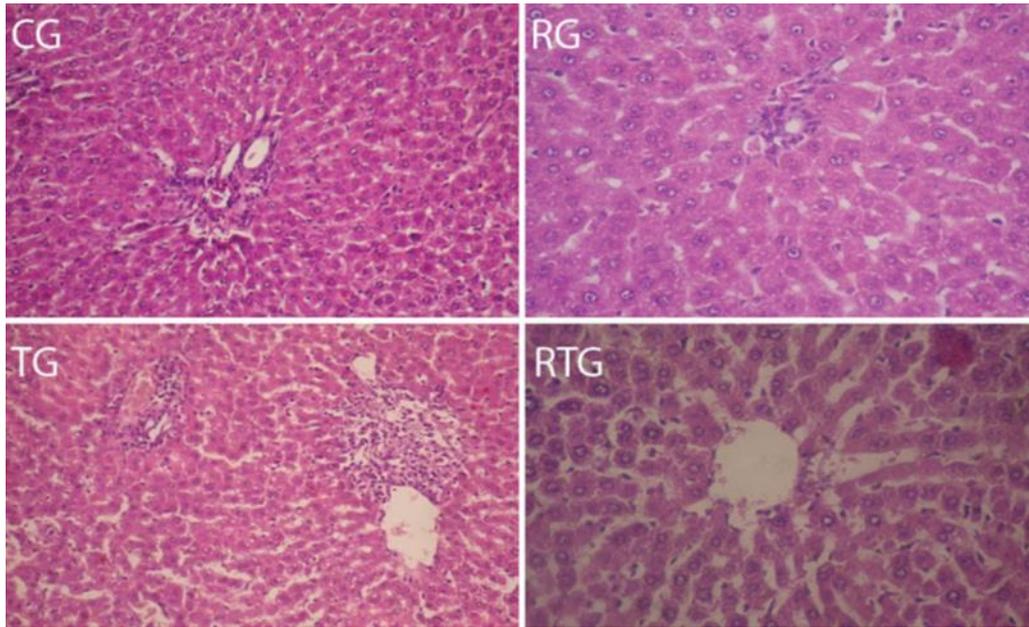
N° d'article	Groupes (dose et durée de traitement)	Histologie hépatique et anomalies observées
5	<b>G1 : contrôle</b>	Histologie hépatique normale (Figure 11, c)
	<b>G2 : APAP</b> (600 mg/kg) au 8ème jour	Transformation nodulaire et perte de structure lobulaire. Formation excessive de tissu conjonctif et développement de cicatrices. Septa minuscules (Figure 11, a).
	<b>G3 : <i>R. officinalis</i></b> (500 mg/kg/j, 7 jour) + <b>APAP</b> au 8ème jour.	Transformation nodulaire et perte de structure lobulaire. Formation excessive de tissu conjonctif et développement de cicatrices. Subdivision régénérant des lobules (Figure 11, f)
	<b>G4 : acide rosmarinique</b> (50 mg/kg/j, 7 j) + <b>APAP</b> 8ème jour.	Transformation nodulaire et perte de structure lobulaire. Formation excessive de tissu conjonctif et développement de cicatrices. Septa minuscules (Figure 11, g)
6	<b>G1 : contrôle</b>	Structure histologique normale du foie. (Figure 12, A)
	<b>G2 : CCl<sub>4</sub></b> (1 ml/kg) (3 fois/semaine, pdt 8 semaines)	Dégénérescence hépatocellulaire modérée à sévère. Nécrose autour de la veine centrale. Fibrose hépatique. Lipidose. Hyperplasie des cholangiocytes (Figure 12, B)
	<b>G3 : <i>R. officinalis</i></b> (200 mg/kg, 3 fois/ semaine) + <b>CCl<sub>4</sub></b> (4 dernières semaines)	Congestion de la veine centrale Légère congestion des sinusoides hépatiques (Figure 12, D)
8	<b>G1 : contrôle</b>	Tissu hépatique normal (Figure 13, a).
	<b>G2 : Gentamicine</b> (60 mg/kg/j, 10 jours)	Vaisseaux sanguins congestionnés. Hépatocytes avec la membrane cellulaire détruite. Foyers de tissu hépatique nécrotique (Figure 13, b)
	<b>G3 : Gentamicine + <i>R. officinalis</i></b> (10 ml/kg/j, 10 jours)	Architecture normale sauf des vaisseaux dilatés congestionnés. (Figure 13, d)
11	<b>G1 : contrôle</b>	Lobules hépatiques avec des veines centrales entourées de colonnes d'hépatocytes. Hépatocytes avec cytoplasme éosinophile abondants Noyaux centraux arrondis (Figure 14, CG)
	<b>G2 : TCA</b> (50 mg/kg/j, 2 mois).	Congestion de la veine centrale Hépatocytes arrondis avec un cytoplasme d'éosinophile granulaire avec noyaux arrondis (Figure 14, TG)
	<b>G3 : TCA + <i>R. officinalis</i></b> (200 mg/kg/j, 2 mois)	Nécrose tubulaire légère avec des cellules tubulaires régénérées (Figure 14, RTG).



**Figure 12:** Effet de *R. officinalis* sur l'hépatotoxicité induite par le CCl<sub>4</sub>. **(A)** micrographie du foie des rats témoins présentant une structure histologique normale (x 300). **(B)** des rats qui ont reçu du CCl<sub>4</sub> (100 mg/kg) présentant un changement graisseux dans les hépatocytes (x 300). **(C)** des rats qui ont reçu CCl<sub>4</sub>+ CPRO (100 mg/kg) montrant une congestion sévère des vaisseaux sanguins portes et une hyperplasie légère de l'épithélium biliaire (x 800). **(D)** des rats qui ont reçu CCl<sub>4</sub>+ CPRO (200 mg/kg) montrant la formation d'un thrombus dans les vaisseaux sanguins portes (x 800).



**Figure 13 :** Effet de *R. officinalis* sur l'hépatotoxicité induite par la gentamicine. **(a)** micrographie du groupe contrôle montrant un tissu hépatique normal : lobule hépatique, veine centrale (flèche épaisse), et triades portales (flèche fine) (H&E x100). **(b)** micrographie du groupe gentamicine montrant les vaisseaux sanguins congestionnés (flèche épaisse) et des hépatocytes qui ont perdu leur membrane cellulaire avec des foyers de tissu hépatique nécrotique (étoile noire) (x200). **(c)** micrographie du groupe *T. officinalis* montrant des vaisseaux sanguins congestionnés (flèche épaisse) avec un léger œdème inter-hépatique et légère aérostation dans les cellules hépatiques (flèche fine) (x200). **(d)** micrographie du groupe *R. officinalis* montrant une architecture hépatique normale sauf des vaisseaux hépatiques dilatés congestionnés (flèche épaisse) (x200). H&E : hématoxyline et l'éosine.



**Figure 14** : Effet de *R. officinalis* sur l'hépatotoxicité induite par l'acide trichloracétique. **(CG)** contrôle montrant des lobules hépatiques avec des veines centrales entourées de colonnes d'hépatocytes normaux ayant des éosinophiles abondants, cytoplasme, noyaux centraux arrondis séparés par des sinusoides. **(RG)** le groupe traité par l'extrait aqueux *R. officinalis* seul présentant une structure histologique normale, dégénérescence hydropique légère, des hépatocytes arrondis avec cytoplasme éosinophile granulaire et des noyaux centraux arrondis. **(TG)** le groupe injecté de TCA montre une congestion de la veine centrale, des hépatocytes étaient arrondis avec un cytoplasme éosinophile granulaire avec noyaux arrondis. **(RTG)** le groupe traité par le TCA et AER a montré une nécrose tubulaire légère avec des cellules tubulaires régénérées (H&E, x40).

# **Discussion et synthèse générale**

## Discussion et synthèse générale

L'hépatotoxicité est le pouvoir qu'a une substance pour provoquer des dommages hépatiques quel que soit les mécanismes mises en jeu (Rachel, 2009). Malheureusement, il n'existe pas de médicaments efficaces qui assurent la régulation et la restauration de l'intégrité fonctionnelle du foie. Ainsi, et durant les dernières années, les scientifiques ont mené une recherche remarquable sur la médecine traditionnelle pour développer de nouveaux médicaments capables de préserver des mécanismes physiologiques hépatiques normaux (Perrissoud et Testa, 1982).

Dans la présente étude, le romarin (*R. officinalis*) est choisi comme exemple de plante médicinale en raison de son utilisation accrue dans la médecine traditionnelle algérienne en générale, et jijilienne en particulier. En fait, plusieurs études ont montrées que le romarin régénère efficacement les cellules hépatiques et possède une action cholérétique, c'est-à-dire, qu'il augmente la sécrétion biliaire. Ainsi, il est utilisé dans le traitement des lithiases biliaires et de la cholécystite (Ledoux et al., 2012).

### Etude phytochimique et composition du romarin

L'analyse phytochimique effectuée, dans les 11 études sélectionnées dans notre travail, révèle que le romarin est très riche en flavonoïdes (apigénine, acide rosmarinique, lutéoline, quercétine) et en terpénoïdes ( $\alpha$ -pinène, camphre, 1,8-cinéole). A cause de leurs propriétés antioxydantes, la détermination de la teneur en polyphénols dans les extraits végétales constitue la première étape dans l'étude de l'activité antioxydante et devienne nécessaire pour estimer le potentiel des plantes dans la prévention de certaines maladies liées au stress oxydant (Li et al., 2007 ; Tosun et al., 2009).

### Effet antioxydant du romarin *in vitro* et *ex vivo*

Plusieurs méthodes sont utilisées dans les différents articles étudiés pour estimer les capacités antioxydantes du romarin : test de DPPH, d'ABTS, test du blanchiment de  $\beta$ -carotène, test de H<sub>2</sub>DCF-DA, dosage de la capacité antioxydante totale (TAC) et la peroxydation lipidique induite par le sodium nitroprusside (SNP). D'après l'analyse effectuée, il est évidant que les extraits du romarin exercent un pouvoir antiradicalaire et antioxydant remarquable et significatif grâce à leur richesse en quelques métabolites secondaires (Rašković et al., 2014 ; Karadž et al., 2018 ).

En fait, les composés majoritaires du romarin, les flavonoïdes, sont des antioxydants puissants susceptibles d'inhiber la formation des radicaux libres en les réduisant en molécules plus stables (Jovanovic et al., 1994), et de s'opposer donc l'oxydation des différents macromolécules (lipides, protéines et acides nucléiques) (Van et al., 1995). De plus, les flavonoïdes protègent le foie de la peroxydation lipidique qu'est une conséquence du stress oxydatif et principale cause de quelques pathologies graves d'origine hépatique (Stefanello et al., 2015).

### **Effet du romarin sur le statut oxydant hépatique**

Le statut oxydant dans l'ensemble des études analysées (articles 6, 7 et 11) est caractérisé par une chute de la défense antioxydante marquée par une augmentation du taux d'MDA, une absence quasi-totale de GSH, avec une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes hépatiques (CAT et SOD).

La SOD et la catalase appartiennent au système antioxydant et considérées comme première ligne de défense contre le stress oxydant (Ganie et al., 2011). La première enzyme catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène (Azadmanesh et Borgstahl, 2018), alors que la deuxième neutralise l' $H_2O_2$  en oxygène et eau (Patel et al., 2013). De ce fait, l'augmentation de l'activité de ces enzymes représente un mécanisme de protection envers les espèces réactives au cours du stress oxydant (Birben et al., 2012).

D'autre part, la peroxydation lipidique représente l'un des marqueurs clés du stress oxydant (avec le glutathion et les enzymes antioxydants). Elle est déterminée par la mesure du taux des malondialdéhydes (MDA), produits génotoxiques endogènes de la peroxydation lipidique induite par les espèces réactives (Eun Bi Kim et al., 2016). Ces espèces attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane tout en provoquant une réaction en chaîne d'oxydation. Ainsi, toute augmentation du taux d'MDA tissulaire reflète un déséquilibre du statut antioxydant/oxydant en faveur de ces derniers (Battacharya et al., 1997).

Le glutathion réduit (GSH) joue un rôle multifactoriel dans la défense antioxydante (Sathishsekar et Subramanian, 2005) : c'est un piègeur direct des radicaux libres, un co-substrat nécessaire pour l'activité de la GPx et la GST, et un régénérateur de la vitamine E oxydée (Ravi et al., 2004). Ainsi, le changement du taux de GSH peut être considéré comme un indicateur sensible du stress oxydant (Taleb-Senouci et al., 2009).

Loven et al., (1986) suggèrent que la diminution de la concentration du GSH peut être due, d'une part à un accroissement de son utilisation par les cellules, et d'autre part à une diminution de la synthèse du GSH ou une augmentation de sa dégradation au cours du stress oxydant.

Tous les paramètres du bilan oxydant/antioxydant cités au-dessus sont améliorés et tendent vers la normale après le traitement par le romarin, quel que soit la dose administrée ou l'extrait utilisé. Cette amélioration peut être due à une stimulation de la synthèse des enzymes antioxydants ou une augmentation de leur activité. Les polyphénols du romarin, notamment les flavonoïdes, sont des constituants bioactifs agissant comme des piègeurs des espèces réactives *via* leurs groupes hydroxyles, empêchant ainsi la formation d'MDA et préservant le glutathion réduit dont par conséquent l'inhibition de la peroxydation lipidique et ces effets nocifs (Zegura et al., 2011).

### **Effet du romarin sur la fonction hépatique globale**

L'administration d'un agent hépatotoxique quel que soit sa nature, sa dose ou sa voie d'administration (CCl<sub>4</sub>, TAA, APAP, TCA ou Gentamicine), provoque une modification de la perméabilité membranaire suivie d'une affection tissulaire : une nécrose cellulaire, une lyse des cellules hépatiques, un endommagement des voies biliaires et/ou une perte de l'intégrité fonctionnelle de l'architecture du tissu hépatique (Wang et al., 2012).

La principale conséquence de l'atteinte hépatique est l'augmentation du taux sérique des enzymes hépatiques (ALT, AST et PAL) (Darwish et Abd El Azime, 2013). Cette augmentation reflète la présence d'une rupture de la membrane plasmique hépatique du fait que ces enzymes sont principalement intracellulaires. L'AST, par exemple, est trouvée dans les hépatocytes sous forme de deux isoenzymes, l'une cytoplasmique, l'autre mitochondriale, et par conséquent, la présence de cet enzyme dans le milieu extracellulaire signale la présence des dégâts dans la cellule hépatique (Awada et al., 2017).

D'autre part, l'exposition aux agents hépatotoxiques, qui entraînent une lésion du parenchyme hépatique, conduisent aussi à une élévation de la concentration plasmatique de la bilirubine (Darbar, 2011). Cela peut être expliqué par un endommagement des voies biliaires ou une affection de la membrane érythrocytaire par les espèces réactives en conduisant donc à une hémolyse, une dégradation accrue de l'hémoglobine, et finalement, à une élévation du taux de la bilirubine (Kalaidjieva et Iliev, 2000).

En cas d'hépatotoxicité sévère, les radicaux libres peuvent également attaquer la chaîne polypeptidique des protéines sériques et générer des protéines carbonylées : principal

marqueur de l'oxydation protéique. Cette oxydation se manifeste par une diminution du taux des protéines totales, de l'albumine et des globulines. Les protéines carbonylées peuvent aussi être formées par oxydation de plusieurs acides aminés comme la lysine, l'arginine et la proline (Coyle et al., 2002).

Concernant le profil lipidique, une augmentation hautement significative est enregistrée, chez les groupes intoxiqués par rapport aux témoins, dans les différents articles analysés (article 6, 8 et 10). L'explication possible de l'hyperlipidémie observée est une altération du métabolisme lipidique et/ou la peroxydation lipidique des membranes des cellules hépatiques (El Sahar et Abed El-Rahman, 2012).

Birari et Bhutani, (2007) suggèrent que les espèces réactives sont responsables de la production d'épinéphrine qui supprime la libération de l'insuline, favorise la sécrétion de glucagon et induit l'activité lipase. A son tour, l'épinéphrine améliore la lipolyse dans le tissu adipeux et le foie en provoquant ainsi l'augmentation du taux d'acides gras libres (AGL). En cas d'excès, les AGL déclenchent leur transformation en triglycérides et en cholestérol, une augmentation concomitante de VLDL-Ch et LDL-Ch et, finalement, l'apparition d'une choléstase hépatique. De plus, les espèces réactives générées suite à l'exposition aux agents hépatotoxiques, renforcent l'activité d'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol, et augmentent l'estérification du cholestérol par activation d'acyl CoA (Gesquière et al., 1999).

D'une manière générale, le traitement par le romarin (quelle que soit la dose administrée ou l'extrait utilisé) permet de diminuer et de normaliser le taux sérique d'ALT, d'AST, de PAL, de la bilirubine, des lipides et d'augmenter le taux des protéines. Ces changements indiquent qu'il y'a une stabilisation de la membrane plasmique, une régénération des cellules hépatiques endommagées et un maintien de la physiologie hépatique normale. Ainsi, *R. officinalis* exerce donc des propriétés protectrices contre les lésions hépatiques induites par les agents toxiques dues à la présence des polyphénols, des flavonoïdes (quercitine, lutéoline,...) et des terpénoïdes (1,8-cinéole,  $\alpha$ -pinène,...) (article 10) qui sont connus par leurs propriétés antioxydantes et leurs applications dans le traitement des maladies du foie (Gnanadesigan et al., 2016).

D'autre part, *R. officinalis* a un effet hypolipidémique en augmentant la concentration d'HDL qui joue un rôle essentiel dans le transport du cholestérol vers le foie pour son excrétion dans la bile (James, 2008). De plus, *R. officinalis* est capable d'inhiber l'action d'HMG-CoA réductase et de réduire donc la synthèse du cholestérol, d'augmenter l'excrétion

fécale du cholestérol total et d'acides biliaires, d'induire la sécrétion d'insuline et par conséquent d'inhiber des lipases sensibles et de réduire inséparablement des lipides plasmatiques (Yokozawa et al., 2002 ; Birari et Bhutani, 2007 ).

### **Effet du romarin sur l'histologie hépatique**

D'après les résultats retirés des études analysées (articles 5, 6, 8 et 11), l'examen histopathologique du tissu hépatique des groupes intoxiqués montre un changement grave de l'architecture hépatique par rapport aux groupes témoins qui présentent une architecture normale. Ces changements sont caractérisés par l'apparition des vacuoles cellulaires, des congestions, des infiltrats inflammatoires, des nécroses tissulaires, une perte des jonctions intercellulaires, une stase veineuse (une stagnation du sang au niveau d'une veine) et l'apparition de nodules de régénération. Selon Hung et al (2006), la production anormale des radicaux libres et l'apparition du stress oxydant représentent les principales causes des lésions cellulaires et tissulaires au niveau hépatique. Ce dysfonctionnement des hépatocytes décharge des cytokines telles que l'interleukine 16 et la TNF- $\alpha$  en provoquant donc un processus inflammatoire (Rodrigues et al., 2014).

Cependant, l'administration de *R. officinalis* (à différentes doses et durées de traitement) induit une amélioration partielle voir totale des lésions hépatiques toxico-induites. Cela suggère que certaines substances actives contenues dans *R. officinalis* sont capables de réduire les effets dommageables ou de préserver les mécanismes du fonctionnement du foie contre les perturbations provoquées par une hépatotoxine (Krishna et al., 2010).

En principe, les propriétés hépatoprotectrices du romarin sont attribuées aux terpénoïdes (1,8-cinéole,  $\alpha$ -pinène,...) (article 10) et aux composés phénoliques qui agissent comme des antioxydants directs grâce à des mécanismes de piégeage des radicaux libres, et/ou indirects en améliorant le statut antioxydant hépatique (enzymatique et non enzymatique). Elles stimulent l'expression des enzymes antioxydantes qui jouent un rôle important dans la protection du foie contre les effets indésirables liés à la mutagenèse et à l'oxydation (Yeh et Yen, 2006). De plus, les flavonoïdes *via* leurs propriétés anti-inflammatoires diminuent la libération des cytokines (Gonzalez et al., 2007) en inhibant soit le NF- $\kappa$ B par l'acide carnosique soit l'expression de l'enzyme de synthèse COX-2 par l'acide carnosique et le carnosol de romarin (Kuo et al., 2011 ; Mengoni et al., 2011).

## Conclusion

La présente étude a pour objectif d'établir une revue systématique de quelques travaux pertinents publiés sur l'effet antioxydant et/ou hépatoprotecteur de *Rosmarinus officinalis*.

D'après les articles sélectionnés, l'extraction suivie d'une étude phytochimique indique la richesse de *R. officinalis* en composés phénoliques avec une teneur importante en flavonoïdes, qui sont dotées d'un pouvoir antioxydant remarquable.

D'autre part, l'analyse des résultats de l'étude de l'effet hépatoprotecteur montre une nette amélioration des paramètres tissulaires enzymatiques et non enzymatiques, du statut antioxydant hépatique et de l'architecture tissulaire chez les animaux traités par *R. officinalis* par rapport aux animaux intoxiqués.

Il ressort de cette étude que la plante *Rosmarinus officinalis* est une plante prometteuse dans le domaine phytothérapeutique vu sa richesse en composés actifs et sa capacité hépatoprotectrice. Elle peut être donc utilisée en tant que complément pour réduire les atteintes hépatiques toxico-induites.

## Références bibliographiques

1. Abozid M.M et Farid H, 2018. Protective role and antioxidant activity of aqueous extract of *Rosmarinus officinalis* against trichloroacetate-induced toxicity in liver of male rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(6): 420-424.
2. Alvinier G, Sosa S, Aquino R.P, Mancheron T, Loggia R.D et Tubaro A, 2007. Characterization of tropical anti-inflammatory compounds in *Rosmarinus officinalis* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55: 23-171.
3. Amaral G.P, Mizdal C.R, Stefanello S.T, Mendez A.S.L, Puntel R.L, Anraku de Campos M.M, Soares F.A.A et Fachineto R, 2018. Antibacterial and antioxidant effects of *Rosmarinus officinalis* L. extract and its fractions. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* xxx: 1-10.
4. Arrese M et Trauner M, 2003. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends in Molecular Medicine*, 9(12) :561-562
5. Athamena S, 2009. Etude quantitative des flavonoïdes des graines de *Cuminum cyminum* et les feuilles de *Rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. mémoire de magistère. Université d'El hadj Lakhdar de Batna.
6. Aubert J, Begriche K, Knockaert L, Robin M.A et Fromenty B, 2011. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 35: 630–637.
7. Awada N.E, Kassemb H.A, Hamed M.A, El-Fekya A.M et El-Naggard M.A.A, 2017. Hepatoprotective evaluation and isolation of the major secondary metabolites from the ethyl acetate extract of liquid culture filtrate of *Chaetomium globosum*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97: 174-180.
8. Azadmanesh J et Gloria E.O, 2018. Borgstahl: A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. *Journal Antioxidants*, 7(25): 1-16.
9. Bajalana I, Rouzbahania R, Pirbaloutib A.G et Maggid F, 2017. Antioxidant and antibacterial activities of the essential oils obtained from seven Iranian populations of *Rosmarinus officinalis*. *Industrial Crops and Products*, 107: 305–311.
10. Bakirel T.U, Keles O.U, Ulgen S.G et Yardibi H, 2008. In vivo sassement of antidiabetic and antioxydant activities of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in allouant-diabétique rabbis. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 64-73.
11. Bates B et Bickley L.S, 2014. Guide de l'examen clinique- nouvelle édition 2014. 7<sup>e</sup> édition, Arnette- John Libbey Eurotext : 443-500.
12. Battacharya S.K, Satyan K.Set Ghosal S, 1997. Antioxidant activity of gycowithanolides from withaniasomnifera. *Indian journal of Experimental Biology*, 35: 236-239.
13. Bechmann L.P, Hannivoort R.A, Gerken G, Hotamisligil G.S, Trauner M et Canbay A, 2012. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *Journal of Hepatology*, 56: 952-564.
14. Benchlha W, Mahroug S, Aoued L et Bouterfas K, 2017. Activité antihépatotoxique des extraits des feuilles de *Rhamnus alaternus* L. (Rhamnaceae). *Phytothérapie*, 15 : 10-15.
15. Benhamou J et Erlanger S, 2008. Maladie du foie et des voies biliaires. 5<sup>ème</sup> édition. Flammarion médecine science, Paris : 220.
16. Bhawna S et Kumar S.U, 2009. Hepatoprotective activity of some indigenous plants. *International Journal of PharmTech Research*, 4: 1330-1334.

17. Birari R.B et Bhutani K.K, 2007. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today*, 12: 879–889.
18. Birben E, Sahiner U.M, Sackesen C, Erzurum S et Kalayci O, 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1): 9-19.
19. Boudjda S, 1996. Connaissance avec le Romarin. Le foret algérien. 1<sup>er</sup> édition : 37.
20. Bousbia N, 2011. Extraction des huiles essentielles riches en antioxydants à partir de produits naturels et de coproduits agroalimentaires. Thèse de doctorat, université d'Avignon et des Pays de Vaucluse et Ecole Nationale Supérieure Agronomique : 181.
21. Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique CBIP, 2005. Répertoire commenté des médicaments 2005. 18<sup>ème</sup> édition, Bruxelles : 71-103.
22. Chen C.J, Deng A.J, Liu C, Shi R, Qin HL et Wang A.P, 2011. Hepatoprotective activity of *Cichorium endivia* L. extract and its chemical constituents. *Molecules*, 16: 9049-9066.
23. Chu WL et Lim YW, Radhakrishnan Ahand PE, 2010. Protective effect of aqueous extract from *Spirulina platensis* against cell death induced by free radicals. *BMC complementary and Alternative Medicine*, 10 (53) : 2-8.
24. Conso F et Hermouet C, 1993. Maladies hépatiques toxiques d'origine professionnelle. *Encycl MédChir : Elsevier, Paris. Toxicologie-Pathologie professionnelle*, 16-530-J-10 : 7.
25. Coyle P, Philcox J.C, Carey L.C et Rofe A.M, 2002. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59: 627–47.
26. Crispe I.N, 2003. Hepatic cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol*, 76 : 123.
27. Custodio J.M, Wu C.Y et Benet L.Z, 2008. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Advanced Drug delivery reviews*, 60:717-733.
28. Dadoune J.P, Hadjiisky P, Siffroi J.P et Vendrely E, 1990. *Histologie*. Flammarion, France : 287, 282-287.
29. Damintoti K, Mamoudou H.D, Jacques S et Alfred S.T, 2005. Antioxidant and antibacterial activities of polyphenols from ethnomedicinal plants of Borkina Faso. *African Journal of Biotechnology*, 4(8) : 823-828.
30. Darbar S, Bhattacharya A et Chattopadhyay S, 2011. Antihepatoprotective potential of livina, a polyherbal preparation on paracetamol induced hepatotoxicity: A comparison with silymarin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical*, 4(1): 72-77.
31. Darwish M.M et Abd El Azime A.S, 2013. Role of cardamom (*Elettaria cardamomum*) in ameliorating radiation induced oxidative stress in rats. *Arab Journal of Nuclear Sciences and Applications*, 46 (1) : 232-9.
32. Deren M, 2012 : Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. Université de Lorraine : 21, 23, 27.
33. Dhalla N.S, Temsah R.vM et Netticadan T, 2000. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension*, 18 : 655-73.
34. Dooley J.S, Lok A.S.F, Burroughs A.K et Heathcote E.J, 2011. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 12<sup>ème</sup> édition, Blackwell science, John Wiley & Sons, Ltd, Milan, Italy: 1-254.
35. El Kamli T, El Hamdani M, Eloutassi N, Errachidi F, Chabir R et Bour A, 2019. Chemical composition, antioxidant, and antimicrobial activities of *Rosmarinus officinalis* essential oil from Moroccan Middle Atlas. *Phytothérapie*: 1-7.

36. El-Hadary A.E, Elsanhoty R.M et Ramadan M.F, 2019. In vivo protective effect of *Rosmarinus officinalis* oil against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced hepatotoxicity in rats. *PharmaNutrition*, 9: 100151.
37. El-Hawary S, EL-Shabrawy A, Ezzat S et EL-Shibany F, 2013. Gas chromatography-mass spectrometry analysis, hepatoprotective and antioxidant activities of the essential oils of four Libyan herbs. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(24): 1746-1753.
38. El-Sahar E.G.E et Abed El-Rahman A.M.M, 2012. Hepatoprotective activity of different doses of spirulina against CCl<sub>4</sub> induced liver damage in rats. *Journal of American science*, 8: 916-924.
39. Eun Bi Kim, Ha Kyoung Kim, Jonn Young Hyon, Won Ryag Wee et Joo Shin, 2016. Oxidative stress levels in aqueous humor from high myopic patients. *Korean Journal of Ophthalmology*, 30(3):172-179.
40. Favier A, 2003. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, l'actualité chimique : 108- 115.
41. Francis G.A, Fayard E, Picard F et Auwerx J, 2003. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annual Review of Physiology*, 65: 261-311.
42. Fromenty B, 2013. Drug-induced liver injury in obesity. *Journal of hepatology*, 58(4) : 824-6.
43. Gachkar L, Yadegari D, Bagher M.R, Taghizadeh M, Staneh S.A et Rasooli I, 2007. Chemical and biological characteristic of *Cuminum* and *Romarins officinales* essential oils. *Food Chemistry*, 102: 898-904.
44. Ganie S.A, Haq E, Hamid A, Qurishi Y, Mahmood Z, Zargar B.A, Masood A et Zarga M.A, 2011. Carbon tetrachloride induced kidney and lung tissue damages and antioxidant activities of the aqueous rhizome extract of *Podophyllum hexandrum*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11(1): 1-17.
45. Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z et Jore D, 2003. Espèces réactives de l'oxygène : comment l'oxygène peut-il devenir toxique. *L'actualité chimique* : 91-96.
46. Gaw A, Murphy M.J, Cowan R.A, O'Reilly D.S.J, Stewart M.J et Shepherd J, 2004. *Biochimie Clinique*. Edition Elsevier, Paris : 52-57.
47. Gesquière L, Loreau N, Minnich A, Davignon J et Blache D, 1999. Oxidative stress leads to cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(1-2) : 134-145.
48. Gnanadesigan M, Ravikumar S et Anand M, 2016. Hepatoprotective activity of *Ceriops decandra* (Griff.) Ding Hou mangrove plant against CCl<sub>4</sub> induced liver damage. *Journal of Taibah University for Science*, 11 (2017): 450-457.
49. González-Gallego J, Sánchez-Campos S et Tuñón M.J, 2007. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutricion Hospitalaria*, 22(3): 287-293.
50. González-Trujano M.E, Peña E, Martinez A, Moreno J, Guevara-Fefer P et Déciga-Campos M, 2007. Evaluation of the antinociceptive effect of *Romarinsofficinales L*. Using three différent expérimental modèles in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 476-82.
51. Gueguen Y, Grandcolas L, Baudelin C, Grison S, Tissandie E, Jourdain J. R, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P et Souidi M, 2007. Effect of acetaminophen administration to rats chronically exposed to depleted uranium. *Toxicology*, 229(1-2) : 62-72.
52. Habtemariam S, 2016. The therapeutic potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) diterpènes for Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(6): 1-14.
53. Haloui M, Louedec L, Michel J. B et Lyoussi B, 2007. Expérimentale diuretic effects of *Romarins officinales* and *Centuriums erythraea*. *Journal of Ethnopharmacology*, 71 :465-72.

54. Hamid H.A, Ramli A.N.M, Zamri N et Yusoff M.M, 2018. UPLC-QTOF/MS-based phenolic profiling of Melastomaceae, their antioxidant activity and cytotoxic effects against human breast cancer cell MDA-MB-231. *Food chemistry*, 265: 253-259.
55. Hegazy A.M, Abdel-Azeem A.S, Zeidan H.M, Ibrahim K.S et El Sayed E.M, 2017. Hypolipidemic and hepatoprotective activities of rosemary and thyme in gentamicin-treated rats. *Human and Experimental Toxicology*, XX(X): 1–11.
56. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S et Williamson E.M, 2006. Fundamentals of pharmacognosy et phytotherapy. Ed in burgh, Churchill Livingstone: 85.
57. Helal Y, 2010. Etude et biomasse du romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) dans le massif des Beni-Imloul-Aures-Algerie. Université de la foresterie, Sofia.
58. Highleyman L et Franciscus A, 2004. Introduction au foie. HCSP publications version : 145-148
59. Hung M.Y, Fu T.Y, Shih P.H, Lee C.P, Yen G.C et Zhong D, 2006. Du-Zhong (*Eucommiaulmoides* Oliv.) leaves inhibits CCl<sub>4</sub>-induced hepatic damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 44(8): 1424-1431.
60. Hybertson B.M, Gao B, Bose S.K et McCord J.M, 2011. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(4–6) : 234-46.
61. James R.W, 2008. Quelles approches thérapeutiques de l'hypo-HDL-cholestérolémie ? *Rev Med Suisse*, 4: 632-5.
62. Jaunin-Stalder N, Pasche O et Cornuz J, 2009. Patient avec des tests hépatiques perturbés : que faire ? *Revue Médicale Suisse*, 5 : 2410-2414.
63. Jovanovic S.V, Steenken S, Tosic M, Marjanovic B et Simic M.G, 1994. Flavonoids as antioxidants. *Journal of American Chemical Society*, 116(11): 4846-4851.
64. Kalaidjieva V.C et Iliev Z.K, 2000. Plasma erythropoietin level in rats after kidney proximal tubular impairment. *Folia Medica (Plovdiv)*, 42(3) : 41–45.
65. Karadağ A.E, Demirci B, Çaşkurlu A, Demirci F, Okur M. E, Orak D, Sipahi H. et Başer K. H. C, 2019. *In vitro* antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic evaluation of *Rosmarinus officinalis* L. flower extract fractions. *South African Journal of Botany*, 125: 214–220.
66. Kardeh S, Ashkani-Esfahani S et Alizadeh A.M, 2014. Paradoxical action of reactive oxygen species in creation and therapy of cancer. *European Journal of Pharmacology*, 735 : 150-168.
67. Krishna K.L, Mruthunjaya K et Patel A, 2010. Antioxidant and hepatoprotective potential of stem methanolic extract of *Justicia gendarussa* Burm. *International Journal of Pharmacology* 6: 72–80.
68. Kryscio R.J, Abner E.L, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke A.K, Yee M, Crowley J et Schmitt F.A, 2017. Association of antioxidant supplements use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADVISE). *JAMA neurology*, 74: 567-573.
69. Kuo C.F, Su J.D, Chiu C.H, Peng C.C, Chang C.H, Sung T.Y, Huang S.H, Lee W.C et Chyau C.C, 2011. Anti-inflammatory effects of supercritical carbon dioxide extract and its isolated carnosic acid from *Rosmarinus officinalis* leaves. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59: 3674-3685.
70. Lara M, Gutierrez J, Timon M et Andrés A, 2011. Evaluation of two natural extracts (*Rosmarinus officinalis* L. and *Melissa officinalis* L.) as antioxidants in cooked pork patties packed in MAP. *Meat Science*, 88(3) : 481-488.
71. Larson A.M, Polson J et Fontana R.J, 2005. Acetaminophen-induced acute liver failure results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology*, 1364(72) : 42.

72. Lauwerys R.R, 1999. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4e éd Masson, Paris.
73. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V et Angelopoulou R, 2012. Investigating ROS sources in male infertility: A common end for numerous pathways. *Reproductive Toxicology*, 34 : 298-307.
74. Ledoux F, Guéniot G, Piterà F et Claudon O, 2012. La phytembryothérapie : l'embryon de le gemmothérapie. Amyris, Bruxelles : 367.
75. Leverage X, 2009. Stress oxydant et antioxydants ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(5) : 219-224.
76. Li H.B, Cheng K.W, Wong C.C, Fan K.W, Chen F et Jiang Y, 2007. Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food chemistry*, 102(3): 771-776.
77. Liu J, Qu W et Kadiiska M. B, 2009. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3) : 209-214.
78. Loichot C et Grima M, 2004. Introduction à la pharmacocinétique, passages transmembranaires. *Pharmacologie générale*, Strasbourg.
79. Loven D, Schedl H, Wilson H, Daabees T.T, Stegink L.D, Diekus M et Oberley L, 1986. Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozocin-induced diabetes. *Diabetes*, 35: 503-5.
80. Lubrano V et Balzan S, 2015. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronaryartery disease. *World journal of experimental medicine*, 5: 218.
81. Lucarini R, Bernardes W.A, Tozatti M.G, Filho A.A, Silva M.L.A, Momo C, Crotti A.E.M, Martins C.H.G et Cunha W.R, 2014. Hepatoprotective effect of *Rosmarinus officinalis* and rosmarinic acid on acetaminophen-induced liver damage. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 26 (10): 878-884.
82. Lukas H, 2013. La santé du foie. Québec, Éd.
83. Malarkey D E; Johnson K 2005: New insights into functional aspects of liver morphology. In : MarmugiA2012 : Perturbation métaboliques hépatiques : implication des xénosenseurs CAR (Constitutive AndrostaneReceptor) et PXR (Pregnane X Receptor) et d'un perturbateur endocrinien, le bisphénol A. Université de Toulouse : 17.
84. Marchall W et Bangert S.K, 2005. Biochimie médicale, physiopathologie et diagnostic. Edition Elsevier, Paris : 59-99.
85. Martín M.A, Ramos S, Mateos R, Marais J.P, Bravo-Clemente L, Khoo C et Goya L, 2015. Chemical characterization and chemo-protective activity of cranberry phenolic powders in a modelcell culture. Response of the antioxidant defenses and regulation of signaling pathways. *Food research international*, 71: 68-82.
86. Martini M.C, 2011. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Edition Lavoisier : 358.
87. Mathonn et P.Y, 2012. Romarin bio : Produire du romarin en AB. Fiche technique. Lyon cedex 07, France : 1-6.
88. Mellal A, 2010. Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook : 174-181.
89. Mengoni E.S, Vichera G, Rigano L.A, Rodriguez-Puebla M.L, Galliano S.R, Cafferata E.E, Pivetta O.H, Moreno S et Vojnov A.A, 2011. Suppression of COX-2, IL-1beta and TNF-alpha expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by bioactive compounds from *Rosmarinus officinalis L.* *Fitoterapia*, 82: 414-421.
90. Michaut A, Moreau C, Robin M et Fromenty B, 2014. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 34(7) :171-176.

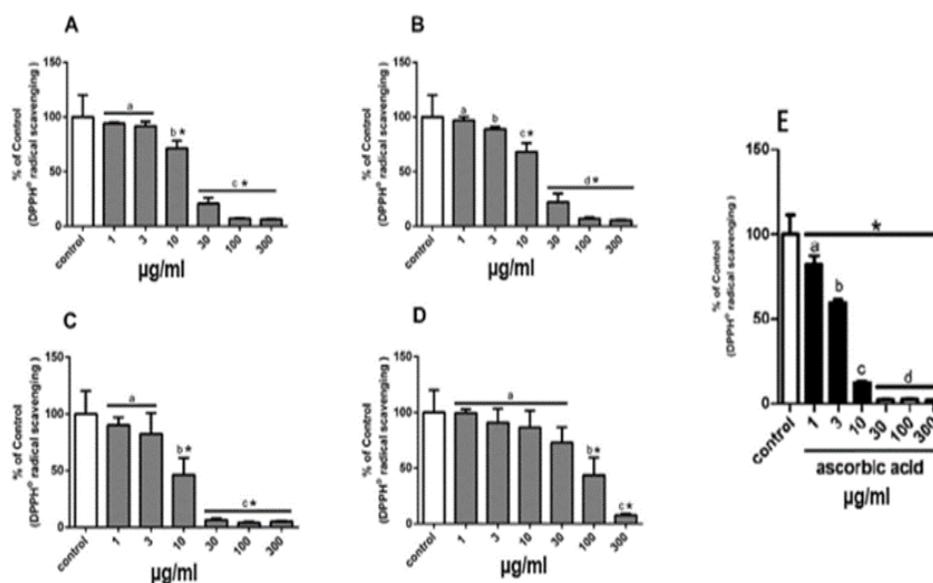
91. Moniczewski A, Gawlik M, Smaga I, Niedzielska E, Krzek J, Przegaliński E, Pera J et Filip M, 2015. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain. *Pharmacological Reports*, 67: 560-568.
92. Moon T, Wilkinson J et Cavanagh H.M, 2000. Anti-parasitic activity of two lavender essential oils against *Giardia duodenalis*, *Trichomonas vaginalis*, and *Hixamita inflota*. *Parasitology Research*, 99: 722-8.
93. Nibir Y.M, Sumit A.F, Akhand A.A, Ahsan N et Hossain M.S, 2017. Comparative assessment of total polyphenols, antioxidant and antimicrobial activity of different tea varieties of Bangladesh. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7: 352-357.
94. Nurmuhammat A, Halmurat U et Biljana B, 2010. In vivo hépatoprotective activity of the aqueous extract of *Artemisia absinthium* L. against chemically and immunologically induced liver injuries in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 130: 478-484.
95. Okuno Y, Fukuhara A, Hashimoto E, Kobayashi H, Kobayashi S, Otsuki M et Shimomura I, 2018. Oxidative stress inhibits healthy adipose expansion through suppression of SREBF1-mediated lipogenic pathway. *Diabetes*, db171032.
96. Oriana C et Denis C, 2015. Le Foie et les Voies Biliaires : Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. [En ligne]. [Citation : 1 Septembre -2015.] <http://www.centrehepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.
97. Pavela R, 2006. Insecticidal activity of some essential oils against larvae of *Spodoptera littoralis*. *Pharmacology*, 76: 699-673.
98. Perrissoud D et Testa B, 1982. Hepatic pharmacology: Mechanisms of action and classification of anti-necrotic hepatoprotective agents. *Trends in Pharmacological Sciences*, 3 : 365-367.
99. Pisoschi A.M et Pop A, 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97 : 55-74.
100. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ et Valko M., 2017. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(7): 592-607.
101. Quezel et Santa, (1963), Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales Tome II. C.N.R.Sc. Paris : 781-783-793.
102. Rachel T, 2009. Unité Hospitalière De Recherche Et D'enseignement VIH/Sida. Centre Hospitalier De l'Université De Montréal.
103. Racine R, Grandcolas L, Blanchardon E, Gourmelon P, Veyssiere G et Souidi M, 2010. Hepatic cholesterol metabolism following a chronic ingestion of cesium-137 starting at fetal stage in rats. *Journal of Radiation Research*, 51(1) : 37-45.
104. Ragab M.R, Abdelhamid O.M, Said A.M et Farrag R.A.A, 2020. Protective effect of Rosmary on liver cirrhosis induced experimentally in rats. *Word Journal of pharmacy pharmaceutical sciences*, 9(1) : 413-423.
105. Rai M.K, 1994. Herbal medicines in India; retrospect and prospect. *Fitoterapia*, 65: 483-491.
106. Ramadan S.I, Shalaby M.A, Afifi N et El-Banna H.A, 2011. Hépatoprotective and antioxidant effects of *Silybum maraianum* plant in rats. *International Journal for Agro Veterinary and Medical Sciences*, 5(6) : 541-547.

107. Rameau J.C et Dumé G, 2008. Flore forestière française : Région méditerranéenne. Edition Forêt privée française : 897.
108. Rao PS, Kalva S, Yerramilli A et Mamidi S, 2011. Free radicals and tissue damage: Role of Antioxidants. Free radicals and antioxidants, 1(4) : 2-7.
109. Rašković A, Milanović I, Pavlović N, Čebović T, Vukmirović S et Mikov M, 2014. Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. BMC Complementary and Alternative Medicine, 14:225.
110. Ravi K, Ramachandran B et Subramanian S, 2004. Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. Life Sciences, 75: 2717 – 2731.
111. Rodrigues F.A, Prata M.M, Oliveira I.C, Alves N.T, Freitas R.E, Monteiro H.S, Silva J.A, Vieira P.C, Viana D.A, Liborio A.B et Havt A, 2014. Gingerol fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother, 58(4) : 1872–1878.
112. Rodríguez-Roque M.J, Ancos B, Sánchez-Moreno C, Cano M.P, Elez-Martínez P et MartínBelloso O, 2015. Impact of food matrix and processing on the in vitro bioaccessibility of vitamin C, phenolic compounds, and hydrophilic antioxidant activity from fruit juice-based beverages. Journal of Functional Foods, 14: 33-43.
113. Rouas C, Souidi M, Grandcolas L, Grison S, Baudelin C, Gourmelon P, Pallardy M et Gueguen Y, 2009. Acetaminophen induces xenobiotic-metabolizing enzymes in rat: impact of a uranium chronic exposure. Environmental Toxicology and Pharmacology, 28(3) : 363-369.
114. Saito S, Lin Y.C, Tsai M.H, Lin C.S, Murayama Y, Sato R et Yokoyama K.K, 2015. Emerging roles of hypoxia-inducible factors and reactive oxygen species in cancer and pluripotent stem cells. Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 31 : 279-286.
115. Sarni-Manchado P et Cheynier V, 2006. Les polyphénols en agroalimentaire. Edition Tec et Doc, Paris : 2-11.
116. Sathishsekar D et Subramanian S, 2005. Antioxidant properties of *Momordica Charantia* (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 14 (2) : 153 - 158.
117. Schünke M, Schulte E, Schumacher U et Rude J, 2007. Atlas d'anatomie, prométhée, cou et organes. Maloine, France : 204-210.
118. Schuppan D et Afdhal N.H, 2008. Liver Cirrhosis. Lancet, 371: 838-851.
119. Schuppan D, Jai J.D, Brinkhaus B et Hahn E.G, 1999. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. Hepatology, 30: 1099-1104.
120. Seirafi M, Iten A et Hadengue A, 2007. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Revue Médicale Suisse, 3 : 32629.
121. Sendensky A et Dufour J.F, 2011. Liver physiology in chronic liver failure mechanisms and management. Humana press : 3-46.
122. Senoo H, 2004. Structure and function of hepatic stellate cells. Medical Electron Microscopy, 37(1) :3-15.
123. Sharma B et Sharma U.K, 2010. Hepatoprotective activity of some indigenous plants. International journal of pharmtech research, 2: 568-572.
124. Simon M, Houghton SM et Aquino K, 2000. Cognitive biases, risk perception, and venture formation: How individuals decide to start companies. Journal of Business Venturing, 15(2) : 113-134.

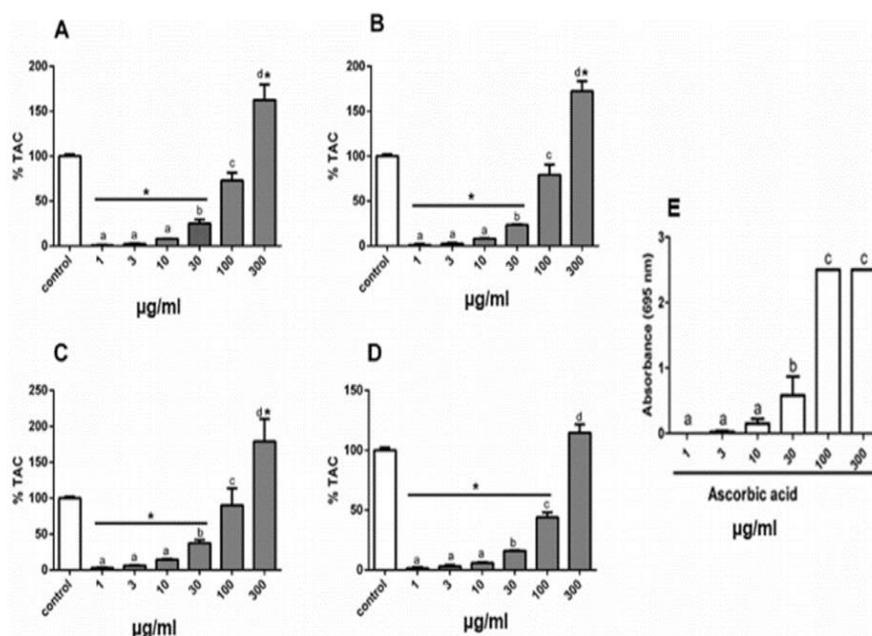
125. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przegaliński E, Pera J et Filip M, 2015. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*, 67 : 569-580.
126. Sotelo-Félix J.I, Martinez-Fong D, Muriel P, Santillán R.L, Castillo D et Yahuaca P, 2002. Evaluation of the effectiveness of *Romarinus officinalis* (Lamiaceae) in the illuviation of carbone tétrachlorure-indue acute hepatotoxicity in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 145–154.
127. Stefanello S.T, Flores da Rosa E.J, Dobrachinski F, Amaral GP, Rodrigues de Carvalho N, Almeida da Luz S.C, Bender C.R, Schwab R.S, Dornelles L et Soares F.A.A, 2015. Effect of diselenide administration in thioacetamide-induced acute neurological and hepatic failure in mice. *Toxicology Research (Camb)*, 4(3) : 707-717.
128. Stevens A et Lowe J, 2006. *Histologie humaine*. 3ème édition. Elsevier, Paris : 123, 243, 249.
129. Sugamura K, Keaney J.F et Jr, 2011. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 51: 978-992.
- Taleb-Senoucia D, Ghomaria H, Kroufa D, Bouderbala S, Probst J, Lacaille-Dubois M.A et Bouchenaka M, 2009. Antioxidant effect of *Ajuga Iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 16: 623–631.
130. Therrien R, 2009. Unité hospitalière de recherche et d'enseignement VIH/Sida, Tibotec. Centre hospitalier de l'université de Montréal.
131. Tomenson J.A, Baron C.E, O'Sullivan J.J, Edwards J.C, Stonard M.D et Walker R.J, 1995. Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. *Occupational and Environmental Medicine*, 52: 508-522.
132. Tosun M, Ercisli S, Sengul M, Ozer H, Polat T et Ozturk E, 2009. Antioxidant properties and total phenolic content of eight *Salvia* species from Turkey. *Biological Research*, 42(2): 175-181.
133. Valdiguié P, 2000. *Biochimie Clinique*. 2ème Editions Médicales internationales, Cedex : 247-279.
134. Valko M, Jomova K, Rhodes C.J, Kuča K et Musílek K, 2016. Redox-and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of toxicology*, 90 : 1-37.
135. Van A.S, Tromp M, Haenen G.R.M.M, Van D, Vijgh W et Bast A, 1995. Flavonoids as scavengers of nitric oxide Radical. *Biochemical and Biophysical Research*, 214(3): 755-9.
136. Wang J, Yang Z, Lin L, Zhao Z, Liu Z et Liu X, 2012. Protective effect of Naringenin against lead-induced oxidative stress in rats. *Biological trace element search*, 146(3) : 354-359.
137. Wilson R, 2002. *Aromatherapy: Essential oils for vibrant health and beauty*. Edition Penguin : 116.
138. Yamamoto J, Yamada K, Nomura, Yamashita T et Aria R, 2005. Testing various herbs for antithrombotic effect. *Nutrition*, 21: 580-587.
139. Yang K, Kock K, Sedykh A, Tropsha A et Brouwer K.L.R, 2013. An updated review on drug induced cholestasis: mechanisms and investigation of physicochemical properties and pharmacokinetic parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102: 3037-3057.
140. Yeh C.T et Yen G.C, 2006. Induction of hepatic antioxidant enzymes by phenolic acids in rats is accompanied by increased levels of multidrug resistance-associated protein 3mRNA expression. *The Journal of Nutrition*, 136(1) : 11-15.
141. Yokozawa T, Nakagawa T et Kitani K, 2002. Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol-fed rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3549–3552.

142. You Y, Yoo S, Yoon H.G, Park J, Lee Y.H, Kim S, Oh K.T, Lee J, Cho H.Y et Jun W, 2010. In vitro and in vivo hépatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1632-1637.
143. Zegura B, Dobnik D, Niderl M.H et Filipic M, 2011. Antioxidant and antigenotoxic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extracts in *Salmonella typhimurium* TA98 and HepG2 cells. *Environmental toxicology and pharmacology*, 32: 296-305.
144. Zollner G et Trauner M, 2006. Molecular mechanisms of cholestasis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156 (13-14):380-385.

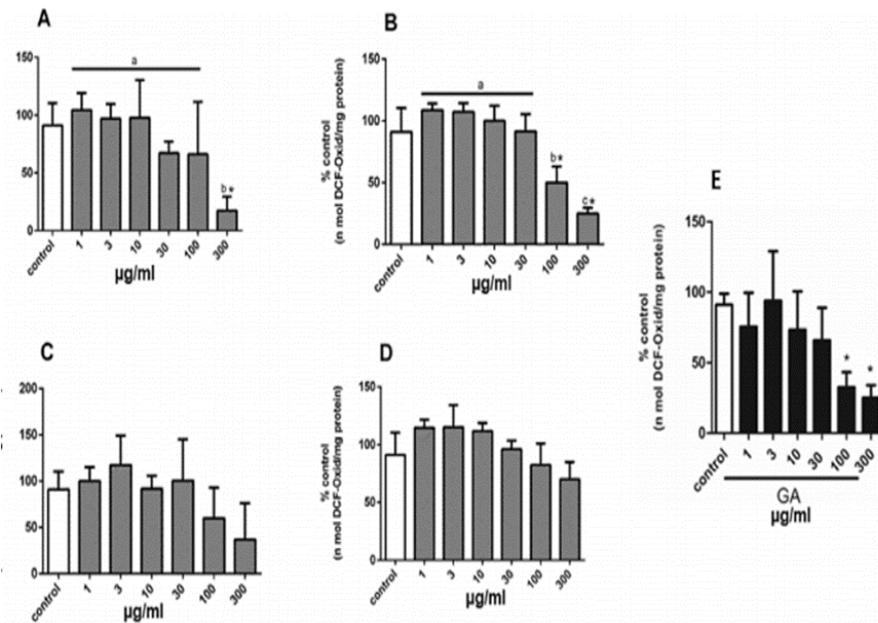
## Annexes



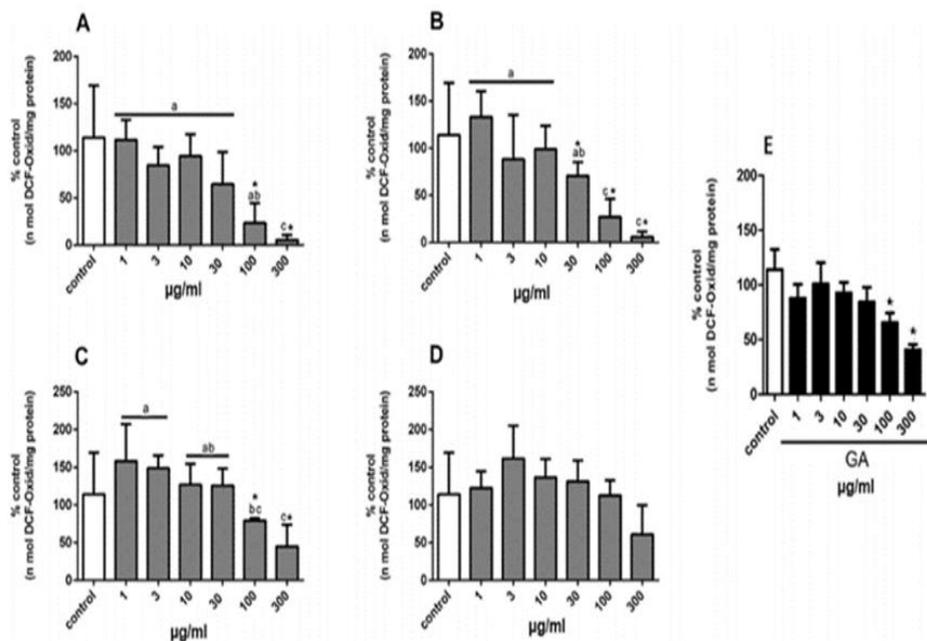
**Annexe 1 :** Effet piègeur des radicaux DPPH par les extraits de *R. officinalis* : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), acide ascorbique (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle). a, b, c, d ( $P < 0,05$  entre les groupes).



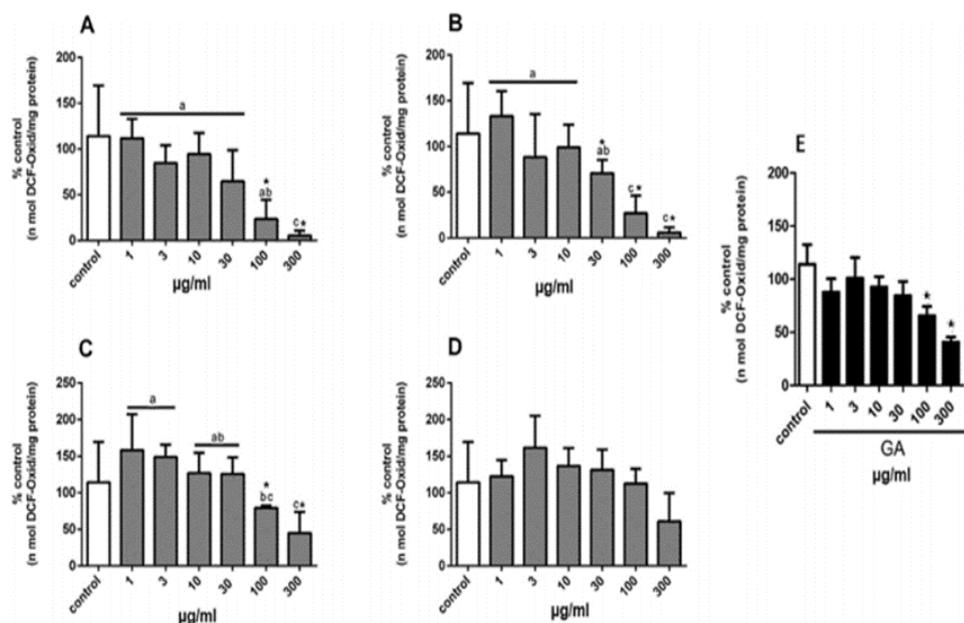
**Annexe 2 :** La capacité antioxydante totale (TAC) des extraits de *R. officinalis* : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), acide ascorbique (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle). a, b, c, d ( $P < 0,05$  entre les groupes).



**Annexe 3 :** Effet des extraits de *R. officinalis* sur la formation des espèces réactives de l'oxygène dans le foie : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), et l'acide gallique (GA) (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle). a, b, c, d ( $P < 0,05$  entre les groupes).



**Annexe 4 :** Effet des extraits de *R. officinalis* sur la formation des espèces réactives de l'oxygène dans l'estomac : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), et l'acide gallique (GA) (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle). a, b, c, d ( $P < 0,05$  entre les groupes).

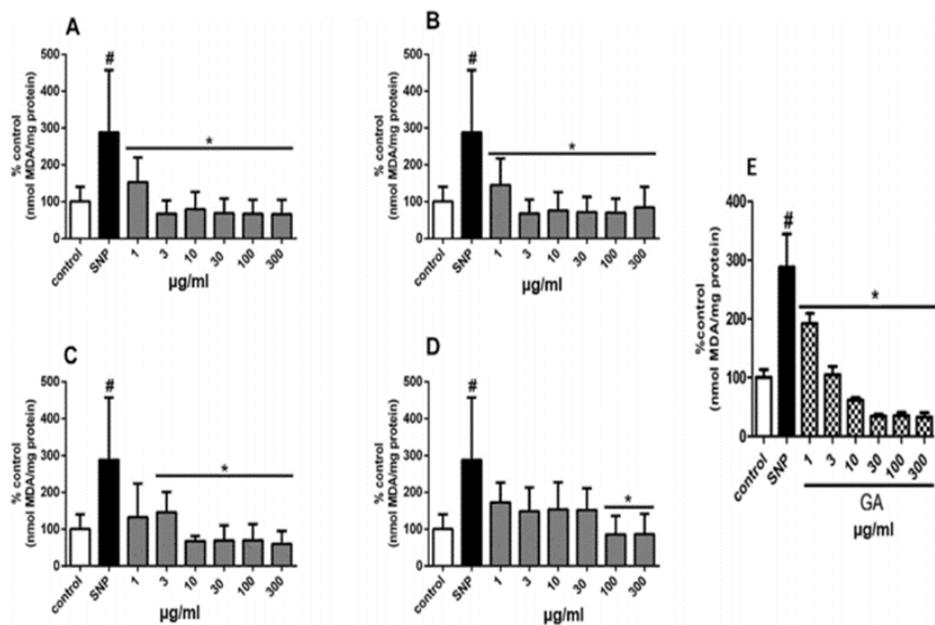


**Annexe 5 :** Effet des extraits de *R. officinalis* sur la formation des espèces réactives de l'oxygène dans le cerveau : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), et l'acide gallique (GA) (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle). a, b, c, d ( $P < 0,05$  entre les groupes).

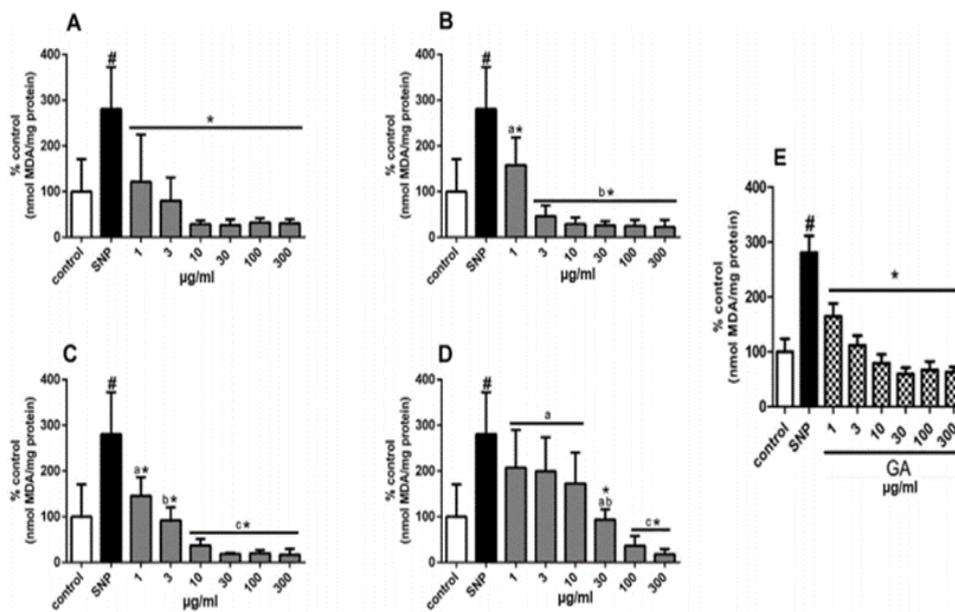
**Annexe 6 :** Effet piègeur des huiles essentielles de différentes populations Iraniennes de *R. officinalis* envers les radicaux DPPH.

No.	Region and controls	Antioxidant activity (%)			
		0.4 mg/ml	0.8 mg/ml	1.6 mg/ml	3.2 mg/ml
1	Do	0.00 ± 0.00 <sup>c</sup>	01.91 ± 0.19 <sup>e</sup>	11.67 ± 0.15 <sup>fg</sup>	28.73 ± 0.59 <sup>e</sup>
2	Kh	0.00 ± 0.00 <sup>c</sup>	02.61 ± 0.58 <sup>e</sup>	11.03 ± 0.01 <sup>g</sup>	31.14 ± 0.06 <sup>e</sup>
3	Bo	1.42 ± 0.04 <sup>bc</sup>	04.62 ± 0.77 <sup>e</sup>	13.57 ± 0.31 <sup>f</sup>	30.09 ± 0.13 <sup>e</sup>
4	Ma	2.71 ± 0.06 <sup>bc</sup>	08.84 ± 0.75 <sup>d</sup>	23.54 ± 0.94 <sup>e</sup>	46.38 ± 1.36 <sup>d</sup>
5	Jo	6.7 ± 0.17 <sup>b</sup>	23.11 ± 0.99 <sup>b</sup>	56.07 ± 0.08 <sup>b</sup>	71.22 ± 0.84 <sup>b</sup>
6	Bi	0.87 ± 0.06 <sup>bc</sup>	12.80 ± 1.43 <sup>c</sup>	32.66 ± 0.31 <sup>d</sup>	64.19 ± 1.78 <sup>c</sup>
7	Ke	4.79 ± 0.11 <sup>ab</sup>	23.29 ± 0.05 <sup>b</sup>	50.34 ± 0.95 <sup>c</sup>	73.69 ± 0.81 <sup>b</sup>
8	DMSO	–	–	–	–
9	Oxytetracycline	–	–	–	–
10	BHA	13.11 ± 0.03 <sup>a</sup>	30.27 ± 0.05 <sup>a</sup>	61.57 ± 0.59 <sup>a</sup>	77.96 ± 0.80 <sup>a</sup>

Do (Dorud), Kh (Khoramabade), Bo (Borujerd), Ma (Malayer), Jo (Jowker), Bi (Bisotun), Ke (Kermanshah). (<sup>a</sup>, <sup>b</sup>, <sup>c</sup>, <sup>d</sup>, <sup>e</sup>, <sup>f</sup>, <sup>g</sup>)  $P \leq 0, 05$ . (a) Vs BHA à différents concentrations, (b) Vs BHA, (c) Vs la population Jo, (d) Vs les résultats c, (e) Vs les résultats d, (g, f) Vs les résultats e.



**Annexe 7 :** Effet des extraits de *R. officinalis* sur la peroxydation lipidique induite par le SNP dans le foie : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), et l'acide gallique (GA) (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle) ; # ( $P < 0,05$  Vs SNP).



**Annexe 8 :** Effet des extraits de *R. officinalis* sur la peroxydation lipidique induite par le SNP dans le cerveau : eeR (A), DCM (B), EA (C), ButOH (D), et l'acide gallique (GA) (E). eeR : extrait éthanolique, DCM : fraction de dichlorométhane, EA : fraction d'acétate d'éthyle et ButOH : fraction butanolique. \* ( $P < 0,05$  par rapport au contrôle) ; # ( $P < 0,05$  Vs SNP).

<b>Réalisé par :</b> BOUZERDOUM Youssra BOUSSADIA Nadjet	<b>Membres de jury :</b> <b>Présidente :</b> D'BOUTENNOUN H. <b>Examinatrice :</b> M <sup>me</sup> HIRECHE S. <b>Encadrante :</b> M <sup>lle</sup> REZZAGUI A.
--	---

## Effet antioxydant et hépatoprotecteur de *Rosmarinus officinalis* (revue systématique)

### Résumé

La présente étude vise à établir une revue systématique de quelques recherches scientifiques publiées sur l'activité antioxydante et/ou hépatoprotectrice de *Rosmarinus officinalis*. Dans la recherche bibliographique, un total de 46 articles qui traitent le thème choisi est obtenu de trois bases de données : PubMed, Google scholar et Science Direct. Après l'étape de sélection, 11 articles seulement sont retenus suivant les critères d'inclusion pour l'étude. L'analyse phytochimique effectuée dans les différents articles montre la richesse du romarin en flavonoïdes (quercétine, acide rosmarinique et carnosol) et en terpénoïdes (1,8-cinéole, camphore et alpha-pinène). Les résultats de l'effet antioxydant estimé *in vitro* suggèrent que le romarin est doué d'une activité antioxydante très importante et d'un pouvoir antiradicalaire significatif comparativement aux standards. Concernant l'activité hépatoprotectrice, et selon l'analyse des 7 articles sélectionnés, le romarin (quel que soit l'extrait utilisé, la dose administrée ou la durée de traitement) exerce un effet protecteur envers les agressions hépatiques induites par les différents agents toxiques (CCl<sub>4</sub>, APAP, TAA, Gentamicine et TCA). En effet, les résultats présentent une restauration quasi-totale des paramètres hépatiques sériques (ALT, AST, ALP, bilirubine, protéines et lipides) et tissulaires (MDA, GSH, SOD et CAT). A l'échelle histologique, une régénération de la structure hépatique altérée est enregistrée dans 4 études. Enfin, et en se basant sur la présente étude, on peut conclure que le romarin est une plante médicinale douée d'un pouvoir antioxydant et hépatoprotecteur puissant et qu'il peut être utilisé en tant que complément pour soulager les atteintes hépatiques toxico-induites.

**Mots clés :** *Rosmarinus officinalis*, phytochimie, hépatotoxicité, activité antioxydante, stress oxydant.

### Abstract

This study aims to establish a systematic review of some published scientific researches on the antioxidant and/or hepatoprotective activity of *Rosmarinus officinalis*. In the bibliographic search, 46 articles dealing with the chosen topic are obtained from three databases: PubMed, Google scholar and Science Direct. After selection, only 11 articles are accepted for the descriptive study according to the inclusion criteria. The phytochemical analysis carried out in the various studies shows the richness of rosemary in flavonoids (quercetin, rosmarinic acid and carnosol) and terpenoids (1,8-cineole, camphor and alpha-pinene). The results of the *in vitro* antioxidant effect indicate that rosemary exhibited a very important antioxidant activity and a significant scavenger power when compared to standard antioxidants. On the other hand, hepatoprotective activity, and according to the analysis of 7 selected articles, rosemary (regardless of the used extract, the administered dose or the duration of treatment) has a protective effect against hepatic aggressions induced by the various toxic agents (CCl<sub>4</sub>, APAP, TAA, Gentamicin and TCA). The results show a very good restoration of serum (ALT, AST, ALP, bilirubin, proteins and lipids) and tissular (MDA, GSH, SOD and CAT) liver parameters. Histologically, a regeneration of the normal liver structure is recorded in 4 studies. Finally, and based on the present study, it can be concluded that rosemary is a powerful antioxidant and hepatoprotective medicinal plant and it can be used as a supplement to relieve toxico-induced liver damages.

**Keywords:** *Rosmarinus officinalis*, phytochemistry, hepatotoxicity, antioxidant activity, oxidative stress.

### المخلص

يهدف هذا العمل إلى إنشاء دراسة تحليلية لبعض الأبحاث العلمية المنشورة حول النشاط المضاد للأكسدة و/أو النشاط الوقائي للكبد الخاص بنبات إكليل الجبل (*Rosmarinus officinalis*). أثناء البحث البيبليوغرافي، تم الحصول على 46 مقال تتناول موضوع الدراسة وذلك انطلاقاً من ثلاث قواعد للبيانات: PubMed، Google Scholar و Science direct. بعد مرحلة الانتقاء، تم الاحتفاظ بـ 11 مقال فقط من أجل الدراسة الوصفية وذلك وفقاً لمعايير الانتقاء المنصوص عليها. بين التحليل الكيميائي الذي أجري في مختلف الدراسات ثراء ملحوظاً لإكليل الجبل بالفلافونويدات (الكيرسيتين، حمض الروزمارينيك والكارنوسول)، والتربينويدات (1،8-سينول، كامفور و ألفا-بينين). من جهة أخرى، أشارت نتائج التأثير المضاد للأكسدة المقدرت في المختبر إلى أن إكليل الجبل يتميز بنشاط مضاد للأكسدة مهم للغاية وذلك مقارنة مع مضادات الأكسدة المعيارية. أما فيما يتعلق بالنشاط الوقائي الكبدي، ووفقاً للمقالات السبعة المختارة، فلقد اثبتت الأبحاث أن إكليل الجبل له تأثير وقائي ضد الاعتلالات الكبدية التي تسببها مختلف العوامل السامة (CCl<sub>4</sub>، TAA، APAP، Gentamicine و TCA)، وذلك بصرف النظر عن المستخلص، الجرعة أو مدة العلاج المستخدمة. لقد أظهرت النتائج أيضاً، استعادة شبه كاملة للقيم الطبيعية المصلية (ALT، AST، ALP، Bilirubine والبروتينات) والنسجية الكبدية (MDA، GSH و SOD). أما على الصعيد النسيجي، فلقد تم تسجيل تحسن وتجدد ملموسين لبنية الكبد النسيجية إثر المعالجة بإكليل الجبل في أربع دراسات. في الأخير، واستناداً لهذه الدراسة، يمكننا القول إن إكليل الجبل هو نبات طبي يتمتع بنشاط مضاد للأكسدة ووقائي كبدي معتبرين، وأنه يمكن استخدامه كمكمل غذائي أو علاجي من أجل تخفيف أضرار التلف الكبدي الناجم عن السموم.

**الكلمات المفتاحية:** *Rosmarinus officinalis*، الكيمياء النباتية، السمية الكبدية، النشاط المضاد للأكسدة، الإجهاد التأكسدي