

N° d'Ordre

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 مولاي الطاهر، سعيدة
Université MOULAY Tahar, Saïda



كلية علوم الطبيعة و الحياة

Faculté des Science de la Nature et de Vie (S.N.V)

قسم البيولوجيا
Département de Biologie

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de

Doctorat 3ème Cycle

Spécialité : Biochimie

Filière : Science biologique

Par :

REGGAD Nawel

Thème :

**Étude de l'effet thérapeutique de l'administration des extraits
des plantes *Ononis angustissima* et *Cleome arabica* chez des
rats *Wistar* en croissance intoxiqués par l'aluminium : Etude
neurocomportementale, biochimique et histopathologique.**

Thèse soutenue le 18 /06 /2026 devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	SLIMANI Miloud	Prof.	Université de Saïda – Dr. Moulay Tahar	Président
02	ADLI Djallal Eddine Houari	Prof.	Université de Saïda – Dr. Moulay Tahar	Directeur
03	HALLA Noureddine	MCA.	Université de Saïda – Dr. Moulay Tahar	Co-directeur
04	GHOMARI Samia	Prof.	École Supérieure d'Agronomie de Mostaganem	Examinatrice
05	BENABDESLEM Yasmina	MCA.	Université de Saïda – Dr. Moulay Tahar	Examinatrice
06	BRAHMI Mostapha	MCA.	École Normale Supérieure de Saïda	Examinateur

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Allah Tout-Puissant, mon Créateur, de m'avoir guidée et donné la volonté, le courage et la patience nécessaires pour mener ce travail à son terme. Louanges et gratitude pour Sa clémence et Sa miséricorde.

Ce modeste travail est le fruit d'un long parcours, rendu possible grâce à l'aide, l'encadrement et le soutien de nombreuses personnes à qui j'adresse mes sincères remerciements.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Prof. ADLI Djallal Eddine Houari**, pour son encadrement attentif et bienveillant.

Je remercie également **Dr. HALLA Noureddine**, pour ses recommandations précieuses.

Je remercie également **Prof. SLIMANI Miloud**, pour avoir accepté la présidence du jury et pour l'intérêt porté à ce travail.

Mes remerciements s'adressent à **Prof. GHOMARI Samia**, au **Dr. BENABDESSLEM Yasmina** et au **Dr. BRAHMI Mostapha**, pour avoir évalué et jugé ce travail avec rigueur et bienveillance.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance au **Dr. KEFIFA Abdelkrim**, au **Pr BELARBI Meriem**, au **Dr. EL-HACI Imad Abdelhamid**, au **Pr. AMMAM Abdelkader**, au **Dr. HANINI Mohammed**, au **Dr. KERMAF Fatima** et au **Dr. ARGOUB Hayat**, ainsi qu'à l'ensemble des enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à mes collègues, aux techniciens et au personnel de laboratoire, pour leur aide précieuse dans la réalisation des expériences et analyses.

Enfin, je remercie chaleureusement toutes les personnes, proches ou moins proches, qui m'ont encouragée, soutenue tout au long de cette aventure.

À vous tous, un éternel merci.

Dédicace

Avec l'aide et la miséricorde d'Allah Tout-Puissant, j'ai pu mener à bien ce modeste travail que je dédie avec gratitude et affection :

À mes parents bien-aimés, pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices silencieux, leurs encouragements constants et leur soutien indéfectible. Les mots restent insuffisants pour exprimer ma reconnaissance et mon respect envers vous. Puisse Allah vous protéger, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mon frère, Mohamed Abd El Samed, pour ton soutien constant et ta présence rassurante tout au long de ce parcours. Merci d'avoir toujours été là quand j'avais le plus besoin d'appui, d'avoir contribué à alléger mes difficultés et d'avoir rendu ce chemin plus serein grâce à ton aide précieuse.

À mes chères sœurs, Karima et Asmaa, merci pour vos conseils, votre soutien et votre présence réconfortante à chaque étape de ce parcours.

À mon cher neveu, Iyad Radjeh, que la protection divine t'accompagne et que ta vie soit remplie de bonheur et de succès.

À mes tantes et à toute ma famille, pour vos prières et votre soutien qui m'ont toujours porté.

À mes amies proches, Hanaa et Hayet, pour tous les moments partagés, vos encouragements et votre complicité qui ont rendu ce chemin plus lumineux.

Enfin, à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à ce travail ou ont pensé à moi, vos gestes, vos conseils et votre présence morale m'ont été précieux tout au long de cette aventure.

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

Résumé

L'aluminium (Al), métal ubiquitaire largement utilisé dans les domaines industriel, domestique et médical, constitue un facteur de risque environnemental majeur pour la santé humaine, notamment durant les périodes critiques du développement, en raison de ses effets multisystémiques. Dans ce contexte, les plantes médicinales représentent une approche prometteuse, grâce à leur richesse phytochimique et à leurs propriétés biologiques.

La présente étude vise à évaluer les effets d'une intoxication développementale à l'aluminium et à explorer le potentiel thérapeutique de deux espèces médicinales algériennes, *Cleome arabica* (Mekhinza) (C.a) et *Ononis angustissima* (Hannat libal) (O.a), selon une approche multidisciplinaire intégrant une enquête ethnopharmacologique, une caractérisation phytochimique qualitative, quantitative et chromatographique par HPLC-PDA, des évaluations biologiques *in vitro* et une étude *in vivo* sur un modèle expérimental de toxicité développementale. L'enquête ethnopharmacologique menée auprès de 200 informateurs a révélé une utilisation prédominante de O.a dans les troubles métaboliques (42,14 %), notamment l'hypercholestérolémie (31,16 %), tandis que C.a était principalement utilisée contre les affections inflammatoires et ostéoarticulaires (31,50 %), en particulier pour ses effets antirhumatismaux (29,20 %), confirmant l'intérêt pharmacologique traditionnel de ces deux espèces.

Les extraits hydro-méthanoliques ont présenté des rendements élevés (C.a : 17,13 % ; O.a : 12,87 %) et une richesse notable en métabolites secondaires, notamment en polyphénols, flavonoïdes, tanins et alcaloïdes. Cette composition s'est traduite par une activité antioxydante marquée au test DPPH ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$), un pouvoir réducteur significatif au test FRAP (C.a : $136,08 \pm 20,41$; O.a : $91,31 \pm 13,70 \text{ mg EAA/g}$) et une activité anti-inflammatoire notable évaluée par la méthode BSA (C.a : $50,79 \pm 7,62$; O.a : $42,64 \pm 6,40 \mu\text{g/mL}$). L'analyse HPLC-PDA a confirmé la présence d'acides phénoliques, notamment les acides gallique, chlorogénique et p-coumarique, ainsi que de flavonoïdes majeurs tels que la rutine, la naringénine et la quercétine, avec une prédominance de flavonols O-glycosylés chez O.a et de formes aglycones chez C.a.

Sur le plan toxicologique, l'exposition à l'aluminium a induit un gain pondéral anormal, des altérations neurocomportementales caractérisées par une hypoactivité, une anxiété, des comportements de type dépressif et un déficit cognitif, ainsi que des perturbations biochimiques (hypoglycémie, dyslipidémie, variations enzymatiques hépatiques, hyperurémie, hyperprotéinémie), hématologiques et histopathologiques multi-organes.

L'administration des extraits a significativement atténué ces altérations. C.a a montré un effet protecteur global, notamment sur les paramètres métaboliques, hématologiques et tissulaires, tandis que O.a a exercé des effets plus marqués sur les performances cognitives. Ces effets semblent liés, au moins en partie, à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cytoprotectrices.

En conclusion, *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* présentent des effets thérapeutiques complémentaires et constituent des sources prometteuses de composés bioactifs capables de moduler les altérations induites par l'aluminium. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour la recherche biomédicale et la valorisation pharmacologique des plantes médicinales locales.

Mots-clés : Aluminium ; toxicité développementale ; *Ononis angustissima* ; *Cleome arabica* ; activité antioxydante ; altérations neurocomportementales ; hématotoxicité ; histopathologie.

Abstract

Aluminum (Al), a ubiquitous metal widely used in industrial, domestic, and medical applications, represents a major environmental risk factor for human health, particularly during critical periods of development, owing to its multisystemic toxicity. In this context, medicinal plants constitute a promising therapeutic approach because of their phytochemical richness and diverse biological properties.

The present study aimed to evaluate the effects of developmental aluminum intoxication and to investigate the therapeutic potential of two Algerian medicinal species, *Cleome arabica* (Mekhinza) (C.a) and *Ononis angustissima* (Hannat libal) (O.a), using a multidisciplinary approach. This approach combined an ethnopharmacological survey, qualitative, quantitative, and chromatographic phytochemical characterization by HPLC-PDA, *in vitro* biological evaluations, and an *in vivo* investigation based on an experimental model of developmental toxicity.

The ethnopharmacological survey, conducted among 200 informants, revealed a predominant use of O.a for metabolic disorders (42.14%), particularly hypercholesterolemia (31.16%), whereas C.a was mainly used for inflammatory and osteoarticular disorders (31.50%), especially for its antirheumatic effects (29.20%). These findings support the traditional pharmacological relevance of both species.

The hydromethanolic extracts showed high extraction yields (C.a: 17.13%; O.a: 12.87%) and a notable richness in secondary metabolites, particularly polyphenols, flavonoids, tannins, and alkaloids. This composition was associated with marked antioxidant activity in the DPPH assay ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$), significant reducing power in the FRAP assay (C.a: 136.08 ± 20.41 ; O.a: $91.31 \pm 13.70 \text{ mg AAE/g}$), and notable anti-inflammatory activity evaluated using the BSA method (C.a: 50.79 ± 7.62 ; O.a: $42.64 \pm 6.40 \mu\text{g/mL}$). HPLC-PDA analysis confirmed the presence of phenolic acids, including gallic, chlorogenic, and *p*-coumaric acids, as well as major flavonoids such as rutin, naringenin, and quercetin, with a predominance of O-glycosylated flavonols in O.a and aglycone forms in C.a.

From a toxicological perspective, Aluminum exposure induced abnormal body weight gain, neurobehavioral alterations characterized by hypoactivity, anxiety, depressive-like behaviors, and cognitive impairment, as well as biochemical disturbances, including hypoglycemia, dyslipidemia, hepatic enzyme variations, hyperuremia, and hyperproteinemia, together with hematological and multi-organ histopathological alterations.

Administration of the extracts significantly attenuated these alterations. C.a showed an overall protective effect, particularly on metabolic, hematological, and tissue parameters, whereas O.a exerted more pronounced effects on cognitive performance. These effects appear to be related, at least in part, to their antioxidant, anti-inflammatory, and cytoprotective properties.

In conclusion, *Cleome arabica* and *Ononis angustissima* exhibit complementary therapeutic effects and represent promising sources of bioactive compounds capable of modulating aluminum-induced alterations. These findings open valuable perspectives for biomedical research and the pharmacological valorization of local medicinal plants.

Keywords: Aluminum; developmental toxicity; *Ononis angustissima*; *Cleome arabica*; antioxidant activity; neurobehavioral alterations; hematotoxicity; histopathology.

الملخص

الألمنيوم (Al) معدن واسع الانتشار، ويعد استخدامه واسع النطاق في المجالات الصناعية، المنزلية والطبية عامل خطر بيئي كبير على صحة الإنسان، وبالأخص خلال فترات النمو، نظرًا لتأثيراته المتعددة على مختلف الأنظمة الحيوية للجسم.

وفي هذا السياق، يمثل اللجوء إلى المركبات الطبيعية المستخلصة من النباتات الطبية نهجاً واعداً، نظراً لتنوعها الكيميائي وخصائصها البيولوجية المتعددة، وعليه تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثيرات التسمم بالألومنيوم على النمو واستكشاف القدرة العلاجية لنوعين من النباتات الطبية الجزائرية كل من نبتة المخينة (*Cleome arabica*: C.a) ونبتة حنة الابل (*Ononis angustissima*: O.a)، وفقاً لمقاربة متعددة التخصصات تجمع بين: دراسة إثنوفارماكولوجية، تحديد الخصائص النباتية الكيميائية، النوعية والكمية والكروماتوغرافية، إجراء تقييمات بيولوجية مخبرياً، إضافة إلى إجراء بحث تجريبي على نموذج حيواني لسمية الألومنيوم خلال فترة النمو.

كشفت الدراسة الإثنوفارماكولوجية التي أجريت ميدانياً على ما يقارب 200 مشارك عن كثرة استخدام نبتة (O.a) في علاج الاضطرابات الأيضية (42,14%)، لا سيما اعتمادها كعلاج لارتفاع الكوليسترول في الدم (31,16%)، أما نبتة (C.a) فتستعمل في علاج التهابات العظام والمفاصل (31,50%)، وذلك لتأثيراتها المضادة للروماتيزم (29,20%)، مما يبرز أهمية التدوي بهاتين النبتتين تقليدياً وخصائصهما العلاجية.

كما أظهرت الدراسة الكيميائية النباتية أن المستخلصات الهيدروميثانولية تتميز بمرودية عالية النسبة فيما يخص كل من نبتة (O.a : 12,87 %) ونبتة (C.a : 17,13 %) إضافة إلى غناها الملحوظ بمستقلبات الأيض الثانوية من بوليفينولات، فلافونويدات، مركبات التانين، و القلويدات. هذه الخصائص غالباً ما تنعكس في شكل فعالية كبيرة ضد التأكسد من خلال اختبار (DPPH) ($IC_{50} < 50$) و قدرة اختزالية بارزة من خلال اختبار (FRAP): (C.a 136,08 ± 20,41 mg EAA/g) (O.a 91,31 ± 13,70 μg/mL) إضافة إلى تأثير مضاد للالتهابات من خلال اختبار (BSA): (C.a 50,79 ± 7,62 μg/mL ; O.a 42,64 ± 6,40 μg/mL)، في حين أكد التحليل الكروماتوغرافي وجود بعض المركبات المشتركة في كلتا النبتتين كالأحماض فينولية (حمض الغاليك، والكلوروجينيك، ب-كوماريك) والفلافونويدات الرئيسية (الروتين، النارينجين، الكيرسيتين)، أما عن الفلافونولات فقد كشف التحليل عن هيمنة الفلافونولات الأو-جليكوزيلية في نبتة (O.a) بينما نسبة أعلى من الفلافونولات غير الجليكوزيلية في نبتة (C.a).

سمح التقييم السمي في نموذج السمية أثناء مرحلة النمو، أدى التعرض الجرذان للألمنيوم إلى زيادة غير طبيعية في الوزن، إضافة إلى اضطرابات عصبية سلوكية تم الكشف تمثلت في انخفاض النشاط الحركي والاستكشافي، سلوك قلق، سلوكيات شبيهة بالاكتئاب، إضافة إلى تراجع في الأداء المعرفي.

علاوة على ذلك، ترافق مع هذا التسمم اضطرابات بيوكيميائية تمثلت بانخفاض سكر الدم، وتغير في مستوى الدهون الدم، وتغيرات في إنزيمات الكبد، مع ارتفاع اليوريا في الدم، وفرط بروتينات الدم، إضافة إلى اختلالات دموية طالت مختلف السلالات الخلوية، وتغيرات نسيجية مرضية في أعضاء متعددة.

أدى العلاج بالمستخلصات النباتية إلى تخفيف هذه التغيرات بشكل ملحوظ حيث أظهرت نبتة (C.a) تأثيراً وقائياً شاملاً، خاصة على المعايير الأيضية والدموية والنسجية، في حين أظهرت نبتة (O.a) تأثيرات تصحيحية أكثر وضوحاً على الأداء المعرفي. ويُرجح أن ترتبط هذه التأثيرات بالخصائص هذه المستخلصات المضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب وواقية للخلايا الحية.

وفي الختام، تُظهر هذه النباتات الطبية تأثيرات علاجية متكاملة، وتمثل مصادر واعدة لمركبات حيوية فعالة قادرة على تعديل التغيرات الفيزيولوجية المرضية الناجمة عن التعرض للألمنيوم، مما يفتح آفاقاً واعدة في مجال البحوث الطبية الحيوية التطبيقية.

الكلمات المفتاحية:الألمنيوم؛ السمية في طور النمو؛ النباتات الطبية (*Cleome arabica*; *Ononis angustissima*)؛ النشاط المضاد للأكسدة؛ الاضطرابات العصبية السلوكية؛ السمية الدموية؛ علم الأمراض النسيجي.

Liste des tableaux et des figures

Liste des tableaux

Intitulé	Page
Tableau 01 : Caractéristiques physicochimiques de l'aluminium (Greenwood & Earnshaw, 1997)	9
Tableau 02 : Principaux biomarqueurs d'exposition à l'aluminium et intérêt toxicologique (source : élaboré par l'auteure à partir de l'ATSDR (2008), Riihimäki et Aitio (2012), Pérez San Martín et al. (2022), Martinez-Morata et al. (2023) et Hadrup et al. (2024))	21
Tableau 03 : Classification des composés phénoliques selon leur squelette carboné (Madi, 2018 ; Ranasinghe, 2019)	58
Tableau 04 : Différents types de terpénoïdes (González Mera et al., 2019)	68
Tableau 05 : Classification des alcaloïdes (Wijesekera & Dissanayake, 2022)	73
Tableau 06 : Ordre de polarité croissante des solvants d'extraction et des composés actifs extraits par ces solvants (Jibhkate et al., 2023 ; Azmir et al., 2013)	80
Tableau 07 : Classification taxonomique de <i>Ononis angustissima</i> Lam. selon le système APG IV (APG IV, 2016 ; LPWG, 2017)	96
Tableau 08 : Élucidation structurale de composés phénoliques d' <i>Ononis angustissima</i>	101
Tableau 09 : Classification taxonomique de <i>Cleome arabica</i> L. selon le système APG IV (Hall JC, et al., 2002 ; APG, 2016 ; Patchell et al., 2014)	104
Tableau 10 : Élucidation structurale de composés identifiés de <i>Cleome arabica</i>	110
Tableau 11 : Paramètres géographiques des stations de récolte des espèces étudiées	119
Tableau 12 : Tests qualitatifs de criblage phytochimique	121
Tableau 13 : Principes analytiques des tests biochimiques réalisés et caractéristiques méthodologiques	141
Tableau 14 : Cycle d'imprégnation des tissus biologiques	144
Tableau 15 : Paramètres opératoires (réactifs et conditions) appliqués pour la coloration histologique à l'hématoxyline-éosine	147
Tableau 16 : Rendements d'extraction (%) des extraits de <i>Ononis angustissima</i> et <i>Cleome arabica</i> selon la polarité du solvant	168
Tableau 17 : Profil qualitatif des principales familles de métabolites dans les extraits de O.a et C.a	168
Tableau 18 : <i>Ononis angustissima</i> (identification des pics)	180
Tableau 19 : <i>Cleome arabica</i> (identification des pics)	182

Liste des figures

Intitulé	Page
Figure 01 : Aperçu chronologique des principales étapes ayant marqué la découverte et l'essor industriel de l'aluminium (Source : élaborée par l'auteure à partir de la littérature consultée)	7
Figure 02 : Le symbole chimique de l'aluminium	8
Figure 03 : Fabrication électrolytique de l'aluminium : le procédé Hall–Héroult (Preziosa, 2010)	10
Figure 04 : Principales sources d'exposition à l'aluminium (Rodak et al., 2024)	14
Figure 05 : Métabolisme de l'Al et les principaux facteurs modulant sa toxicité (El Daouk, 2022)	18
Figure 06 : Principaux mécanismes toxicodynamiques impliqués dans la toxicité de l'aluminium (Mailloux & Appanna, 2011)	23
Figure 07 : Représentation schématique des principaux effets toxiques de l'aluminium (Aschner et al., 2025)	24
Figure 08 : Voies mécanistiques impliquées dans la neurotoxicité induite par l'aluminium (Dey & Singh, 2022)	27
Figure 09 : Mécanismes physiopathologiques des atteintes osseuses induites par l'aluminium (Igbokwe et al., 2019)	35
Figure 10 : Altérations reproductrices et développementales induites par l'aluminium (Igbokwe et al., 2019)	40
Figure 11 : Mécanismes de génotoxicité et de cytotoxicité induite par l'aluminium chez les cellules de mammifères (Bahnamiri et al., 2026)	45
Figure 12 : Représentation schématique de l'évolution historique de la phytothérapie (source : élaborée par l'auteure à partir de la littérature consultée)	49
Figure 13 : Aperçu global du potentiel thérapeutique et des limites de la phytothérapie (source : élaborée par l'auteure à partir de la littérature consultée)	53
Figure 14 : Schéma illustratif des principaux métabolites primaires et secondaires identifiés chez les plantes (Agudelo-Morales et al., 2021)	55
Figure 15 : La structure chimique du groupement phénol (Vermerris & Nicholson, 2006)	56
Figure 16 : Schéma récapitulatif des voies de la biosynthèse des composés phénoliques (Ranasinghe, 2019)	57
Figure 17 : La structure chimique des exemples d'acides phénoliques communs (Madi, 2018)	60
Figure 18 : Structure chimique générale des flavonoïdes (Zagoskina et al., 2023)	62
Figure 19 : Structures chimiques des principales classes de flavonoïdes (Karak, 2019)	62
Figure 20 : Structures chimiques des tanins (Das et al., 2020)	64
Figure 21 : Structures chimiques de coumarine (Shahbaz et al., 2024)	64
Figure 22 : Diversité structurale des coumarines naturelles et mécanisme de photodimérisation induite par UV (Safavi-Mirmahalleh et al., 2023)	65

Figure 23 : Structure de l'unité isoprénique (Yang et al., 2020)	66
Figure 24 : Schéma récapitulatif de la biosynthèse des terpènes (Jaeger & Cuny, 2016)	67
Figure 25 : Squelette structural des stéroïdes végétaux (Yerlikaya et al., 2023)	69
Figure 26 : Schéma simplifié de la biosynthèse des stérols végétaux (Tarkowská, 2019)	69
Figure 27 : Structures de base des sapogénines : forme triterpénique (a) et forme stéroïdienne (b) (Francis et al., 2002)	70
Figure 28 : Schéma illustrant la voie métabolique de biosynthèse des alcaloïdes. Abréviations : IPP : diphosphate d'isopentényle ; DMAPP : diphosphate de diméthylallyle (Gutiérrez-Grijalva et al., 2020)	72
Figure 29 : Structures des différentes classes d'alcaloïdes (Sireesha et al., 2019)	74
Figure 30 : Principales propriétés pharmacologiques des métabolites secondaires (Zhao et al., 2023)	75
Figure 31 : Organigramme des étapes de préparation avant l'extraction (Kamil Hussain et al., 2019)	79
Figure 32 : Processus de macération des extraits végétaux (a) Broyage du matériel végétal ; (b) Immersion dans le solvant ; (c) Macération (changement de couleur) (López-López & Castillo Ortega, 2025)	81
Figure 33 : Représentation schématique du processus d'extraction par infusion (Cádiz-Gurrea et al., 2019)	82
Figure 34 : Schéma du procédé de décoction (Cádiz-Gurrea et al., 2019)	83
Figure 35 : Schéma du procédé de percolation (Mondal et al., 2026)	83
Figure 36 : Principe de fonctionnement de l'extraction continue par Soxhlet (Mondal et al., 2026)	85
Figure 37 : Principe de l'extraction par MAE (Ghenabzia et al., 2023)	86
Figure 38 : Principe de l'extraction par UAE (Agrahari et al., 2021)	87
Figure 39 : Schéma illustratif du procédé d'extraction par PEF (Verep et al., 2023)	88
Figure 40 : Schéma illustratif du procédé d'extraction par PLE (Verep et al., 2023)	89
Figure 41 : Schéma illustratif du procédé d'extraction par EAE (Kumar et al., 2023)	90
Figure 42 : Schéma général de l'instrumentation utilisée en chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Srivastava et al., 2021)	92
Figure 43 : Principe du spectrophotomètre UV-Visible (Rahman et al., 2020)	93
Figure 44 : Représentation schématique du protocole de métabolomique végétale basé sur la spectroscopie RMN (Selegato et al., 2019)	94
Figure 45 : Représentation schématique de la spectrométrie de masse (Beck et al., 2024)	95
Figure 46 : Illustration de <i>Ononis angustissima</i> Lam (1. Parties aériennes, 2. Parties florales, 3. Fruits) (Benmeddour, 2016)	99
Figure 47 : Photographie originale de <i>Ononis angustissima</i> Lam dans son habitat naturel (REGGAD, Mars 2021)	99
Figure 48 : Illustration de <i>Cleome arabica</i> L. (Ozenda, 2004)	106
Figure 49 : Photographie originale de <i>Cleome arabica</i> L. dans son habitat naturel (REGGAD, mars 2021)	107

Figure 50 : Cartographie des zones d'étude : localisation des quatre wilayas d'enquête	117
Figure 51 : Photographies de terrain des spécimens botaniques collectés dans la région d'Aïn Sefra (Wilaya de Naâma, Algérie)	119
Figure 52 : Réduction et stabilisation des radicaux DPPH par les antioxydants (Purwaningsih et al., 2023)	125
Figure 53 : Mécanisme de réduction du ferricyanure par les antioxydants et formation du complexe bleu de Prusse lors du test FRAP	126
Figure 54 : Principe de la dénaturation des protéines (méthode BSA)	127
Figure 55 : Illustrations représentatives des conditions d'élevage standardisé des rats sevrés	130
Figure 56 : Administration de l'extrait par injection intrapéritonéale (Erhirhie et al., 2014)	131
Figure 57 : Dispositif du test de l'Open Field	134
Figure 58 : Dispositif du test clair-obscur (Light/Dark Box)	135
Figure 59 : Dispositif du test de nage forcée	136
Figure 60 : Phase d'acquisition du Morris Water Maze (plateforme visible)	138
Figure 61 : Phase du probe test (plateforme invisible)	138
Figure 62 : Technique de prélèvement sanguin chez le rat par ponction rétro-orbitaire (Parasuraman et al., 2010)	139
Figure 63 : Représentation des manipulations post-mortem : dissection, prélèvement et mise en fixation des organes cibles	140
Figure 64 : Spectrophotomètre semi-automatique BA-88A (Mindray, Shenzhen, Chine) utilisé pour les dosages biochimiques	140
Figure 65 : Analyseur automatique d'hématologie à trois parties BC-30S (Mindray, Shenzhen, Chine) utilisé pour l'évaluation des paramètres sanguins	142
Figure 66 : Technique d'un frottis sanguin (University of Bristol. 2017)	143
Figure 67 : Étapes de préparation des frottis sanguins : fixation et coloration	143
Figure 68 : Séquence successive des bains d'imprégnation	145
Figure 69 : Station d'enrobage Histo-Line TEC 2900 pour l'inclusion en paraffine	145
Figure 70 : Blocs paraffinés des prélèvements d'organes	145
Figure 71 : Mise en place du bloc de paraffine dans le microtome avant la coupe	146
Figure 72 : Mise en place de la coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E) des coupes histologiques	147
Figure 73 : Lames histologiques montées et prêtes pour l'examen microscopique	148
Figure 74 : Répartition des informateurs selon le sexe et la situation familiale	151
Figure 75 : Répartition des informateurs selon les tranches d'âge	151
Figure 76 : Répartition des informateurs selon le milieu de vie et le niveau d'instruction	152
Figure 77 : Origine de l'expérience dans l'usage de O.a	152
Figure 78 : Parties de O.a utilisées par les informateurs	153
Figure 79 : Répartition des périodes de récolte de O.a et son mode d'usage	154

Figure 80 : Usage et mode de préparation de O.a	154
Figure 81 : Répartition des indications thérapeutiques rapportées pour O.a	156
Figure 82 : Classification des maladies traitées par O.a en classes pathologiques	157
Figure 83 : Évaluation de l'efficacité perçue et du profil de toxicité de O.a selon les informateurs	158
Figure 84 : Répartition des informateurs selon le sexe et la situation familiale	159
Figure 85 : Répartition des informateurs selon les tranches d'âge	159
Figure 86 : Répartition des informateurs selon le milieu de vie et le niveau d'instruction	160
Figure 87 : Origine de l'expérience dans l'usage de C.a	160
Figure 88 : Parties utilisées de C.a par les informateurs	162
Figure 89 : Répartition des périodes de récolte de C.a et de son mode d'usage	162
Figure 90 : Usage et mode de préparation de C.a	163
Figure 91 : Mode d'administration de <i>Cleome arabica</i>	163
Figure 92 : Répartition des indications thérapeutiques rapportées pour C.a	165
Figure 93 : Classification des maladies traitées par C.a par classes pathologiques	166
Figure 94 : Évaluation de l'efficacité perçue et du profil de toxicité de C.a selon les informateurs	167
Figure 95 : Fréquence des effets toxiques associés à l'usage de C.a cités par les informateurs	167
Figure 96 : Courbe d'étalonnage à l'acide gallique (méthode Folin–Ciocalteu)	170
Figure 97 : Polyphénols totaux des extraits de C.a et O.a exprimés en mg équivalents d'acide gallique par g d'extrait (mg EAG/g), moyenne $\pm$ SD	171
Figure 98 : Courbe d'étalonnage à la catéchine CE (méthode $AlCl_3$)	172
Figure 99 : Flavonoïdes totaux des extraits de C.a et O.a, exprimés en mg de catéchine par g d'extrait (mg CE/g), moyenne $\pm$ SD	172
Figure 100 : Courbe d'étalonnage pour le dosage des tannins (acide gallique)	173
Figure 101 : Teneurs en tanins condensés des extraits de C.a et O.a, exprimées en équivalents d'acide gallique par g d'extrait (mg EAG/g), moyenne $\pm$ SD	173
Figure 102 : Courbe d'étalonnage à la colchicine (CoE) pour le dosage des alcaloïdes	174
Figure 103 : Alcaloïdes totaux des extraits de C.a et O.a (résultats exprimés en mg CoE/g, moyenne $\pm$ SD)	174
Figure 104 : Pouvoir antioxydant DPPH : IC ₅₀ (μ g/mL) des extraits de C.a et O.a et d'acide ascorbique, moyenne $\pm$ SD	175
Figure 105 : Courbe d'étalonnage (FRAP) à l'acide ascorbique (AAE)	176
Figure 106 : Pouvoir réducteur (FRAP) des extraits de C.a et O.a (mg AAE/g), moyenne $\pm$ SD	177
Figure 107 : Inhibition de la dénaturation de la BSA : IC ₅₀ des extraits de C.a et O.a et de diclofénac, moyenne $\pm$ SD	178
Figure 108 : Chromatogramme HPLC d' <i>Ononis angustissima</i>	180
Figure 109 : Chromatogramme HPLC de <i>Cleome arabica</i>	182

Figure 110 : Évolution corporelle (moyenne $\pm$ SEM) des six groupes expérimentaux au cours de la durée d'expérimentation	188
Figure 111 : Test du champ ouvert (OF) : paramètres comportementaux (moyenne $\pm$ SEM) (A) latence, (B) nombre de carrés traversés, (C) redressements, (D) visites du centre, (E) toilettage, (F) défécations. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	191
Figure 112 : Test clair-obscur (D&L) : préférence sombre/clair (temps passé, moyenne $\pm$ SEM). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	192
Figure 113 : Test de nage forcée : paramètres comportementaux (A) mobilité, (B) immobilité (moyenne $\pm$ SEM). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	192
Figure 114 : Test du labyrinthe aquatique de Morris – La phase d'apprentissage (moyenne $\pm$ SEM)	194
Figure 115 : Test du labyrinthe aquatique de Morris – La phase de mémorisation (rétention spatiale) : Temps passé dans le quadrant cible (moyenne $\pm$ SEM)	195
Figure 116 : Poids des organes au sacrifice : impact de l'Al et des extraits végétaux (moyenne $\pm$ SEM). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	196
Figure 117 : Bilan biochimique : effets de l'Al et des traitements (C.a et O.a) sur les biomarqueurs métaboliques, rénaux et hépatiques (moyenne $\pm$ SEM). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	200
Figure 118 : Bilan hématologique : volet leucocytaire (moyenne $\pm$ SEM). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	202
Figure 119 : Bilan hématologique : volet érythrocytaire (moyenne $\pm$ SEM) (A) érythrocytes, (B) HGB, (C) HCT %, (D) MCV. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	203
Figure 120 : Bilan hématologique : volet plaquettaire (A) PLT, (B) MPV (moyenne $\pm$ SEM). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	204
Figure 121 : Frottis sanguins des groupes expérimentaux, colorés au Giemsa (objectif $\times 100$, huile à immersion)	207
Figure 122 : Les observations microscopiques des sections hépatiques des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)	210
Figure 123 : Les observations microscopiques des sections rénales des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)	212
Figure 124 : Les observations microscopiques des sections spléniques des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)	214
Figure 125 : Les observations microscopiques des sections cérébrales des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)	216
Figure 126 : Les observations microscopiques des sections cérébelleuses des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)	218

Liste des abréviations et des acronymes :

Abréviation	Signification
1,25(OH)₂D₃	1,25-dihydroxyvitamine D ₃ / calcitriol
8-OHdG	8-hydroxy-2'-désoxyguanosine
AAE	Équivalent d'acide ascorbique
ACh	Acétylcholine
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ADN	Acide désoxyribonucléique
Al	Aluminium
Al³⁺	Ion aluminium trivalent
ALAD / δ-ALAD	δ-aminolévulinate déshydratase
AlCl₃	Chlorure d'aluminium
AlCl₃·6H₂O	Chlorure d'aluminium hexahydraté
ALP	Phosphatase alcaline
ALT / ALAT / GPT	Alanine aminotransférase / glutamate pyruvate transaminase
ANOVA	Analyse de variance
APG	Angiosperm Phylogeny Group
ARN	Acide ribonucléique
ASAT / GOT	Aspartate aminotransférase / glutamate oxaloacétate transaminase
ATP	Adénosine triphosphate
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
B12	Vitamine B12 / cobalamine
BCL-2	B-cell lymphoma 2
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor / facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BSA	Albumine sérique bovine
C	Groupe contrôle
C-t	Groupe contrôle traité
C-t C.a	Groupe contrôle traité par <i>Cleome arabica</i>
C-t O.a	Groupe contrôle traité par <i>Ononis angustissima</i>
C.a	<i>Cleome arabica</i>
Ca²⁺	Ion calcium divalent
CAS	Chemical Abstracts Service
CAT	Catalase
CE	Équivalent catéchine
CIRC / IARC	Centre International de Recherche sur le Cancer / International Agency for Research on Cancer
ColE	Équivalent colchicine
COX-2	Cyclooxygénase-2
Cu	Cuivre
DFO	Déféroxamine
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EAG / GAE	Équivalent d'acide gallique
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
Eth Act	Acétate d'éthyle
Fe	Fer
Fe²⁺	Ion ferreux
Fe³⁺	Ion ferrique
FeCl₃	Chlorure ferrique
FNS / NFS	Formule numération sanguine / numération-formule sanguine

FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power / pouvoir antioxydant réducteur ferrique
FST	Test de nage forcée / Forced Swimming Test
GA	Acide gallique
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GC-MS	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GLM	Modèle linéaire généralisé
GOD	Glucose oxydase
GOD-POD	Glucose oxydase–peroxydase
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
H&E / HE	Hématoxyline-éosine
Hb / HGB	Hémoglobine
HCl	Acide chlorhydrique
Hct / HCT	Hématocrite
Hex	n-hexane
HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HPLC-PDA	HPLC couplée à un détecteur à barrette de diodes
Hsp70	Heat shock protein 70 / protéine de choc thermique 70
H₂SO₄	Acide sulfurique
IC₅₀	Concentration inhibitrice médiane
IL-1β	Interleukine 1 bêta
IL-2	Interleukine 2
IL-6	Interleukine 6
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
Intox	Groupe intoxiqué
Intox-t	Groupe intoxiqué traité
Intox-t C.a	Groupe intoxiqué traité par <i>Cleome arabica</i>
Intox-t O.a	Groupe intoxiqué traité par <i>Ononis angustissima</i>
IP	Voie intrapéritonéale
LC-MS / LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse / spectrométrie de masse en tandem
LDH	Lactate déshydrogénase
LDL	Lipoprotéines de basse densité
m/v	Masse/volume
MAE	Extraction assistée par micro-ondes
MAO-B	Monoamine oxydase B
MCH / TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
MCHC / CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
MCV / VGM	Volume globulaire moyen
MDH	Malate déshydrogénase
Met/W	Méthanol/eau
Mg²⁺	Ion magnésium divalent
μg/mL	Microgramme par millilitre
mPTP	Pore de transition de perméabilité mitochondriale
MPV	Volume plaquettaire moyen
MS	Spectrométrie de masse
MWM	Labyrinthe aquatique de Morris / Morris Water Maze
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B
NLRP3	NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NO	Monoxyde d'azote
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

O.a	<i>Ononis angustissima</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OFT	Test du champ ouvert / Open Field Test
OMS / WHO	Organisation mondiale de la santé / World Health Organization
p-Coum.	Acide p-coumarique
p/v	Poids/volume
p53	Protéine p53
PAL	Phénylalanine ammonia-lyase
Pet Eth	Éther de pétrole
pH	Potentiel hydrogène
PLT	Plaquettes / Platelets
PMCA	Plasma Membrane Calcium ATPase
POD	Peroxydase
ppm	Partie par million
PTH	Parathormone
Que	Quercétine
RBC	Globules rouges / Red Blood Cells
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROS	Reactive Oxygen Species / espèces réactives de l'oxygène
RP-HPLC	Chromatographie liquide haute performance en phase inverse
RT	Temps de rétention
S/N	Rapport signal/bruit
SD	Écart-type / Standard Deviation
SEM	Erreur standard de la moyenne / Standard Error of the Mean
SERCA	Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase
SNC	Système nerveux central
SNV-STU	Sciences de la Nature et de la Vie – Sciences de la Terre et de l'Univers
SOD	Superoxyde dismutase
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances / substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TCA	Acide trichloroacétique
TfR1	Récepteur de la transferrine 1
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha / facteur de nécrose tumorale alpha
TPO	Thrombopoïétine
UV-visible	Spectrophotométrie ultraviolet-visible
v/v	Volume/volume
W Dct / WDct	Décoction aqueuse / Water decoction
w/v	Weight/volume / poids-volume
WBC	Globules blancs / White Blood Cells

Table des matières

Remerciements	i
Dédicace.....	ii
Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
المخلص	v
Liste des tableaux et des figures	vi
Liste des tableaux	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations et des acronymes	viii
Table des matières.....	xi
Introduction.....	1
Partie I : Synthèse bibliographique	1
Chapitre 01 : Aluminium, propriétés physicochimiques et effets toxiques sur l'organisme.....	1
1. Généralités sur l'aluminium	6
1.1. Historique, identification et description.....	6
1.2. Propriétés physico-chimiques	7
2. Production et application de l'aluminium.....	9
2.1. Origine géologique et production.....	9
2.2. Applications	10
3. Sources et voies d'exposition à l'aluminium.....	12
3.1. Sources naturelles et anthropiques	12
3.2. Exposition alimentaire	13
3.3. Exposition professionnelle	13
3.4. Produits pharmaceutiques et de consommation	13
4. Métabolisme et toxicocinétique de l'aluminium	14
4.1. Absorption.....	14
4.2. Distribution et transport systémique	16
4.3. Métabolisme.....	16
4.4. Élimination et accumulation	17
5. Biomarqueurs d'exposition à l'aluminium	19
6. Toxicodynamique et effets toxiques de l'aluminium sur les systèmes biologiques	21
6.1. Toxicodynamique.....	21
6.2. Effets toxiques.....	24
A. Neurotoxicité.....	24
B. Hématotoxicité et immunotoxicité	27
C. Hépatotoxicité	29
D. Néphrotoxicité.....	31
E. Toxicité osseuse et perturbations du métabolisme minéral	33
F. Toxicité digestive et intestinale	35
G. Toxicité reproductive et développementale	37
H. Toxicité cardiovasculaire et métabolique.....	40
I. Génotoxicité et cancérogénicité.....	42
Chapitre 02 : Phytothérapie et intérêt des plantes médicinales : <i>Ononis angustissima</i> et <i>Cleome arabica</i>	46
I. Phytothérapie et profil phytochimique	47
1. Généralités sur la phytothérapie.....	47

1.1. Définition	47
1.2. Historique.....	47
1.3. Phytothérapie en Algérie.....	49
1.4. Phytothérapie : entre tradition et médecine moderne.....	50
1.5. Intérêt thérapeutique et limites de la phytothérapie	51
2. Profil phytochimique et propriétés biologiques des plantes médicinales.....	53
2.1. Définition	53
2.2. Classification des métabolites secondaires	55
2.2.1. Les composés phénoliques.....	55
2.2.1.1. Les acides phénoliques.....	60
2.2.1.2. Les polyphénols	61
2.2.2. Les composés terpénoïdes.....	65
2.2.3. Les alcaloïdes.....	70
2.3. Activités biologiques et potentiel pharmacologique des principaux métabolites secondaires végétaux	74
2.3.1. Mécanismes d'action des composés phénoliques	75
2.3.2. Mécanismes d'action des terpénoïdes.....	76
2.3.3. Mécanismes d'action des saponines et des stéroïdes végétaux.....	77
2.3.4. Mécanismes d'action des alcaloïdes	77
3. Méthodes d'extraction, d'identification et de caractérisation des métabolites secondaires	78
3.1. Méthodes d'extraction	78
3.1.1. Méthodes conventionnelles.....	80
3.1.2. Méthodes non conventionnelles.....	85
3.2. Méthodes de caractérisation et de purification.....	90
3.2.1. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	91
3.2.2. Spectroscopie UV-visible	92
3.2.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)	93
3.2.4. Spectrométrie de masse (MS)	94
II. Présentation des plantes étudiées	96
A. <i>Ononis angustissima</i>	96
1. Description botanique, taxonomie et répartition géographique	96
2. Usages traditionnels et activités biologiques rapportées.....	99
3. Profil phytochimique et travaux antérieurs.....	100
B. <i>Cleome arabica</i>	104
1. Description botanique, taxonomie et répartition géographique	104
2. Usages traditionnels et activités biologiques rapportées.....	107
3. Profil phytochimique et travaux antérieurs.....	109
Partie II : Matériel et méthodes.....	114
I. Enquête ethnopharmacologique	114
1. Description de la zone d'étude.....	114
2. Collecte des données.....	117
3. Analyse des données statistiques	118
II. Étude phytochimique (<i>in vitro</i>)	118
1. Matériel végétal : collecte et extraction	118
1.1. Récolte et authentification botanique.....	118
1.2. Extraction liquide-solide	119
1.3. Rendement d'extraction	120
2. Criblage phytochimique qualitatif.....	120
3. Dosages quantitatifs des métabolites secondaires	122
3.1. Dosage des polyphénols totaux.....	123
3.2. Dosage des flavonoïdes totaux.....	123

3.3. Dosage des tanins condensés	123
3.4. Dosage des alcaloïdes	124
4. Activités biologiques.....	124
4.1. Activité antioxydante (méthode du DPPH)	124
4.2. Pouvoir antioxydant réducteur (méthode FRAP - ferricyanure).....	125
4.3. Activité anti-inflammatoire (méthode BSA : inhibition de la dénaturation des protéines)	127
5. Analyse des composés bioactifs par chromatographie liquide haute performance	128
III. Étude biotoxilogique et pharmacologique (<i>in vivo</i>)	129
1. Évaluation des effets thérapeutiques des extraits sur un modèle expérimental de toxicité développementale induite par l'aluminium.....	131
1.1. Objectif expérimental.....	131
1.2. Modèle animal et approche expérimentale	132
1.3. Suivi clinique et corporel	133
1.4. Analyse neurocomportementale	133
1.4.1. Test du champ ouvert (Open Field Test)	134
1.4.2. Test clair-obscur (Light/Dark Box).....	135
1.4.3. Test de nage forcée (Forced Swimming Test)	135
1.4.4. Test du labyrinthe aquatique de Morris (Morris Water Maze)	137
1.5. Prélèvements biologiques et sacrifices	138
1.6. Analyse biochimique	140
1.7. Analyse hématologique.....	141
1.8. Analyse histopathologique.....	143
1.9. Analyse statistique	148
Partie III : Présentation et interprétation des résultats	150
1. Résultats de l'enquête ethnopharmacologique.....	150
1.1. <i>Ononis angustissima</i> (O.a).....	150
1.2. <i>Cleome arabica</i> (C.a).....	158
2. Résultats de l'étude phytochimique (<i>in vitro</i>).....	167
2.1. Rendement d'extraction.....	167
2.2. Criblage phytochimique qualitatif.....	168
2.3. Dosages quantitatifs des métabolites secondaires	170
2.4. Activités biologiques	175
A. Activité antioxydante (méthode du DPPH).....	175
B. Pouvoir antioxydant réducteur (méthode FRAP)	175
C. Activité anti-inflammatoire (méthode BSA : inhibition de la dénaturation des protéines) ...	177
2.5. Analyse des composés bioactifs par chromatographie liquide à haute performance	178
3. Résultats de l'étude biotoxilogique et pharmacologique (<i>in vivo</i>)	183
3.1. Effets thérapeutiques des extraits sur un modèle expérimental de toxicité développementale induite par l'aluminium.....	187
3.1.1. Suivi corporel.....	187
3.1.2. Analyse neurocomportementale.....	188
A. Test du champ ouvert (Open Field Test)	188
B. Test clair-obscur (Light/Dark Box)	191
C. Test de nage forcée (Forced Swimming Test).....	192
D. Test du labyrinthe aquatique de Morris (Morris Water Maze)	192
3.1.3. Impact de l'intoxication et des traitements sur le poids des organes	195
3.1.4. Analyse biochimique	196
3.1.5. Analyse hématologique.....	200
A. NFS (Numération-Formule Sanguine)	200
B. Frottis sanguin	204

3.1.6. Analyse histologique.....	207
Partie IV : Discussion générale.....	220
Pertinence ethnopharmacologique des espèces étudiées.....	220
Pertinence phytochimique et analytique des espèces étudiées.....	225
Pertinence biotoxicologique et thérapeutique des espèces étudiées.....	232
L'analyse corporelle.....	235
L'analyse neurocomportementale.....	238
L'analyse biochimique.....	245
L'analyse hématologique.....	250
L'analyse histopathologique.....	255
Conclusion et perspectives.....	261
Références bibliographiques.....	265
Annexes.....	328
Annexe 01 : Courbes d'étalonnage des dosages quantitatifs.....	328
Annexe 02 : Protocole de préparation des réactifs.....	330
Annexe 03 : Autorisation et documents annexes.....	331



Introduction

La modernisation, l'industrialisation et l'utilisation croissante de composés métalliques ont intensifié l'exposition humaine à divers polluants environnementaux. Parmi eux, l'aluminium (Al) occupe une place particulière en raison de son abondance naturelle, de sa large utilisation et de sa présence dans de nombreux produits de la vie quotidienne. Représentant près de 8 % de la croûte terrestre, l'Al est considéré comme le troisième élément le plus abondant (**ATSDR, 2008 ; Niu, 2023**). Il est largement exploité dans plusieurs secteurs industriels et technologiques, notamment la construction, le traitement des eaux, les emballages alimentaires, les cosmétiques, certains médicaments et les adjuvants vaccinaux (**Gourier-Fréry et al., 2003 ; WHO, 2010 ; Health Canada, 2019 ; Igbokwe et al., 2019**). Cette omniprésence favorise une exposition continue de l'homme par l'alimentation, l'eau, l'air et certains produits de consommation (**ATSDR, 2008 ; Health Canada, 2019 ; Igbokwe et al., 2019**).

Bien que l'Al ne possède aucune fonction biologique connue, son accumulation progressive dans différents tissus peut perturber plusieurs fonctions physiologiques (**Crisponi et al., 2013 ; Igbokwe et al., 2019**). Les données expérimentales et épidémiologiques associent son exposition à des atteintes multisystémiques, touchant notamment les systèmes nerveux, respiratoire, rénal, osseux, hématologique, immunitaire et reproducteur (**Liu et al., 2016 ; Bojanić et al., 2020 ; Skalny et al., 2021 ; Hadrup et al., 2024**). Ces effets sont principalement liés à l'induction d'un stress oxydatif, à l'altération des biomolécules et à la perturbation de l'homéostasie ionique (**Bojanić et al., 2020 ; Ali et al., 2024**). Ils impliquent également la dérégulation de plusieurs voies de signalisation cellulaire, pouvant conduire à des lésions fonctionnelles et structurales dans différents organes cibles (**El-Shazly et al., 2024 ; Shahabuddin et al., 2024**).

Les périodes précoces de la vie constituent des fenêtres de vulnérabilité particulièrement sensibles à l'exposition aux métaux toxiques. Chez les organismes en développement, l'immaturation des systèmes de détoxification et la perméabilité accrue de certaines barrières biologiques peuvent amplifier les effets délétères de l'Al (**Etzel et al., 2014 ; Dórea, 2015**). L'intensité des processus de croissance et de différenciation cellulaire rend également ces organismes plus sensibles aux perturbations environnementales (**Corkins et al., 2019 ; Kerna et al., 2024**). Ainsi, l'exposition prénatale ou postnatale précoce à l'Al a été associée à des altérations du neurodéveloppement (**Bishop et al., 1997 ; Ma et al., 2021 ; Ibrahim et al., 2022**), mais aussi à des perturbations métaboliques et systémiques susceptibles de compromettre durablement l'équilibre physiologique et l'état de santé ultérieur (**Kerna et al., 2024**).

Face aux limites des approches conventionnelles de prise en charge de la toxicité aluminique, notamment celles liées aux agents chélateurs, l'intérêt pour les substances naturelles s'est progressivement renforcé (Smith, 2013). Les plantes médicinales, riches en composés bioactifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins et les alcaloïdes, constituent une source prometteuse de molécules capables de moduler le stress oxydatif, l'inflammation et les dommages cellulaires (Khan et al., 2022 ; Ceramella et al., 2024). Dans cette perspective, l'étude de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle représente une approche pertinente pour explorer de nouvelles stratégies de protection ou de restauration face aux effets toxiques de l'aluminium (Ali et al., 2024).

Parmi les espèces traditionnellement utilisées en Algérie, *Cleome arabica* (Mekhinza) et *Ononis angustissima* (Hannat libal) présentent un intérêt particulier. Ces deux espèces médicinales spontanées appartiennent à la flore des régions arides et semi-arides d'Algérie, où elles sont particulièrement présentes dans les milieux steppiques et présahariens. Leur intérêt réside à la fois dans leur usage traditionnel et dans leur richesse phytochimique. *Cleome arabica*, espèce adaptée aux conditions xériques, est traditionnellement utilisée pour soulager les affections rhumatismales et certaines atteintes cutanées. *Ononis angustissima*, appartenant à la famille des Fabaceae, est davantage associée à certaines affections digestives (Bouriche et al., 2003 ; Guettaf et al., 2016 ; Laoufi et al., 2017 ; Madi, 2018 ; Elachouri & Ouasti, 2024).

Les données phytochimiques disponibles indiquent que ces espèces renferment une diversité de métabolites secondaires, en particulier des composés phénoliques et flavonoïdiques (Laoufi et al., 2017 ; Mezrag et al., 2017 ; Allagui et al., 2022). Cette richesse phytochimique pourrait leur conférer des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, ainsi que plusieurs effets pharmacologiques (Bouriche et al., 2003 ; Allagui et al., 2022).

L'étude du potentiel thérapeutique de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* dans un contexte de toxicité induite par l'aluminium s'inscrit dans une démarche visant à valoriser des ressources végétales locales et à rechercher des alternatives naturelles capables d'atténuer les effets délétères de ce métal. Cette approche est particulièrement pertinente dans le cadre de la toxicité développementale, où les fonctions neurocomportementales, métaboliques, hématologiques et tissulaires sont fortement vulnérables.

Malgré leur usage traditionnel, les données expérimentales concernant l'efficacité de ces deux espèces dans un modèle de toxicité développementale induite par l'aluminium restent limitées. De

plus, bien que la toxicité aluminique soit largement documentée, les approches thérapeutiques disponibles demeurent restreintes et parfois associées à des effets indésirables. Ainsi, peu de travaux ont adopté une démarche intégrée combinant enquête ethnopharmacologique, caractérisation phytochimique, essais biologiques *in vitro* et évaluation expérimentale *in vivo* dans ce contexte.

La problématique centrale de cette thèse peut donc être formulée comme suit :

❖ **Dans quelle mesure les extraits de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima*, riches en composés bioactifs, peuvent-ils atténuer les perturbations neurocomportementales, biochimiques, hématologiques et histopathologiques induites par une exposition développementale à l'aluminium ?**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les effets thérapeutiques des extraits de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* dans un modèle de toxicité développementale induite par l'aluminium chez le rat Wistar en croissance.

Les objectifs spécifiques consistent à :

- ✚ Documenter les usages traditionnels des deux espèces par une enquête ethnopharmacologique;
- ✚ Évaluer leurs activités biologiques *in vitro*, notamment antioxydantes et anti-inflammatoires ;
- ✚ Caractériser leurs métabolites secondaires et leurs profils chromatographiques par HPLC ;
- ✚ Étudier leurs effets sur les paramètres neurocomportementaux, biochimiques, hématologiques et histopathologiques chez des rats Wistar intoxiqués par l'aluminium.

Cette étude repose sur l'hypothèse que les extraits de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima*, en raison de leur richesse en composés bioactifs, possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cytoprotectrices capables d'atténuer les altérations induites par l'exposition développementale à l'aluminium. Il est également supposé que ces effets varient selon la composition phytochimique propre à chaque espèce.

Enfin, cette thèse est structurée en quatre grandes parties. La première présente la synthèse bibliographique relative à l'aluminium, à sa toxicité et aux plantes médicinales étudiées. La deuxième décrit le matériel et les méthodes, incluant l'enquête ethnopharmacologique, les analyses phytochimiques, les essais *in vitro*, l'évaluation biotoxécologique et le modèle expérimental *in vivo*. La troisième et la quatrième parties exposent successivement les résultats et leur discussion. Enfin, une conclusion générale présente les principaux apports du travail ainsi que les perspectives de recherche.

Partie I

Synthèse bibliographique



Chapitre 01 :

*Aluminium, propriétés
physicochimiques et effets toxiques
sur l'organisme*



1. Généralités sur l'aluminium :

1.1. Historique, identification et description :

L'aluminium, de symbole Al, tire son appellation du terme latin *alumen* (Gourier-Fréry & Fréry, 2004). Il s'agit d'un élément métallique largement répandu dans l'environnement, constituant l'un des éléments les plus abondants de la croûte terrestre. Avec une proportion estimée à environ 8,13 %, il occupe le troisième rang après l'oxygène (46,6 %) et le silicium (27,7 %) (Gourier-Fréry et al., 2003 ; WHO, 2003).

Bien que les composés aluminiques, soient utilisés depuis l'Antiquité, l'identification scientifique de l'aluminium métallique remonte au début du XIX^e siècle. En 1807, le chimiste anglais Humphry Davy proposa pour la première fois l'existence de cet élément et lui attribua initialement le nom *alumium*, qui évoluera par la suite vers *aluminium* (Lane, 1992 ; Jung, 1997).

Par la suite, en 1825, le physicien et chimiste danois Hans Christian Oersted réussit à obtenir des particules impures d'aluminium métallique, marquant une étape importante dans son isolement expérimental. Deux ans plus tard, en 1827, le chimiste allemand Friedrich Wöhler améliora cette méthode et parvint à isoler l'aluminium avec une meilleure pureté, tout en mettant en évidence plusieurs de ses propriétés physicochimiques fondamentales (Lane, 1992 ; Jung, 1997 ; Karbouj, 2008).

Une avancée majeure fut réalisée en 1846, lorsque le chimiste français Henri Sainte-Claire Deville perfectionna le procédé d'extraction chimique, permettant la production d'aluminium métallique en quantités relativement plus importantes. Toutefois, cette méthode demeurerait particulièrement coûteuse, si bien que la valeur marchande de l'aluminium était, à cette époque, comparable à celle de métaux précieux tels que l'or ou l'argent (Bernuzzi, 1988 ; Lane, 1992).

Un tournant décisif survint en 1886, lorsque Charles Martin Hall aux États-Unis et Paul Héroult en France développèrent, indépendamment et presque simultanément, un procédé électrolytique innovant permettant l'extraction industrielle de l'aluminium à partir de l'alumine dissoute dans la cryolite fondue. Connu sous le nom de procédé Hall-Héroult, ce mécanisme de production

permet une réduction considérable des coûts de fabrication, favorisant ainsi la démocratisation de ce métal et marquant le début de l'ère industrielle de l'aluminium ainsi que l'essor de ses nombreuses applications industrielles (Lane, 1992 ; King, 2001 ; Karbouj, 2008 ; Grinberg & Mioche, 2017 ; Bekhedda, 2020).

Voici un aperçu chronologique (**Figure 01**) qui représente les principales étapes ayant marqué la découverte et l'essor industriel de l'aluminium :

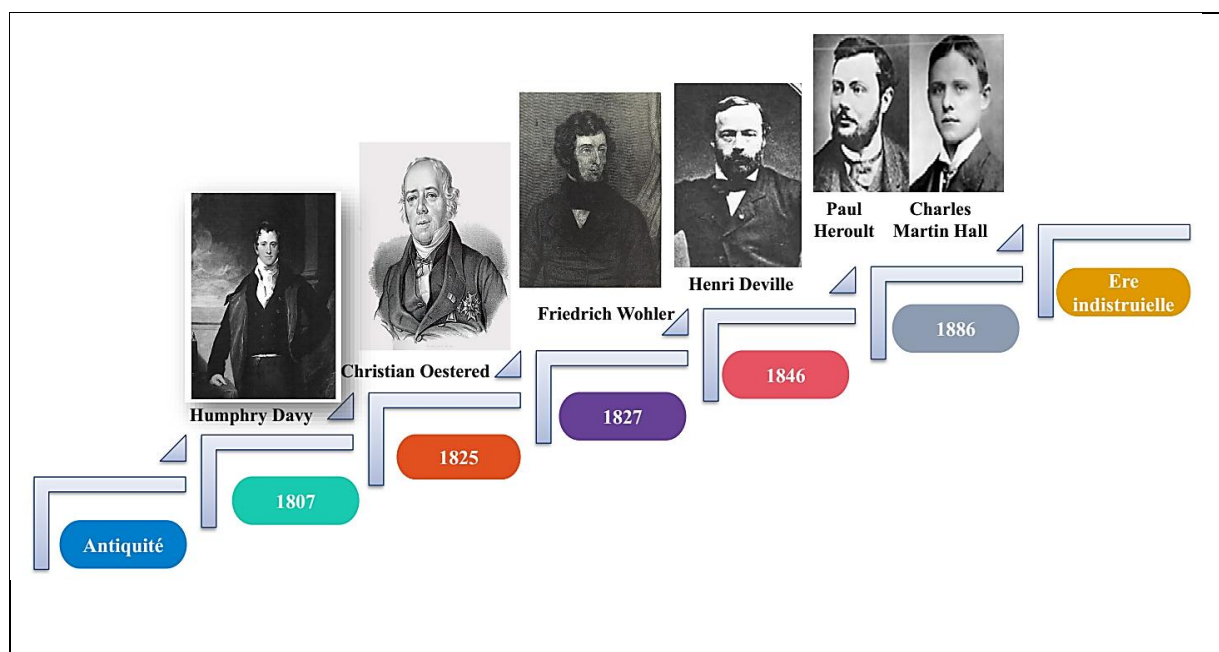


Figure 01 : Aperçu chronologique des principales étapes ayant marqué la découverte et l'essor industriel de l'aluminium (Source : élaborée par l'auteure à partir de la littérature consultée).

1.2. Propriétés physico-chimiques :

L'aluminium (Al) est un métal solide de couleur gris argenté, brillant (**Figure 02**), dont le numéro d'enregistrement attribué par le Chemical Abstracts Service (CAS) est le 7429-90-5. Selon la classification périodique de Mendeleïev, il appartient au groupe 13 (anciennement IIIA) du bloc p, communément désigné comme appartenant à la famille des métaux pauvres, et possède une configuration électronique de $[\text{Ne}] 3s^2 3p^1$ ou $(1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^1)$ (Karbouj, 2008 ; Batisse, 2014).

Sur le plan organoleptique, l'aluminium est inodore et insipide. Il se distingue par des propriétés physicochimiques remarquables (**Tableau 01**), notamment une faible densité, une grande malléabilité et ductilité, une bonne conductivité électrique et thermique, ainsi qu'une résistance élevée à la traction et à la corrosion. Cette résistance résulte principalement de la formation spontanée d'une fine couche protectrice d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) à sa surface lors de son exposition à l'air ou à l'eau, un phénomène de passivation qui limite son altération (**Guler, 1949 ; Earnshaw & Greenwood, 1997 ; Cunat, 1999 ; Gourier-Fréry et al., 2003**).

L'Al présente également une résistance appréciable vis-à-vis de plusieurs agents chimiques et ne possède qu'un seul isotope stable, le ^{27}Al , qui représente pratiquement la totalité de l'aluminium naturel. En raison de sa forte réactivité chimique, ce métal n'existe pratiquement jamais à l'état libre dans la nature ; il est principalement retrouvé sous forme combinée dans divers minéraux, notamment les aluminosilicates, les oxydes et les hydroxydes, ou intégré dans divers alliages métalliques (**Riihimäki et al., 2012 ; Castillo, 2014 ; Dietrich, 2017**).

Du point de vue chimique, l'Al est un métal amphotère présentant majoritairement un degré d'oxydation +III (Al^{3+}). Il peut réagir aussi bien avec les acides, conduisant à la formation de sels aluminiques stables, qu'avec les bases, générant des aluminates (**Cunat, 1999**). Par ailleurs, il réagit facilement avec les halogènes (fluor, chlore, brome, iode), donnant naissance à des trihalogénures d'aluminium, et possède une forte capacité à former des alliages avec de nombreux métaux, notamment le cuivre, le magnésium, le manganèse et le fer, ce qui contribue largement à son importance industrielle (**INRS, 2014**).

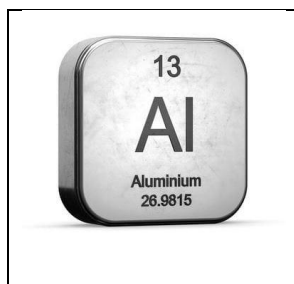


Figure 02 : Le symbole chimique de l'aluminium.

Tableau 01 : Caractéristiques physicochimiques de l'aluminium (Greenwood & Earnshaw 1997).

Propriété physicochimique de l'aluminium	
Symbole	Al
Numéro atomique	13
Masse atomique	26,98 g/mol
CAS	7429-90-5
Configuration électronique	[Ne]3s ² 3p ¹
État physique	Solide
Couleur	Gris argenté
Densité	2,70 g/cm ³
Point de fusion	660,3 °C
Point d'ébullition	2470 °C
Degré d'oxydation	+III
Isotope stable	²⁷ Al

2. Production et application de l'aluminium :

2.1 Origine géologique et production :

Dans la lithosphère, l'Al est largement réparti sous forme combinée au sein de nombreux minéraux constitutifs des roches magmatiques, qu'elles soient acides ou basiques, ainsi que dans diverses roches sédimentaires, notamment les argiles, la gibbsite, la boehmite, les schistes et surtout la bauxite, qui représente le principal minerai exploité pour la production industrielle de ce métal (Karbouj, 2008).

La bauxite fut découverte en 1821 par l'ingénieur français Pierre Berthier, tandis qu'en 1888, le chimiste autrichien Karl Josef Bayer développa le procédé Bayer, une méthode d'extraction

industrielle de l'alumine (Al_2O_3) à partir de ce minerai, constituant une avancée majeure dans la production de l'Al (**Brault-Vattier, 2015 ; Dietrich, 2017**).

Le procédé de fabrication de l'Al repose principalement sur deux étapes successives. La première consiste à extraire l'alumine à partir de la bauxite par le procédé Bayer. La seconde étape correspond à la réduction électrolytique de cette alumine dissoute dans la cryolite fondue selon le procédé Hall-Hérault (**Figure 03**), permettant l'obtention d'aluminium métallique de haute pureté. Toutefois, cette électrolyse demeure particulièrement énergivore, impliquant des coûts de production élevés (**Castillo, 2014 ; Brault-Vattier, 2015**).

En raison de sa forte valeur économique et de ses propriétés conservées après réutilisation, l'aluminium est aujourd'hui largement recyclé, sans altération significative de ses caractéristiques physicochimiques. Cette recyclabilité, associée à ses nombreuses propriétés avantageuses, explique son exploitation massive dans de nombreux secteurs de la vie courante et de l'industrie (**Riihimäki et al., 2012 ; Castillo, 2014**).

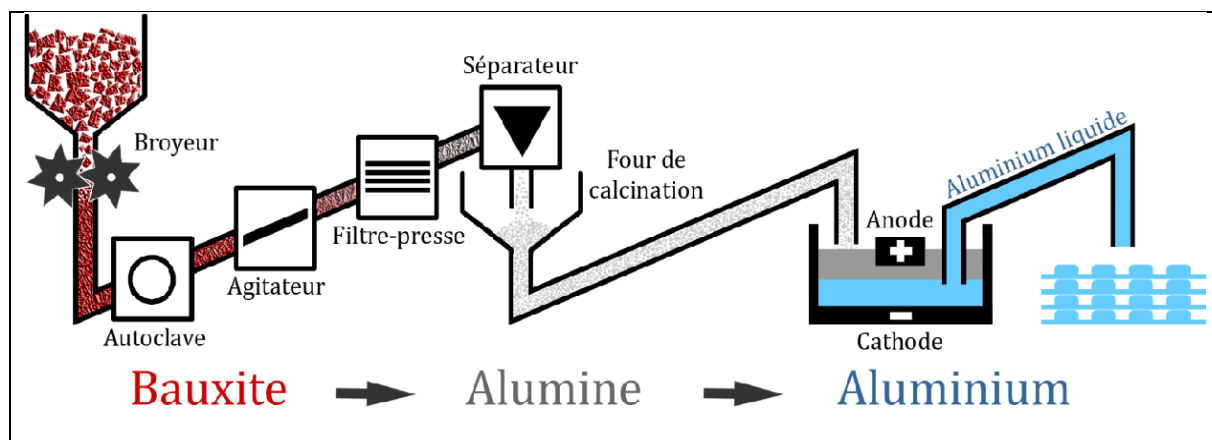


Figure 03 : Fabrication électrolytique de l'aluminium : le procédé Hall-Hérault (**Preziosa, 2010**).

2.2 Applications :

Grâce à ses propriétés physicochimiques avantageuses, l'Al possède une large polyvalence d'usage et trouve des applications dans de nombreux domaines industriels et technologiques :

- ❖ **Industrie du transport** : Il est largement utilisé dans les secteurs aéronautique, automobile, ferroviaire et naval, principalement sous forme d'alliages métalliques. Sa faible densité et sa résistance mécanique en font un matériau privilégié pour la fabrication de moteurs, structures d'aéronefs, carrosseries, coques de navires, mâts, ponts et composants de véhicules à grande vitesse,
- ❖ **Construction, architecture et équipements électriques** : Dans le secteur du bâtiment, l'Al est couramment utilisé dans la fabrication de structures vitrées, cloisons, portes, fenêtres, gouttières et matériaux architecturaux. Par ailleurs, certains dérivés aluminiques, notamment l'alumine hydratée et différents sels d'aluminium, interviennent dans la fabrication de céramiques et de matériaux techniques. En raison de sa conductivité électrique, il est également exploité dans les lignes électriques à haute tension, les antennes paraboliques, les ampoules et divers équipements électriques,
- ❖ **Industrie alimentaire** : En raison de son faible coût, de sa légèreté, de ses propriétés isolantes et de son imperméabilité à l'air, à la lumière et aux micro-organismes, l'Al est largement employé dans la fabrication des emballages alimentaires, des canettes, des feuilles d'aluminium et des ustensiles de cuisine. Certains composés aluminiques sont également utilisés comme additifs alimentaires, notamment comme agents antiagglomérants, émulsifiants, colorants ou levures chimiques, ainsi que dans le raffinage du sucre, la brasserie et certaines préparations infantiles,
- ❖ **Industrie pharmaceutique et biomédicale** : L'Al peut être présent dans certains médicaments, notamment les antiacides, certains liquides de dialyse et formulations destinées à la correction de troubles phosphocalciques. En outre, l'hydroxyde d'aluminium est largement utilisé dans les produits cosmétiques et de soins personnels, notamment les crèmes solaires, ainsi que comme adjuvant vaccinal en raison de ses propriétés immunostimulantes,
- ❖ **Traitement des eaux** : Les sels d'aluminium sont largement utilisés dans les procédés de traitement et de clarification des eaux, principalement comme agents coagulants et floculants permettant l'élimination des particules en suspension et de certains contaminants,

- ❖ **Papeterie et pyrotechnie** : L'Al intervient également dans le domaine de la papeterie, ainsi que dans les secteurs de la pyrotechnie et des feux d'artifice, notamment sous forme de poudre métallique en raison de ses propriétés énergétiques,
- ❖ **Autres applications industrielles** : L'Al et ses dérivés sont également utilisés dans la fabrication de pigments de peinture, de textiles, de détergents, de combustibles, de catalyseurs industriels, de matières plastiques, de certains élastomères, de pierres précieuses synthétiques, ainsi que dans divers appareils électroniques, y compris les coques de téléphones portables (Lane, 1992 ; ATSDR, 2008 ; Riihimäki et al., 2012 ; Esquerre, 2016 ; Alkaya et al., 2022).

3. Sources et voies d'exposition à l'aluminium :

Bien que l'Al ne possède aucune fonction biologique essentielle connue chez les organismes vivants (Crisponi et al., 2013 ; Batisse, 2014 ; Stahl et al., 2017), son omniprésence dans l'environnement et ses nombreuses applications industrielles exposent continuellement l'homme à ce métal (**Figure 04**). L'exposition peut survenir de manière chronique via différentes sources environnementales, alimentaires, professionnelles et médicales, principalement par ingestion, inhalation et, dans une moindre mesure, contact dermique (ATSDR, 2008 ; Stahl et al., 2017).

3.1. Sources naturelles et anthropiques :

Naturellement, Al est libéré dans l'environnement à la suite de l'altération des roches aluminosilicatées et des éruptions volcaniques, puis transféré vers les sols et les milieux aquatiques où sa mobilité dépend fortement des conditions physicochimiques, notamment du pH (Barabasz et al., 2002 ; Mohammad et al., 2014 ; Al-Thani et al., 2018 ; Alasfar & Isaifan, 2021). Dans les sols acides ou sous l'effet des pluies acides, sa solubilité augmente, favorisant sa biodisponibilité et son accumulation dans certaines plantes alimentaires et médicinales (Crisponi et al., 2013 ; Zhou et al., 2020).

La teneur en Al des végétaux varie selon l'espèce, l'origine géographique, la nature du sol et les conditions environnementales (González-Weller et al., 2010 ; Hardisson et al., 2017). Certaines plantes, telles que le thé, les épinards et les pommes de terre, peuvent accumuler des quantités relativement importantes d'aluminium (Barabasz et al., 2002 ; Zhou et al., 2020).

Les activités humaines constituent également une source importante de contamination environnementale. Les principales émissions proviennent des industries métallurgiques, de l'exploitation minière, de la combustion du charbon, de l'incinération des déchets et des émissions automobiles, augmentant ainsi les concentrations atmosphériques et particulières d'Al (Keith et al., 2008 ; Mirza et al., 2017 ; Roshan et al., 2019 ; Al-Thani et al., 2020 ; Alasfar & Isaifan, 2021).

3.2. Exposition alimentaire :

L'alimentation représente la principale source d'exposition chronique à l'Al chez l'homme, avec un apport quotidien estimé entre 3,5 et 10 mg/jour (Yokel, 2012 ; Fermo et al., 2020). Les céréales, les légumes, les boissons et certains produits transformés constituent les principaux vecteurs d'exposition. La contamination des aliments peut être naturelle, par absorption environnementale, ou anthropique, lors des étapes de transformation, de stockage ou de cuisson. L'utilisation d'ustensiles en Al, particulièrement lors de la cuisson d'aliments acides, peut favoriser la migration du métal vers les aliments (Mohammad et al., 2014 ; Zendehboodi, 2018). De plus, certains additifs alimentaires aluminiques ainsi que les préparations infantiles, certains produits laitiers et les fruits de mer peuvent contribuer à l'exposition alimentaire (Woodburn et al., 2011 ; Crisponi et al., 2013 ; Hafez et al., 2018).

L'eau potable constitue également une source d'exposition, notamment lorsque des sels d'aluminium sont utilisés comme agents coagulants dans les procédés de traitement et de clarification (Chuchu et al., 2013 ; Redgrove et al., 2019).

3.3. Exposition professionnelle :

L'exposition professionnelle concerne principalement les travailleurs impliqués dans les procédés de concassage, électrolyse, soudage ou transformation industrielle de l'Al, où l'exposition survient essentiellement par inhalation de poussières ou fumées aluminiques (Cherroret, 1992 ; Oularé et al., 2025). Certains dérivés aluminiques peuvent également provoquer des irritations ou lésions cutanées (ATSDR, 2008).

3.4. Produits pharmaceutiques et de consommation :

L'exposition à l'Al peut également résulter de l'utilisation de divers produits pharmaceutiques et de consommation, notamment les antiacides, certains liquides de dialyse, les vaccins contenant des adjuvants aluminiques, les dentifrices et les antisudorifiques (ATSDR, 2008 ; Sanajou et al., 2021 ; Alkaya et al., 2022).

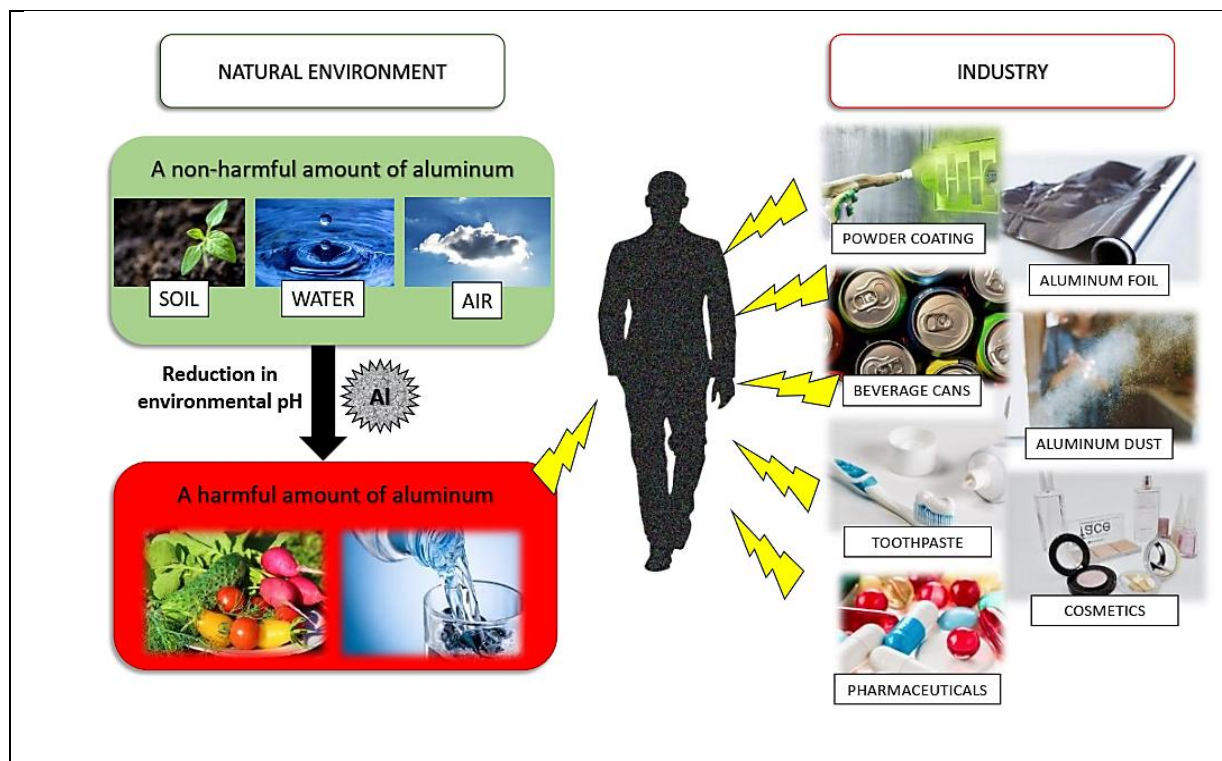


Figure 04 : Principales sources d'exposition à l'aluminium (Rodak et al., 2024).

4. Métabolisme et toxicocinétique de l'aluminium :

L'exposition quasi permanente de l'homme à ce métal est favorisée par son caractère ubiquitaire et ses multiples usages (Riihimäki & Aitio, 2012 ; Hethey et al., 2021). Une fois introduit dans l'organisme, le comportement toxicocinétique de ce métal (Figure 05), dépend principalement de sa forme chimique, de sa voie d'exposition, de sa solubilité, ainsi que de plusieurs facteurs physiologiques et nutritionnels influençant son absorption et sa biodisponibilité systémique (DeVoto & Yokel, 1994 ; Yokel & McNamara, 2001). De manière générale, le devenir biologique de l'Al suit les principales étapes toxicocinétiques, incluant :

1. Absorption :

Chez l'homme, la voie gastro-intestinale représente la principale voie d'entrée systémique en situation non professionnelle. L'absorption se déroule majoritairement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal, après solubilisation des espèces aluminiques favorisée par le pH acide gastrique (**Ganrot, 1986 ; Yokel & McNamara, 2001**). Toutefois, la biodisponibilité digestive de ce métal demeure relativement faible : moins de 1 % de l'Al ingéré est absorbé, soit approximativement 0,3 % de l'Al contenu dans l'eau de boisson et 0,1 % de celui présent dans les aliments, tandis que la fraction non absorbée est majoritairement éliminée par voie fécale (**Yokel & McNamara, 2001 ; ATSDR, 2008**).

Cette faible absorption s'explique principalement par la formation, dans le milieu intestinal alcalin, d'hydroxydes insolubles ainsi que de complexes stables avec les phosphates et les silicates, limitant sa biodisponibilité (**Ganrot, 1986 ; Exley, 1996**). À l'inverse, certains ligands organiques, notamment le citrate, le maltol, le lactate, l'ascorbate ou les fluorures, favorisent son absorption en formant des complexes aluminiques plus solubles et facilement assimilables, pouvant traverser l'épithélium intestinal par diffusion passive, voie paracellulaire, voire via des mécanismes transcellulaires impliquant certains systèmes de transport métalliques normalement destinés au fer, notamment le récepteur de la transferrine (TfR1) et probablement le transporteur DMT1, bien que leur affinité pour l'Al demeure limitée (**DeVoto & Yokel, 1994 ; Harris, 1996 ; Yokel & McNamara, 2001 ; Igbokwe et al., 2019**).

Par ailleurs, plusieurs facteurs physiopathologiques influencent cette biodisponibilité, notamment l'insuffisance rénale, l'urémie, le statut en vitamine D, le métabolisme phosphocalcique ou les concentrations de parathormone, susceptibles de modifier l'absorption intestinale et la rétention systémique du métal (**Willhite et al., 2014 ; Yokel & McNamara, 2001**).

L'inhalation constitue une autre voie d'exposition importante, particulièrement en milieu professionnel. Les particules aluminiques de petite taille ($< 5 \mu\text{m}$) peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, où elles sont soit phagocytées, soit partiellement dissoutes dans le liquide de revêtement alvéolaire avant qu'une fraction soluble ne traverse la barrière alvéolo-capillaire et rejoigne la circulation systémique à travers la barrière alvéolo-capillaire (**ATSDR, 2008 ; Igbokwe et al., 2020**). En revanche, l'absorption cutanée demeure très limitée et généralement

négligeable dans les conditions normales d'exposition (Skalsky & Carchman, 1983 ; Yokel & McNamara, 2001).

2. Distribution et transport systémique :

Après absorption, l'Al est rapidement distribué dans la circulation sanguine où il est majoritairement transporté sous forme liée aux protéines plasmatiques. Environ 80 à 90 % de l'Al circulant est lié à la transferrine, principale protéine de transport du fer, avec laquelle il entre en compétition en occupant les sites de fixation disponibles en raison de la saturation physiologique partielle de cette protéine (Ganrot, 1986 ; Harris, 1996 ; Yokel & McNamara, 2001). La fraction restante est principalement complexée à des molécules de faible poids moléculaire, notamment le citrate, le phosphate, les hydroxydes, ainsi qu'à l'albumine, formes qui influencent fortement sa biodisponibilité tissulaire (DeVoto & Yokel, 1994 ; Exley, 1996).

La distribution tissulaire de l'Al est relativement lente, hétérogène et cumulative. Une fois absorbé, il peut s'accumuler dans différents organes, notamment les os, les reins, le foie, les poumons, les muscles, la rate et le cerveau. Le tissu osseux constitue le principal site de stockage, représentant environ 50 à 60 % de la charge corporelle totale, où l'Al peut se substituer partiellement au calcium au sein de l'hydroxyapatite, perturbant les processus de minéralisation osseuse et l'activité ostéoblastique (Ganrot, 1986 ; Wilhelm et al., 1990 ; Yokel & McNamara, 2001 ; Igbokwe et al., 2020).

Bien que protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE), le cerveau peut également accumuler progressivement l'Al au cours d'expositions chroniques. Le franchissement de cette barrière semble s'effectuer principalement via l'endocytose du complexe Al-transferrine par le TfR1 exprimé au niveau endothélial, mais également sous forme de citrate d'Al, capable de diffuser plus facilement à travers les membranes biologiques (Harris, 1996 ; Brylińska et al., 2023). Une fois dans le tissu nerveux, le métal peut être séquestré au niveau lysosomal avant d'interagir progressivement avec diverses structures intracellulaires, notamment les groupements phosphatés des acides nucléiques, ce qui contribue à sa persistance cérébrale et à ses effets neurotoxiques potentiels lors d'expositions prolongées (Exley, 1996 ; Igbokwe et al., 2020).

3. Métabolisme :

Contrairement à de nombreux xénobiotiques, l'Al ne subit aucune biotransformation enzymatique ou réaction rédox dans l'organisme. En raison de sa stabilité sous forme trivalente (Al^{3+}), il demeure constamment à l'état d'oxydation +III et ne participe pas aux cycles biologiques d'oxydoréduction (**Ganrot, 1986 ; Harris, 1996**). Son « métabolisme » repose essentiellement sur sa capacité à former divers complexes avec des ligands biologiques, lesquels conditionnent sa solubilité, son transport plasmatique, sa captation cellulaire, sa distribution tissulaire et son élimination (**DeVoto & Yokel, 1994 ; Exley, 1996, ATSDR, 2008**).

Ainsi, l'Al peut exister sous forme ionique libre, sous forme de complexes de faible poids moléculaire, ou encore lié à diverses macromolécules biologiques, notamment les protéines plasmatiques, les phospholipides membranaires, les nucléotides et certains constituants nucléaires (**Ganrot, 1986 ; Harris, 1996**). Parmi les ligands endogènes majeurs figurent la transferrine, le citrate, le phosphate, les hydroxydes et, dans une moindre mesure, certains groupements carboxylates et silicates (**Exley, 1996 ; Harris, 1996**).

La compétition entre l'Al et le fer (Fe^{3+}) pour les sites de liaison de la transferrine constitue un élément central de sa toxicocinétique, le statut martial de l'organisme influençant directement sa biodisponibilité et sa distribution tissulaire (**Harris, 1996 ; Yokel & McNamara, 2001**). À l'échelle intracellulaire, l'affinité de l'Al pour l'ATP, les phospholipides membranaires et les groupements phosphorylés des acides nucléiques participe à la perturbation de nombreux processus biologiques, notamment l'homéostasie du fer, du calcium, du magnésium et du phosphate, ainsi que certaines voies enzymatiques et de signalisation cellulaire (**Willhite et al., 2014 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Igbokwe et al., 2020**).

4. Élimination et accumulation :

L'élimination de l'Al absorbé est assurée principalement par la voie rénale, représentant plus de 95 % de l'excrétion totale, tandis qu'une faible fraction peut être éliminée par voie biliaire (**Ganrot, 1986 ; ATSDR, 2008**). Le principal mécanisme d'excrétion correspond à la filtration glomérulaire des complexes aluminiques ultrafiltrables de faible poids moléculaire, notamment le citrate d'aluminium, alors que les phénomènes de sécrétion tubulaire et de réabsorption demeurent relativement limités (**Harris, 1996 ; Yokel & McNamara, 2001**).

Chez les individus présentant une fonction rénale normale, ce processus permet le maintien de faibles concentrations systémiques. En revanche, lors d'insuffisance rénale, la diminution de la clairance favorise une bioaccumulation progressive dans les tissus cibles, augmentant le risque de toxicité systémique (Wilhelm et al., 1990 ; Riihimäki & Aitio, 2012). Par ailleurs, la demi-vie biologique de l'Al peut être particulièrement longue, notamment dans le tissu osseux, où il peut persister pendant plusieurs années avant d'être progressivement remobilisé vers la circulation sanguine (Yokel & McNamara, 2001 ; Hethey et al., 2021).

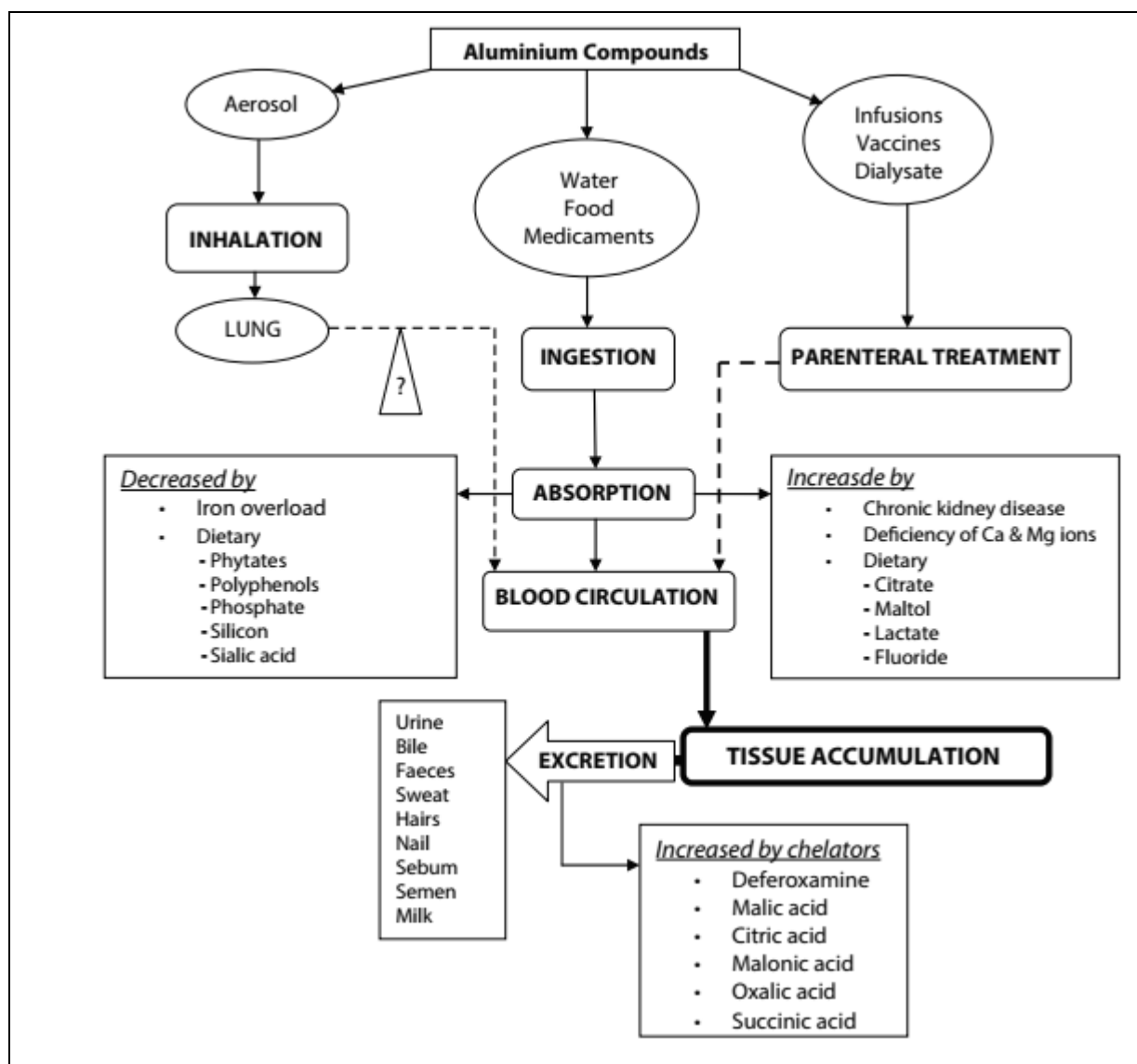


Figure 05 : Métabolisme de l'Al et les principaux facteurs modulant sa toxicité (El Daouk, 2022).

4. Biomarqueurs d'exposition à l'aluminium :

Les biomarqueurs d'exposition à Al reposent principalement sur la mesure directe du métal dans différentes matrices biologiques, notamment le sang, les urines, les os et, dans une moindre mesure, les phanères, afin d'estimer l'imprégnation interne et le risque toxique associé (ATSDR, 2008 ; Pérez San Martín et al., 2022 ; Martinez-Morata et al., 2023).

Les principales matrices biologiques utilisées pour l'évaluation de l'exposition à l'Al, ainsi que leurs limites d'interprétation, sont résumées dans le **tableau 02**.

Le dosage de Al sérique ou plasmatique total constitue le biomarqueur de référence pour l'évaluation de l'exposition récente et du risque toxique aigu, particulièrement chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou dialysés, chez lesquels une augmentation des concentrations circulantes est fréquemment associée aux manifestations osseuses et neurologiques de l'aluminose (Pérez San Martín et al., 2022 ; Hadrup et al., 2024). Toutefois, chez les sujets à fonction rénale normale, l'interprétation des concentrations sanguines demeure limitée en raison de la faible biodisponibilité digestive de l'Al, de sa clairance relativement rapide, de sa distribution tissulaire et de la variabilité interindividuelle liée aux apports alimentaires récents (ATSDR, 2008 ; Yokel & McNamara, 2001 ; Hadrup et al., 2024). Les concentrations physiologiques plasmatiques ou sériques sont généralement faibles, estimées autour de 5–10 µg/L, ce qui réduit la sensibilité de ce biomarqueur dans la biosurveillance des faibles expositions chroniques (ATSDR, 2008 ; Hadrup et al., 2024 ; Pérez San Martín et al., 2022).

En conséquence, l'Al urinaire est considéré comme l'un des indicateurs biologiques d'exposition les plus pertinents, notamment en milieu professionnel, puisqu'il reflète plus fidèlement l'exposition récente cumulée sur plusieurs jours à semaines (Martinez-Morata et al., 2023 ; Darney et al., 2024 ; Hadrup et al., 2024). Chez les travailleurs exposés, particulièrement dans les secteurs de la métallurgie, du soudage ou de la transformation de l'Al, plusieurs études ont rapporté des augmentations significatives des concentrations urinaires, associées dans certains cas à des altérations neurocognitives, justifiant ainsi l'importance de l'établissement de valeurs biologiques de référence (Darney et al., 2024 ; Hadrup et al., 2024). Néanmoins, les biomarqueurs sanguins et urinaires reflètent essentiellement une fenêtre d'exposition courte,

correspondant aux jours ou semaines précédant le prélèvement, ce qui limite leur pertinence dans l'évaluation de la charge corporelle cumulative à long terme (**Monintja & Ilyas, 2021 ; Pérez San Martín et al., 2022 ; Martinez-Morata et al., 2023**).

À cet égard, le tissu osseux, principal compartiment de stockage de l'Al représentant près de 50–60 % de la charge corporelle totale, constitue un biomarqueur plus approprié de l'exposition chronique (**Ganrot, 1986 ; Yokel & McNamara, 2001 ; (Jackson & Rout, 2024)**). Les progrès analytiques permettent désormais son évaluation par des méthodes non invasives telles que l'analyse par activation neutronique *in vivo* (IVNAA) ou la fluorescence X (XRF), dont les résultats montrent une corrélation avec l'exposition cumulative sur plusieurs années, notamment chez les travailleurs chroniquement exposés (**Hasan et al., 2020 ; Monintja & Ilyas, 2021 ; Vlasak et al., 2024**).

Les cheveux et les ongles représentent également des matrices alternatives non invasives pour documenter les expositions prolongées ; toutefois, leur interprétation demeure controversée en raison du risque de contamination externe, de l'absence de standardisation méthodologique et d'une corrélation parfois insuffisante avec la charge corporelle réelle, notamment osseuse (**Chappuis et al., 1989 ; Pérez San Martín et al., 2022 ; Martinez-Morata et al., 2023**).

D'autres matrices biologiques, telles que la salive, le lait maternel ou le sperme, ont fait l'objet d'investigations exploratoires, sans qu'un usage clinique ou épidémiologique standardisé (**Pérez San Martín et al., 2022**).

Enfin, concernant les biomarqueurs d'effet, aucun indicateur simple, spécifique et universellement validé de la toxicité aluminique n'est actuellement disponible. Certains outils indirects, tels que le test à la déféroxamine (DFO), peuvent néanmoins contribuer à la détection d'une surcharge corporelle en Al, notamment dans le cadre des atteintes osseuses associées à ce métal (**ATSDR, 2008 ; Yokel & McNamara, 2001**). Ainsi, l'interprétation des biomarqueurs de l'Al demeure complexe et doit être envisagée à la lumière de la toxicocinétique particulière du métal, de sa faible biodisponibilité, de sa distribution tissulaire hétérogène ainsi que de la temporalité de l'exposition (**Riihimäki & Aitio, 2012 ; Martinez-Morata et al., 2023 ; Hadrup et al., 2024**).

Tableau 02 : Principaux biomarqueurs d'exposition à l'aluminium et intérêt toxicologique.
(Source : élaboré par l'auteure à partir de l'ATSDR (2008), Riihimäki et Aitio (2012), Pérez San Martín et al. (2022), Martinez-Morata et al. (2023) et Hadrup et al. (2024).

Matrice biologique	Fenêtre d'exposition	Intérêt	Limites
Sang / plasma / sérum	Récente	Surcharge aiguë, dialyse, insuffisance rénale	Faible sensibilité chez sujet sain
Urine	Récente à cumulative courte	Meilleur indicateur professionnel	Dépend de la fonction rénale
Os	Cumulative chronique	Charge corporelle à long terme	Difficile/invasif ou technique spécialisée
Cheveux / ongles	Chronique possible	Non invasif	Contamination externe, standardisation faible
Salive / lait / sperme	Exploratoire	Intérêt potentiel	Non recommandé en routine
Test DFO	Surcharge mobilisable	Utile chez dialysés/atteinte osseuse	Test indirect, contexte spécialisé

5. Toxicodynamique et les effets toxiques de l'aluminium sur les systèmes biologiques :

5.1 Toxicodynamique :

Après son absorption et sa distribution, l'Al exerce sa toxicité par des interactions moléculaires et cellulaires avec différentes cibles biologiques. Ces mécanismes relèvent de la toxicodynamique, qui décrit la manière dont le métal induit ses effets toxiques, contrairement à la toxicocinétique qui s'intéresse à son devenir dans l'organisme (Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019).

En raison de sa forte affinité pour les groupements phosphorylés, les protéines membranaires et certains ligands impliqués dans l'homéostasie des métaux essentiels, l'Al peut perturber plusieurs fonctions cellulaires. Les mécanismes les plus décrits incluent le stress oxydatif,

correspondant à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et les défenses antioxydantes ; l'inflammation, liée à l'activation de médiateurs pro-inflammatoires ; la dysfonction mitochondriale, qui altère la production énergétique cellulaire ; la perturbation de l'homéostasie ionique, notamment celle du calcium, du fer et du magnésium ; l'apoptose, ou mort cellulaire programmée ; ainsi que l'altération de plusieurs voies de signalisation intracellulaire, indispensables à la communication et à l'adaptation des cellules aux stress biologiques (Riihimäki & Aitio, 2012 ; Exley, 2013 ; Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019).

Les principaux mécanismes toxicodynamiques associés à l'exposition à l'Al sont synthétisés dans la **Figure 06**. Ces mécanismes peuvent se manifester à différents niveaux d'organisation biologique. À l'échelle moléculaire et cellulaire, ce métal favorise les déséquilibres redox, les altérations enzymatiques, les dommages membranaires et mitochondriaux, ainsi que les perturbations de la communication cellulaire. À l'échelle tissulaire et organique, ces atteintes peuvent évoluer vers des lésions fonctionnelles ou histopathologiques touchant plusieurs organes cibles, notamment le système nerveux, le foie, les reins, l'os et les tissus hématopoïétiques. L'intensité de ces effets dépend principalement de la dose, de la durée d'exposition, de la forme chimique du métal, de sa biodisponibilité, ainsi que de la susceptibilité individuelle et de l'état physiologique de l'organisme (Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Exley, 2013 ; Willhite et al., 2014).

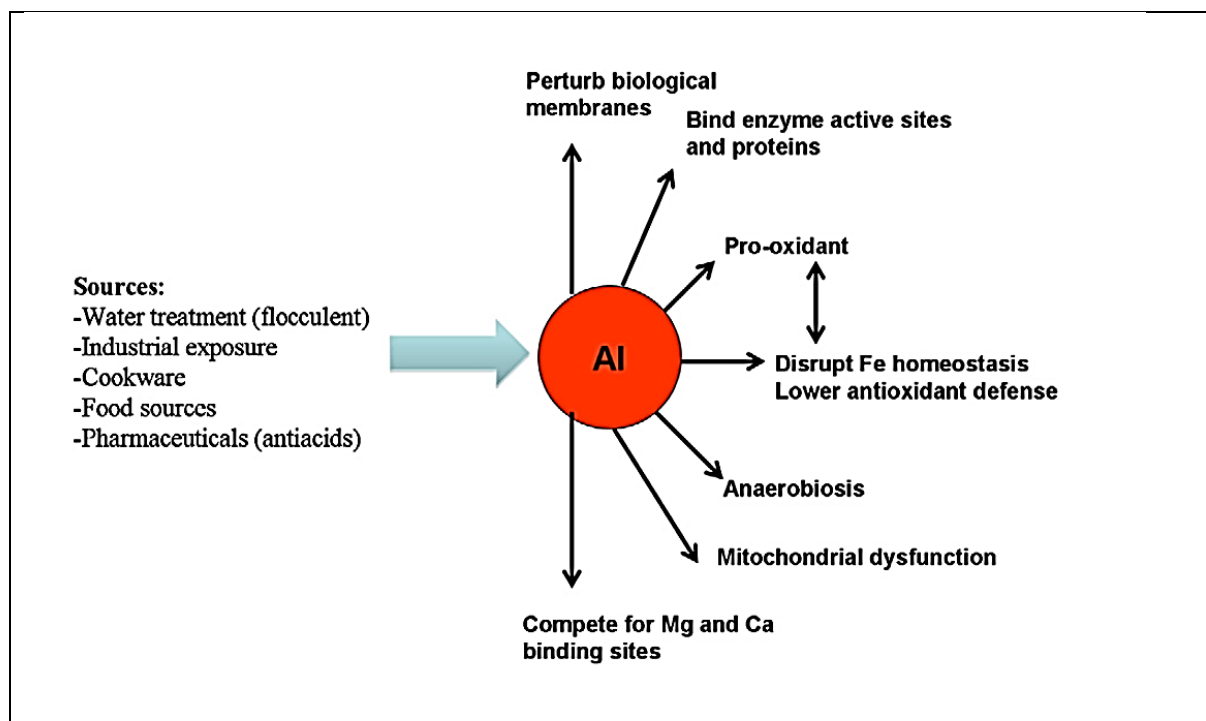


Figure 06 : Principaux mécanismes toxicodynamiques impliqués dans la toxicité de l'aluminium (Mailloux & Appanna 2011).

Dans ce contexte, les effets toxiques de l'Al seront abordés selon une approche physiopathologique intégrée, allant des atteintes neurologiques, hématologiques et immunitaires aux altérations hépatiques, rénales, pulmonaires, osseuses, digestives, reproductrices, développementales, cardiovasculaires et métaboliques. Cette présentation permet de mettre en évidence le caractère multisystémique de la toxicité aluminique. Les principaux organes et systèmes cibles de l'Al sont résumés dans la **Figure 07**.

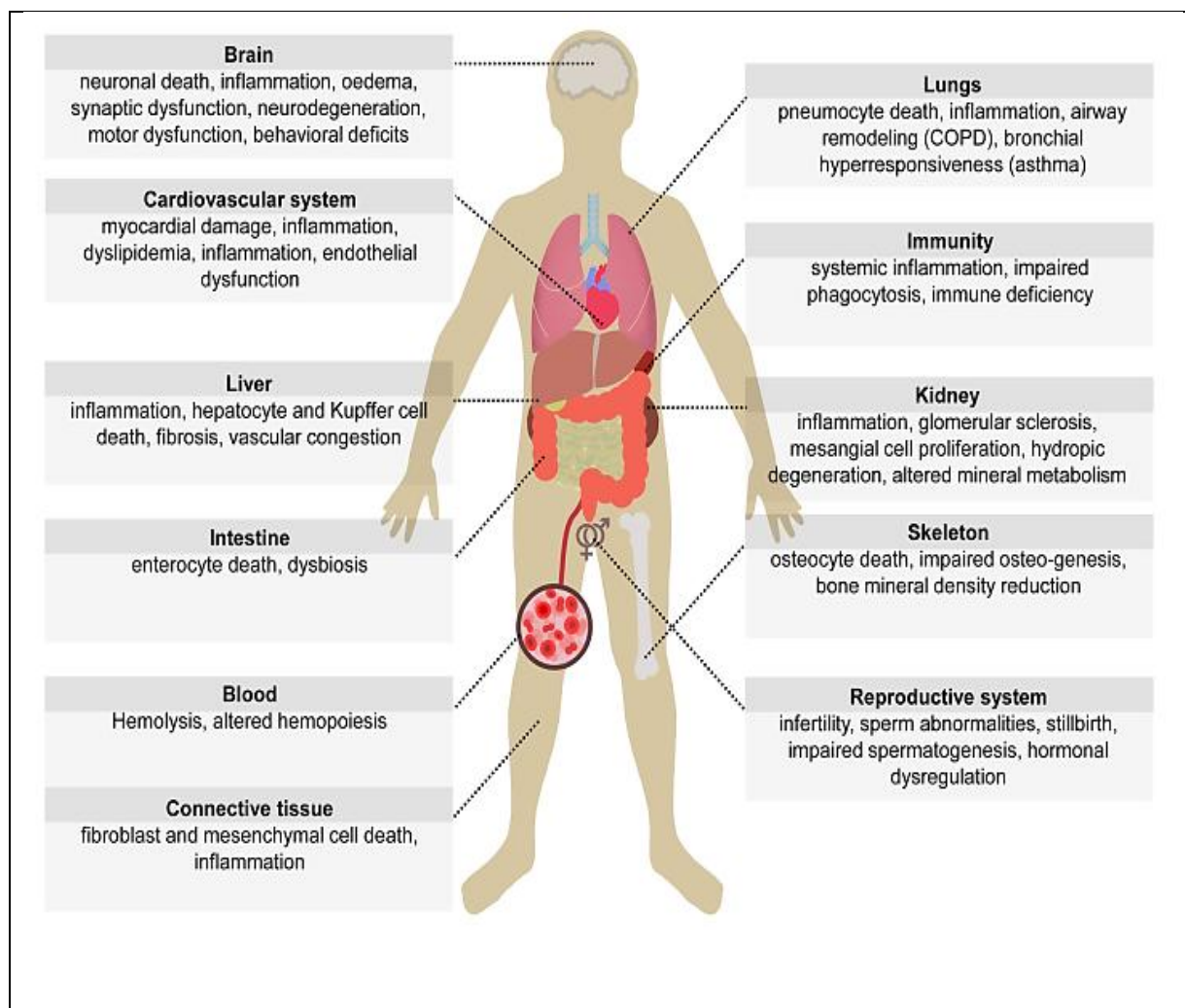


Figure 07 : Représentation schématique des principaux effets toxiques de l'aluminium (Aschner et al., 2025)

5.2 Les effets toxiques :

A. Neurotoxicité :

Le système nerveux central représente l'une des principales cibles de la toxicité aluminique (Figure 08), en raison de la capacité de l'Al à franchir progressivement certaines barrières biologiques, notamment la barrière hémato-encéphalique (BHE), et à s'accumuler dans des régions impliquées dans les fonctions cognitives et comportementales, telles que l'hippocampe, le cortex cérébral, le cervelet et l'hypothalamus. Bien que cette accumulation demeure quantitativement faible par rapport au compartiment osseux, sa persistance prolongée et le faible

renouvellement neuronal confèrent à ce métal un potentiel neurotoxique préoccupant, particulièrement lors d'expositions chroniques ou développementales. Plusieurs données expérimentales et épidémiologiques suggèrent ainsi une implication de l'Al dans l'altération des fonctions neurocomportementales, cognitives et mnésiques, ainsi que dans certains processus neurodégénératifs (Yokel & McNamara, 2001 ; Krewski et al., 2007 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Bondy, 2016 ; Renke et al., 2023).

À l'échelle moléculaire et cellulaire, la neurotoxicité de l'Al est principalement associée à l'induction d'un stress oxydatif cérébral. L'Al favorise la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, entraînant un déséquilibre redox neuronal, une augmentation de la peroxydation lipidique membranaire et une diminution des défenses antioxydantes endogènes, notamment la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion réduit (GSH). Cette surcharge oxydative altère les membranes neuronales riches en acides gras polyinsaturés, perturbe certaines protéines synaptiques et favorise les dommages à l'ADN, contribuant progressivement à la dégénérescence neuronale (Exley, 2013 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Renke et al., 2023).

Parallèlement, l'Al induit une dysfonction mitochondriale caractérisée par une altération de la chaîne respiratoire, une réduction de la synthèse d'ATP et une augmentation de la production intracellulaire de radicaux libres, ce qui perturbe le métabolisme énergétique neuronal. Cette atteinte mitochondriale s'accompagne souvent d'une dérégulation de l'homéostasie calcique, d'une augmentation de la perméabilité membranaire mitochondriale et de l'activation des voies apoptotiques dépendantes des caspases, favorisant la mort neuronale programmée (Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Makhdoomi et al., 2023).

Un autre mécanisme important repose sur l'activation de la neuroinflammation, via la stimulation excessive des microglies et des astrocytes, qui deviennent alors une source de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et divers facteurs chimiotactiques. Cette activation gliale prolongée amplifie les lésions neuronales, perturbe l'homéostasie synaptique et altère les réseaux impliqués dans la cognition et la mémoire. Des travaux récents indiquent également l'implication de l'inflammasome NLRP3 et de la pyroptose

dans les lésions neuro-inflammatoires induites par l'Al (**Hao et al., 2021 ; Rajendran et al., 2023 ; Renke et al., 2023**).

L'Al interfère aussi avec plusieurs systèmes de neurotransmission, notamment les voies cholinergiques, dopaminergiques, glutamatergiques et GABAergiques, perturbant ainsi la communication synaptique et la plasticité neuronale. Une attention particulière a été portée à son implication potentielle dans les mécanismes neuropathologiques associés aux maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, où il pourrait favoriser l'agrégation du β -amyloïde, la phosphorylation anormale de la protéine Tau et l'apparition d'altérations de type plaques séniles et enchevêtrements neurofibrillaires. Toutefois, cette relation demeure discutée et ne doit pas être présentée comme définitivement établie. Des données récentes suggèrent également l'intervention de mécanismes épigénétiques, notamment via les ARN non codants, dans les effets neurotoxiques chroniques de l'Al (**Krewski et al., 2007 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Exley, 2013 ; Renke et al., 2023 ; Aschner et al., 2024**).

À l'échelle histopathologique et fonctionnelle, l'exposition chronique à l'Al peut se traduire par une dégénérescence neuronale, une désorganisation cytoarchitecturale, une vacuolisation cellulaire, une réduction de la densité neuronale hippocampique et une réactivité gliale accrue. Ces altérations s'accompagnent de troubles neurocomportementaux, notamment des déficits d'apprentissage, de mémoire et d'attention, des manifestations anxiodépressives, une diminution de l'activité locomotrice et une altération globale des fonctions cognitives, particulièrement lorsque l'exposition survient précocement au cours du développement. Chez le fœtus et les jeunes organismes, l'immaturation des systèmes de détoxification et de la BHE peut accroître la vulnérabilité cérébrale, compromettant la neurogenèse, la plasticité synaptique et le développement neurologique normal (**Krewski et al., 2007 ; Igbokwe et al., 2019 ; Renke et al., 2023 ; Fathima et al., 2024**).

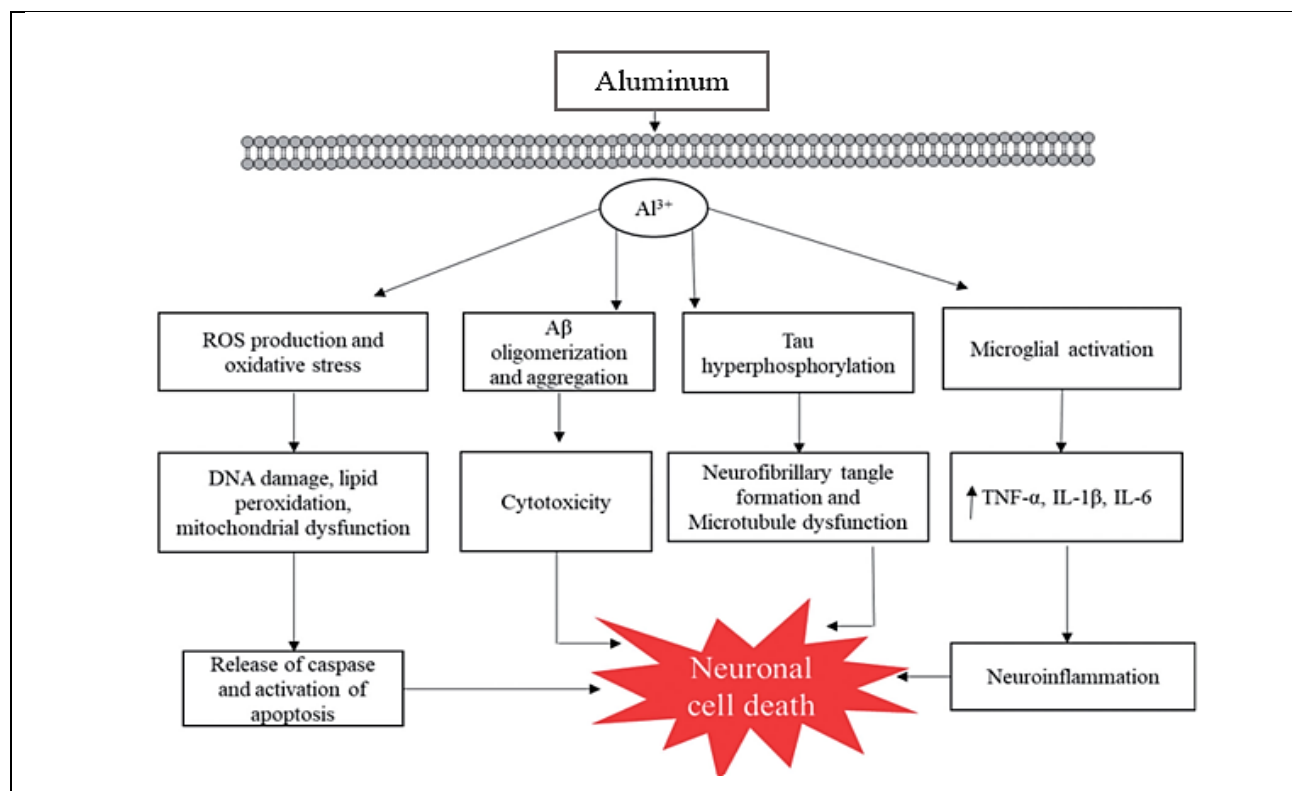


Figure 08 : Voies mécanistiques impliquées dans la neurotoxicité induite par l'aluminium (Dey & Singh, 2022).

B. Hématotoxicité et immunotoxicité :

Le système hématopoïétique constitue une cible importante de la toxicité aluminique, particulièrement lors d'expositions prolongées ou à fortes doses, en raison du rôle central de la moelle osseuse dans le renouvellement cellulaire et de l'interaction de l'Al avec le métabolisme du fer. Les manifestations hématotoxiques résultent principalement d'une perturbation de l'érythropoïèse, d'altérations des cellules sanguines circulantes et d'un déséquilibre des réponses immunitaires innées et adaptatives. Plusieurs données expérimentales et cliniques rapportent notamment une anémie hypochrome microcytaire, une diminution des paramètres érythrocytaires, ainsi que des perturbations leucocytaires et plaquettaires (Yokel & McNamara, 2001 ; Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019).

À l'échelle moléculaire, l'un des mécanismes majeurs de cette hématotoxicité repose sur l'interaction compétitive de l'Al avec le métabolisme du fer. En raison de certaines similitudes

physicochimiques avec le Fe^{3+} , l'Al peut se lier à la transferrine, réduisant ainsi la disponibilité du fer nécessaire à la synthèse de l'hème et à la maturation érythroblastique. Cette compétition peut perturber la biosynthèse de l'hémoglobine, conduire à une érythropoïèse inefficace et réduire la capacité de transport de l'oxygène. Chez les insuffisants rénaux chroniques, cette toxicité peut être aggravée par la diminution de la production d'érythropoïétine et par l'accumulation systémique du métal (**Ganrot, 1986 ; Harris et al., 1996 ; Yokel & McNamara, 2001 ; Krewski et al., 2007 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019**).

L'Al peut également altérer directement l'intégrité des érythrocytes circulants. L'induction d'un stress oxydatif systémique favorise la peroxydation lipidique des membranes érythrocytaires, ce qui modifie leur fluidité, augmente leur fragilité osmotique et réduit leur durée de vie circulante. Ces altérations peuvent se manifester par des anomalies morphologiques, telles que l'anisocytose, la poïkilocytose ou des modifications de la coloration érythrocytaire. À l'échelle médullaire, certaines études expérimentales rapportent également une hypocellularité, une désorganisation de la moelle osseuse et une inhibition partielle de la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques (**Krewski et al., 2007 ; Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019**).

Concernant le compartiment leucocytaire, l'exposition à l'Al peut induire des effets immunomodulateurs variables. Certaines études rapportent des modifications quantitatives des populations leucocytaires, avec des réponses allant d'un profil inflammatoire à des signes d'immunosuppression. Sur le plan fonctionnel, l'Al peut altérer l'activité phagocytaire des macrophages, perturber la prolifération lymphocytaire et modifier la production de cytokines, notamment $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-2 et IL-6 . Ces perturbations peuvent favoriser un état inflammatoire chronique de bas grade et contribuer indirectement aux lésions observées dans plusieurs organes cibles (**Zhu et al., 2013 ; Exley, 2013 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Cao et al., 2023**).

Par ailleurs, certains composés aluminiques sont connus pour leurs propriétés immunoadjuvantes, notamment les sels d'Al utilisés dans certaines formulations vaccinales afin d'amplifier la réponse immunitaire humorale. Aux doses vaccinales réglementées, ces adjuvants sont généralement considérés comme sûrs ; toutefois, la littérature discute encore la possibilité de

réactions inflammatoires prolongées ou de manifestations immunitaires chez des individus particulièrement susceptibles, sans consensus définitif sur un lien causal généralisable (**Shaw & Tomljenovic, 2013 ; Willhite et al., 2014**).

À l'échelle physiopathologique, les conséquences hémato-immunitaires de l'exposition chronique à l'Al peuvent donc se traduire par une réduction du potentiel oxyphorique sanguin, une altération des défenses immunitaires et une susceptibilité accrue au stress oxydatif et inflammatoire. Ces perturbations apparaissent particulièrement importantes durant les périodes de développement, lorsque les tissus hématopoïétiques présentent une forte activité proliférative et une sensibilité accrue aux agents toxiques environnementaux (**ATSDR, 2008 ; Igboke et al., 2019 ; Cao et al., 2023**).

C. Hépatotoxicité :

Le foie constitue un organe cible important de la toxicité aluminique en raison de son rôle central dans le métabolisme, la détoxification et le maintien de l'homéostasie systémique. Après absorption, une fraction de l'Al circulant peut être captée par les hépatocytes et les cellules du système réticulo-endothélial hépatique, notamment les cellules de Kupffer, favorisant une accumulation progressive du métal dans le parenchyme hépatique lors d'expositions chroniques ou répétées. Bien que le foie ne soit pas le principal site de stockage comparativement au tissu osseux, plusieurs données expérimentales montrent qu'il constitue une cible sensible aux altérations biochimiques, oxydatives et histopathologiques induites par l'Al (**Yokel & McNamara, 2001 ; Krewski et al., 2007 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Igboke et al., 2019 ; Kadhim et al., 2024**).

À l'échelle moléculaire, l'hépatotoxicité aluminique est largement associée à un déséquilibre du statut redox, marqué par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et un affaiblissement des défenses antioxydantes. L'exposition à l'Al favorise l'augmentation de la peroxydation lipidique, accompagnée d'une diminution de la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT), de la glutathion peroxydase (GPx) et du glutathion réduit (GSH). Cette altération redox compromet l'intégrité membranaire des hépatocytes et perturbe plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique (**Exley, 2004 ; Willhite et al., 2014 ; Igboke et al., 2019 ; Xiao et al., 2021 ; Shahabuddin et al., 2024**).

L'Al exerce également des effets délétères sur la fonction mitochondriale hépatique, entraînant une altération de la phosphorylation oxydative, une diminution de la production d'ATP et une amplification du stress oxydatif intracellulaire. Cette atteinte énergétique peut s'accompagner d'une perturbation de l'homéostasie calcique, d'une augmentation de la perméabilité mitochondriale et de l'activation de voies de mort cellulaire, notamment l'apoptose dépendante des caspases, voire des phénomènes nécrotiques dans les atteintes plus sévères. En parallèle, l'Al peut interférer avec certains métaux essentiels, notamment le fer, le magnésium, le zinc et le calcium, ce qui aggrave les perturbations métaboliques hépatiques **(Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Xiao et al., 2021 ; Shahabuddin et al., 2024)**.

Sur le plan inflammatoire, l'exposition à l'Al peut activer les cellules de Kupffer et stimuler la production de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6, ainsi que des voies de signalisation impliquant le NF- κ B. Ce microenvironnement pro-inflammatoire entretient les lésions cellulaires et pourrait favoriser, lors d'expositions prolongées, des processus de fibrogenèse hépatique **(Exley, 2004 ; Krewski et al., 2007 ; Igbokwe et al., 2019 ; Rai et al., 2023 ; Kadhim et al., 2024)**.

À l'échelle biochimique et fonctionnelle, la toxicité hépatique de l'Al se manifeste fréquemment par une élévation des enzymes de cytolysse hépatique, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT), parfois associée à des modifications de la phosphatase alcaline (ALP), du profil lipidique et de certains paramètres protéiques. Ces perturbations traduisent une atteinte de l'intégrité membranaire hépatocytaire et une altération progressive des fonctions métaboliques du foie **(Krewski et al., 2007 ; Igbokwe et al., 2019 ; Xiao et al., 2021 ; Kadhim et al., 2024 ; Shahabuddin et al., 2024)**.

D'un point de vue histopathologique, les modèles animaux exposés à l'Al montrent des anomalies structurales du tissu hépatique, incluant une désorganisation des travées hépatocytaires, une dégénérescence vacuolaire ou hydropique, une congestion sinusoidale, une infiltration inflammatoire, des foyers de nécrose et parfois des signes précoces de fibrose. Ces lésions reflètent l'impact cumulatif de l'Al sur l'architecture hépatique et peuvent compromettre progressivement les capacités de détoxification de l'organisme **(Igbokwe et al., 2019 ; Xiao et al., 2021 ; Kadhim et al., 2024 ; Shahabuddin et al., 2024)**.

Ainsi, les données expérimentales et toxicologiques indiquent que le foie est une cible importante des effets systémiques de l'Al. Les interactions entre stress oxydatif, inflammation, dysfonction mitochondriale et déséquilibres métaboliques semblent jouer un rôle central dans l'initiation et la progression des lésions hépatiques induites par ce métal (Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Xiao et al., 2021 ; Shahabuddin et al., 2024).

D. Néphrotoxicité :

Le rein représente un organe particulièrement sensible à la toxicité aluminique, en raison de son rôle majeur dans l'élimination du métal absorbé et dans le maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique et métabolique. En conditions physiologiques, l'Al systémique est principalement éliminé par voie rénale, notamment par filtration glomérulaire des complexes aluminiques de faible poids moléculaire, tels que le citrate d'aluminium. Toutefois, lors d'expositions prolongées ou en présence d'une insuffisance rénale préexistante, la clairance du métal peut diminuer, favorisant son accumulation progressive et augmentant le risque de toxicité locale et systémique (Ganrot, 1986 ; Yokel & McNamara, 2001 ; Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Riihimäki & Aitio, 2012).

Après sa distribution sanguine, l'Al peut s'accumuler au niveau du cortex rénal, particulièrement dans les tubules proximaux, où il interagit avec les membranes cellulaires, les protéines enzymatiques et les systèmes mitochondriaux. À l'échelle moléculaire, sa néphrotoxicité repose principalement sur l'induction d'un stress oxydatif rénal, marqué par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), une augmentation de la peroxydation lipidique et une diminution des défenses antioxydantes, notamment la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion réduit (GSH) (Ganrot, 1986 ; Bondy, 2016 ; Liu et al., 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Kadhim et al., 2024).

L'Al peut également perturber le métabolisme énergétique des cellules tubulaires rénales, en altérant la phosphorylation oxydative, la production d'ATP et les flux ioniques intracellulaires, notamment ceux du calcium. Ces perturbations favorisent l'instabilité mitochondriale, l'activation de voies apoptotiques dépendantes des caspases et la dégénérescence progressive du tissu rénal (Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Al Dera, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Kadhim et al., 2024).

À l'échelle fonctionnelle, l'exposition chronique à l'Al est fréquemment associée à une altération des paramètres rénaux, se traduisant par une augmentation de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique, du BUN, de la cystatine C ou encore de certains marqueurs urinaires d'atteinte tubulaire tels que la β 2-microglobuline et la N-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG). Ces modifications témoignent d'une réduction de la filtration glomérulaire et d'une atteinte tubulaire, parfois accompagnées de déséquilibres électrolytiques et phosphocalciques lors d'expositions prolongées (Krewski et al., 2007 ; Geyikoglu et al., 2013 ; Willhite et al., 2014 ; Al Dera, 2016 ; Liu et al., 2016 ; Igbokwe et al., 2019).

Sur le plan histopathologique, les modèles expérimentaux d'intoxication aluminique mettent en évidence des lésions rénales caractéristiques, incluant une dégénérescence tubulaire, une vacuolisation cytoplasmique, une dilatation des tubules, une congestion vasculaire, une infiltration inflammatoire interstitielle et une désorganisation de l'architecture glomérulaire. Dans les expositions chroniques, ces lésions peuvent évoluer vers une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire ou un épaississement membranaire, traduisant une atteinte rénale plus sévère (Geyikoglu et al., 2013 ; Al Dera, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Kadhim et al., 2024).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la toxicité aluminique revêt une importance particulière. La diminution de la clairance rénale favorise la bioaccumulation systémique du métal, pouvant contribuer à des complications sévères telles que l'encéphalopathie aluminique, l'ostéomalacie et certaines formes d'anémie microcytaire résistante au traitement. Historiquement, ces manifestations ont été décrites chez des patients dialysés exposés à des dialysats contaminés ou à des traitements contenant des sels aluminiques (Yokel & McNamara, 2001 ; Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Willhite et al., 2014).

Ainsi, la néphrotoxicité de l'Al résulte d'une interaction complexe entre stress oxydatif, dysfonction mitochondriale, inflammation, déséquilibres ioniques et altérations structurales du néphron. Ces mécanismes peuvent compromettre progressivement la fonction rénale et favoriser un cercle vicieux d'accumulation systémique du métal, particulièrement lors d'expositions chroniques ou lorsque la fonction rénale est déjà altérée (Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Liu et al., 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Kadhim et al., 2024).

E. Toxicité osseuse et perturbations du métabolisme minéral :

Le tissu osseux constitue le principal site de stockage de l'Al dans l'organisme, représentant environ 50 à 60 % de la charge corporelle totale. Cette accumulation confère au métal une demi-vie biologique prolongée et un potentiel important de bioaccumulation chronique. L'affinité osseuse de l'Al s'explique notamment par sa capacité à se déposer au niveau des fronts de minéralisation, où il peut interférer avec l'incorporation normale du calcium et du phosphate dans la matrice minérale. Ainsi, le squelette représente à la fois un réservoir à long terme et une cible privilégiée de la toxicité aluminique, surtout lors d'expositions prolongées ou lorsque la fonction rénale est altérée (**Ganrot, 1986 ; Yokel & McNamara, 2001 ; ATSDR, 2008 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019**).

À l'échelle cellulaire, l'Al perturbe plusieurs mécanismes impliqués dans l'homéostasie phosphocalcique et le remodelage osseux (**Figure 09**). Il inhibe notamment l'activité des ostéoblastes, cellules responsables de la synthèse de la matrice osseuse, et altère la minéralisation par diminution du dépôt normal du calcium et du phosphate. Ces effets peuvent s'accompagner d'une réduction de l'activité de la phosphatase alcaline osseuse, d'une altération de la synthèse du collagène et d'un déséquilibre entre formation et résorption osseuses (**Ganrot, 1986 ; Faugere & Malluche, 1986 ; Malluche & Faugere, 1988 ; Willhite et al., 2014 ; Song et al., 2017 ; Igbokwe et al., 2019**).

L'Al peut également perturber indirectement le métabolisme de la vitamine D et de la parathormone (PTH), deux régulateurs essentiels du métabolisme phosphocalcique. En particulier, l'altération de la fonction rénale peut réduire l'activation de la vitamine D en calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], diminuant ainsi l'absorption intestinale du calcium et aggravant les troubles de minéralisation osseuse. Ces interactions participent aux déséquilibres phosphocalciques et au remodelage osseux anormal observés lors de la surcharge aluminique (**Yokel & McNamara, 2001 ; ATSDR, 2008 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Willhite et al., 2014**).

Sur le plan physiopathologique, l'exposition chronique à l'Al peut conduire à plusieurs complications ostéo-métaboliques, dont l'ostéomalacie aluminique demeure la forme la plus documentée. Cette affection se caractérise par un défaut de minéralisation de la matrice osseuse, rendant l'os plus fragile, douloureux et moins résistant mécaniquement. Des douleurs osseuses

diffuses, une faiblesse musculaire, une augmentation du risque fracturaire et, chez les jeunes sujets, des retards de croissance osseuse ont également été rapportés (**Malluche & Faugere, 1988 ; Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019**).

À l'échelle histopathologique, les lésions osseuses liées à l'Al se traduisent principalement par une accumulation du métal le long des fronts de minéralisation, une diminution de l'activité ostéoblastique, un élargissement des bandes d'ostéoïde non minéralisé et des anomalies du remodelage trabéculaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques soumis à une hémodialyse prolongée, ces lésions ont été largement décrites dans le cadre de l'ostéodystrophie rénale aluminique, historiquement associée aux bains de dialyse contaminés ou à certains chélateurs phosphatés contenant de l'Al (**Faugere & Malluche, 1986 ; Malluche & Faugere, 1988 ; Boyce et al., 1992 ; Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008**).

Au cours du développement, la toxicité osseuse aluminique apparaît particulièrement préoccupante, car l'Al peut interférer avec la croissance longitudinale, la maturation osseuse et la minéralisation squelettique. Les organismes immatures présentent une vulnérabilité accrue en raison de l'intense activité ostéogénique et des besoins élevés en calcium et phosphate pendant la croissance. Des données expérimentales récentes suggèrent également que des expositions prolongées à faibles doses peuvent modifier la composition minérale et la microarchitecture osseuse (**Willhite et al., 2014 ; Song et al., 2017 ; Igbokwe et al., 2019 ; Souza-Monteiro et al., 2021**).

Ainsi, les effets osseux de l'Al résultent d'interactions complexes entre bioaccumulation tissulaire, inhibition de la minéralisation, perturbation du métabolisme phosphocalcique, stress oxydatif et altération de l'activité des cellules osseuses. Ces mécanismes peuvent conduire à des perturbations structurelles et fonctionnelles importantes du système squelettique, particulièrement lors d'expositions chroniques ou en contexte d'insuffisance rénale (**ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Song et al., 2017 ; Igbokwe et al., 2019 ; Souza-Monteiro et al., 2021**).

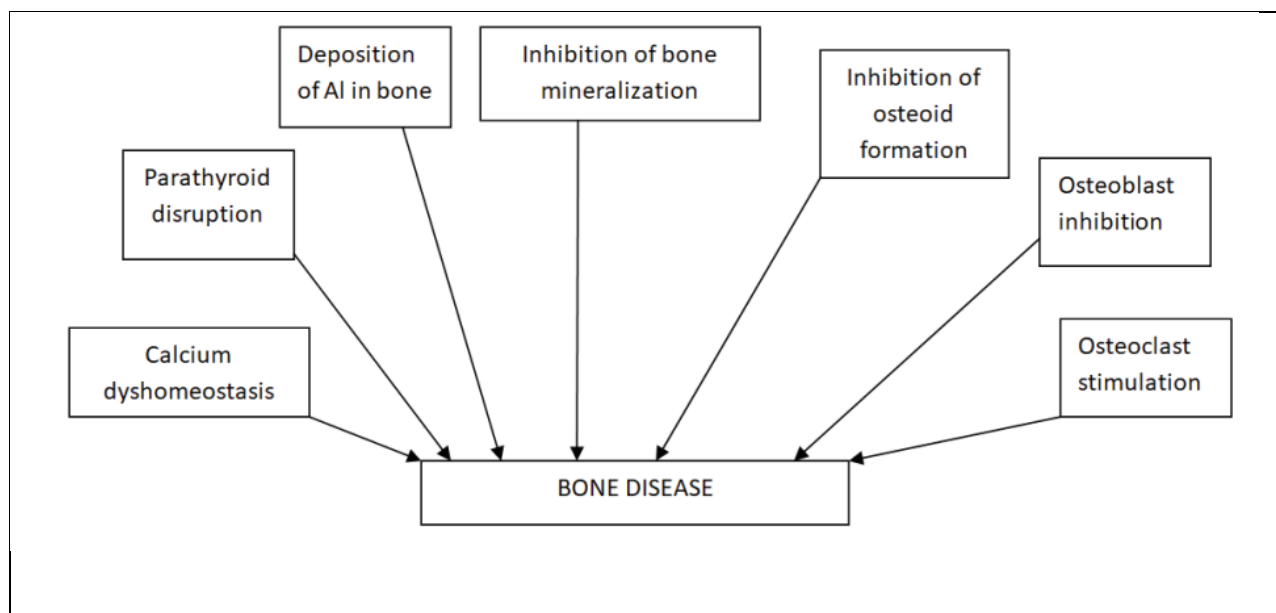


Figure 09 : Mécanismes physiopathologiques des atteintes osseuses induites par l'aluminium (Igbokwe et al., 2019)

F. Toxicité digestive et intestinale :

Le tractus gastro-intestinal constitue la principale voie d'entrée de l'Al dans l'organisme en population générale. Ainsi, les tissus digestifs peuvent être exposés localement au métal avant même son passage systémique. Bien que l'absorption intestinale de l'Al demeure faible, une exposition chronique ou répétée peut altérer l'intégrité de la muqueuse digestive, perturber l'absorption de certains nutriments et contribuer à des déséquilibres locaux de la barrière intestinale (Yokel & McNamara, 2001 ; ATSDR, 2008 ; Exley, 2013 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019).

À l'échelle moléculaire et cellulaire, la toxicité digestive de l'Al est principalement associée à l'induction d'un stress oxydatif intestinal. Celui-ci se caractérise par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), une augmentation de la peroxydation lipidique et une diminution des défenses antioxydantes, notamment le glutathion réduit (GSH), la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT). Ces perturbations peuvent fragiliser les membranes des entérocytes, altérer le renouvellement épithélial et favoriser une réponse inflammatoire locale (Exley, 2013 ; Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2025).

L'Al peut également contribuer à une altération de la barrière intestinale, notamment par une atteinte des jonctions intercellulaires impliquées dans le maintien de la perméabilité épithéliale. Les protéines des jonctions serrées, telles que les claudines, l'occludine et les protéines ZO, jouent un rôle essentiel dans le contrôle du passage paracellulaire ; leur perturbation peut favoriser une hyperperméabilité intestinale et faciliter le transfert de médiateurs pro-inflammatoires vers la circulation systémique. Cette désorganisation peut s'accompagner de l'activation de voies inflammatoires, notamment NF- κ B, et d'une augmentation de cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 (Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2025).

Par ailleurs, les données récentes suggèrent que certaines formes d'Al, en particulier les formes particulières ou nanoparticulaires, peuvent interagir avec l'environnement intestinal et participer à des modifications de l'équilibre microbien. Cette dysbiose potentielle pourrait contribuer indirectement aux effets systémiques du métal, notamment par l'axe intestin-cerveau, l'inflammation de bas grade et les perturbations métaboliques. Toutefois, cette dimension reste encore moins documentée que les effets oxydatifs, inflammatoires et histopathologiques classiques de l'Al (Exley, 2013 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2025).

L'Al peut aussi interférer avec l'absorption intestinale de plusieurs nutriments essentiels, en particulier certains minéraux tels que le fer, le calcium, le magnésium et le phosphate. Ces interactions reposent sur des phénomènes de complexation chimique et de compétition au niveau de certains systèmes de transport ou de disponibilité luminale. Elles peuvent contribuer indirectement à des déséquilibres phosphocalciques, à certaines perturbations osseuses et à des altérations du métabolisme du fer lors d'expositions prolongées (Ganrot, 1986 ; Yokel & McNamara, 2001 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019).

À l'échelle histopathologique, les études expérimentales rapportent des lésions digestives variables. Les anomalies décrites incluent notamment une désorganisation des villosités intestinales, une atrophie ou un raccourcissement villositaire, une desquamation épithéliale, une vacuolisation cellulaire, une infiltration inflammatoire locale et parfois une réduction de l'épaisseur muqueuse. Ces altérations peuvent compromettre la fonction d'absorption et

entretenir un état inflammatoire chronique au niveau intestinal (ATSDR, 2008 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2025).

Au niveau gastrique, certains dérivés aluminiques, notamment les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium, sont utilisés pour neutraliser l'acidité gastrique. Toutefois, une utilisation excessive ou prolongée peut favoriser une surcharge aluminique, surtout chez les sujets insuffisants rénaux, les nourrissons ou les individus présentant une capacité d'élimination réduite. Cette situation reste particulièrement importante à considérer dans les contextes d'exposition chronique ou de vulnérabilité physiologique (ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014).

Ainsi, les effets digestifs et intestinaux de l'Al résultent principalement d'une interaction entre stress oxydatif, inflammation locale, altération de la barrière épithéliale, perturbation de l'absorption nutritionnelle et, possiblement, modification de l'équilibre du microbiote. Ces atteintes peuvent contribuer non seulement à des troubles digestifs locaux, mais aussi à des effets systémiques lorsque l'exposition est prolongée ou associée à une vulnérabilité particulière (Exley, 2013 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2025).

G. Toxicité reproductive et développementale :

Les effets de l'Al sur les fonctions reproductrices et le développement constituent un sujet de préoccupation toxicologique (**Figure 10**), particulièrement en raison de sa capacité à franchir certaines barrières biologiques, notamment la barrière placentaire et, dans une moindre mesure, la barrière hémato-encéphalique immature. Les périodes de gestation, de lactation et de croissance postnatale représentent ainsi des fenêtres critiques de vulnérabilité, marquées par une organogenèse active, une forte prolifération cellulaire et des systèmes de détoxification encore immatures (Domingo, 1995 ; Yokel & McNamara, 2001 ; ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Yokel, 2020).

Chez le mâle, plusieurs études expérimentales rapportent une accumulation de l'Al dans les organes reproducteurs, notamment les testicules et l'épididyme, pouvant altérer la fonction gonadique. Ces effets sont principalement associés à un stress oxydatif testiculaire, caractérisé par une augmentation des espèces réactives de l'oxygène, une peroxydation lipidique et une

diminution des défenses antioxydantes. Ces perturbations compromettent l'intégrité des cellules germinales ainsi que celle des cellules de Sertoli et de Leydig, avec des répercussions possibles sur la stéroïdogénèse, la testostéronémie et l'axe hypothalamo–hypophyso–gonadique (Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Yokel, 2020 ; Olanrewaju et al., 2021 ; Lokman et al., 2022).

Sur le plan fonctionnel, l'exposition chronique à l'Al a été associée à une diminution de la numération, de la motilité et de la viabilité spermatisques, ainsi qu'à une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes. Histologiquement, ces atteintes peuvent s'accompagner d'une désorganisation des tubes séminifères, d'une réduction de l'épaisseur de l'épithélium germinale, d'une vacuolisation cellulaire et d'une altération de la spermatogénèse. Des données récentes indiquent également que l'exposition embryonnaire à l'AlCl₃ peut perturber les jonctions serrées des cellules de Sertoli et retarder l'installation normale de la spermatogénèse chez la descendance (Mouro et al., 2018 ; Igbokwe et al., 2019 ; Yokel, 2020 ; Olanrewaju et al., 2021 ; Chen et al., 2024).

Chez la femelle, les données expérimentales suggèrent également une susceptibilité ovarienne à la toxicité aluminique. L'exposition à l'Al peut perturber la folliculogénèse, modifier l'équilibre hormonal ovarien et altérer certains paramètres de fertilité. Des travaux récents ont montré que l'AlCl₃ peut affecter les cellules de la granulosa, induire des dommages structuraux ovariens et modifier l'expression de gènes impliqués dans la stéroïdogénèse, la prolifération, l'apoptose et l'autophagie, notamment *Cyp19a1*, *Pcna*, *Puma* et *Map1lc3b* (Willhite et al., 2014 ; Yokel, 2020 ; Mansour et al., 2022).

Au cours du développement embryonnaire et fœtal, l'Al peut traverser le placenta et s'accumuler dans divers tissus du conceptus, notamment le cerveau, le foie, les reins et le squelette en développement. Selon la dose, la forme chimique et la durée d'exposition, les études animales ont rapporté un retard de croissance intra-utérin, une diminution du poids corporel à la naissance, des retards de maturation physique et neurocomportementale, ainsi que certaines anomalies morphologiques ou squelettiques (Domingo, 1995 ; ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Yokel, 2020 ; Chen et al., 2024).

L'atteinte du développement neurologique demeure particulièrement préoccupante, car l'Al peut interférer avec la neurogenèse, la migration neuronale, la synaptogenèse et la maturation cérébrale durant les périodes précoces de vie. Chez les jeunes organismes exposés in utero ou en période postnatale, des déficits cognitifs, des troubles mnésiques, des altérations comportementales et des perturbations motrices ont été rapportés, suggérant une sensibilité accrue du cerveau immature aux effets neurotoxiques de ce métal (**Bondy, 2016 ; Renke et al., 2023 ; Fathima et al., 2024**).

Par ailleurs, des mécanismes épigénétiques ont été proposés pour expliquer certains effets persistants de l'Al, notamment au niveau neurodéveloppemental. Des modifications de l'expression génique, de la méthylation de l'ADN, des microARN ou d'autres ARN non codants pourraient contribuer à la persistance de perturbations biologiques à long terme, même après l'arrêt de l'exposition (**Renke et al., 2023 ; Aschner et al., 2024 ; Fathima et al., 2024**).

Ainsi, la toxicité reproductive et développementale de l'Al résulte d'interactions complexes entre stress oxydatif, perturbations endocriniennes, atteintes gonadiques, altérations de l'organogenèse et neurotoxicité développementale. Ces données soulignent la vulnérabilité particulière des périodes précoces de vie vis-à-vis de l'exposition aluminique, notamment lorsque celle-ci survient de manière chronique ou pendant des fenêtres critiques du développement (**Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Yokel, 2020 ; Aschner et al., 2024 ; Chen et al., 2024**).

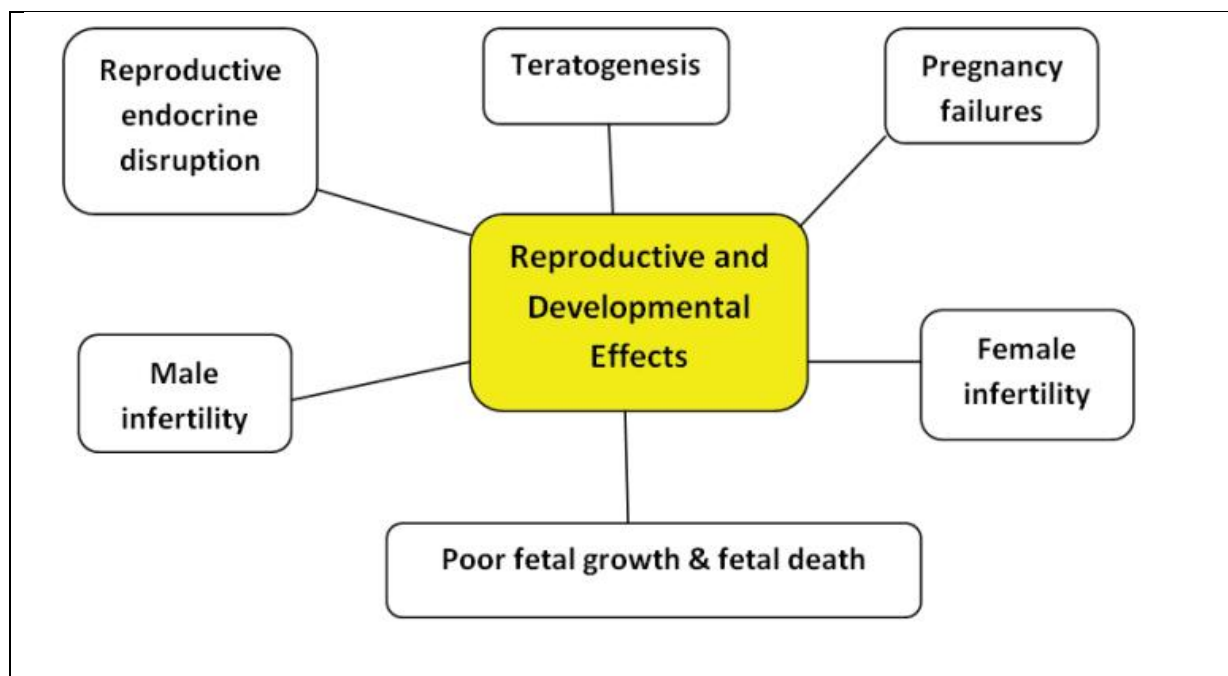


Figure 10 : Altérations reproductrices et développementales induites par l'aluminium (Igbokwe et al., 2019).

H. Toxicité cardiovasculaire et métabolique :

Bien que les effets neurotoxiques et osseux de l'Al soient les plus documentés, plusieurs données expérimentales et épidémiologiques suggèrent également son implication dans des altérations cardiovasculaires et métaboliques, particulièrement lors d'expositions chroniques ou à fortes doses. En perturbant l'équilibre redox, l'homéostasie ionique et le métabolisme énergétique, l'Al peut affecter la structure et la fonction cardiovasculaires, tout en contribuant à certaines dérégulations métaboliques systémiques (Krewski et al., 2007 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024).

À l'échelle moléculaire, la toxicité cardiovasculaire de l'Al est principalement liée à l'induction d'un stress oxydatif, cette surcharge oxydative peut altérer les membranes, les protéines contractiles et les mitochondries des cardiomyocytes, contribuant ainsi à une atteinte fonctionnelle du myocarde (Exley, 2004 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024).

L'Al peut également interférer avec l'homéostasie calcique intracellulaire, indispensable au couplage excitation-contraction cardiaque. Par ses interactions avec certains cations biologiques, notamment le calcium (Ca^{2+}) et le magnésium (Mg^{2+}), il peut perturber les flux ioniques transmembranaires, modifier l'activité de certains canaux ioniques et altérer la signalisation cellulaire dépendante du calcium. Ces perturbations peuvent affecter la contractilité myocardique, le rythme cardiaque et l'homéostasie vasculaire (**Ganrot, 1986 ; Willhite et al., 2014 ; Tinkov et al., 2024**).

Au niveau vasculaire, l'exposition chronique à l'Al peut favoriser une dysfonction endothéliale, notamment par réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), médiateur essentiel de la vasodilatation. Cette atteinte peut être associée à une augmentation du stress oxydatif, à l'expression de molécules d'adhésion et à une activation inflammatoire de la paroi vasculaire, contribuant potentiellement à la rigidité artérielle, aux perturbations de la vasodilatation et à un contexte pro-athérogène (**Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024**).

À l'échelle histopathologique, les modèles animaux exposés à l'Al ont rapporté diverses anomalies cardiaques, incluant une désorganisation des fibres myocardiques, une vacuolisation cellulaire, une congestion vasculaire, des infiltrats inflammatoires et des lésions mitochondriales au niveau des cardiomyocytes. Ces altérations peuvent s'accompagner de modifications de marqueurs sériques de souffrance myocardique, suggérant une atteinte fonctionnelle du tissu cardiaque après exposition prolongée (**Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024**).

Sur le plan métabolique, l'Al peut interférer avec plusieurs voies du métabolisme glucidique, lipidique et énergétique. Des travaux expérimentaux ont montré que l'exposition à l' AlCl_3 peut modifier la glycémie, perturber le profil lipidique et altérer certains tissus impliqués dans l'homéostasie métabolique, notamment le foie, le rein et le pancréas. Ces effets pourraient être liés au stress oxydatif, à la dysfonction mitochondriale et à la perturbation de la signalisation insulinaire (**Chary et al., 2017 ; Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024**).

L'exposition chronique à l'Al a également été associée à des perturbations du métabolisme lipidique, incluant des modifications des concentrations de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines. Selon les modèles expérimentaux, ces modifications peuvent contribuer à un

environnement pro-inflammatoire, pro-oxydant et pro-athérogène, notamment par altération du catabolisme lipidique hépatique, oxydation des lipoprotéines et dysfonction endothéliale (Chary et al., 2017 ; Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024).

Par ailleurs, l'interaction de l'Al avec le métabolisme minéral, notamment le calcium, le magnésium et le phosphate, pourrait influencer indirectement la fonction cardiovasculaire, la pression artérielle et la contractilité musculaire. Ces perturbations ioniques peuvent renforcer les effets cardiovasculaires du métal, surtout lors d'expositions prolongées ou en contexte de vulnérabilité physiologique (Ganrot, 1986 ; Riihimäki & Aitio, 2012 ; Willhite et al., 2014 ; Tinkov et al., 2024).

Ainsi, les effets cardiovasculaires et métaboliques de l'Al semblent résulter d'interactions complexes associant stress oxydatif, dysfonction mitochondriale, altération de l'homéostasie ionique, dysfonction endothéliale, inflammation vasculaire et dérégulations glucido-lipidiques. Ces mécanismes peuvent contribuer à des anomalies fonctionnelles et structurelles, particulièrement lors d'expositions chroniques ou cumulatives (Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Tinkov et al., 2024).

I. Génotoxicité et cancérogénicité :

La capacité de l'Al à induire des altérations du matériel génétique demeure un sujet de débat scientifique. Bien qu'il ne soit pas considéré comme un mutagène direct puissant, plusieurs données expérimentales suggèrent qu'il pourrait exercer une génotoxicité indirecte, principalement par le stress oxydatif, l'instabilité génomique, les perturbations épigénétiques et l'interférence avec les systèmes de réparation de l'ADN. Ainsi, l'Al est plutôt envisagé comme un facteur co-toxique ou promoteur potentiel dans certains contextes pathologiques chroniques, sans qu'une relation causale directe avec la cancérogenèse humaine soit clairement établie (Krewski et al., 2007 ; ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019).

À l'échelle moléculaire, l'exposition à l'Al peut favoriser la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraînant des dommages oxydatifs de l'ADN nucléaire et mitochondrial. Ces altérations peuvent inclure des cassures simple ou double brin, des

modifications oxydatives des bases azotées, une augmentation de la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG) et des anomalies de réplication susceptibles de contribuer à l'instabilité génétique (Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2024).

L'Al possède également une forte affinité pour les groupements phosphates et certaines macromolécules nucléaires, ce qui peut modifier l'organisation de la chromatine et perturber des processus essentiels tels que la transcription, la réplication et la réparation de l'ADN. Ces interactions peuvent favoriser la persistance des lésions géniques, surtout lorsque les cellules sont soumises à un stress oxydatif prolongé (Ganrot, 1986 ; Exley, 1996 ; Krewski et al., 2007 ; Bondy, 2016).

À l'échelle cellulaire, plusieurs études cytogénétiques ont rapporté des anomalies associées à l'exposition aluminique, notamment une augmentation des micronoyaux, des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et des perturbations du cycle cellulaire (Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2025).

Les principaux mécanismes cellulaires impliqués dans la génotoxicité et la cytotoxicité de l'Al chez les mammifères sont synthétisés dans la **Figure 11**.

Un intérêt croissant est également porté aux effets épigénétiques potentiels de l'Al. Certaines données suggèrent que ce métal pourrait modifier l'expression génique par des altérations de la méthylation de l'ADN, des modifications des histones ou une régulation anormale des ARN non codants, notamment les microARN. Ces mécanismes sont particulièrement discutés dans le cadre de la neurotoxicité chronique et des pathologies liées au vieillissement (Renke et al., 2023 ; Aschner et al., 2024).

Concernant la cancérogénicité, les données disponibles restent insuffisantes pour établir une implication directe de l'Al métallique ou de la majorité de ses sels dans la carcinogenèse humaine. Il convient toutefois de distinguer l'Al en tant que substance chimique, des expositions professionnelles complexes liées à la production d'Al, qui ont été classées cancérogènes pour l'homme, principalement en raison de co-expositions industrielles. L'hypothèse d'un lien entre sels d'aluminium présents dans certains antisudorifiques et cancer du sein a également été

discutée, mais les preuves demeurent non concluantes (**Darbre, 2005 ; ATSDR, 2008 ; IARC Working Group, 2012 ; Exley, 2013 ; Willhite et al., 2014**).

Chez l'animal et dans certaines lignées cellulaires, des expositions prolongées ou à fortes doses ont été associées à des altérations prolifératives, des dommages chromosomiques et, dans certains modèles, à une transformation cellulaire. Toutefois, ces observations restent difficiles à extrapoler directement aux niveaux d'exposition humaine habituels. L'Al doit donc être considéré avec prudence comme un agent susceptible de favoriser un contexte pro-oxydant, pro-inflammatoire et génotoxique, plutôt que comme un cancérogène direct formellement démontré chez l'homme (**ATSDR, 2008 ; Willhite et al., 2014 ; Bondy, 2016 ; Igbokwe et al., 2019**

Ainsi, les données actuelles suggèrent que la génotoxicité de l'Al repose surtout sur des mécanismes indirects, impliquant le stress oxydatif, l'altération de la réparation de l'ADN, l'instabilité chromosomique et les modifications épigénétiques. En revanche, son potentiel cancérogène chez l'homme demeure insuffisamment démontré et nécessite encore des investigations complémentaires pour clarifier ses implications toxicopathologiques à long terme (**Krewski et al., 2007 ; Willhite et al., 2014 ; Igbokwe et al., 2019 ; Aschner et al., 2024 ; Aschner et al., 2025**).

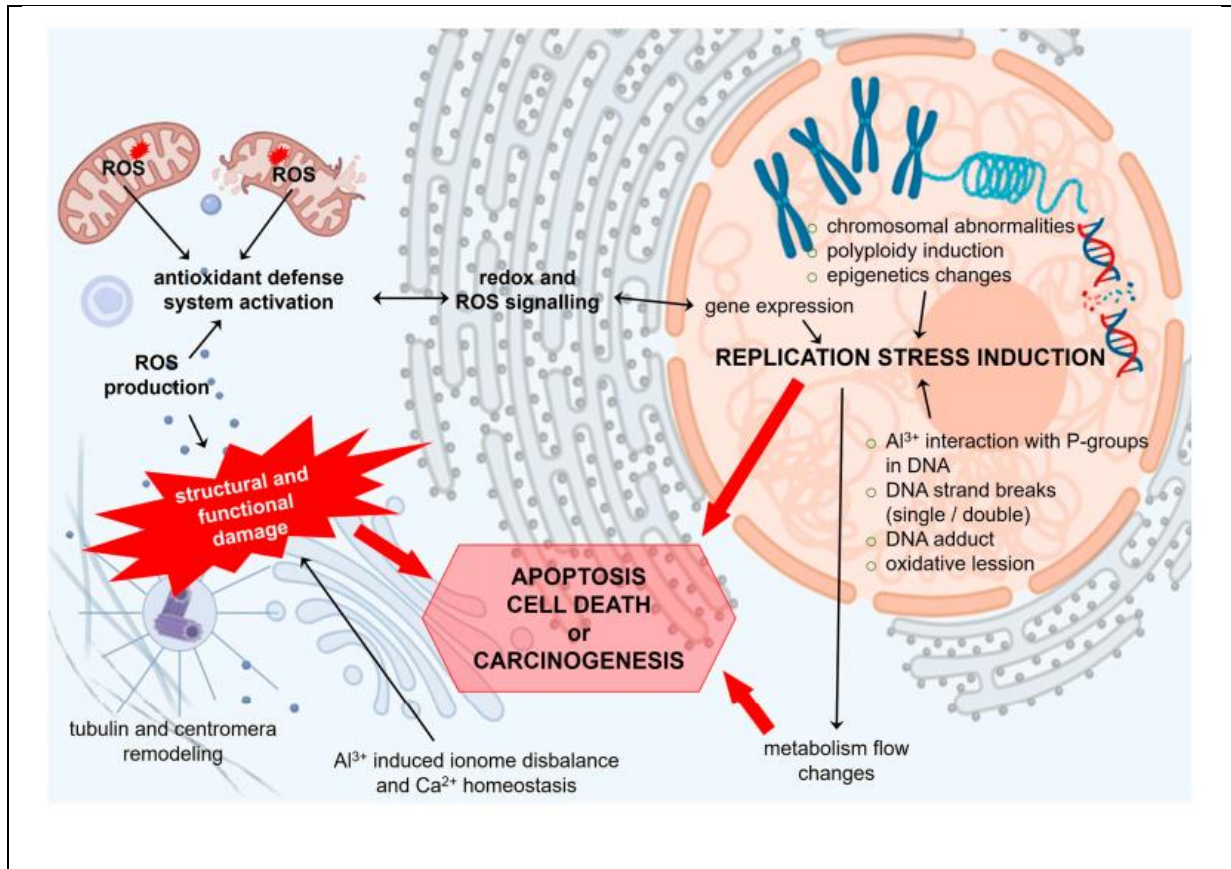


Figure 11 : Mécanismes de génotoxicité et de cytotoxicité induite par l'aluminium chez les cellules de mammifères (Bahnamiri et al., 2026).

Chapitre 02 :

Phytothérapie et intérêt des plantes médicinales : Ononis angustissima et Cleome arabica



I. Phytothérapie et profile phytochimique :

1. Généralités sur la phytothérapie :

1.1.Définition :

Depuis des millénaires, les plantes occupent une place centrale dans les systèmes de médecine traditionnelle et populaire (**Napagoda & Wijesundara, 2022**). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la médecine traditionnelle désigne un ensemble structuré de connaissances, de compétences et de pratiques fondé sur des théories, des croyances et des expériences propres à différentes cultures, utilisé pour le maintien de la santé ainsi que pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies physiques et mentales (**World Health Organization, 2020 ; Heinrich et al., 2023**).

Sur le plan étymologique, la phytothérapie dérive des termes grecs « *phyton* » (plante) et « *therapeuo* » (soigner) (**Makarska-Bialokoz, 2020**). Elle correspond à l'utilisation des plantes médicinales comme agents thérapeutiques dans la prise en charge des maladies (**Hammiche et al., 2013**). Elle repose également sur l'élaboration de médicaments d'origine végétale à partir de matières premières naturelles ou transformées issues de plantes médicinales, destinées à la prévention et au traitement des pathologies, et elle est parfois désignée sous les termes de phytopharmacologie ou d'herboristerie (**Makarska-Bialokoz, 2020**).

Aujourd'hui, les plantes demeurent une source importante de substances bioactives utilisées dans la prévention et le traitement de nombreuses affections (**Napagoda & Wijesundara, 2022**).

1.2.Historique :

L'enracinement des plantes médicinales dans les pratiques thérapeutiques s'inscrit profondément dans les traditions ancestrales des civilisations humaines (**Figure 12**). Des indices archéologiques suggèrent que l'homme de Néandertal aurait déjà eu recours aux ressources végétales de son environnement à des fins thérapeutiques (**Hardy et al., 2013 ; Jorite, 2015**).

Les premières traces écrites apparaissent avec l'écriture cunéiforme de la civilisation sumérienne, notamment à travers une tablette d'argile découverte à Nippur, datée d'environ 2200

av. J.-C., témoignant de l'existence d'une pharmacopée sumérienne (Clément, 2005 ; Jorite, 2015 ; Javed et al., 2025).

En Inde, la médecine ayurvédique, fondée sur l'utilisation de préparations à base de plantes, constitue l'un des systèmes médicaux traditionnels les plus anciens encore en usage (Delhami et al., 2022). De même, en Égypte ancienne, le Papyrus d'Ebers (vers 1600 av. J.-C.) représente une source majeure de connaissances sur les plantes médicinales utilisées le long du Nil (Aboelsoud, 2010 ; Jorite, 2015 ; Javed et al., 2025). Parallèlement, en Chine, cette discipline repose sur une tradition riche et ancienne, attribuée à plusieurs figures impériales, notamment Shen Nong et Xiao Zong (Delhami et al., 2022 ; Heinrich et al., 2023 ; Javed et al., 2025).

Dans le monde gréco-romain, Hippocrate a contribué à dissocier la médecine des pratiques magico-religieuses et à lui conférer une base rationnelle. Théophraste a établi une classification des drogues végétales dans ses ouvrages *Historia Plantarum* et *De Causis Plantarum*, tandis que Dioscoride a rédigé *De Materia Medica*, le premier herbier systématique et une référence majeure de l'époque. Enfin, Galien a ensuite enrichi ces connaissances en intégrant les plantes dans la théorie des humeurs (Larousse, 2001 ; Jorite, 2015 ; Makarska-Bialokoz, 2020 ; Javed et al., 2025).

Après la chute des empires antiques, la civilisation arabo-musulmane a joué un rôle majeur dans la transmission et le développement de ces savoirs. Des savants tels que Ibn Sina et Ibn al-Baytar ont contribué à l'élaboration d'ouvrages et des véritables encyclopédies de référence en médecine et en pharmacognosie (Delhami et al., 2022).

À partir du XIX^e siècle, les avancées en chimie ont permis l'isolement des principes actifs des plantes (comme le sel d'opium, la quinine, la digitaline et de la morphine etc), marquant ainsi une évolution majeure dans l'usage thérapeutique des substances naturelles (Larousse, 2001 ; Clément, 2005). Actuellement, la phytothérapie connaît un nouvel élan, notamment en raison de la recherche de traitements alternatifs et de l'importance des composés naturels dans la pharmacologie moderne.

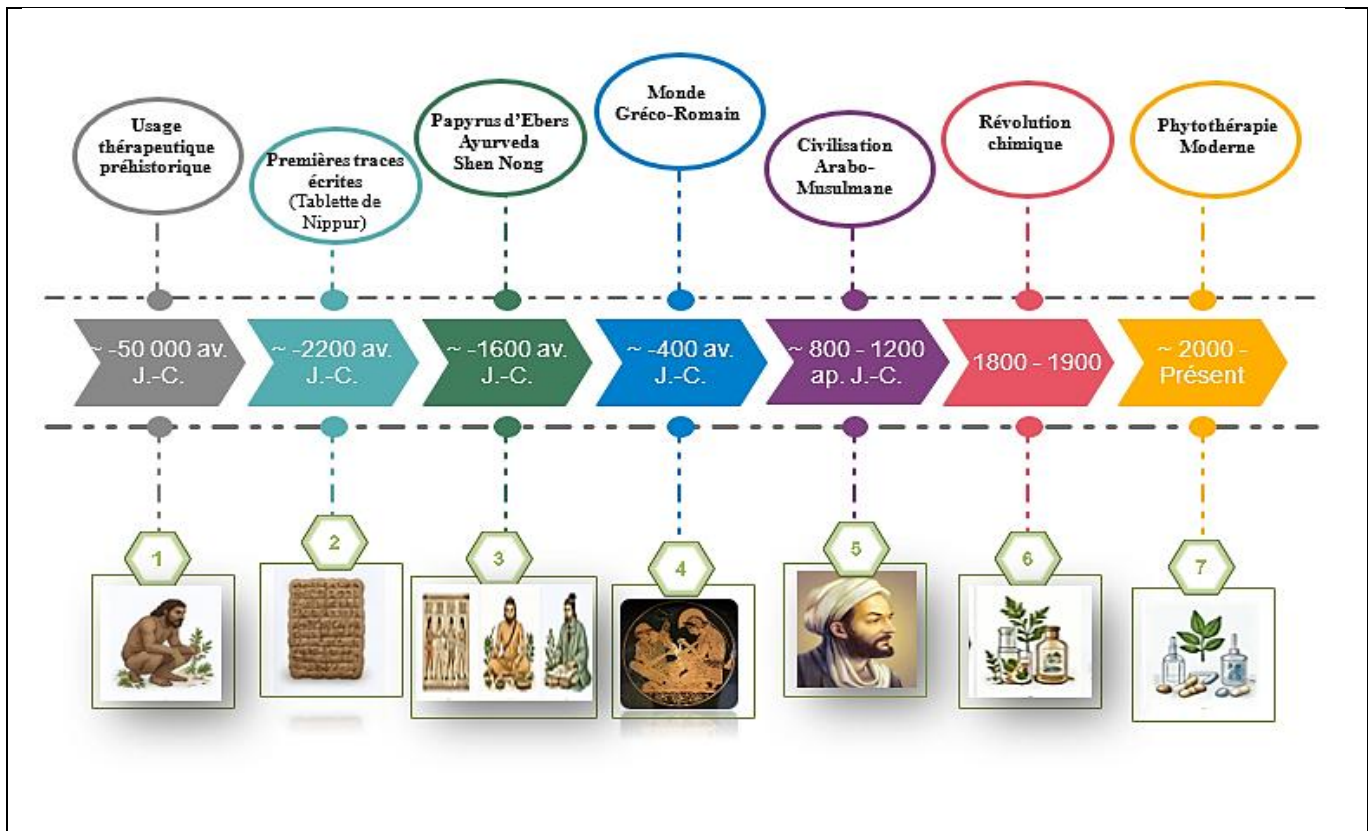


Figure 12 : Représentation schématique de l'évolution historique de la phytothérapie (Source : élaborée par l'auteure à partir de la littérature consultée).

1.3. Phytothérapie en Algérie :

En Algérie, la phytothérapie s'inscrit dans une tradition ancienne remontant à plus de deux millénaires. Dès l'Antiquité, elle a été influencée par les savoirs gréco-romains, notamment sous le règne de Juba II à travers les travaux de Dioscoride, ainsi que par les écrits d'Apulée de Madaure (**Khiati, 2023**). Au cours de la période médiévale, cette pratique s'est développée sous la civilisation arabo-musulmane, grâce à des médecins et botanistes comme El Idrissi et Ibn El Baytar, enrichissant la pharmacopée végétale (**Bouzabata & Yavuz, 2019 ; Khiati, 2023**).

Durant la période ottomane, cet héritage s'est maintenu et consolidé à travers le développement de pratiques médicales et les activités à caractère pharmaceutique. La période coloniale a ensuite marqué une transition vers une approche plus scientifique, centrée sur l'inventaire, la classification, et l'étude de la flore locale (**Khiati, 2023 ; Guedim, 2024**).

Aujourd'hui, la phytothérapie demeure profondément ancrée dans les pratiques de soins, notamment à travers les herboristes présents dans les marchés urbains. Ces pratiques reposent sur un savoir empirique transmis de génération en génération, intégrant des recommandations posologiques et des modes d'administration variés (**Hammiche et al., 2013 ; Bouzabata & Yavuz, 2019**). Toutefois, malgré leur large diffusion, ces usages ne sont pas toujours encadrés sur le plan scientifique, ce qui peut exposer à des risques liés à la toxicité, aux interactions médicamenteuses et au mésusage des plantes. De ce fait, ils nécessitent une structuration et un encadrement rigoureux sur le plan réglementaire et législatif (**Hammiche et al., 2013 ; Bouzabata, 2017**). Par ailleurs, les études ethnopharmacologiques récentes confirment la persistance et l'importance du recours aux plantes médicinales au sein de la population algérienne (**Boukezoula et al., 2022 ; Mansouri et al., 2025**).

1.4. Phytothérapie : entre tradition et médecine moderne :

Selon l'OMS, la phytothérapie constitue une composante essentielle des systèmes de santé, avec une utilisation croissante à l'échelle mondiale. Il est estimé que 70 à 80 % de la population mondiale, principalement dans les pays en développement, recourt aux plantes médicinales comme principale ressource pour les soins de santé primaires (**Benamara et al., 2022 ; Mansouri et al., 2025**).

Dans ce contexte, la médecine complémentaire est utilisée en association avec la médecine conventionnelle dans une approche intégrative, combinant les deux et s'appuyant sur des pratiques validées scientifiquement (**Bouopda et al., 2023**). Les produits naturels constituent ainsi une source majeure de composés bioactifs et demeurent l'une des meilleures options pour la découverte de nouveaux agents ou de structures actives, offrant un potentiel considérable pour le développement de traitements efficaces contre diverses maladies humaines (**Newman & Cragg, 2020**), notamment dans la prise en charge de pathologies variées, allant des infections au cancer (**Latif & Nawaz, 2026**).

À titre d'exemple, une activité inhibitrice du VIH-1 a été démontrée chez plusieurs plantes médicinales telles que *Andrographis paniculata*, *Dioscorea bulbifera* et *Aegle marmelos*, dont les métabolites secondaires inhibent et perturbent le cycle viral tout en exerçant un effet immunomodulateur (**Upadhyay & Upadhyay, 2023**). Par ailleurs, les composés phytochimiques

de *Moringa oleifera* présentent un fort potentiel anticancéreux en ciblant la protéine BCL-2, une protéine clé impliquée dans la survie des cellules cancéreuses (Saha et al., 2024).

1.5. Intérêt thérapeutique et limites de la phytothérapie :

Issue de pratiques ancestrales, la phytothérapie s'inscrit dans une dynamique de modernisation visant à développer de nouveaux agents thérapeutiques (Yuan et al., 2016). L'intérêt croissant pour les plantes médicinales repose principalement sur leur richesse en composés bioactifs et sur leurs propriétés pharmacologiques (Latif & Nawaz, 2026), conférant ainsi à la phytothérapie un potentiel thérapeutique considérable et des limites (Figure 13). Dès lors, ses principaux avantages peuvent être résumés comme suit :

- A. L'utilisation de la phytothérapie comme traitement de première intention, en particulier dans les zones isolées ou à ressources limitées,
- B. Son rôle dans la prévention et le soulagement d'un large éventail de troubles, allant des affections bénignes (vieillissement cutané, acné) aux pathologies chroniques telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les douleurs rhumatismales, les troubles gastro-intestinaux, l'arthrose et les infections urinaires ; elle peut également être envisagée dans les pathologies graves telles que le cancer, notamment pour stimuler les défenses immunitaires,
- C. La bonne tolérance générale et l'innocuité des phytomédicaments chez les organismes vivants, liées à leur origine naturelle,
- D. Leur accessibilité économique, les préparations à base de plantes étant généralement moins coûteuses que les médicaments conventionnels,
- E. Le rôle des plantes médicinales en tant que réservoir de molécules bioactives, constituant une source majeure de principes actifs utilisés en pharmacologie moderne et en recherche biomédicale (WHO, 2013 ; Ansari et al., 2023; Bouopda et al., 2023 ; Ansari et al., 2025).

Cependant, l'utilisation des médicaments à base de plantes requiert le respect de certaines précautions :

1. La possibilité de survenue d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses, malgré une perception de sécurité souvent surestimée ; les contre-indications doivent donc être rigoureusement prises en compte,

2. La vulnérabilité particulière de certaines populations, notamment les femmes enceintes, pour lesquelles l'usage des phytomédicaments doit être strictement encadré par un avis médical,
3. L'absence de validation scientifique suffisante pour certaines indications (VIH/SIDA, cancer, certaines céphalées ou prévention des fausses couches), limitant leur usage à des affections bénignes ou à un traitement symptomatique,
4. La variabilité et l'altération de la composition chimique des plantes liées aux procédés de transformation (séchage, stockage), pouvant affecter la stabilité et la teneur en principes actifs,
5. Le risque de réactions d'hypersensibilité ou d'allergies, en lien avec la diversité des composés chimiques présents dans les extraits végétaux,
6. Le risque de toxicité associé à un mésusage (surdosage, usage prolongé ou inapproprié), du fait de la présence de substances biologiquement actives,
7. Le risque de prise en charge inadéquate lié au manque de formation ou de qualification de certains praticiens en médecine traditionnelle (**Izzo & Ernst, 2009 ; Ekor, 2014 ; Bouopda et al., 2023**).

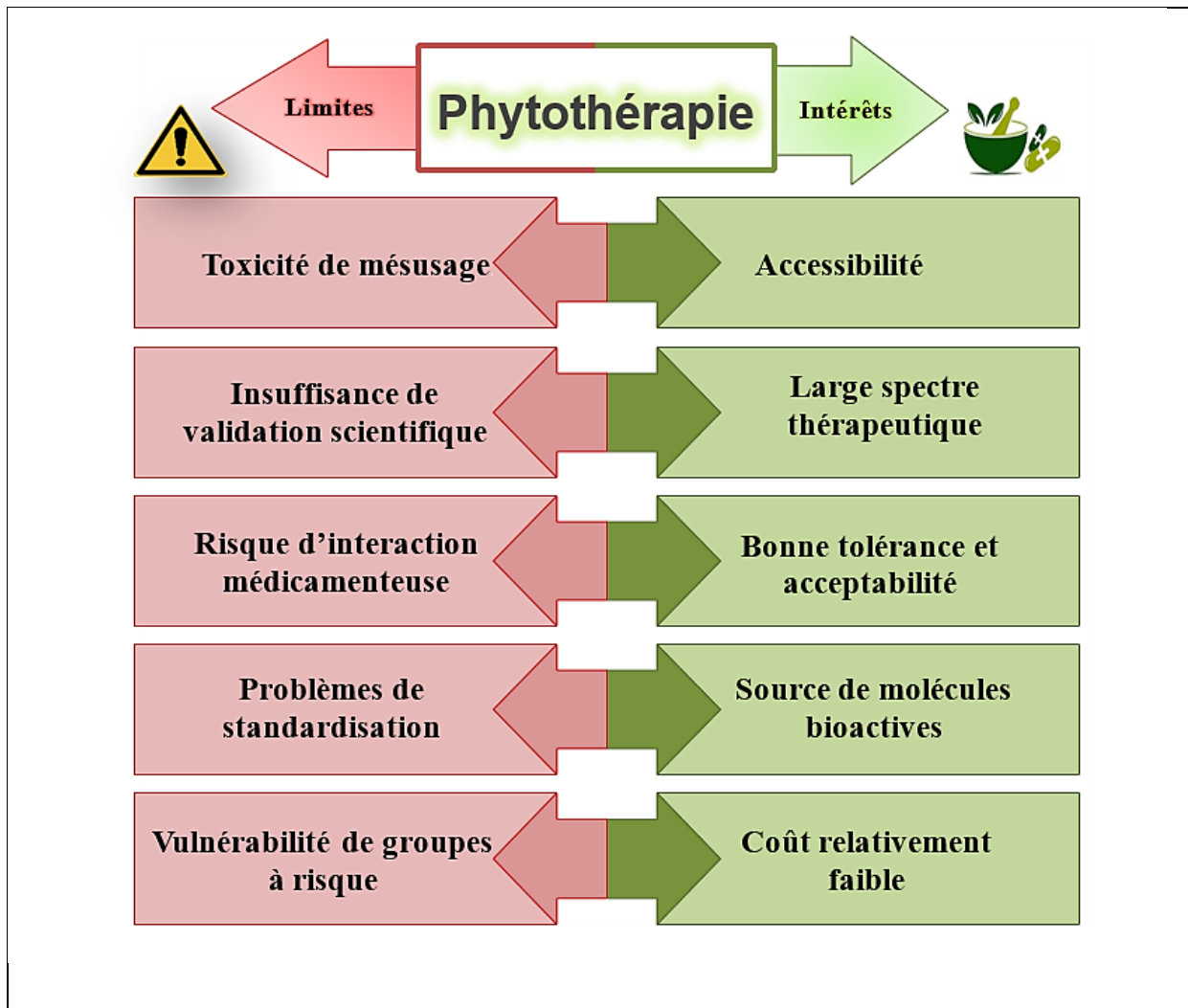


Figure 13 : Aperçu global du potentiel thérapeutique et des limites de la phytothérapie
(Source : élaborée par l'auteure à partir de la littérature consultée.)

2. Profil phytochimique et propriétés biologiques des plantes médicinales :

2.1 Définition :

Les plantes médicinales constituent une source naturelle de substances à visée thérapeutique ou de précurseurs de médicaments, en raison de leur capacité à produire une grande diversité de métabolites secondaires, composés bioactifs à l'origine des effets pharmacologiques (Sofowora, 2010 ; Bachheti & Bachheti, 2023). Elles peuvent également présenter des usages hygiéniques, alimentaires ou condimentaires, reflétant ainsi leur importance dans les pratiques traditionnelles et la vie quotidienne (Limonier, 2018).

Les plantes sont naturellement capables de synthétiser une large gamme de métabolites, classés en deux grandes catégories selon leur fonction (**Figure 14**) : les métabolites primaires et les métabolites secondaires (**Bachheti & Bachheti, 2023**).

- **Les métabolites primaires** : tels que les glucides, les lipides, les acides aminés et les acides nucléiques (ADN/ARN), sont des molécules directement impliquées dans les fonctions vitales fondamentales des plantes, notamment la division cellulaire, la croissance, la respiration, le stockage et la reproduction. Ils sont synthétisés au sein de voies métaboliques complexes, impliquant des réactions enzymatiques finement régulées au niveau génétique. Ces composés se caractérisent généralement par une structure relativement simple et une distribution ubiquitaire dans l'ensemble des tissus végétaux (**Diyabalanage, 2022 ; Bachheti & Bachheti, 2023 ; Heinrich et al., 2023**).
- **Les métabolites secondaires** : notamment les composés phénoliques, les terpénoïdes, les stéroïdes et les alcaloïdes, jouent un rôle essentiel dans l'adaptation des plantes à leur environnement. Ils interviennent dans les mécanismes de défense en conférant des activités antibactériennes, antifongiques et antivirales, ainsi que des effets insecticides, larvicides ou répulsifs, contribuant ainsi à la protection contre les agents pathogènes, la prédation et le parasitisme. Ces composés sont synthétisés à partir de précurseurs simples, tels que les sucres et les acides aminés, via des voies métaboliques complexes, sous un contrôle génétique différentiel selon les organes végétaux, reflétant une expression génique spécifique et une adaptation fonctionnelle aux contraintes environnementales. Ils sont généralement présents en faible quantité, localisés dans des cellules ou des organes spécialisés, et se distinguent par leur grande diversité, leur spécificité et leur complexité structurale (**Diyabalanage, 2022 ; Bachheti & Bachheti, 2023 ; Heinrich et al., 2023**).

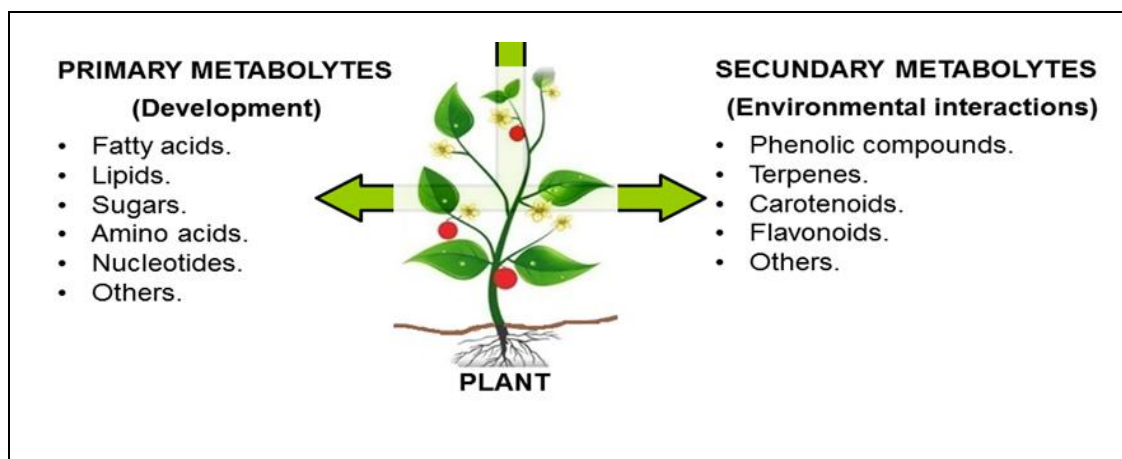


Figure 14 : Schéma illustratif des principaux métabolites primaires et secondaires identifiés chez les plantes (Agudelo-Morales et al., 2021).

2.2 Classification des métabolites secondaires :

En particulier, les métabolites secondaires des plantes représentent une source majeure de substances biologiquement actives à fort potentiel thérapeutique. Dans ce contexte, l'intérêt pharmacologique des plantes médicinales repose principalement sur la nature et la diversité de ces composés. Ces derniers appartiennent à différentes familles phytochimiques, classées comme suit :

2.2.1 Les composés phénoliques

- a. **Définition :** Les composés phénoliques constituent l'un des groupes de métabolites secondaires les plus répandus chez les plantes, avec plus de 8 000 structures identifiées. Ils se distinguent par une grande diversité structurale et une large abondance dans le règne végétal. Ces composés jouent un rôle essentiel dans la croissance, le développement et les mécanismes de défense des plantes contre les stress biotiques et abiotiques. Par ailleurs, ils présentent d'importantes propriétés biologiques et pharmacologiques (Velu et al., 2018 ; Alara et al., 2021 ; Halder & Jha, 2023). Sur le plan structural, les composés phénoliques sont définis par la présence d'un groupement phénolique (**Figure 15**), correspondant à un noyau benzénique substitué par au moins un groupe hydroxyle (hydroxybenzène) (Ranasinghe, 2019 ; Wani et al., 2023).

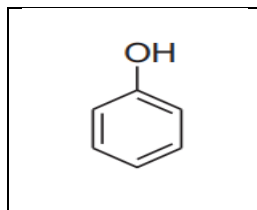


Figure 15 : La structure chimique du groupement phénol (Vermerris & Nicholson, 2006).

- b. Biosynthèse :** Chez les plantes, la biosynthèse des composés phénoliques repose principalement sur des voies métaboliques interconnectées (**Figure 16**) : la voie du shikimate, la voie des polykétides (ou voie du malonate) et la voie biosynthétique mixte (**Ranasinghe, 2019 ; Halder & Jha, 2023**). La voie des polykétides, issue de l'acétyl-CoA et du malonyl-CoA, intervient dans la formation de certains composés phénoliques tels que les polykétides aromatiques et les flavonoïdes, sous l'action d'enzymes clés comme la chalcone synthase (CHS). Toutefois, la voie du shikimate constitue la principale voie de biosynthèse des composés phénoliques. Elle débute à partir de deux précurseurs issus du métabolisme primaire, notamment de la glycolyse : l'érythrose-4-phosphate (E4P) et le phosphoénolpyruvate (PEP). Ces substrats sont transformés, via une succession d'étapes enzymatiques, en acides aromatiques, conduisant finalement à la synthèse de L-phénylalanine, un intermédiaire central du métabolisme secondaire.
- La conversion de la L-phénylalanine en acide cinnamique est catalysée par la phénylalanine ammonia-lyase (PAL), constituant une étape clé dans l'initiation de la voie des phénylpropanoïdes (C6–C3). Cette étape est suivie par d'autres transformations enzymatiques, impliquant notamment la cinnamate-4-hydroxylase (C4H) et la 4-coumarate-CoA ligase (4CL).
- L'ensemble de ces voies métaboliques conduit à une grande diversité de composés phénoliques, allant de molécules simples à des polymères complexes, caractérisés par des squelettes carbonés variés (**Babenko et al., 2019 ; Navarro-Baez et al., 2022 ; Galic et al., 2025**).

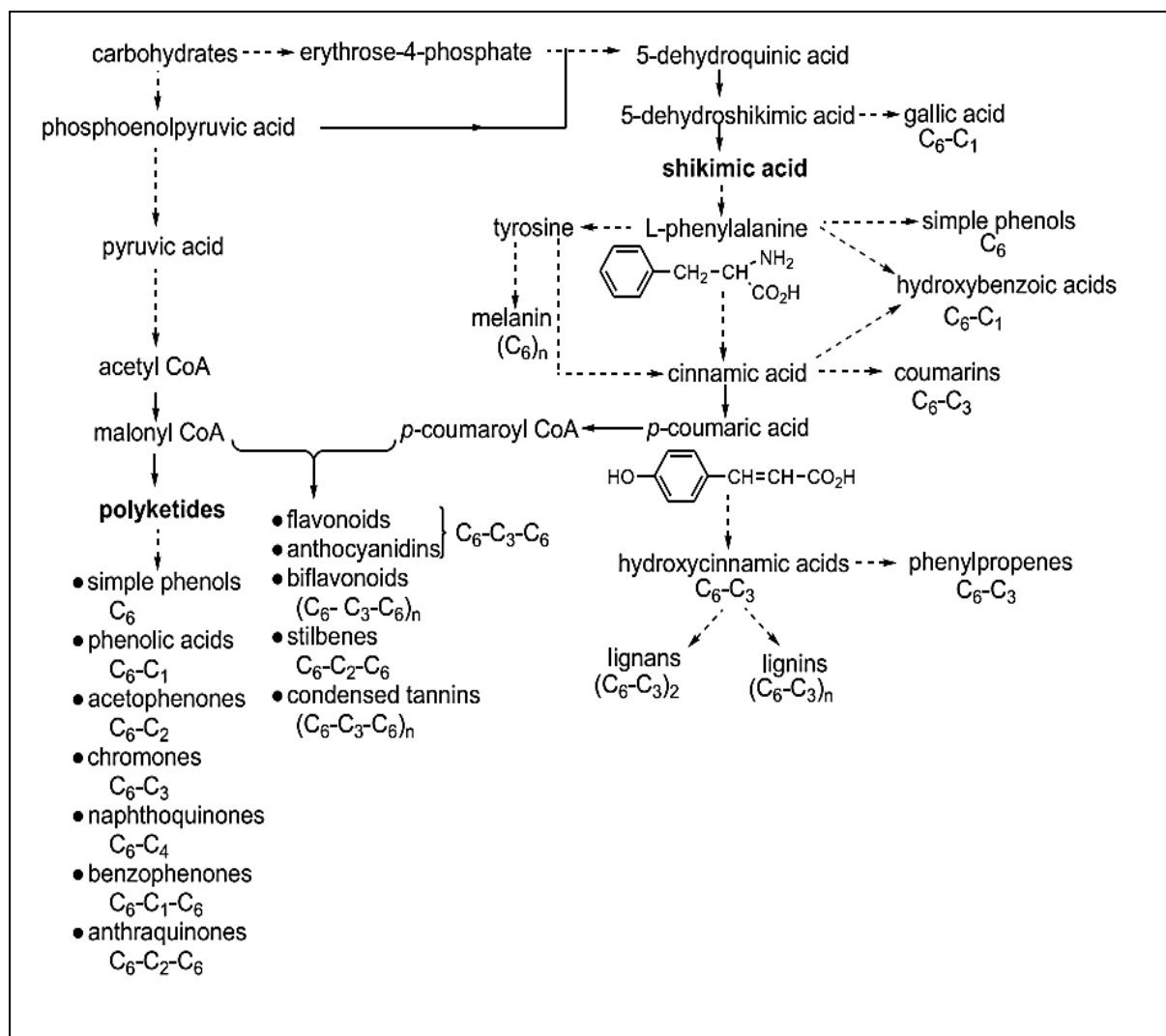
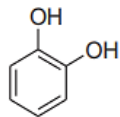
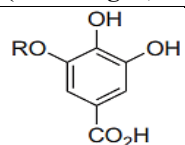
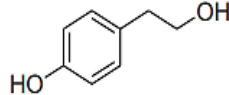
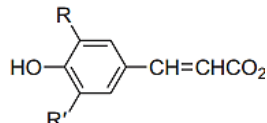
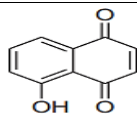
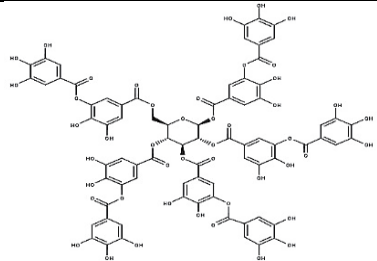
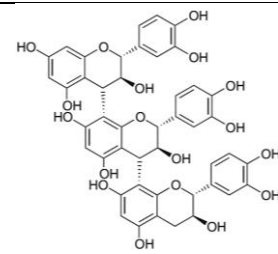
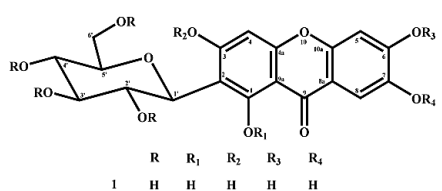
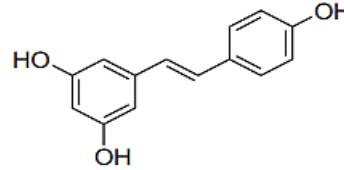
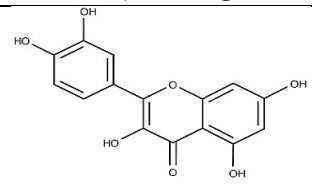
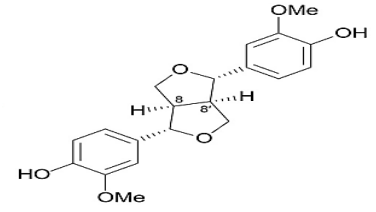
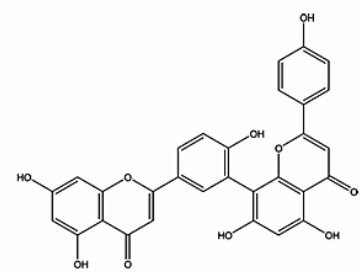


Figure 16 : Schéma récapitulatif des voies de la biosynthèse des composés phénoliques
(Ranasinghe, 2019)

c. **Classification :** Elle s'articule autour de plusieurs critères, notamment le degré d'hydroxylation, l'organisation moléculaire et la structure du squelette carboné (Velu et al., 2018 ; Ranasinghe, 2019 ; Szöke et al., 2023). Parmi ces critères, la structure du squelette carboné constitue l'élément fondamental, permettant d'établir une classification plus spécifique basée sur la longueur et l'organisation de la chaîne carbonée (Szöke et al., 2023). Cette approche permet de distinguer les principales familles de composés phénoliques, telles que présentées dans le **tableau 03**.

Tableau 03 : Classification des composés phénoliques selon leur squelette carboné
(Madi, 2018 ; Ranasinghe, 2019).

Nombre d'atomes de carbone	Squelette de base	Famille	Classe / Sous-classe	Exemples
6	C6	Phénols simples	Phénols simples, benzoquinones	 Catéchol (Ranasinghe, 2019)
7	C6-C1	Acides phénoliques	Hydroxybenzoïques, aldéhydes phénoliques	 R= H: Gallic acid Acide gallique (Ranasinghe, 2019)
8	C6-C2	Dérivés phénoliques	Acétophénonnes, dérivés de la tyrosine, acides phénylacétiques	 Tyrosol (Benbettaïeb et al., 2015).
9	C6-C3	Acides phénoliques	Acides hydroxycinnamiques, phénylpropènes, coumarines, isocoumarines, chromènes	 R= OH, R'= H: Caffeic acid Acide caféique (Ranasinghe, 2019)
10	C6-C4	Quinones	Naphtoquinones	 Juglone (Ranasinghe, 2019)
n > 12	(C6-C3)n (C6)n	Polymères et pigments phénoliques	Lignines, Mélanines	 Acide tannique (Onyekere et al., 2018)

	(C6-C3-C6) _n	Tanins	Tanins condensés (flavolanes)	 Proanthocyanidines (Heinrich et al., 2023)
13	C6-C1-C6	Polyphénols	Xanthonoïdes	 Mangiférine (Dar et al., 2005)
14	C6-C2-C6	Stilbénoides, anthraquinones	Stilbènes,	 Résvératrol (Ranasinghe, 2019)
15	C6-C3-C6	Flavonoïdes	Chalcones, flavonoïdes, isoflavonoïdes, néoflavonoïdes	 Quercétine (Onyekere et al., 2018)
18	(C6-C3) ₂	Lignanes	Lignanes, néolignanes	 Pinorésinol (Kim et al., 2015)
30	(C6-C3-C6) ₂	Flavonoïdes	Biflavonoïdes	 Amentoflavone (Jung et al., 2006).

Parmi ces différentes familles, une attention particulière sera portée aux plus pertinentes, notamment les acides phénoliques, les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins, en raison de leur abondance dans les extraits végétaux ainsi que de leurs propriétés biologiques significatives.

2.2.1.1 Les acides phénoliques : Les acides phénoliques constituent une vaste famille de métabolites secondaires aromatiques, largement distribués dans les différents organes végétaux. Ils représentent l'un des groupes les plus abondants chez les plantes et se présentent sous diverses formes : libres, conjuguées solubles ou liées de manière insoluble. Sur le plan structural, les acides phénoliques dérivent des acides benzoïque et cinnamique, ce qui permet de les classer en deux sous-classes : principales : les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques (**Figure 17**).

A. Les acides hydroxybenzoïques se caractérisent par un noyau benzénique substitué par un groupe carboxyle ($-\text{COOH}$). Ils se présentent majoritairement sous forme d'acides libres, bien que certaines formes estérifiées ou glycosylées puissent également exister.

B. Les acides hydroxycinnamiques, quant à eux, possèdent une chaîne latérale à trois atomes de carbone liée au noyau aromatique ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$), pouvant porter une ou plusieurs substitutions hydroxyles (**Madi, 2018 ; Abdelkhalek et al., 2024**).

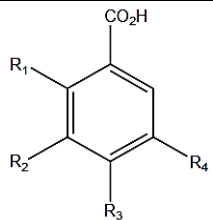
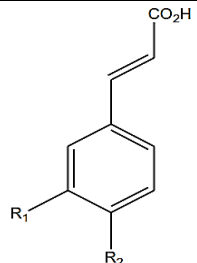
	
$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}, \text{R}_3=\text{OH}$ Acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{OH}$ Acide protocatéchique $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}, \text{R}_2=\text{OCH}_3, \text{R}_3=\text{OH}$ Acide vanillique $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OH}$ Acide gallique $\text{R}_1=\text{OH}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ Acide salicylique	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ Acide cinnamique (non phénolique) $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{OH}$ Acide <i>p</i> -coumarique $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$ Acide caféique $\text{R}_1=\text{OCH}_3, \text{R}_2=\text{OH}$ Acide férulique
Exemples d'acides hydroxybenzoïques	Exemples d'acides hydroxycinnamiques

Figure 17 : La structure chimique des exemples d'acides phénoliques communs
(Madi, 2018)

2.2.1.2 Les polyphénols : Ils constituent une classe majeure et particulièrement diversifiée de composés phénoliques, largement distribués dans le règne végétal. Ils se caractérisent par la présence de plusieurs unités phénoliques, allant de molécules simples à des structures complexes et polymérisées. Sur le plan structural, ils possèdent un ou plusieurs cycles aromatiques substitués par des groupements hydroxyles, ce qui leur confère une grande diversité chimique ainsi qu'une forte réactivité biologique. Ces composés se présentent généralement sous forme conjuguée, notamment sous forme de glycosides, mais peuvent également exister sous forme libre ou liés à des macromolécules végétales (**Benmerzoug, 2022 ; Zagoskina et al., 2023 ; Ciupei et al., 2024**).

Les flavonoïdes, les tanins et les coumarines représentent les principales sous-familles de polyphénols, en raison de leur importance structurale et de leurs multiples activités biologiques.

a. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes constituent une sous-famille majeure des composés phénoliques, caractérisée par une structure complexe répondant à la formule générale $C_6-C_3-C_6$ (C_{15}). Sur le plan structural, ils sont formés de deux cycles aromatiques (A et B) reliés par une chaîne à trois atomes de carbone généralement cyclisée en un hétérocycle (cycle C) (**Figure 18**).

La majorité des flavonoïdes présente une liaison du cycle B en position C2 du cycle C ; toutefois, certaines classes particulières, telles que les isoflavones et les néoflavonoïdes, se distinguent par une liaison en position C3 et C4, respectivement (**Tsao, 2010 ; Mengstu et al., 2023 ; Zagoskina et al., 2023**).

Sur le plan classificationnel, les flavonoïdes sont subdivisés selon le degré d'oxydation et la configuration du cycle C. Les principales sous-classes (**Figure 19**) comprennent les flavones, flavonols, flavanones, flavanols (flavan-3-ols), anthocyanes, isoflavones, ainsi que les chalcones (**Durazzo et al., 2019 ; Mengstu et al., 2023**).

Les flavonoïdes sont quasi ubiquitaires dans les tissus végétaux, où ils jouent un rôle clé, notamment dans la pigmentation. Ils se présentent majoritairement sous forme glycosylée, bien que des formes aglycones existent également. Leur diversité structurale résulte de diverses modifications chimiques (hydroxylation, méthylation, glycosylation),

influençant directement leurs propriétés biologiques et leur biodisponibilité (Madi, 2018 ; Durazzo et al., 2019).

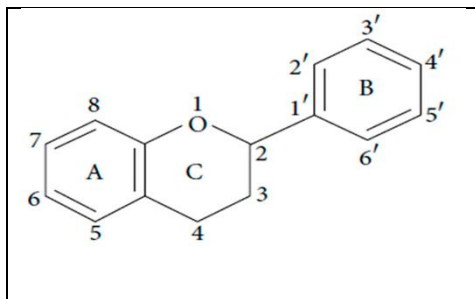


Figure 18 : Structure chimique générale des flavonoïdes (Zagoskina et al., 2023).

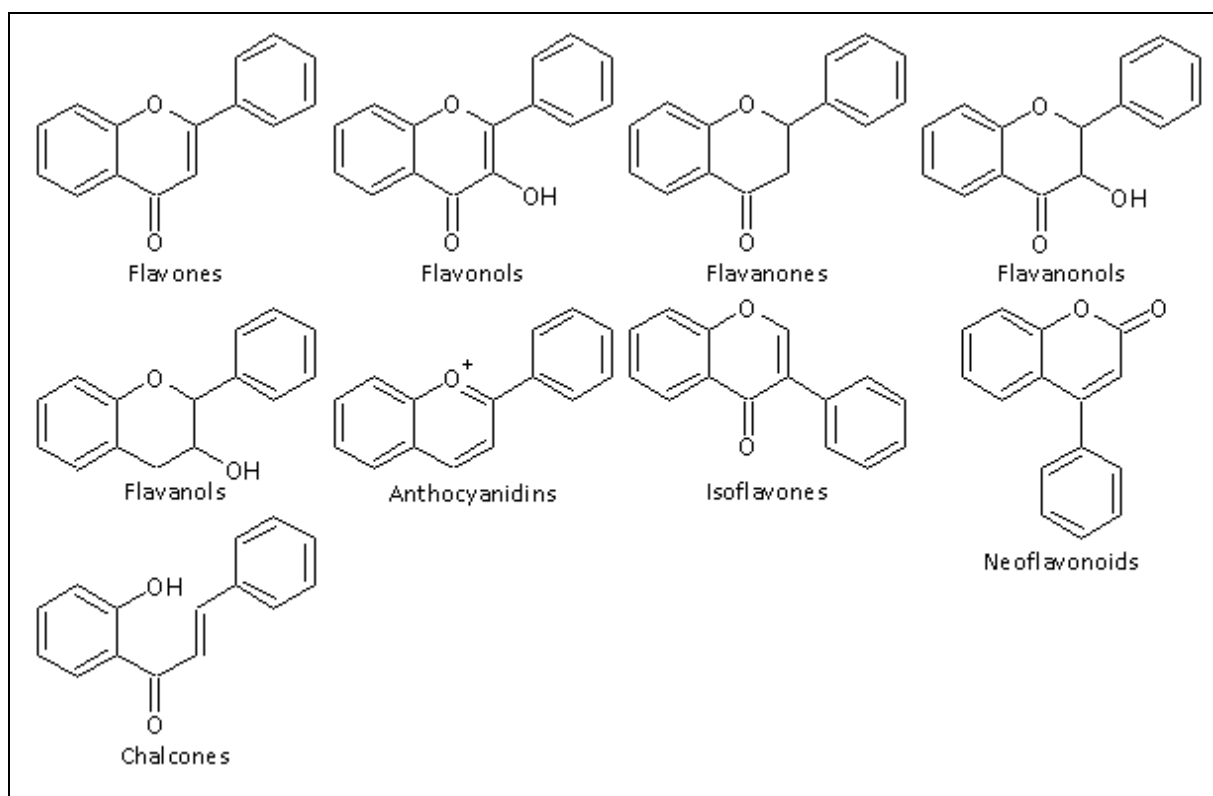


Figure 19 : Structures chimiques des principales classes de flavonoïdes (Karak, 2019).

b. Les tanins :

Les tanins sont des macromolécules polyphénoliques complexes de haut poids moléculaire (≈ 500 à > 3000 Da) (Hassanpour et al., 2011 ; Lang et al., 2024). Ce sont des composés naturels

hydrosolubles, riches en groupements hydroxyles et en fonctions telles que les groupes carboxyles, leur conférant la capacité de former des complexes stables avec les macromolécules, notamment les protéines. Cette propriété est responsable de leur astringence et de leur amertume caractéristique. Selon leur structure (**Figure 20**), les tanins se répartissent en deux groupes :

- **Tanins hydrolysables** : issus de l'estérification d'un noyau glucidique (principalement le glucose) par des acides phénoliques dérivés de la voie du shikimate, tels que l'acide gallique (gallotannins) ou l'acide hexahydroxydiphénique, précurseur de l'acide ellagique (ellagitannins),
- **Tanins condensés (non hydrolysables)** : également appelés proanthocyanidines /procyanidines, formés par polymérisation d'unités flavonoïdiques (flavan-3-ol/catéchines et/ou flavan-3,4-diol/leucoanthocyanidines), sans noyau glucidique. Leur masse moléculaire varie de ≈ 500 à $> 20\,000$ Da et ils présentent une forte capacité de polymérisation ainsi qu'une réactivité élevée, notamment vis-à-vis des aldéhydes (**Madi, 2018 ; Sharma et al., 2019 ; Das et al., 2020 ; Heinrich et al., 2023 ; Huang et al., 2024**).

D'un point de vue quantitatif, les tanins condensés sont majoritaires dans la nature par rapport aux tanins hydrolysables (**Das et al., 2020**).

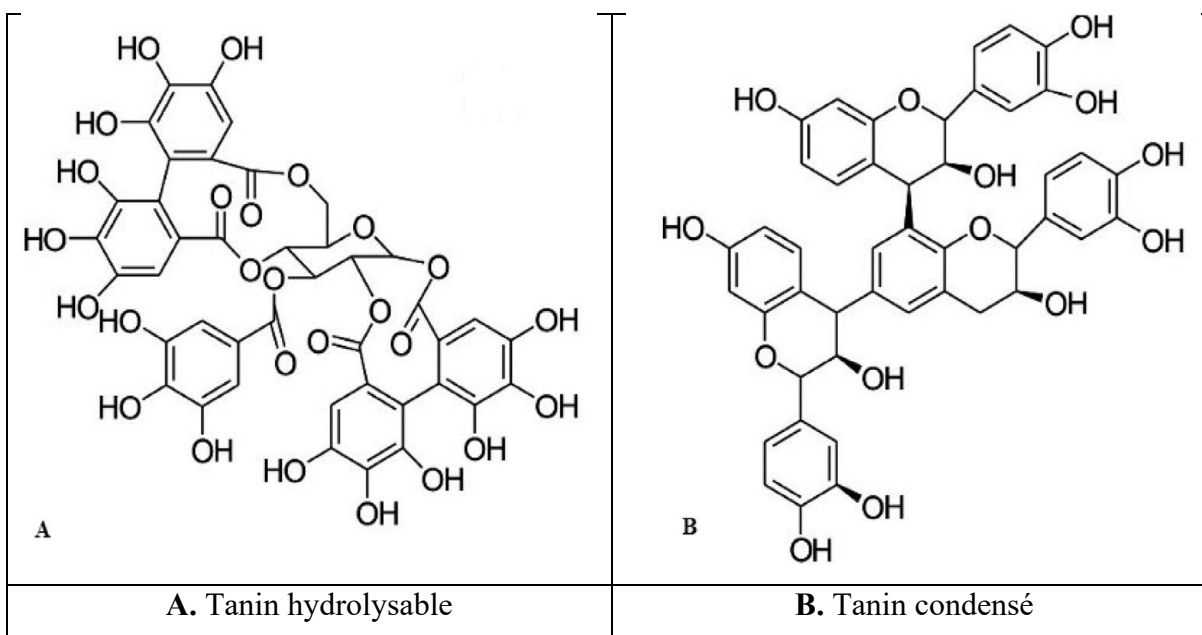


Figure 20 : Structures chimiques des tanins (Das et al., 2020).

c. Les coumarines :

Les coumarines (1-benzopyran-2-one) sont des composés aromatiques hétérocycliques appartenant à la classe des benzopyrones (**Figure 21**). Elles sont naturellement présentes dans de nombreuses espèces végétales et se distinguent par une grande diversité structurale ainsi que par un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques. Sur le plan chimique, elles sont classées en six principales catégories : coumarines simples, furocoumarines, dihydrofurocoumarines, pyranocoumarines (linéaires et angulaires), phénylcoumarines et bicoumarines (Pitaro et al., 2022 ; Safavi-Mirmahalleh et al., 2023 ; Şeker Karatoprak et al., 2024).

Par ailleurs, les coumarines présentent des propriétés photochimiques remarquables liées à leurs caractéristiques électroniques, notamment sous irradiation UV, conduisant à la formation de dimères spécifiques (**Figure 22**), ce qui contribue à expliquer leur large champ d'applications (Safavi-Mirmahalleh et al., 2023).

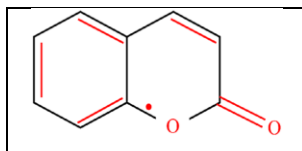


Figure 21 : Structures chimiques de coumarine (Shahbaz et al., 2024).

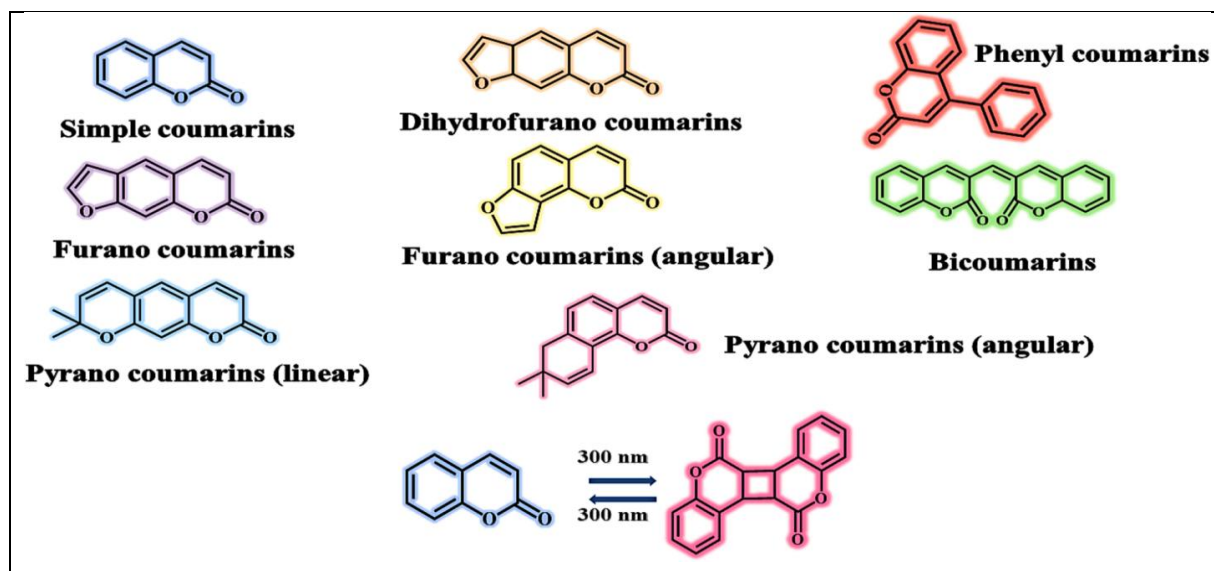


Figure 22 : Diversité Structurales des coumarines naturelles et mécanisme de photodimerisation induite par UV (Safavi-Mirmahalleh et al., 2023).

2.2.2 Les composés terpénoïdes :

- a. Définition :** Les terpènes, également appelés terpénoïdes, constituent une classe très diversifiée de métabolites secondaires végétaux, largement répartis dans les fleurs, les fruits et les feuilles. Sur le plan chimique, il s'agit d'hydrocarbures insaturés dérivés de l'isoprène (C_5H_8) (**Figure 23**), une unité précurseur à cinq atomes de carbone. Ils se présentent généralement sous forme liquide et sont principalement retrouvés dans les huiles essentielles et les résines végétales. Ces composés jouent un rôle fondamental dans les interactions intra- et interspécifiques des plantes, ils interviennent notamment dans la croissance et le développement végétal, l'attraction des insectes pollinisateurs, ainsi que dans la régulation des mécanismes de défense face aux stress abiotiques et biotiques. Ils contribuent également à la thermoprotection, à la pigmentation, ainsi qu'aux arômes et aux saveurs des végétaux (Velu et al., 2018 ; Yang et al., 2020 ; Halder & Jha, 2023).

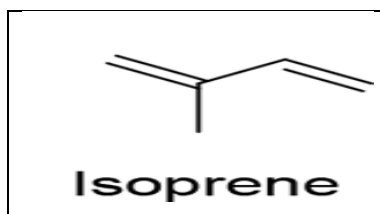


Figure 23 : Structure de l'unité isoprénique (Yang et al., 2020).

- b. Biosynthèse** : Elle repose sur deux voies métaboliques principales : la voie de l'acide mévalonique (MVA) (**Figure 24**), localisée dans le cytoplasme, et la voie du 1-désoxy-D-xylulose-5-phosphate (DXP), également appelée voie MEP, située dans les plastes. Ces deux voies convergent vers la formation d'un intermédiaire clé commun, l'isopentényl diphosphate (IPP), ainsi que de son isomère, le diméthylallyl diphosphate (DMAPP), qui constituent les unités isoprènes activées (Jaeger & Cuny, 2016 ; Yang et al., 2020).

Par des réactions successives de condensation « tête-à-queue », ces unités C5 donnent naissance à des intermédiaires de taille croissante, notamment le géranyl diphosphate (C10), le farnésyl diphosphate (C15) et le géranylgéranyl diphosphate (C20), à l'origine respectivement des monoterpènes, sesquiterpènes et diterpènes. Les triterpènes (C30) résultent d'une dimérisation du farnésyl diphosphate en squalène, tandis que les tétraterpènes (C40), tels que les caroténoïdes, dérivent de l'élongation de ces unités isoprènes (Yang et al., 2020 ; Wijesekera & Dissanayake, 2022).

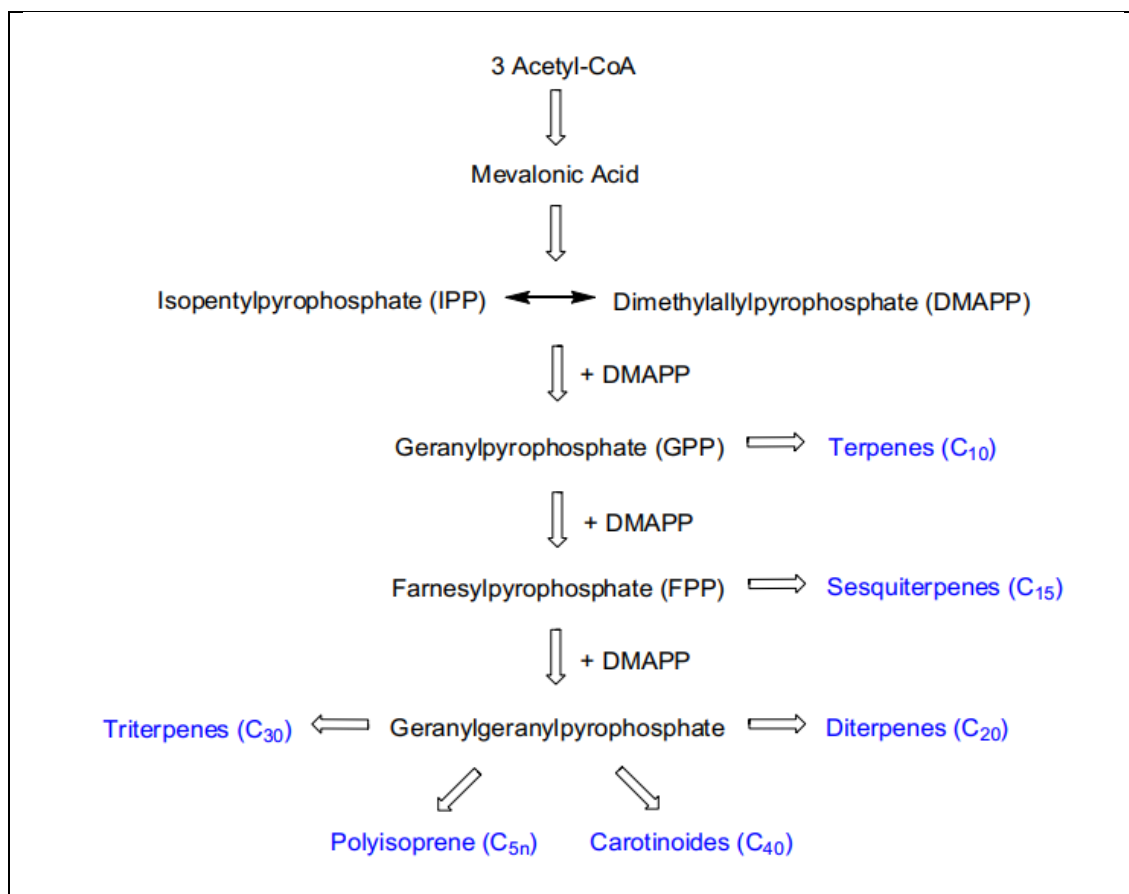


Figure 24 : Schéma récapitulatif de la biosynthèse des terpènes (Jaeger & Cuny, 2016).

- c. **Classification** : Elle est fondée principalement sur le nombre d'unités isoprènes (C_5) constituant leur squelette carboné, ce qui conduit à différentes classes structurales (Wijesekera & Dissanayake, 2022 ; Halder & Jha, 2023 ; Kawatra et al., 2023 ; Câmara et al., 2024) : hémiterpènes (C_5H_8 , une unité), monoterpènes ($C_{10}H_{16}$, deux unités), sesquiterpènes ($C_{15}H_{24}$, trois unités), diterpènes ($C_{20}H_{32}$, quatre unités), sesterterpènes (cinq unités), triterpènes ($C_{30}H_{48}$, six unités), sesquarterpènes ($C_{35}H_{56}$, sept unités) et tétraterpènes ($C_{40}H_{64}$, huit unités), entre autres (Tableau 04).

La remarquable diversité structurale des terpénoïdes résulte de la variété des transformations enzymatiques qu'ils subissent, notamment les réactions de cyclisation, d'oxydation et d'isomérisation, ainsi que des multiples modes d'agencement des unités isoprènes, conférant à ces composés une large gamme de fonctions biologiques et écologiques (Mabou & Yossa, 2021 ; Halder & Jha, 2023).

Tableau 04 : Les différents types des terpénoïdes (González Mera et al., 2019).

Class	Number of isoprene units	Number of carbon atoms in the structure	Examples	Usages
Hemiterpene	1	5	Isovaleramide	Anticonvulsant
Monoterpenes	2	10	Geraniol	Fragrance material
Sesquiterpenes	3	15	Farnesol	Source of perfume
Diterpenes	4	20	Vitamin E	Antioxidant
Triterpenes	6	30	Squalene	UV protector
Tetraterpenes	8	40	Carotene	Antioxidant
Polyterpenes	>9	>40	Rubber	Restorative material (endodontics)

Les terpénoïdes englobent également certains dérivés structuraux, notamment les stéroïdes et les saponines (Moses et al., 2014 ; Khoee & Madadi, 2023), qui partagent une origine biosynthétique commune :

- **Les stéroïdes** : constituent une classe de composés organiques caractérisés par une structure tétracyclique formée de quatre cycles cycloaliphatiques fusionnés (Figure 25). Chez les plantes, ils sont synthétisés au sein des cellules à partir de stérols, notamment le cycloarténol, lui-même issu de la cyclisation du squalène, un triterpène constitué de six unités isoprènes (C30). Ainsi, le squalène représente le précurseur biochimique commun de l'ensemble des stéroïdes (Figure 26). Ces composés jouent un rôle fondamental dans les systèmes biologiques, notamment en tant que constituants des membranes cellulaires et précurseurs d'hormones végétales (Tong, 2013 ; Mohammadi-Cheraghbabadi & Hazrati, 2023).

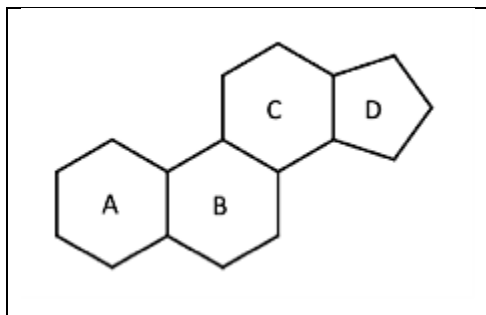


Figure 25 : Squelette structural des stéroïdes végétaux (Yerlikaya et al., 2023)

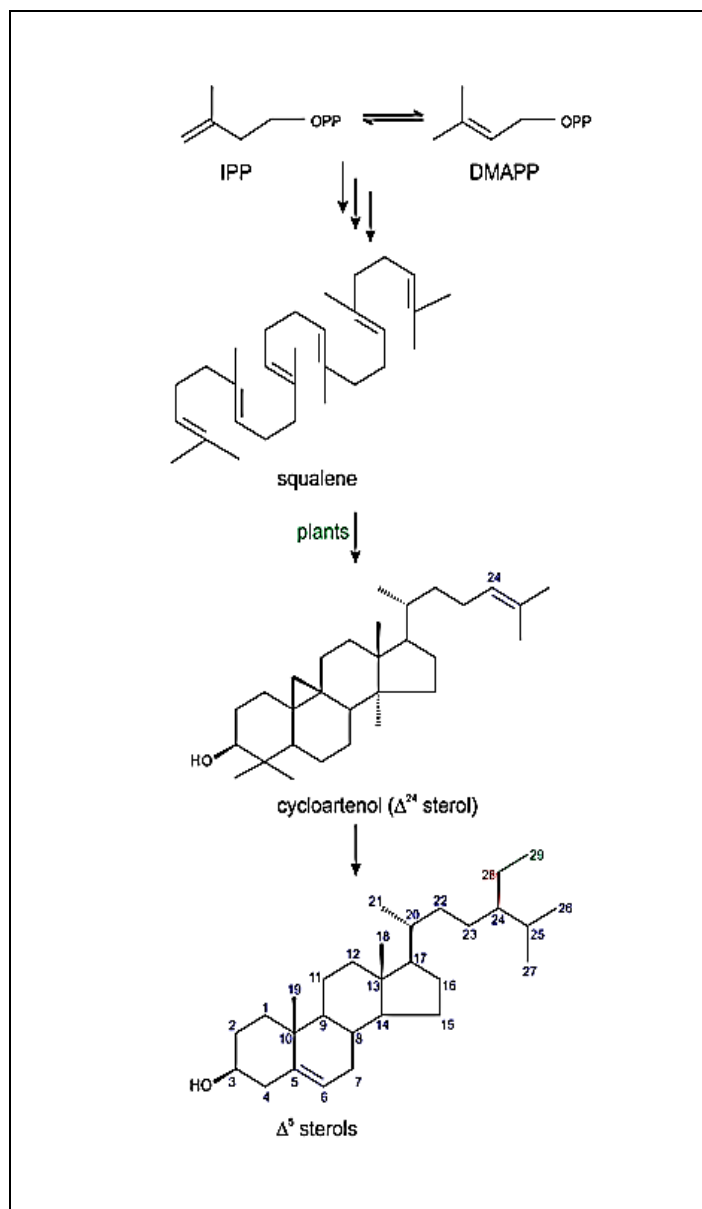


Figure 26 : Schéma simplifié de la biosynthèse de stérols végétales (Tarkowská, 2019).

- **Les saponines** : sont des glycosides naturels dérivés de triterpènes ou de stéroïdes, constitués d'un aglycone lipophile (sapogénine, **Figure 27**). Cet aglycone, de nature stéroïdienne ou, plus fréquemment, triterpénique, est lié à une ou plusieurs chaînes glucidiques hydrophiles. Cette organisation confère à ces composés une nature amphiphile, à l'origine de leur capacité à former des mousses en milieu aqueux ainsi que de leurs propriétés tensioactives et détergentes. En conséquence, leurs activités biologiques sont étroitement dépendantes de leur structure chimique (**Francis et al., 2002 ; Moghimipour & Handali, 2015 ; Velu et al., 2018 ; Rashid et al., 2025**).

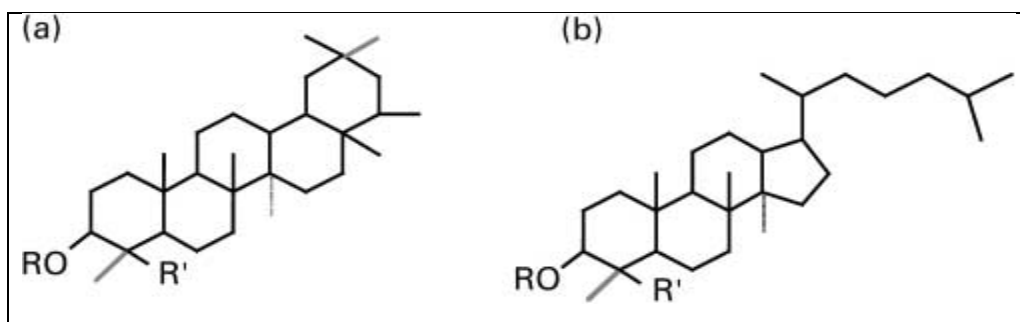


Figure 27 : Structures de base des sapogénines : une triterpénique (a) et une stéroïdienne (b) (**Francis et al., 2002**)

2.2.3 Les alcaloïdes :

- Définition** : Les alcaloïdes constituent un groupe majeur de métabolites secondaires végétaux, largement distribués dans de nombreuses familles végétales. Leur teneur varie en fonction de la saison, de l'organe végétal et du stade de développement. Principalement localisés dans les racines et les graines, ils jouent un rôle clé dans la défense des plantes contre les microorganismes ainsi que contre les stress biotiques et abiotiques. Sur le plan chimique, les alcaloïdes sont des composés organiques azotés, généralement constitués de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, bien que certains puissent également contenir d'autres éléments (P, Cl, S, Br). Ils se présentent le plus souvent sous forme solide, sont généralement solubles dans les solvants organiques et présentent une solubilité variable dans l'eau. Leurs solutions sont souvent amères, et leur

caractère basique est lié à la présence de fonctions amines (Velu et al., 2018 ; Yan et al., 2021 ; Wijesekera & Dissanayake, 2022 ; Faisal et al., 2023).

- b. Biosynthèse :** Sur le plan biosynthétique, les alcaloïdes dérivent principalement d'acides aminés, dont les précurseurs sont issus de différentes voies métaboliques, telles que la glycolyse (**Figure 28**). Les acides aminés aromatiques, notamment la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane, constituent ainsi les précurseurs de plusieurs classes d'alcaloïdes, dérivées de la voie du shikimate. La cyclisation et les modifications structurales de ces précurseurs, associées à diverses transformations enzymatiques, sont à l'origine de la grande diversité structurale caractéristique de cette famille (Velu et al., 2018 ; Gutiérrez-Grijalva et al., 2020 ; Wijesekera & Dissanayake, 2022).

phytochimie (**Figure 29**). À ce titre, les alcaloïdes sont traditionnellement subdivisés en trois catégories principales :

- **Alcaloïdes vrais** : dérivés d'acides aminés et possédant un noyau hétérocyclique contenant l'azote (ex. : atropine, morphine, nicotine).
- **Proto-alcaloïdes** : également dérivés d'acides aminés, mais ne présentant pas de noyau hétérocyclique azoté ; l'atome d'azote est situé en dehors du cycle (ex. : éphédrine, mescaline).

Pseudo-alcaloïdes : possédant un noyau hétérocyclique contenant l'azote, mais ne dérivant pas d'acides aminés ; ils sont issus d'autres voies métaboliques, notamment terpéniques ou puriniques (ex. : caféine, théobromine) (Sireesha et al., 2019 ; (Casciaro et al., 2020).

Tableau 05 : Classification des alcaloïdes (Wijesekera & Dissanayake, 2022).

Biosynthetic classification	Chemical classification
Example	Example
(i) Tyrosine derived alkaloids – Phenylethylamine	(i) Quinoline alkaloids – Quinine
(ii) Tryptophan derived alkaloids – Indole	(ii) Indole alkaloids – Vincristine
(iii) Ornithine derived alkaloids – Pyrrolidine	(iii) Tropane alkaloids – Cocaine
(iv) Lysine derived alkaloids – Piperidine	(iv) Isoquinoline alkaloids – Morphine
(v) Histidine derived alkaloids – Imidazole	(v) Alkaloidal amines – Ephedrine
Taxonomical classification	Pharmacological classification
Example	Example
(i) Cannabinaceous alkaloids – from <i>Cannabis sativa</i>	(i) Bronchodilator – Ephedrine
(ii) Rubiaceous alkaloids – from <i>Cinchona</i> sp.	(ii) Analgesic – Morphine
(iii) Solanaceous alkaloids – from <i>Atropa belladonna</i>	(iii) Anticancer – Vincristine
	(iv) Antimalarial – Quinine
	(v) Anti-inflammatory – Colchicine

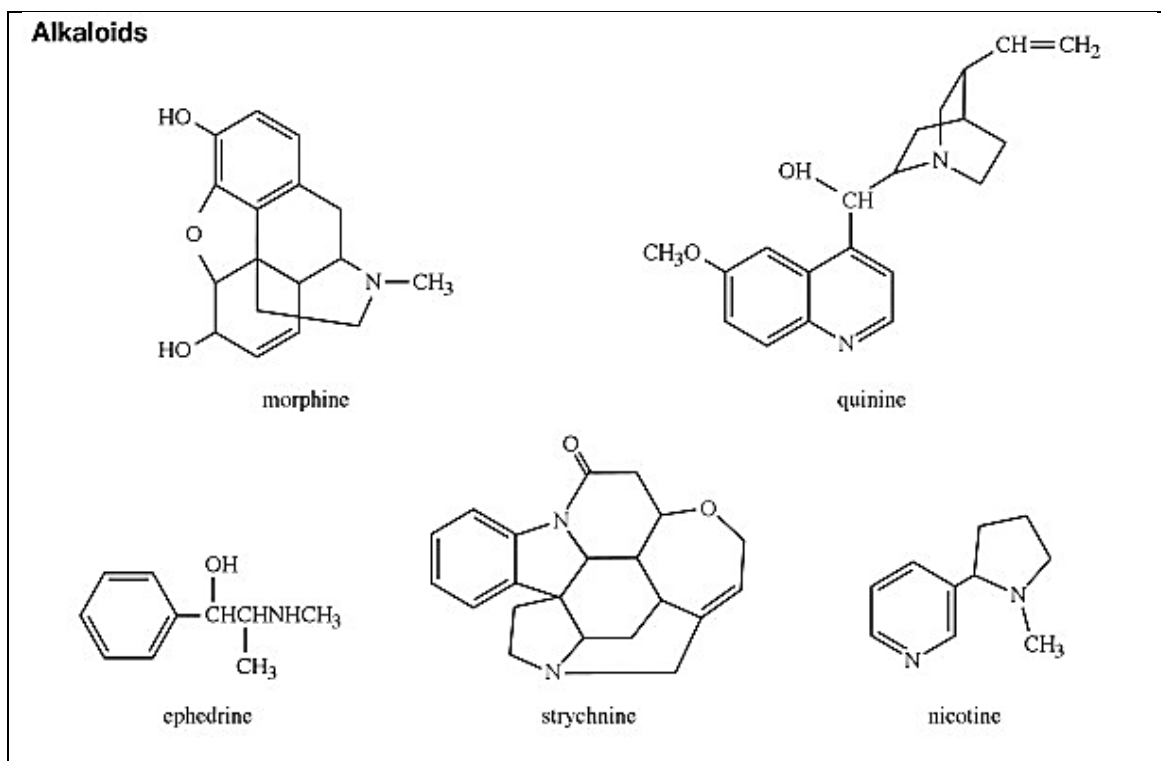


Figure 29 : Structures des différentes classes des alcaloïdes (Sireesha et al., 2019).

2.3 Activités biologiques et potentiel pharmacologique des principaux métabolites secondaires végétaux :

Les métabolites secondaires végétaux constituent une source majeure de composés bioactifs en raison de leur grande diversité structurale. Ils présentent un large éventail d'activités biologiques et suscitent un intérêt pharmacologique croissant, notamment dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Par ailleurs, plusieurs classes de métabolites secondaires (composés phénoliques, terpénoïdes, alcaloïdes, etc.) partagent des effets biologiques communs, tels que des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses (**Figure 30**).

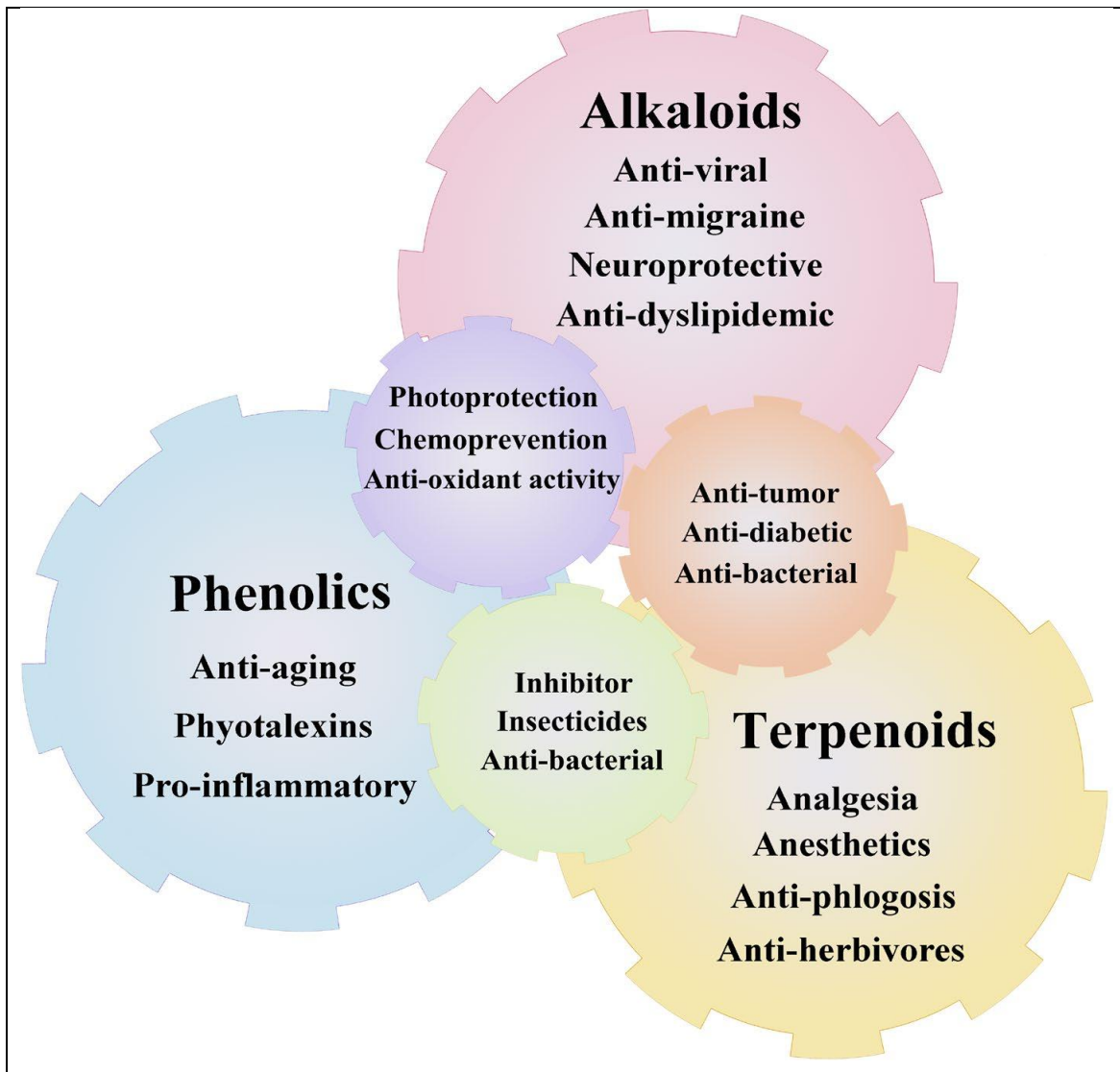


Figure 30 : Principales propriétés pharmacologiques des métabolites secondaires (Zhao et al., 2023).

➤ Les principales activités pharmacologiques sont résumées ci-dessous.

2.3.1 Mécanismes d'action des composés phénoliques :

Les effets biologiques des composés phénoliques reposent principalement sur leurs propriétés antioxydantes et leur capacité à moduler les voies cellulaires, conférant diverses activités pharmacologiques essentielles :

- **Activité antioxydante** : neutralisation des radicaux libres, chélation des métaux et protection contre les dommages oxydatifs (ADN, lipides, protéines),
- **Activité anti-inflammatoire** : inhibition des médiateurs pro-inflammatoires et modulation des voies de signalisation associées,
- **Activité antimicrobienne** : effets antibactériens, antifongiques et antiviraux,
- **Activité anticancéreuse** : rôle chimiopréventif, induction de l'apoptose et inhibition de la prolifération et des métastases,
- **Effets cardioprotecteurs** : amélioration de la fonction vasculaire et réduction du stress oxydatif,
- **Effets neuroprotecteurs et cutanés** : protection contre les maladies neurodégénératives et les dommages induits par les rayonnements UV, avec des propriétés cicatrisantes et anti-âge,
- **Autres effets** : analgésiques, immunomodulatrices et prébiotiques (Vermerris & Nicholson, 2008 ; Durazzo et al., 2019 ; Karak, 2019 ; Ranasinghe, 2019 ; Singla et al., 2019 ; Sharma et al., 2019 ; Mengstu et al., 2023 ; Sun & Shahrajabian, 2023 ; Zagorskina et al., 2023 ; Huang et al., 2024 ; Zeki & Mustafa, 2024 ; Galic et al., 2025).

2.3.2 Mécanismes d'action des terpénoïdes :

Les terpénoïdes agissent par perturbation de l'intégrité membranaire, l'interférence avec le métabolisme des cellules microbiennes ou tumorales, ainsi que la régulation de cascades de signalisation contrôlant la prolifération et l'inflammation, dont les effets pharmacologiques des terpénoïdes sont :

- **Activité antitumorale** : régulation du cycle cellulaire et induction de l'apoptose (ex. géraniol),
- **Activité anti-inflammatoire** : inhibition des médiateurs inflammatoires (ex. paeoniflorine),
- **Activité antimicrobienne** : large spectre antibactérien (ex. menthol),
- **Activité antivirale** : inhibition de la réplication virale (ex. acide bétulinique),

- **Activité antipaludique** : efficacité majeure de l'artémisinine,
- **Effets cardiovasculaires et métaboliques** : régulation vasculaire et activité hypoglycémiant (ex. ginsénosides),
- **Autres effets** : propriétés antioxydantes, neuroprotectrices et immunomodulatrices, (Jaeger & Cuny, 2016 ; Yang et al., 2020 ; Mabou et al., 2021 ; Wani et al., 2023 ; Câmara et al., 2024).

2.3.3 Mécanismes d'action des saponines et des stéroïdes végétaux :

- ❖ Les saponines exercent leurs effets principalement par interaction avec les membranes cellulaires, augmentant leurs perméabilités et ces biodisponibilités, elles présentent :
 - **Activité antimicrobienne** : altération des membranes des microorganismes,
 - **Activité anticancéreuse** : induction de l'apoptose,
 - **Autres effets biologiques** : anti-inflammatoires, cardiovasculaires et immunostimulants, (Francis et al., 2002 ; Moghimipour & Handali, 2015 ; Juang & 2020 ; Sharma et al., 2023 ; Sharma et al., 2025).
- ❖ De même, les stéroïdes végétaux possèdent des activités pharmacologiques variées :
 - **Effet hypocholestérolémiant** : réduction du cholestérol et prévention de l'athérosclérose,
 - **Activité anticancéreuse** : effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques et antiangiogéniques,
 - **Effets anaboliques et adaptogènes** : une augmentation de la masse corporelle et musculaire, amélioration des performances physiques et de la résistance au stress,
 - **Activité antivirale** : inhibition de la synthèse protéique virale et modulation immunitaire,
 - **Autres effets** : antidiabétiques, antioxydants, neuroprotecteurs et régulateurs hormonaux, (Patel & Savjani, 2015 ; Zhabinskii et al., 2015 ; Porte et al., 2022 ; Yerlikaya et al., 2023).

2.3.4 Mécanismes d'action des alcaloïdes :

Les alcaloïdes sont des molécules bioactives capables de cibler divers systèmes biologiques via des interactions spécifiques avec des enzymes, récepteurs ou acides nucléiques, leurs principales activités incluent :

- **Effets neuropharmacologiques** : propriétés stimulantes, analgésiques, anesthésiques (ex. atropine),
- **Activité anticancéreuse** : inhibition de la prolifération tumorale (ex. vinblastine),
- **Activité myorelaxante** : inhibition de la transmission neuromusculaire (ex. D-tubocurarine),
- **Activité antioxydante** : piégeage des radicaux libres et chélation des ions métalliques (ex. quinoléine),
- **Autres effets biologiques** : antimicrobiennes, antidiabétiques, antiinflammatoire et hypotensive (Bone & Mills, 2013 ; Sireesha et al., 2019 ; Gutiérrez-Grijalva et al., 2020 ; Agarwal et al., 2023 ; Faisal et al., 2023 ; Wani et al., 2023 ; Sharma et al., 2025).

3. Méthodes d'extraction, d'identification et de caractérisation des métabolites secondaires :

3.1 Méthodes d'extraction :

L'extraction des échantillons végétaux constitue une étape cruciale dans l'analyse des métabolites secondaires, permettant d'isoler les composés bioactifs des fractions inertes des tissus végétaux en vue de leur identification et de leur caractérisation ultérieure (Verep et al., 2023 ; Mondal et al., 2026).

La préparation pré-extraction revêt une importance primordiale pour préserver l'intégrité des biomolécules (**Figure 31**). Elle débute dès la récolte, qui doit garantir l'authenticité botanique, être réalisée sur des plantes saines et au stade phénologique optimal, tout en évitant les sources de contamination. Cette étape inclut également le choix du matériel végétal (frais ou séché), ainsi que la méthode de séchage (à l'air libre, à l'étuve, par micro-ondes ou lyophilisation), à adapter selon la sensibilité des composés. La réduction de la taille des particules, par broyage ou pulvérisation, permet d'augmenter la surface de contact avec le solvant et d'améliorer l'efficacité de l'extraction. Enfin, un stockage approprié, à l'abri de l'humidité, de la chaleur et des contaminants, est indispensable pour maintenir la qualité des échantillons (Azwanida, 2015 ; González Mera et al., 2019 ; Patel et al., 2021 ; Mondal et al., 2026).

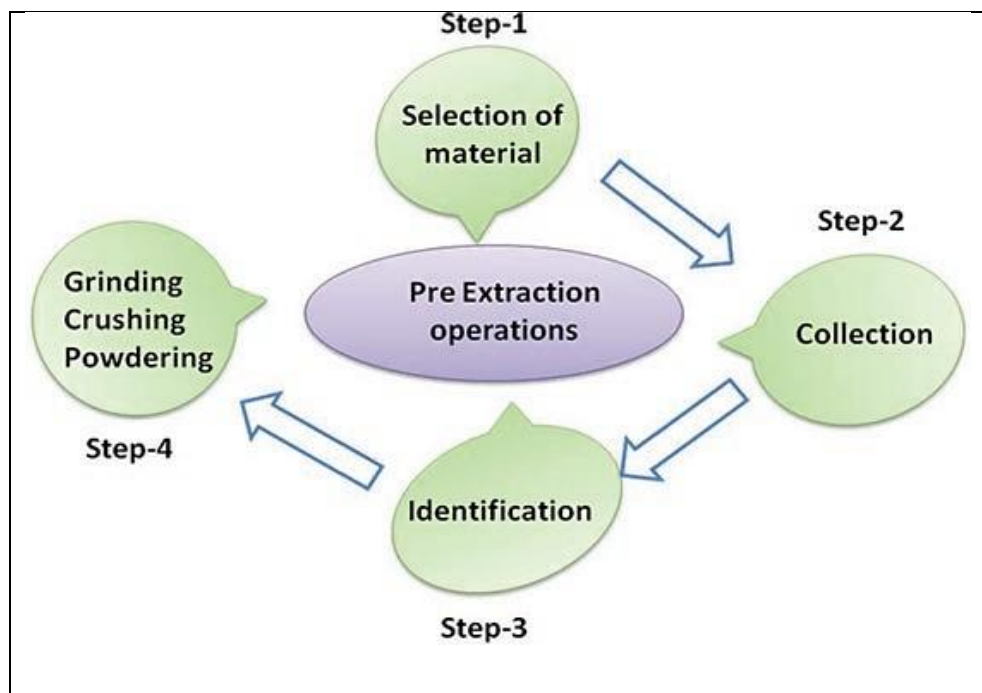


Figure 31 : Organigramme des étapes de préparation avant l'extraction (Kamil Hussain et al., 2019)

Le choix du solvant (**Tableau 06**) et des conditions d'extraction dépend de la nature chimique des composés ciblés, notamment de leur polarité et de leur stabilité. Les paramètres expérimentaux, tels que la température, la durée d'extraction, le pH et le rapport solvant/matière végétale, doivent être rigoureusement optimisés afin de maximiser le rendement et la sélectivité des métabolites extraits (Tiwari et al., 2011 ; González Mera et al., 2019 ; Patel et al., 2021).

Tableau 06 : Ordre de polarité croissante des solvants d'extraction et des composés actifs extraits par ces solvants (Jibhkate et al., 2023 ; Azmir et al., 2013).

No.	Solvent	Polarity
1.	n-Hexane	0.009
2.	Petroleum ether	0.117
3.	Diethyl ether	0.117
4.	Ethyl acetate	0.228
5.	Chloroform	0.259
6.	Dichloromethane	0.309
7.	Acetone	0.355
8.	n-Butanol	0.586
9.	Ethanol	0.654
10.	Methanol	0.762
11.	Water	1.000

Water	Ethanol	Methanol	Chloroform	Dichloromethane	Ether	Acetone
Anthocyanins	Tannins	Anthocyanins	Terpenoids	Terpenoids	Alkaloids	Flavonoids
Tannins	Polyphenols	Terpenoids	Flavonoids		Terpenoids	
Saponins	Flavonol	Saponins				
Terpenoids	Terpenoids	Tannins				
	Alkaloids	Flavones				
		Polyphenols				

Les méthodes d'extraction se divisent classiquement en deux catégories principales : les méthodes conventionnelles (traditionnelles) et les méthodes non conventionnelles (Verep et al., 2023).

3.1.1 Méthodes conventionnelles :

Les techniques conventionnelles couramment utilisées reposent principalement sur l'extraction solide-liquide. Elles se caractérisent par des procédés simples faisant intervenir des solvants et/ou la chaleur, en fonction de la polarité des composés ciblés (Ghenabzia et al., 2023). Elles comprennent :

3.1.1.1 Macération : Elle constitue une méthode simple, lente et couramment utilisée pour l'extraction des composés thermolabiles. Elle vise à fragiliser et à désorganiser les parois cellulaires végétales, facilitant ainsi la libération des phytoconstituants solubles par un processus de diffusion moléculaire. Cette technique consiste à immerger les matières végétales broyées dans un solvant pendant une période de 3 à 7 jours à température ambiante, sous agitation fréquente, dans un récipient hermétiquement fermé afin de limiter l'évaporation du solvant (Figure 32). Par ailleurs, elle favorise le renouvellement du solvant au contact des particules végétales, améliorant ainsi l'efficacité de l'extraction. À

l'issue de l'extraction, le mélange est séparé par filtration ou décantation (Salam et al., 2018 ; Kumar et al., 2023 ; Ghenabzia et al., 2023).

Le choix du solvant constitue un paramètre crucial, car il dépend de la nature des classes phytochimiques ciblées, qu'elles soient polaires ou apolaires (Bitwell et al., 2023 ; Mondal et al., 2026).

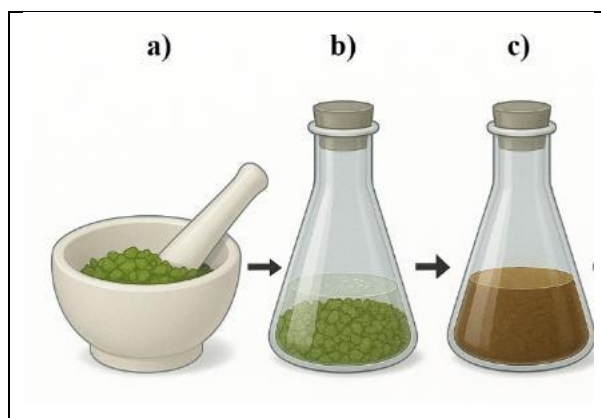


Figure 32 : Processus de macération des extraits végétaux (a) Broyage du matériel végétal ; (b) Immersion dans le solvant ; (c) Macération (changement de couleur) (López-López & Castillo Ortega, 2025)

3.1.1.2 Infusion : C'est une procédure d'extraction simple et traditionnelle utilisée pour extraire des composés bioactifs volatils ou facilement solubles à partir de matières végétales, à l'aide d'un solvant d'extraction, généralement l'eau. Elle consiste à immerger le matériel végétal dans un solvant froid ou chaud, selon un rapport plante/solvant variant de 1:4 à 1:16, puis à laisser le mélange infuser pendant une courte durée, inférieure à celle de la macération (Figure 33). L'extrait liquide obtenu peut ensuite être séparé et concentré, notamment à l'aide d'un évaporateur rotatif sous vide (Azwanida, 2015 ; Salam et al., 2018 ; Kamil Hussain et al., 2019 ; Rivera et al., 2020 ; Ghenabzia et al., 2023 ; Verep et al., 2023).



Figure 33 : Représentation schématique du processus d'extraction par infusion
(Cádiz-Gurrea et al., 2019)

3.1.1.3 Décoction : Cette méthode est adaptée à l'extraction de composés hydrosolubles, thermostables à partir de drogues végétales brutes, notamment les matières végétales dures telles que les racines et les écorces. Elle repose sur le procédé consistant à faire bouillir l'échantillon végétal dans un volume déterminé d'eau, selon un rapport plante/solvant de 1:4 ou 1:16, pendant une courte durée de 15 à 20 minutes (**Figure 34**). La chaleur est maintenue tout au long du processus afin d'accélérer l'extraction. Toutefois, cette élévation de température entraîne une diminution du volume de solvant en raison de son évaporation. À la fin de l'ébullition, l'extract est laissé à refroidir, puis filtré et soit utilisé tel quel, soit soumis à des étapes de transformation supplémentaires (Azwanida, 2015 ; Salam et al., 2018 ; Kamil Hussain et al., 2019 ; Verép et al., 2023).

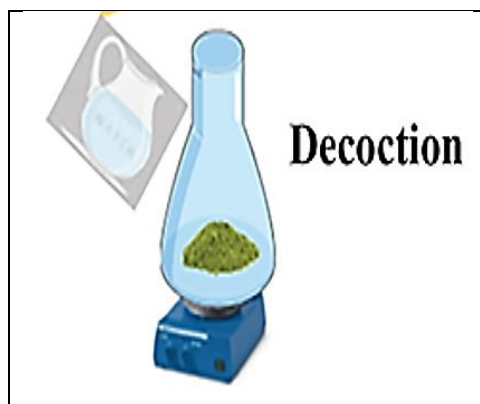


Figure 34 : Schéma du procédé de décoction (Cádiz-Gurrea et al., 2019)

3.1.1.4 Percolation : Une méthode couramment utilisée pour la préparation d'extraits liquides. Elle repose sur le passage continu d'un solvant à travers une matière végétale pulvérisée, au moyen d'un dispositif spécifique appelé percolateur (appareil cylindrique étroit ou conique muni d'un robinet à la base). Au cours du procédé, le solvant, généralement l'éthanol, traverse lentement la matrice végétale en s'enrichissant progressivement en composés phytochimiques. L'ajout continu de solvant frais par le haut permet de maintenir l'écoulement vers le bas à un débit modéré, favorisant une bonne pénétration du solvant dans les cellules végétales et une extraction efficace (**Figure 35**). L'extrait obtenu peut ensuite être concentré par évaporation du solvant. Toutefois, cette méthode présente l'inconvénient d'être relativement longue et de nécessiter des volumes importants de solvant (Azwanida, 2015 ; Kamil Hussain et al., 2019 ; Agrahari et al., 2021 ; Bitwell et al., 2023 ; Ghenabzia et al., 2023).

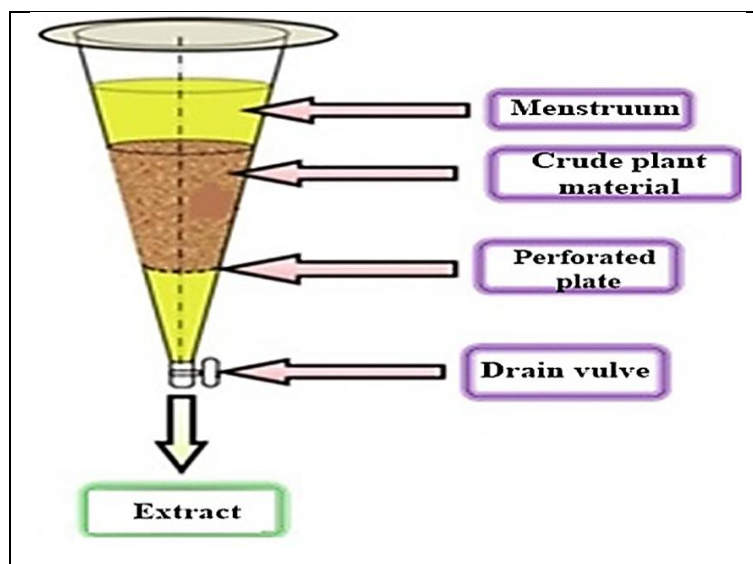


Figure 35 : Schéma du procédé de Percolation (Mondal et al., 2026).

3.1.1.5 Extraction par Soxhlet : La Soxhlet est une technique de référence d'extraction continue solide-liquide, Elle est réalisée à l'aide d'un extracteur de Soxhlet (**Figure 36**), composé principalement d'un ballon à fond rond, d'une chambre d'extraction, d'un siphon et d'un condenseur placé en partie supérieure. La matière végétale est introduite dans une cartouche poreuse en cellulose, en papier filtre résistant ou en tissu adapté. Le solvant d'extraction, contenu dans le ballon, est chauffé jusqu'à ébullition. Les vapeurs générées montent vers le condenseur, où elles se liquéfient, puis retombent sur l'échantillon, assurant ainsi l'extraction des composés. Lorsque le niveau de solvant atteint le siphon, celui-ci retourne dans le ballon en entraînant les substances extraites. Ce cycle se répète automatiquement jusqu'à l'épuisement de la matière végétale, généralement indiqué par la décoloration du solvant. Cette méthode est particulièrement adaptée à l'extraction de composés thermostables, partiellement solubles dans le solvant choisi, ainsi qu'aux matrices contenant des impuretés insolubles. Elle permet d'obtenir un rendement d'extraction élevé tout en utilisant un volume relativement limité de solvant, avec une efficacité supérieure à celle de certaines méthodes conventionnelles (**Bitwell et al., 2023 ; Ghenabzia et al., 2023 ; Jibhkate et al., 2023 ; Kumar et al., 2023**).

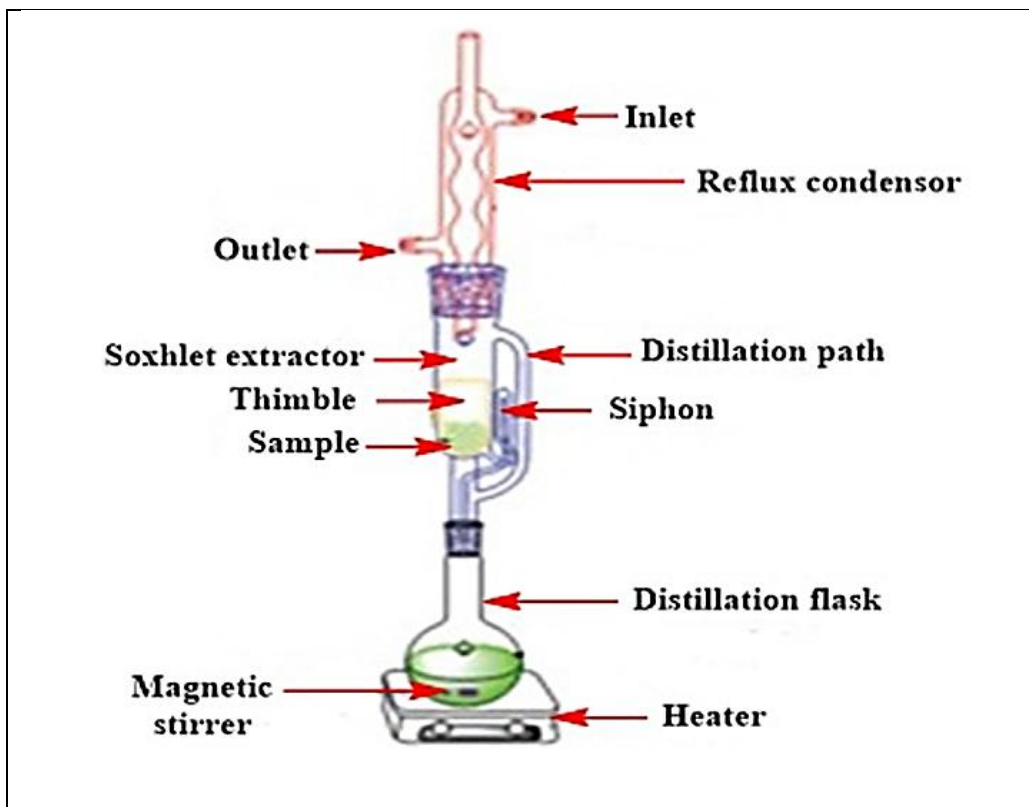


Figure 36 : Principe de fonctionnement de l'extraction continue par Soxhlet (Mondal et al., 2026)

3.1.2 Méthodes non conventionnelles :

Afin de surmonter les limites des méthodes d'extraction conventionnelles, notamment les temps d'extraction prolongés, l'utilisation de solvants coûteux et de haute pureté, l'évaporation de grandes quantités de solvants, ainsi que la dégradation thermique des composés thermolabiles, des techniques d'extraction innovantes ont été développées. Ces approches, qualifiées de méthodes non conventionnelles, s'inscrivent pour certaines dans les principes de la chimie verte, en favorisant la réduction des solvants dangereux, l'utilisation de ressources renouvelables et la minimisation des déchets (Azmir et al., 2013 ; Verep et al., 2023). Ces techniques comprennent notamment :

3.1.2.1 Extraction assistée par micro-ondes (MAE) :

Cette technique repose sur l'utilisation d'ondes électromagnétiques (300 MHz–300 GHz) induisant un chauffage rapide des matrices végétales en présence de solvants. Le dispositif

comprend généralement un four à micro-ondes équipé d'un agitateur magnétique, d'un condenseur, ainsi que de systèmes de contrôle de la température et du temps (**Figure 37**).

La chaleur générée, résultant de la conduction ionique et de la rotation dipolaire, favorise la pénétration du solvant dans la matrice végétale et la libération des composés bioactifs (**Azmir et al., 2013 ; Azwanida, 2015 ; Kamil Hussain et al., 2019 ; Bitwell et al., 2023 ; Mondal et al., 2026**).

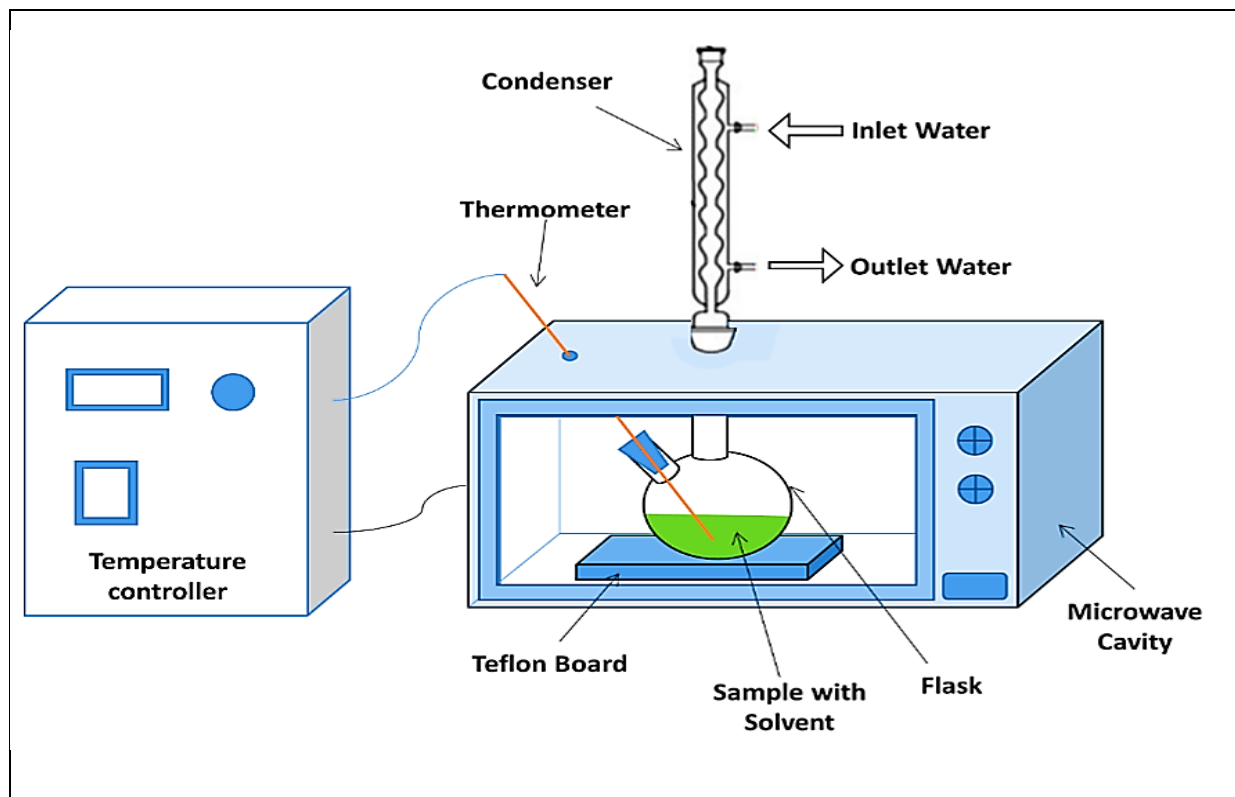


Figure 37 : Principe de l'extraction par MAE (**Ghenabzia et al., 2023**).

3.1.2.2 Extraction assistée par ultrasons (UAE) :

L'extraction assistée par ultrasons (UAE), également appelée sonication, repose sur l'utilisation d'ondes ultrasonores (20–2000 kHz). L'échantillon est immergé dans un solvant, et la propagation des ultrasons favorise la rupture des parois cellulaires ainsi que l'amélioration du transfert de masse entre le solvant et la matrice végétale, via un phénomène de cavitation. Ce dernier accroît le contact solvant–matrice et accélère la diffusion des composés (**Figure 38**).

Cette méthode permet une extraction rapide, généralement à température ambiante, avec une faible consommation de solvant. Elle est particulièrement adaptée aux composés thermolabiles et peut être appliquée aussi bien à l'échelle de laboratoire qu'à l'échelle industrielle pour l'extraction des composés phytochimiques. Toutefois, elle peut entraîner l'altération de certains composés bioactifs, notamment en raison de la formation de radicaux libres induite par les ultrasons (Azmir et al., 2013 ; Azwanida, 2015 ; Kamil Hussain et al., 2019 ; Agrahari et al., 2021 ; Cao et al., 2025 ; Mondal et al., 2026).

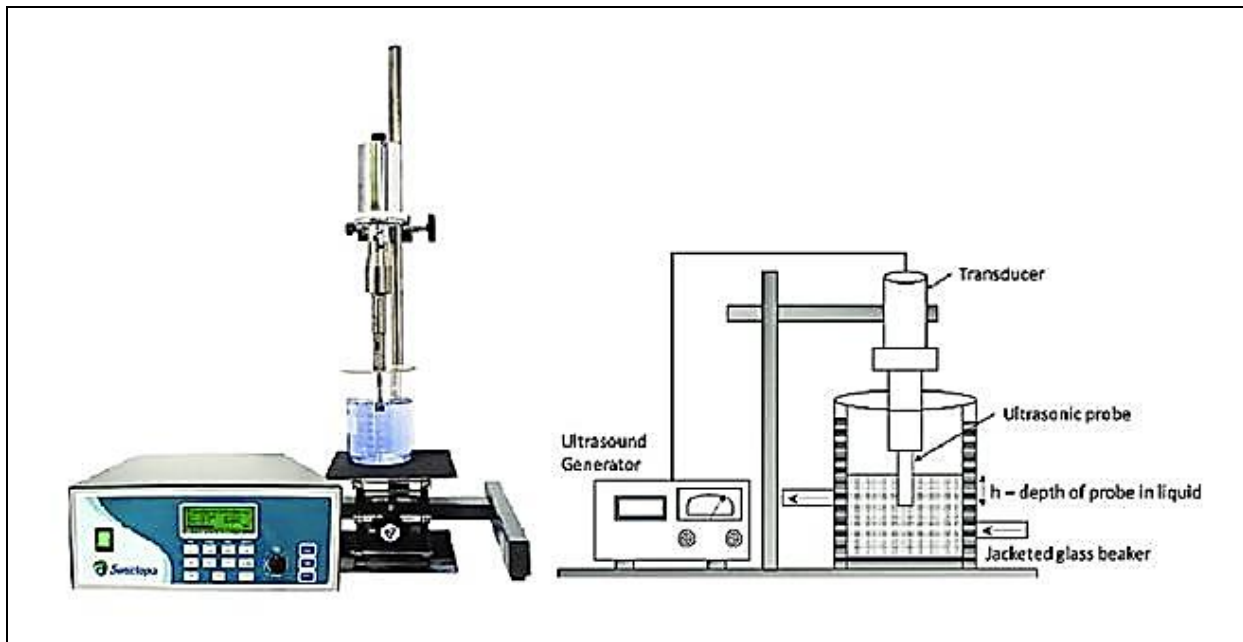


Figure 38 : Principe de l'extraction par UAE (Agrahari et al., 2021)

3.1.2.3 Extraction par champ électrique pulse (PEF) :

Le traitement par champs électriques pulsés (PEF) constitue une technique innovante, rapide et respectueuse de l'environnement, permettant d'améliorer les procédés de pressage, d'extraction et de diffusion. Son principe repose sur la désorganisation des membranes cellulaires sous l'effet d'un champ électrique, induisant une augmentation de la perméabilité membranaire par formation de pores. Ce phénomène favorise la libération des composés intracellulaires tout en réduisant le temps d'extraction. Le dispositif comprend une chambre de traitement équipée de deux électrodes entre lesquelles le matériel végétal est placé (**Figure 39**). L'efficacité du procédé

dépend principalement de l'intensité du champ électrique, de l'énergie spécifique appliquée, du nombre d'impulsions, de la température de traitement et des caractéristiques du matériau traité (Azmir et al., 2013 ; Ghenabzia et al., 2023 ; Verep et al., 2023).

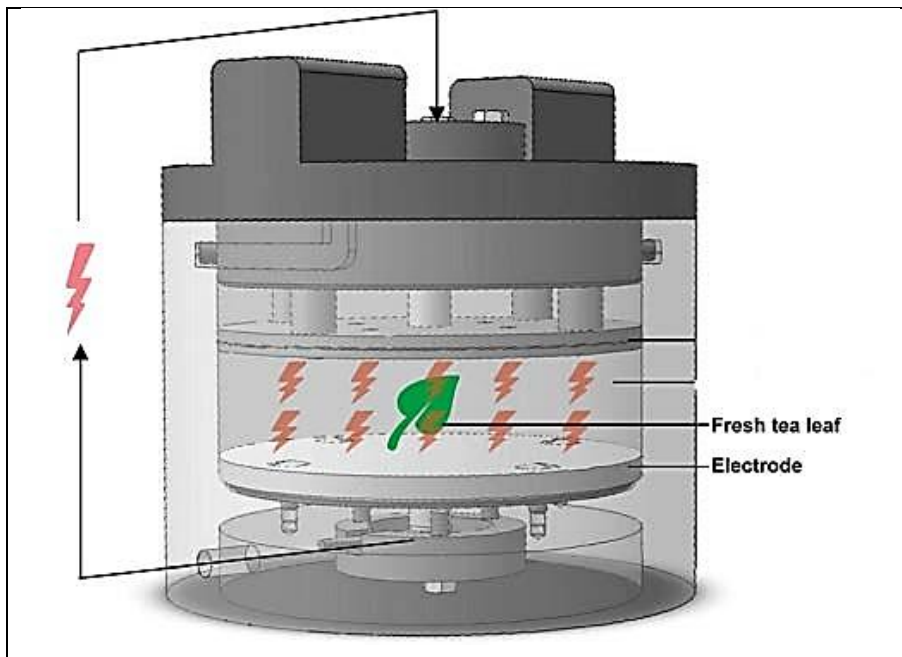


Figure 39 : Schéma illustratif du procédé d'extraction par PEF (Verep et al., 2023).

3.1.2.4 Extraction par liquide pressurisé (PLE) :

L'extraction par liquide pressurisé (PLE) est également connue sous plusieurs appellations, notamment l'extraction par fluide pressurisé (PFE), l'extraction accélérée par solvant (ASE), l'extraction par solvant améliorée (ESE) ou encore l'extraction par solvant à haute pression (HSPE). Ce procédé d'extraction est dite rapide, efficace et considérée comme "verte" en raison de sa faible consommation de solvants, elle repose sur l'application de hautes pressions permettant de maintenir le solvant à l'état liquide au-delà de son point d'ébullition normal, ce qui facilite considérablement le processus d'extraction, grâce à la combinaison de températures et de pressions élevées, permet d'augmenter la solubilité des analytes ainsi que les phénomènes de transfert de masse (**Figure 40**), tout en améliorant l'efficacité d'extraction, ainsi que l'automatisation du système constitue l'un des principaux facteurs de son développement, en réduisant à la fois le temps d'extraction et la consommation de solvants, par contre elle est non

adaptée aux composés thermolabiles (Azmir et al., 2013 ; Salam et al., 2018 ; Kamil Hussain et al., 2019 ; Verep et al., 2023 ; Mondal et al., 2026).

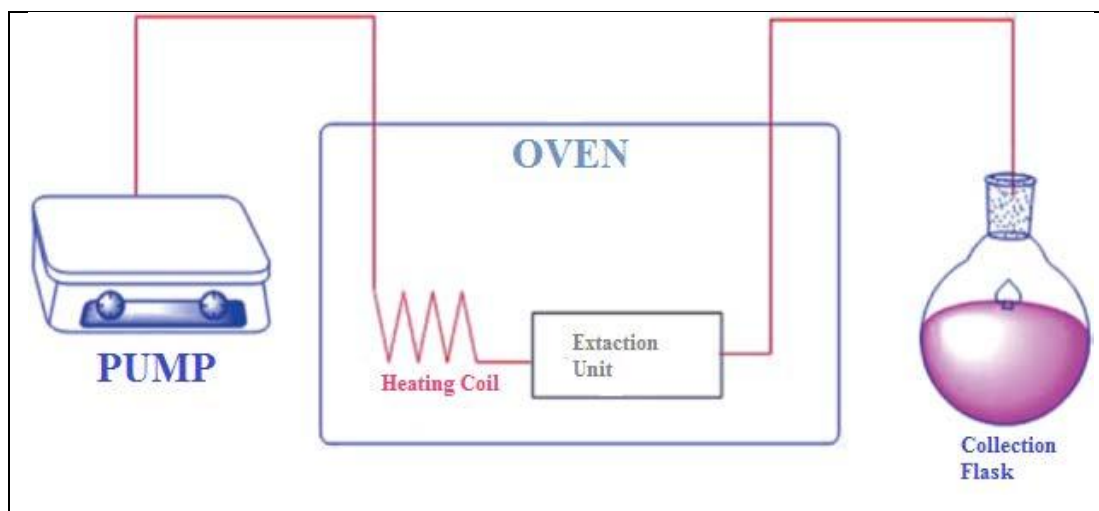


Figure 40 : Schéma illustratif du procédé d'extraction par PLE (Verep et al., 2023).

3.1.2.5 Extraction assistée par enzymes (EAE) :

Cette technique constitue une approche plus spécifique reposant sur l'utilisation d'enzymes (cellulases, pectinases, amylases, etc.) capables d'hydrolyser les constituants de la paroi cellulaire et de la matrice végétale, facilitant ainsi la libération des composés bioactifs et améliorant le rendement d'extraction. L'EAE se distingue par une faible consommation d'énergie et de solvants, ainsi que par une cinétique d'extraction rapide (**Figure 41**). Toutefois, le coût élevé des enzymes et leur sensibilité aux conditions opératoires (pH, température) constituent des limites à son application. Par ailleurs, cette technique est particulièrement adaptée à la récupération de composés à haute valeur ajoutée, tels que les peptides, la chitine ou certains pigments, notamment à partir de matrices riches en lignine ou en polysaccharides (**Kumar et al., 2023 ; Verep et al., 2023 ; Cao et al., 2025 ; Mondal et al., 2026**).

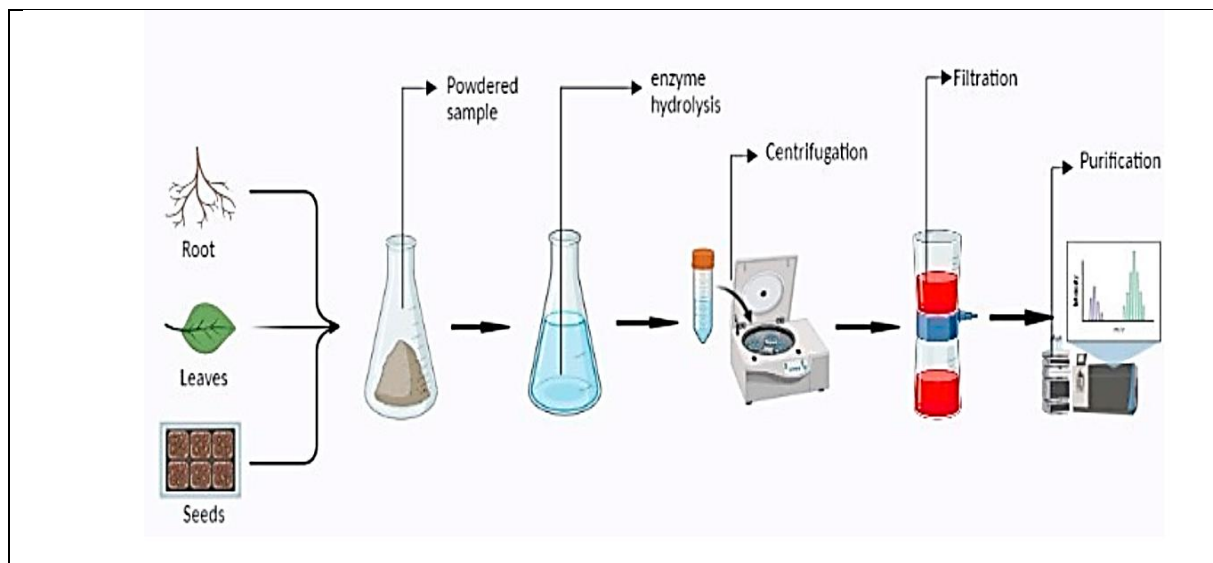


Figure 41 : Schéma illustratif du procédé d'extraction par EAE (Kumar et al., 2023).

3.2 Méthodes de caractérisation et de purification :

Les procédés d'extraction permettent d'obtenir, à partir des matrices végétales, des extraits bruts constitués de mélanges complexes renfermant des métabolites bioactifs de polarités variées. Toutefois, ces extraits nécessitent des étapes complémentaires d'identification, d'isolement, de purification et de caractérisation afin d'en déterminer la composition qualitative et quantitative. À cet effet, le recours à différentes approches analytiques s'avère indispensable (Sasidharan et al., 2011).

Après extraction, l'extract brut contient non seulement les composés d'intérêt, mais également diverses impuretés et particules résiduelles. Une étape préliminaire de clarification est donc généralement réalisée par filtration ou centrifugation, afin d'obtenir un extrait limpide et compatible avec les analyses ultérieures (Stalikas, 2007 ; Handa, 2008 ; Alamgir, 2018 ; Alsobh et al., 2022 ; Shi et al., 2022).

Après obtention de l'extract brut ou d'une fraction active, un criblage phytochimique peut être entrepris afin d'identifier qualitativement les principales familles de métabolites secondaires. Simple, rapide et peu coûteuse, cette approche fournit une première orientation sur la composition chimique de l'extract et permet d'établir une empreinte phytochimique globale. Elle repose sur divers tests colorimétriques ou de précipitation appliqués notamment aux alcaloïdes,

flavonoïdes, composés phénoliques, tanins, saponines, glycosides, terpènes et stéroïdes. Toutefois, ce criblage demeure indicatif et non confirmatoire ; il doit être complété par des dosages quantitatifs ciblés ou par des techniques analytiques instrumentales plus avancées afin de confirmer l'identité et la teneur des composés détectés (**Pandey & Tripathi, 2014 ; Alamgir, 2018 ; Kumar et al., 2020**).

L'isolement, la purification et la caractérisation des composés bioactifs végétaux reposent sur une combinaison de techniques analytiques adaptées à la diversité structurale et à la complexité des phytoconstituants. Les méthodes chromatographiques, notamment la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), occupent une place centrale dans la séparation, la purification et la quantification de ces composés. En revanche, les techniques spectroscopiques et spectrométriques, telles que l'UV-visible, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectrométrie de masse (MS), contribuent à leur caractérisation, la RMN et la MS étant particulièrement déterminantes pour l'identification structurale complète (**Altemimi et al., 2017 ; Thota et al., 2022**).

3.2.1 Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :

Également appelée chromatographie liquide à haute pression, la HPLC est une technique analytique robuste et polyvalente, largement utilisée pour la séparation, l'identification et la quantification de composés organiques ou inorganiques présents dans divers types d'échantillons, notamment biologiques, pharmaceutiques et alimentaires. Elle est particulièrement adaptée à l'analyse des produits naturels, ainsi qu'aux molécules non volatiles ou thermolabiles susceptibles de se dégrader à haute température. L'appareillage comprend généralement un réservoir de solvant, un injecteur d'échantillon, une pompe haute pression, une colonne chromatographique et un système de détection (**Figure 42**). Son principe repose sur la séparation des composés selon leurs interactions différentielles entre une phase stationnaire solide, constituée de particules compactées au sein de la colonne, et une phase mobile liquide circulant sous haute pression. Les systèmes modernes utilisent fréquemment une phase stationnaire apolaire de type C18, associée à une phase mobile polaire composée d'eau et d'un ou plusieurs solvants organiques. Des pressions pouvant atteindre environ 400 bars sont appliquées afin d'assurer l'élution rapide des analytes à travers la colonne. Après séparation, les composés sont détectés par différents systèmes, notamment le détecteur à réseau de diodes

(DAD/PDA), permettant l'enregistrement des spectres d'absorbance UV-visible et facilitant ainsi leur identification. La HPLC offre une méthode flexible et performante pour la caractérisation des extraits végétaux de différentes classes de composés bioactifs végétaux selon leurs propriétés chimiques. Les composés phénoliques sont généralement séparés sur colonne C18 en phase inverse, les alcaloïdes nécessitent souvent des conditions adaptées aux molécules basiques, tandis que les terpénoïdes peuvent être analysés avec un couplage à la spectrométrie de masse en raison de leur volatilité. Les glycosides sont parfois soumis à une hydrolyse préalable afin d'améliorer leur détection. Cependant, malgré ses performances, la HPLC présente certaines limites en matière de sensibilité et de seuil de détection, en particulier lors de l'analyse de matrices complexes telles que les extraits végétaux bruts. Une étape préalable de préconcentration et de purification s'avère donc souvent nécessaire avant l'analyse instrumentale (Ignat et al., 2011 ; Ingle et al., 2017 ; Rasul, 2018 ; Abubakar & Haque, 2020 ; Javaria et al., 2025).

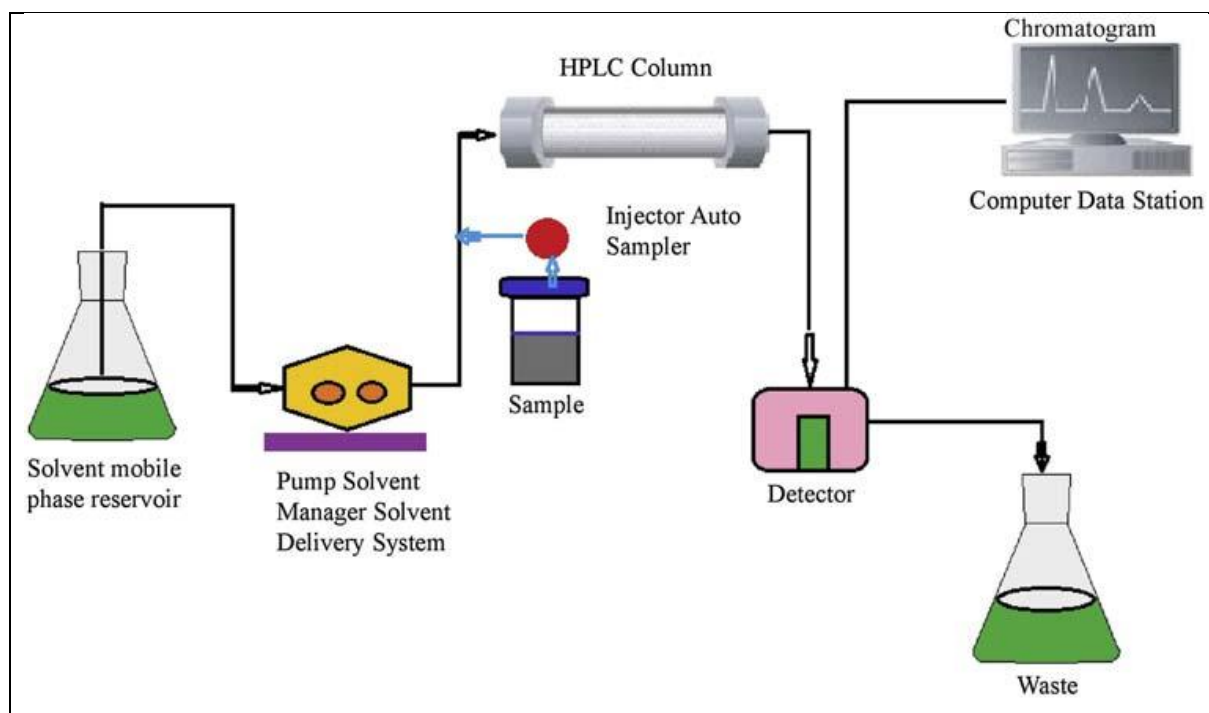


Figure 42 : Schéma général de l'instrumentation utilisée en chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Srivastava et al., 2021).

3.2.2 Spectroscopie UV-visible :

Il s'agit d'une méthode utilisée pour réaliser des analyses qualitatives et identifier certaines substances dans des composés purs ou des mélanges biologiques. Elle est particulièrement appréciée pour l'analyse quantitative, notamment des composés aromatiques, en raison de la présence de chromophores absorbant fortement dans l'ultraviolet. Son principe repose sur une source lumineuse émettant dans l'ultraviolet et le visible. Le faisceau, sélectionné par un monochromateur, traverse l'échantillon ; la lumière transmise est ensuite captée par un détecteur et convertie en signal permettant de mesurer l'absorbance, comme illustré à la **Figure 43**. Cette technique permet ainsi la détection de certains composés capables de former des complexes avec le fer, tels que les composés phénoliques et l'évaluation de plusieurs groupes de métabolites, tels que les composés phénoliques totaux (280 nm), les flavones (320 nm), les acides phénoliques (360 nm) et les anthocyanes totaux (520 nm), et demeure largement employée pour la détection de nombreux composés naturels. Par ailleurs, bien que moins sélective que certaines méthodes chromatographiques, elle présente l'avantage d'être économique, rapide et simple à mettre en œuvre (Abubakar & Haque, 2020 ; Kumar et al., 2020 ; Rahman et al., 2020 ; Sultana et al., 2023).

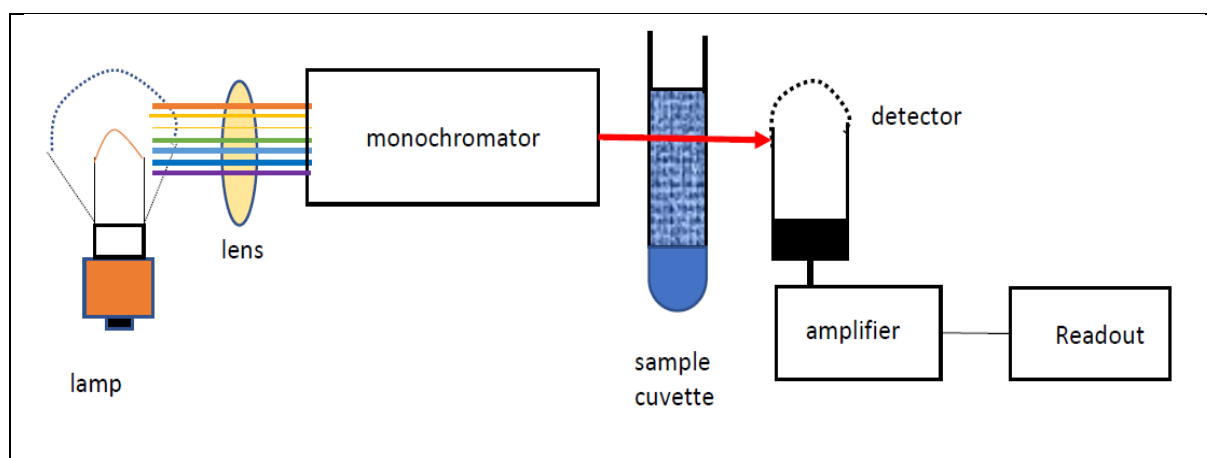


Figure 43 : Principe du spectrophotomètre UV-Visible (Rahman et al., 2020).

3.2.3 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) :

C'est un outil polyvalent permettant la caractérisation des composés présents dans les extraits végétaux polaires, semi-polaires ou apolaires, utilisée pour l'analyse qualitative et quantitative des produits naturels et fournit des informations sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques de la matière (**Figure 44**). Elle repose sur les propriétés magnétiques des noyaux

atomiques de certaines molécules, notamment le carbone et ses isotopes, ainsi que les noyaux d'hydrogène (protons) et permet d'étudier les variations du comportement magnétique des noyaux afin de déterminer leur position au sein de la molécule, elle fournit également des informations sur l'environnement chimique des atomes voisins et permet ainsi de déduire la structure moléculaire à partir du nombre et de la disposition des atomes présents et même elle permet aussi de déterminer les conformations structurales et d'étudier les interactions moléculaires entre composés (Ingle et al., 2017; Kumar et al., 2020 ; Thota et al., 2022 ; Sultana et al., 2023).

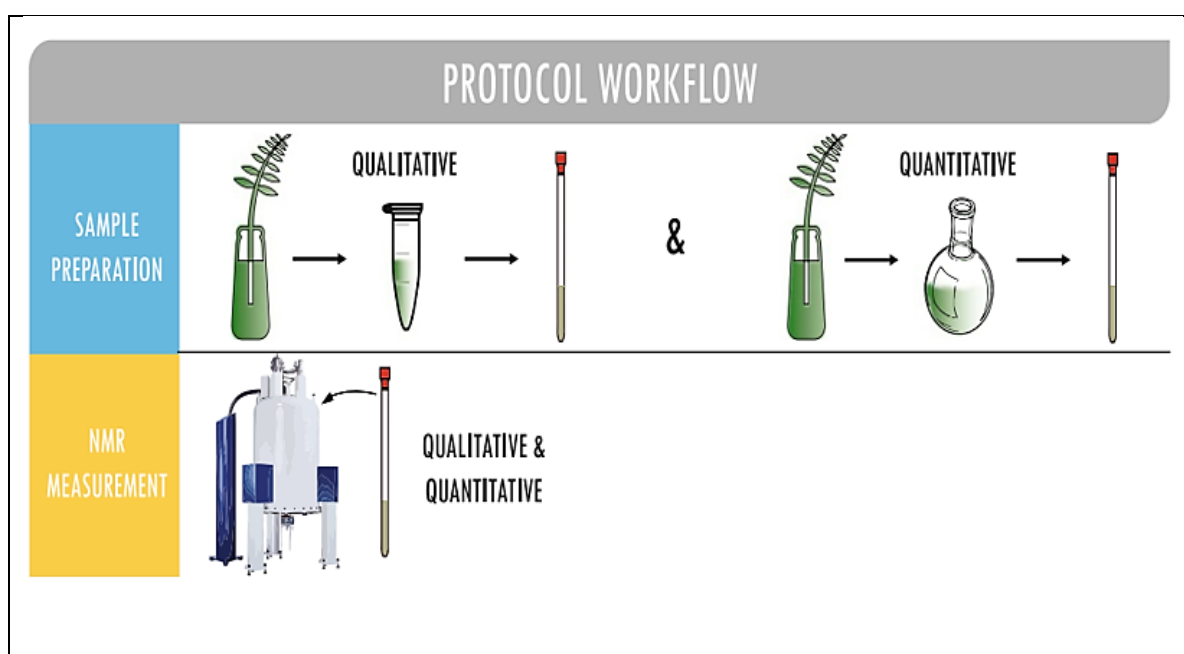


Figure 44 : Représentation schématique du protocole de métabolomique végétale basé sur la spectroscopie RMN (Selegato et al., 2019).

3.2.4 Spectrométrie de masse (MS) :

La spectrométrie de masse est une technique analytique de référence pour l'identification, la quantification et la caractérisation structurale des composés présents dans les extraits naturels complexes. Son principe repose sur l'ionisation des molécules, suivie de la mesure du rapport masse/charge (m/z) des ions générés, permettant d'obtenir un spectre caractéristique (Figure 45). Elle permet de déterminer avec précision la masse moléculaire, la formule brute et certains éléments structuraux grâce aux profils de fragmentation. Couplée à des techniques séparatives

telles que la chromatographie liquide ou gazeuse (LC-MS, GC-MS), elle constitue aujourd'hui une approche robuste et sensible pour l'analyse de composés bioactifs, notamment à très faibles concentrations. Les systèmes haute résolution ainsi que la MS/MS offrent des informations structurales approfondies, tandis que la spectrométrie de masse par désorption/ionisation laser assistée par matrice avec imagerie MALDI-MSI permet la détection *in situ* de molécules à la surface des tissus végétaux (Ingle et al., 2017 ; Kumar et al., 2020 ; Thota et al., 2022).

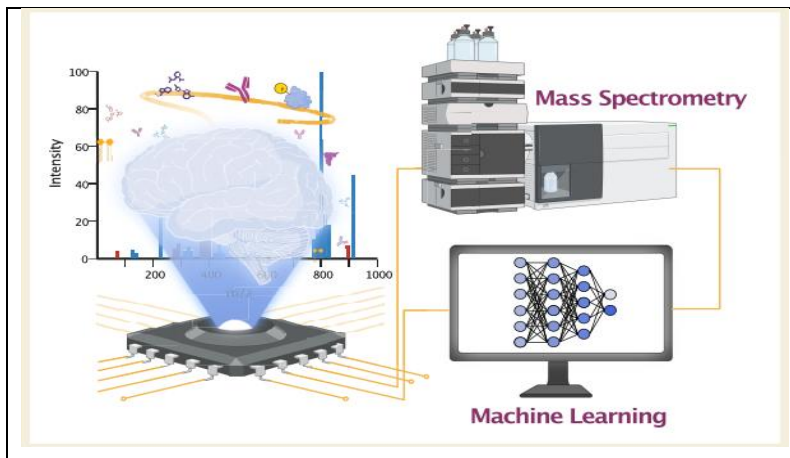


Figure 45 : Représentation schématique de la technique spectroscopie de mass (Beck et al., 2024).

II. Présentation des plantes étudiées :

A. *Ononis angustissima*

1. Description botanique, taxonomie et répartition géographique :

Les Fabaceae (Leguminosae) constituent l'une des plus importantes familles d'Angiospermes du règne végétal, regroupant plus de 19 400 espèces. Elles occupent une place écologique majeure grâce, notamment, à leur capacité de symbiose avec des bactéries fixatrices d'azote, contribuant ainsi à l'amélioration de la fertilité des sols. Cette famille présente également un intérêt économique et médicinal considérable en alimentation humaine, en fourrage et en phytothérapie (Azani et al., 2017 ; Zhang et al., 2020 ; Chouman et al., 2025).

Parmi les espèces appartenant à cette famille, *Ononis angustissima* est une plante herbacée vivace endémique du Sahara septentrional, signalée notamment à Ghardaïa, Béchar, Biskra, Bou Saâda et jusqu'à Béni Abbès. Le **tableau 07** résume la taxonomie de cette espèce.

Tableau 07 : Classification taxonomique de *Ononis angustissima* Lam. selon le système APG IV (APG IV, 2016 ; LPWG, 2017).

Domaine	Eukaryota
Règne	Plantae
Clade	Angiospermes
Clade	Eudicotylédones
Clade	Rosidées
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae (Leguminosae)
Sous-famille	Faboideae (Papilionoideae)
Tribu	Trifolieae
Genre	<i>Ononis</i> L.
Espèce	<i>Ononis angustissima</i> Lam.

Sur le plan morphologique, elle est un chaméphyte saharien de petite taille (10–40 cm), se présentant sous forme d'un petit arbrisseau très ramifié dès la base, dont les rameaux persistent après la floraison et deviennent légèrement épineux. La plante se caractérise par des folioles

étroites, presque linéaires à filiformes, généralement entières ou faiblement dentées, ainsi que par une surface riche en glandes résineuses. Les fleurs, de couleur jaune, sont portées par de longs pédoncules et regroupées en grappes lâches. La floraison s'étend généralement du printemps à la fin de l'été, approximativement d'avril à septembre. Le fruit est une gousse contenant de petites graines (**Figures 46, 47**). Cette espèce est adaptée aux milieux arides et se développe préférentiellement sur des sols sableux et caillouteux du Sahara (**Ozenda, 2004 ; Benmerzoug, 2022 ; Elachouri & Ouasti, 2024 ; Messaoudi, 2025**).

En Algérie, cette plante est connue sous les noms vernaculaires Tfiza et Hannat libal ; au Maroc sous les appellations Afazzaz et Afazdâd et en Jordanie sous le nom Wasbah (**Benmerzoug, 2022 ; Elachouri & Ouasti, 2024**).

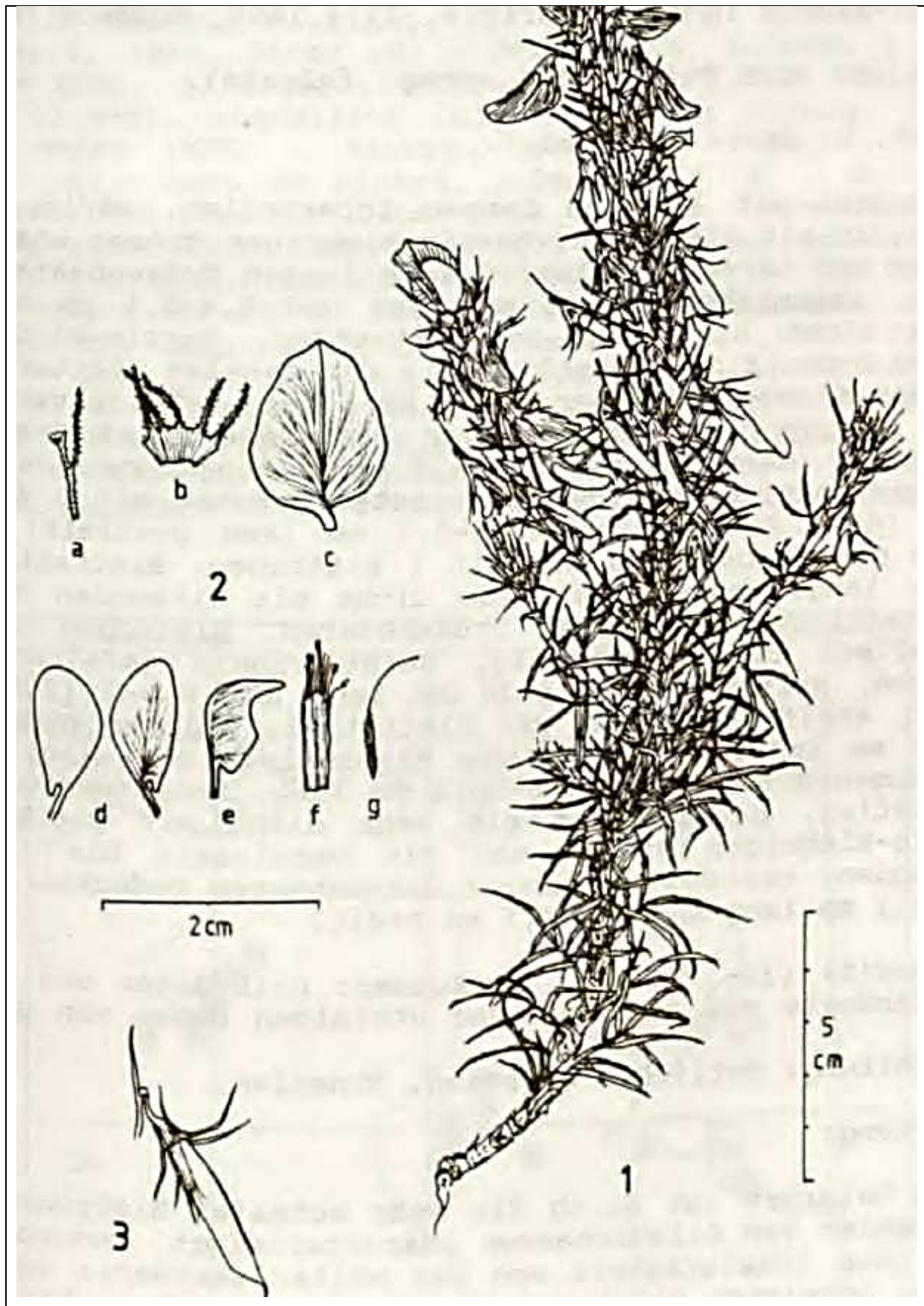


Figure 46 : Illustration de *Ononis angustissima* Lam (1. Parties aériennes, 2. Parties florales, 3. Fruits) (Benmeddour, 2016).

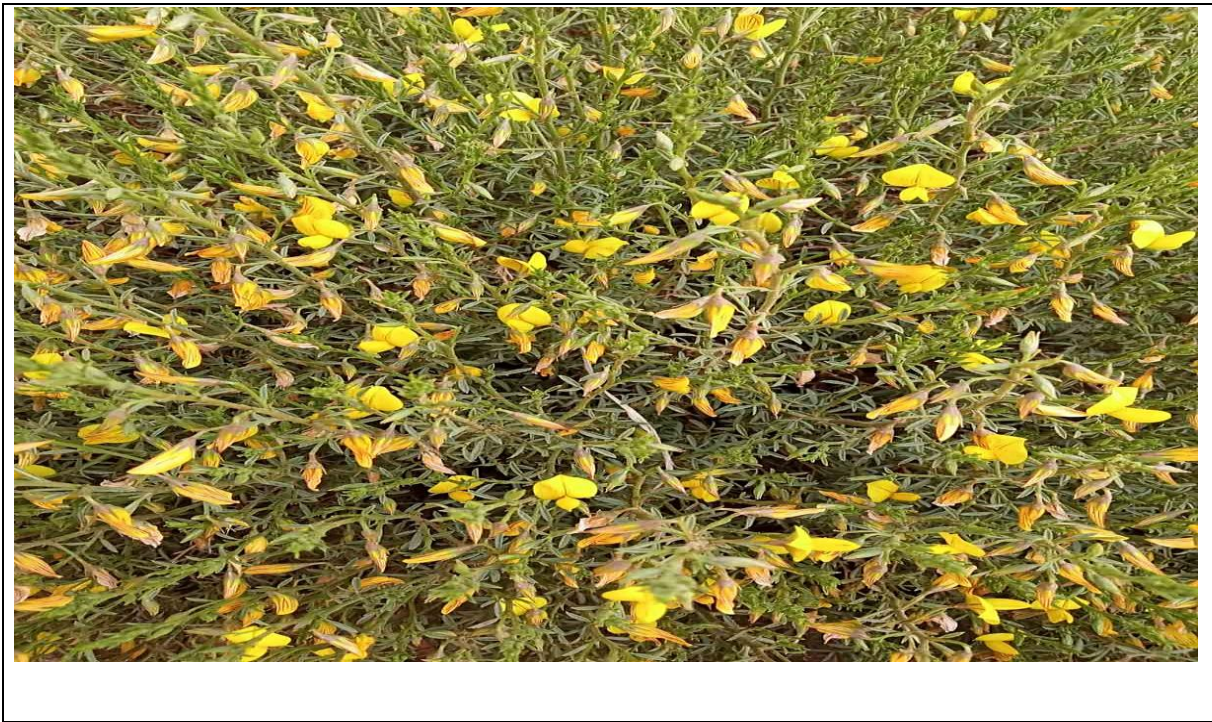


Figure 47 : Photographie originale de *Ononis angustissima* Lam dans son habitat naturel (REGGAD, Mars 2021)

2. Usages traditionnels et activités biologiques rapportées :

L'usage ethnomédicinal de *Ononis angustissima* demeure faiblement documenté. Cette espèce est traditionnellement employée pour ses propriétés hémostatiques, ainsi que dans la prise en charge du diabète, de la prostatite, des troubles digestifs et de certaines infections (Khacheba et al., 2014 ; Laoufi et al., 2017 ; Benmerzoug, 2022 ; Elachouri & Ouasti, 2024 ; Elhasnaoui et al., 2024).

Par ailleurs, d'autres espèces du genre *Ononis*, notamment *Ononis natrix*, sont rapportées dans le traitement des troubles digestifs, hépatiques, inflammatoires et rhumatismaux, ainsi que des calculs rénaux, des affections cutanées, de la jaunisse et de la diarrhée. De son côté, *Ononis hirta* est traditionnellement utilisée contre le cancer cutané, et l'herpès (Benabderrahmane, 2013 ;

Ghribi et al., 2015 ; Mezrag et al., 2017 ; El-Ghazouani et al., 2021 ; Benmerzoug, 2022).

Ces usages soulignent l'intérêt pharmacologique potentiel de ce genre botanique.

Au-delà de ces usages traditionnels, plusieurs études ont mis en évidence chez le genre *Ononis* diverses activités biologiques, notamment antioxydantes (Mhamdi et al., 2015 ; Mezrag et al., 2017), anti-inflammatoires et analgésiques (Yölmaz et al., 2006), antimicrobiennes (Mhamdi et al., 2015 ; Sayari et al., 2016), cicatrisantes (Süntar et al., 2011), ainsi que cytotoxiques (Kue et al., 2013 ; Ghribi et al., 2016 ; Yerlikaya et al., 2017).

Dans le même contexte, les données spécifiques à *Ononis angustissima* rapportent également plusieurs propriétés biologiques prometteuses, notamment une activité antioxydante significative, un effet antidiabétique *in vitro*, des activités antiprolifératives et cytotoxiques sur différentes lignées cellulaires, larvicide, ainsi qu'une activité antimicrobienne notable, associée à une faible toxicité aiguë (Ghribi et al., 2016 ; Guettaf et al., 2016 ; Laoufi et al., 2017 ; Mezrag et al., 2017 ; Benmerzoug, 2022 ; Benmeddour et al., 2025).

3. Profil phytochimique et travaux antérieurs :

Les données disponibles dans la littérature indiquent que *Ononis angustissima* constitue une source intéressante de métabolites secondaires bioactifs. Les études phytochimiques menées jusqu'à présent ont principalement porté sur les parties aériennes, les racines et les fractions volatiles, mettant en évidence une composition chimique diversifiée dominée par plusieurs classes de composés :

A. Composés phénoliques et flavonoïdiques :

Cette espèce se distingue par une richesse notable en flavonoïdes et en isoflavonoïdes. Plusieurs composés ont été identifiés, notamment la lutéoline, des flavonoïdes glycosylés, ainsi que des isoflavones et des pterocarpanes tels que l'ononine, la formononétine, la maackiaïne et la medicarpine, accompagnés de leurs dérivés glycosylés. Ces résultats témoignent d'une teneur élevée en polyphénols bioactifs (Bouheroum et al., 2009 ; Ghribi et al., 2015 ; Mezrag et al., 2017).

B. Acides phénoliques :

Des analyses plus récentes ont également mis en évidence la présence de plusieurs acides

phénoliques et flavonoïdes, notamment l'acide caféique, l'acide férulique et la lutéoline, confirmant ainsi la prédominance des composés polyphénoliques dans cette espèce (Derbak et al., 2026).

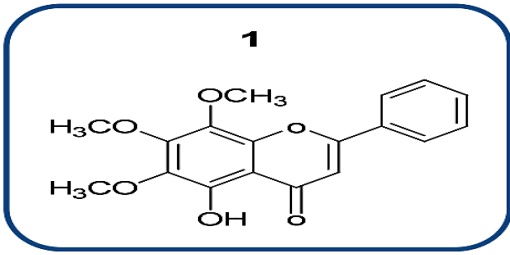
C. Constituants volatils :

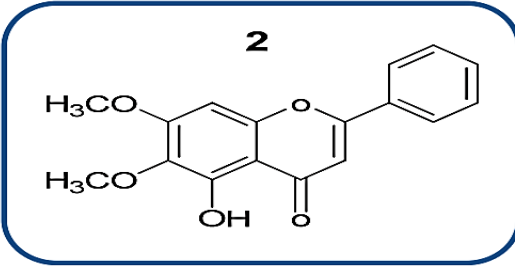
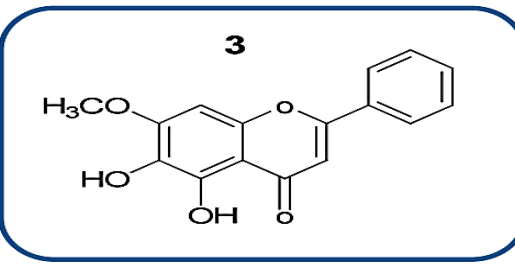
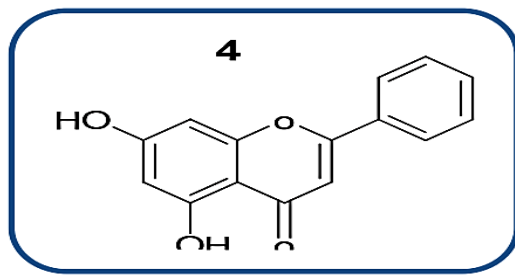
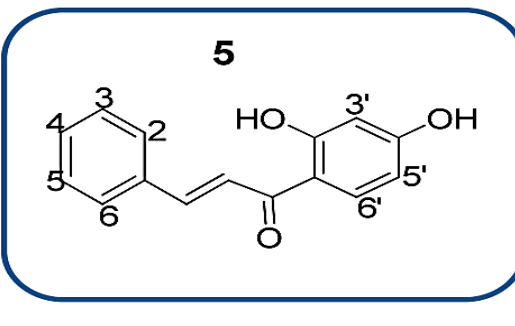
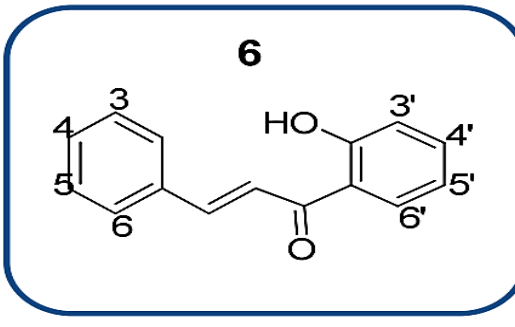
L'étude des fractions volatiles, notamment des huiles essentielles issues des parties aériennes, a révélé un chimiotype aromatique complexe et potentiellement valorisable. Celui-ci est principalement dominé par le trans-phytol, divers sesquiterpènes (alcools et hydrocarbures), ainsi que des phénylpropanoïdes tels que l'anéthol et des cétones aliphatiques comme la tridécanone (Youcef et al., 2014 ; Benmeddour, 2016 ; Ghribi et al., 2016).

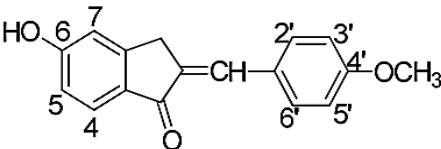
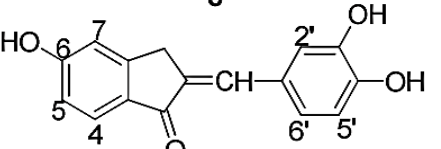
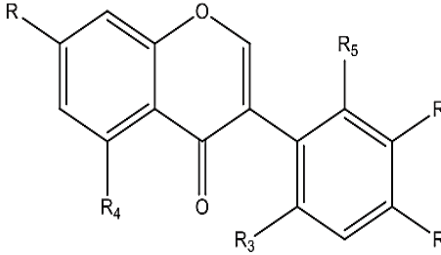
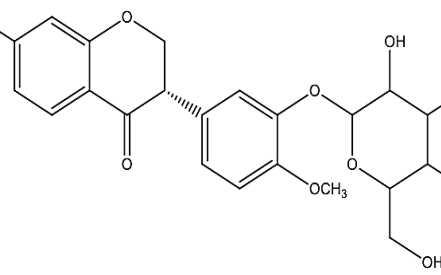
Dans l'ensemble, ces travaux mettent en évidence une diversité phytochimique remarquable, faisant de *Ononis angustissima* une source prometteuse de composés bioactifs à potentiel pharmacologique.

À titre illustratif, les structures des principaux composés phénoliques isolés de *Ononis angustissima* sont regroupées dans le **tableau 08**.

Tableau 08 : Élucidation structurale de composés phénoliques d'*Ononis angustissima*.

Élucidation structurale de quelques composés phénoliques d' <i>Ononis angustissima</i>		Ref.
1) 5-hydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone (Alnéline)		Bouheroum et al., 2009 ; Benabderrahmane, 2013

2) 5-hydroxy-6,7-dimethoxyflavone (6,7-dimethoxybaicaléine)	2 	Bouheroum et al., 2009 ; Benabderrahmane, 2013
3) 5,6-dihydroxy-7-methoxyflavone (négletéine)	3 	Bouheroum et al., 2009 ; Benabderrahmane, 2013
4) 5,7-dihydroxyflavone (Chrysine)	4 	Bouheroum et al., 2009 ; Benabderrahmane, 2013
5) 2',4'-Dihydroxychalcone	5 	Benabderrahmane, 2013
6) 2'-Hydroxychalcone	6 	Benabderrahmane, 2013

7) 6-Hydroxy-4'-Métoxyaurone	7 	Benabderrahmane, 2013
8) 6,3',4'-Trihydroxyaurone	8 	Benabderrahmane, 2013
9) Ononin (formononetin 7-O-glucoside) R=Glucoside, R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=H, R₄=H, R₅=H		Ghribi et al., 2015
10) (3S)-7-hydroxy-4'-methoxy isoflavanone 3'-β-d-glucopyranoside		Chouman et al., 2025

B. *Cleome arabica*

1. Description botanique, taxonomie et répartition géographique :

La famille des Cleomaceae, communément appelée « plantes-araignées » (*spider flowers*), constitue un groupe appartenant à l'ordre des Brassicales, regroupant près de 270 espèces réparties principalement dans les régions tropicales. Cette famille présente un intérêt particulier, tant sur le plan médicinal que nutritionnel, en raison de sa richesse en composés bioactifs (Hall et al., 2002 ; Patchell et al., 2014 ; Juárez-Vázquez & Jiménez-Arellanes, 2019 ; Azab, 2025).

Parmi les espèces de cette famille, *Cleome arabica* L. est une plante herbacée généralement annuelle, caractérisée par une odeur fétide. Elle est largement répandue dans les zones arides et semi-arides, où elle se rencontre dans les savanes désertiques et les tamaris, et peut s'étendre jusqu'à l'étage méditerranéen inférieur, notamment sur des pentes pierreuses et dans des ravins sablonneux, jusqu'à environ 2300 m d'altitude. Cette amplitude écologique se traduit par une capacité d'adaptation à divers milieux, incluant des sols rocheux, sableux et graveleux. Sa répartition géographique couvre l'ensemble du Sahara septentrional, avec une présence signalée en Algérie (cuvette du Hodna, Atlas saharien), en Tunisie (jusqu'au littoral, notamment aux îles Kerkennah et Djerba), en Libye (Tripolitaine), au Maroc (Atlas saharien), ainsi qu'en Égypte et en Afrique tropicale (Kemassi, 2008 ; Lebbouz, 2010 ; Kemassi et al., 2014 ; Kemassi et al., 2018).

Le **tableau 09** présente la classification taxonomique de cette espèce.

Tableau 09 : Classification taxonomique de *Cleome arabica* L. selon le système APG IV (Hall JC, et al., 2002 ; APG, 2016 ; Patchell et al., 2014).

Domaine	Eukaryota
Règne	Plantae
Clade	Angiospermes
Clade	Eudicotylédones
Clade	Rosidées
Ordre	Brassicales

Famille	Cleomaceae
Genre	<i>Cleome</i> L.
Espèce	<i>Cleome arabica</i> L.

Sur le plan morphologique (**Figures 48, 49**), *Cleome arabica* L. est une plante herbacée généralement annuelle, pluricaule, à port dressé, atteignant 20 à 90 cm de hauteur, d'aspect vert grisâtre. Elle présente une surface glanduleuse, visqueuse et légèrement pubescente. Les tiges, dressées et parfois ramifiées à la base, sont densément feuillées. Les feuilles, alternes, sont majoritairement trifoliolées, à folioles oblongues à lancéolées, devenant progressivement plus réduites vers le sommet, les feuilles supérieures pouvant être unifoliées. Les fleurs, axillaires et plus abondantes à l'extrémité des tiges, possèdent des pétales jaunes parfois nuancés de pourpre, accompagnés de quatre sépales et de six étamines. Le fruit est une gousse oblongue, velue, de 2 à 5 cm de long, renfermant des graines noires, subglobuleuses à réniformes, légèrement comprimées. La floraison s'étend généralement de mars à mai, souvent en relation avec les précipitations (**Ozenda, 2004 ; Baba Aïssa, 2000 ; Lebbouz, 2010 ; Kemassi et al., 2012**). Cette espèce est connue sous plusieurs noms vernaculaires, notamment « Netten », « Netteina », « Netil » et « Mekhinza » (**Tigrine, 2014 ; Abdelkader et al., 2015 ; Amine et al., 2015 ; Hadj-Seyd et al., 2015**).



Figure 48 : Illustration de *Cleome arabica* L. (Ozenda, 2004).



Figure 49 : Photographie originale de *Cleome arabica* L. dans son habitat naturel (REGGAD, Mars 2021)

2. Usages traditionnels et activités biologiques rapportées :

En pharmacopée traditionnelle, *Cleome arabica* est largement utilisée par les populations sahariennes pour ses propriétés médicinales, notamment pour ses propriétés diurétiques, antirhumatismales et analgésiques, ainsi que pour le traitement de l'infertilité, de la gale et des troubles gastro-intestinaux (Ould El Hadj et al., 2014 ; Ladhari et al., 2014 ; Tigrine, 2014 ; Hadj-Seyd et al., 2015 ; Khuntia et al., 2022).

Elle est employée sous différentes formes : en usage externe, les feuilles sont appliquées en cataplasmes pour soulager certaines affections rhumatismales, tandis qu'un onguent à effet anti-inflammatoire est préparé à partir des feuilles et des fruits mélangés à de l'huile d'olive. En usage interne, la poudre de feuilles séchées est parfois incorporée à l'alimentation, notamment pour ses effets sudorifiques (Tigrine, 2014 ; Khuntia et al., 2022).

Par ailleurs, en Mauritanie, cette espèce est utilisée comme complément nutritionnel et dans le traitement de certaines affections, en particulier rénales et dorsales, avec des effets supposés aphrodisiaques (Tigrine, 2014).

Sur le plan pastoral, *Cleome arabica* présente un faible intérêt fourrager, étant peu consommée

par les dromadaires, les chèvres et les moutons (**Kemassi et al., 2012**). Enfin, certaines sources suggèrent que la plante pourrait présenter une certaine toxicité ainsi que des effets hallucinogènes (**Kemassi et al., 2014 ; Nnadozie et al., 2023**).

En parallèle des usages traditionnels, des investigations scientifiques ont permis de mettre en évidence chez *Cleome arabica* un large spectre d'activités biologiques, traduisant un potentiel pharmacologique notable (**Chand et al., 2022 ; Khuntia et al., 2022**). Cette espèce se distingue notamment par une activité antioxydante importante, liée à sa capacité à piéger les radicaux libres et à limiter le stress oxydatif (**Madi et al., 2017 ; Seglab et al., 2018, 2021 ; Tigrine & Kameli, 2021 ; Allagui et al., 2022 ; Alkhatib et al., 2022**).

Dans le même contexte, des effets anti-inflammatoires et analgésiques significatifs ont été rapportés, impliquant notamment la stabilisation des membranes cellulaires et l'inhibition des médiateurs inflammatoires (**Bouriche et al., 2003, 2005, 2010 ; Khlifi et al., 2021 ; Allagui et al., 2023**). La plante présente également un potentiel antidiabétique, illustré par l'inhibition de l' α -amylase et des effets hypoglycémiant observés *in vivo* (**Seglab et al., 2018 ; Amssayef & Eddouks, 2021**), ainsi que des propriétés hypolipémiantes, se traduisant par une amélioration du profil lipidique et une réduction du cholestérol (**Samout et al., 2015 ; Amssayef & Eddouks, 2022**).

De plus, plusieurs travaux ont mis en évidence une activité antimicrobienne, notamment antibactérienne (**Chouikh et al., 2020 ; Alkhatib et al., 2022**). D'autres études rapportent des effets sur la prolifération cellulaire et l'apoptose, suggérant une modulation des voies de signalisation cellulaire (**Allagui et al., 2022**). Dans ce cadre, une activité anticancéreuse a également été décrite, caractérisée par des effets cytotoxiques et antiprolifératifs sur différentes lignées cellulaires tumorales, avec une inhibition dose-dépendante de la croissance cellulaire (**Tigrine et al., 2013**).

Par ailleurs, certains composés isolés de la plante présentent une activité phytotoxique (allélopathique) marquée, inhibant la germination et la croissance végétale (**Ladhari et al., 2013, 2014, 2018**). Cette activité s'accompagne également d'un effet insecticide, affectant le développement et la survie de certains insectes ravageurs (**Ladhari et al., 2013 ; Korichi-Almi et al., 2016 ; Kemassi et al., 2018 ; Habbachi et al., 2019**).

Enfin, des études toxicologiques ont mis en évidence divers effets biologiques et comportementaux. Les données disponibles suggèrent un profil de sécurité relativement favorable, l'extrait aqueux s'étant révélé non toxique chez les rongeurs jusqu'à une dose de 2000 mg/kg, tout en soulignant la nécessité d'évaluations complémentaires (**Boublata et al., 2020 ; Amssayef & Eddouks, 2021 ; Allagui et al., 2025**).

3. Profil phytochimique et travaux antérieurs :

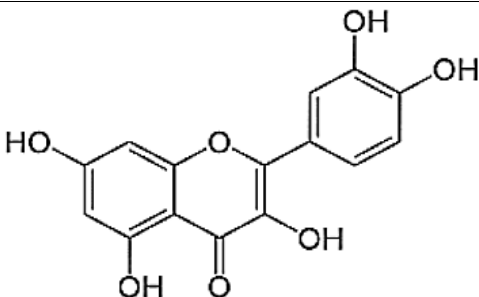
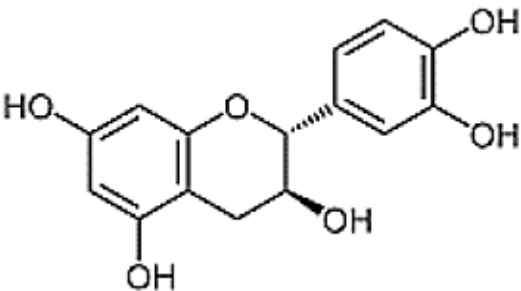
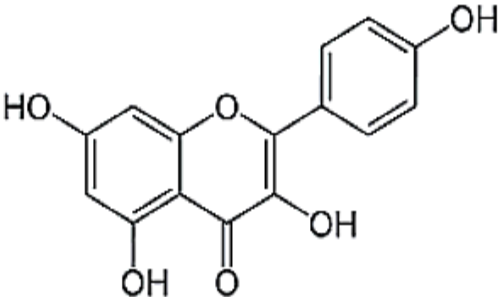
Les données de la littérature indiquent que *Cleome arabica* constitue une source importante de métabolites secondaires bioactifs, en lien direct avec les activités biologiques précédemment rapportées. Les investigations phytochimiques ont porté sur différentes parties de la plante (parties aériennes, feuilles, fruits et racines), ainsi que sur leurs extraits et fractions, mettant en évidence une composition chimique diversifiée, marquée par des variations inter-organes et dominée par plusieurs classes de composés :

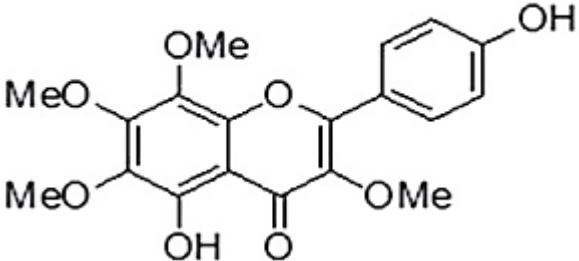
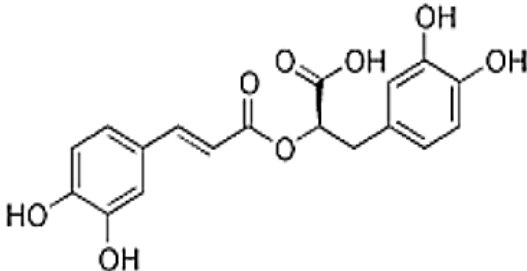
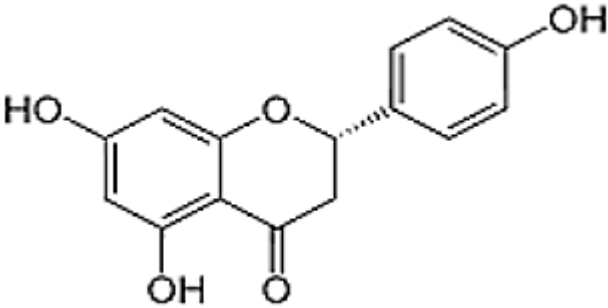
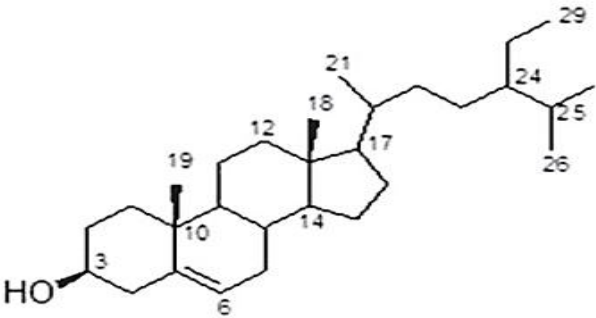
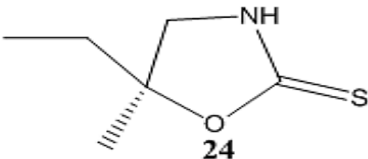
- Une richesse notable en composés phénoliques, en particulier en flavonoïdes (flavonols, flavones méthoxylées et C-glycosylées), incluant la quercétine, le kaempférol, l'isorhamnétine, la catéchine et la naringénine. Divers acides phénoliques ont également été identifiés, tels que les acides p-hydroxybenzoïque, p-coumarique, tricafféoylquinique, férulique et vanillique, dont la distribution varie selon les organes de la plante (**Tigrine et al., 2013 ; Madi et al., 2017 ; Khlifi et al., 2021 ; Alkhatib et al., 2022 ; Allagui et al., 2022, 2023**).
- La présence d'autres métabolites bioactifs, notamment des triterpènes de type dammarane et des stérols. L'huile essentielle se caractérise par un profil particulier riche en composés azotés et soufrés, notamment des isothiocyanates issus de la dégradation des glucosinolates, ainsi que par la présence d'esters, de sesquiterpènes oxygénés et de monoterpènes (**Ladhari et al., 2013, 2014 ; Alkhatib et al., 2022**).
- Des composés à activité allélopathique, tels que le cleomoside A, responsables d'effets inhibiteurs sur la germination et la croissance d'autres espèces végétales (**Ladhari et al., 2013 ; 2018**).
- Des constituants nutritionnels, comprenant des protéines, glucides, fibres alimentaires, vitamine E et divers acides gras, contribuant à sa valeur fonctionnelle dans l'alimentation traditionnelle (**Khlifi et al., 2021**).

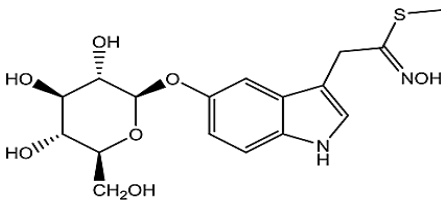
Dans l'ensemble, ces travaux mettent en évidence une diversité phytochimique significative, faisant de *Cleome arabica* une source prometteuse de molécules d'intérêt pharmacologique et biotechnologique.

À des fins d'illustration, les principales structures des composés identifiés chez cette espèce sont regroupées dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Élucidation structurale de composés identifiés d'*Cleome arabica*

Élucidation structurale de quelques composés identifiés de <i>Cleome arabica</i> L.		Ref.
Quercétine		Allagui et al.,2023
Catéchine		Allagui et al.,2023
Kaempférol		Allagui et al.,2023

Calycopterin		Ladhari et al., 2013
Acide rosmarinique		Allagui et al.,2023
Naringénine		Allagui et al.,2023
β -sitostérol		Ladhari et al., 2013
Cléomine		Juárez-Vázquez & Jiménez-Arellanes, 2019

Cleomoside A	 The chemical structure of Cleomoside A consists of a glucose moiety linked via an ether bond to a 7-hydroxy-2-methyl-5-norbornene-2,3-dicarboxylic acid derivative. The glucose part is a six-membered ring with hydroxyl groups at C2, C3, and C4, and a hydroxymethyl group at C6. The norbornene part is a bicyclic system with a double bond between C1 and C2, and a carboxylic acid group at C3. The ether linkage is at C7 of the norbornene system.	Azab, 2025
--------------	--	------------

Partie II

Matériels et méthodes



La présente étude a été conduite selon un enchaînement expérimental structuré, débutant par une enquête ethnopharmacologique auprès des populations locales de différentes wilayas, visant à répertorier les usages traditionnels et thérapeutiques de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* (parties utilisées, modes de préparation, etc.). Ces informations ont servi de base à des investigations phytochimiques et biologiques *in vitro*, comprenant l'identification qualitative des principaux métabolites secondaires (polyphénols, flavonoïdes, tanins) et le dosage quantitatif de certains composés bioactifs. Parallèlement, des essais biologiques *in vitro* (évaluation de l'activité antioxydante et anti-inflammatoire) ont été réalisés afin de confirmer le potentiel pharmacologique des extraits. Enfin, une étude *in vivo* a été réalisée afin d'évaluer les effets des extraits sur des paramètres neurocomportementaux (activité locomotrice, anxiété, dépression, apprentissage et mémoire), biochimiques (glycémie, biomarqueurs rénaux et hépatiques, etc.), hématologiques et histopathologiques dans un modèle d'intoxication à l'aluminium chez des rats Wistar en croissance.

I. Enquête ethnopharmacologique

1. Description de la zone d'étude

Près de 36 % des terres émergées de la planète sont occupées par des zones arides et semi-arides (**Oulbachir, 2010**). L'Algérie occidentale s'inscrit pleinement dans cet ensemble, notamment par ses vastes zones steppiques à climat méditerranéen semi-aride, caractérisées par des précipitations concentrées en automne et au printemps, et un été sec (**Aïdoud et al., 2006 ; Bouarfa et al., 2022**). Plus au sud, les zones arides et pré-sahariennes présentent un climat continental, à faible pluviométrie et à forte amplitude thermique. Ces territoires représentent ainsi des réservoirs majeurs de biodiversité végétale, à forte mosaïcité et à endémisme marqué (**De Estudios Biológicos, 2010**).

L'enquête a été réalisée dans les wilayas les plus représentatives de cet espace géographique : Saida, El Bayadh, Naâma et Bechar (**Figure 50**).

- **Saida** : elle est située au nord-ouest de l'Algérie. Elle occupe une position mitoyenne entre les wilayas steppiques et les wilayas telliennes, couvre une superficie totale de 6 765 km². Elle est limitée au nord par la wilaya de Mascara, au sud par celle d'El Bayadh, à l'est par la wilaya de Tiaret et à l'ouest par la wilaya de Sidi Bel Abbès (**Chalane, 2017 ; Djebbouri & Terras, 2019 ; Kerrache et al., 2019 ; Nasrallah et al., 2020**).

Le climat méditerranéen typique des hautes plaines steppiques domine essentiellement cette zone. Il est caractérisé par de faibles précipitations et une grande irrégularité des régimes thermiques, avec un hiver humide et froid et un été chaud et sec (**Chalane, 2017 ; Djebbouri & Terras, 2019**).

- **El Bayadh** : ce territoire géographique est situé au sud-ouest de l'Algérie. Il est délimité par les wilayas de Saida et Tiaret à l'est, par Laghouat, Ghardaïa et Adrar au sud-est, et par Sidi Bel Abbès, Naama et Bechar à l'ouest et au sud-ouest. Il s'étend sur une superficie de 71 697 km² (**Mebkhouti, 2012 ; Belaroui et al., 2014 ; Kefifa et al., 2020 ; Nasrallah et al., 2020**).

La wilaya d'El Bayadh est répertoriée selon trois bandes géomorphologiques : la zone de hautes plaines steppiques, la zone de l'Atlas saharien et la zone présaharienne (**El Zerey et al., 2009 ; Mebkhouti, 2012 ; Belaroui et al., 2014 ; Sadi, 2015 ; Boukerker et al., 2016 ; Nasrallah et al., 2020**). Le climat subsaharien qualifie cette zone avec un indice d'aridité équivalent à 0,98. Il est caractérisé par une période de sécheresse prolongée, une pluviosité annuelle irrégulière et faible. Les fluctuations de température oscillent annuellement entre des valeurs élevées en saison estivale et basses en saison hivernale. De plus, la wilaya d'El Bayadh est caractérisée par une végétation steppique (**El Zerey et al., 2009 ; Mebkhouti, 2012 ; Sadi, 2015 ; Boukerker et al., 2016 ; Kefifa et al., 2020**).

- **Naâma** : cette wilaya appartient aux hautes plaines du sud. Elle est insérée dans la partie occidentale de l'Atlas saharien et délimitée au nord par Tlemcen et Sidi Bel Abbès, à l'est par El Bayadh, au sud par Béchar et à l'ouest par la frontière algéro-marocaine. Elle couvre une superficie de 29 825 km² (**Haddouche et al., 2008 ; Benaradj et al., 2010 ; Benaradj et Boucherit, 2014 ; Hartani et al., 2017 ; Benaradj et al., 2021 ; Bouafia et al., 2021 ; Boucherit et al., 2021**).

Sur le plan géomorphologique, la wilaya de Naâma se caractérise par des zones steppiques, montagneuses (les monts des Ksours et les piémonts de l'Atlas saharien) et présahariennes (**Zair, 2011 ; Bouchent et al., 2017 ; Boucherit et al., 2018**).

Selon les paramètres climatiques de la région, l'irrégularité spatio-temporelle domine le régime pluviométrique, avec des précipitations moyennes annuelles variant de 150 à 300 mm. Les variations de température influencent considérablement l'aridité du climat. On

distingue deux saisons : une saison froide et relativement humide, et une saison chaude et sèche (Bensaïd, 2006 ; Haddouche et al., 2009 ; Zair, 2011 ; Hartani et al., 2017 ; Mohamed et al., 2017 ; Guerine et al., 2020 ; Benaradj et al., 2021 ; Bouafia et al., 2021 ; Boucherit et al., 2021).

La végétation de la zone d'étude est de type steppique, à l'exception des montagnes où l'on trouve des forêts primitives (Haddouche et al., 2009 ; Benaradj et al., 2021 ; Boucherit et al., 2021).

- **Béchar** : elle est limitée au nord par les wilayas de Naâma et d'El Bayadh, à l'est et au sud par les wilayas d'Adrar et de Tindouf, et à l'ouest par le Royaume du Maroc (Abdenbi et al., 2014 ; Benaradj et al., 2015). Elle correspond géographiquement à la plus grande wilaya du sud-ouest algérien et occupe une superficie de 161 400 km² (Seghier et Djazouli, 2018 ; Madi et al., 2020 ; Messafri et al., 2021 ; Sakhri et al., 2022).

Il s'agit d'une région à trois unités morphologiques : une montagne de failles (Djebels), un plateau de dépôts (Hammada) et des dépressions. Elle est entourée par des chaînes de montagnes (Antar, Grouz et Béchar) (Slimani et al., 2010 ; Madi et al., 2020).

Le climat de cette wilaya est de type désertique continental. Ses principales caractéristiques se traduisent par une aridité importante, des précipitations faibles, rares et irrégulières, un régime thermique contrasté avec de faibles températures hivernales et des températures estivales élevées, des vents de sable violents et une forte intensité d'évaporation (Khetar, 2010 ; Slimani et al., 2010 ; Zenasni et al., 2012 ; Abdenbi et al., 2014 ; Benaradj et al., 2015 ; Oubadi et al., 2020 ; Madi et al., 2020 ; Sellaoui et Bounaceur, 2020). Ces données météorologiques limitent fortement la répartition végétale, favorisant l'implantation des plantes vivaces et xérophiles sur les dunes, et témoignent d'une diversité écologique notable en matière de flore (Khetar, 2010 ; Benaradj et al., 2015).

Le choix de wilayas s'explique par leur richesse floristique, leur diversité écologique et la persistance d'un savoir ethnopharmacologique traditionnel encore largement transmis oralement, faisant de ces régions des zones privilégiées pour l'étude des usages thérapeutiques des plantes.

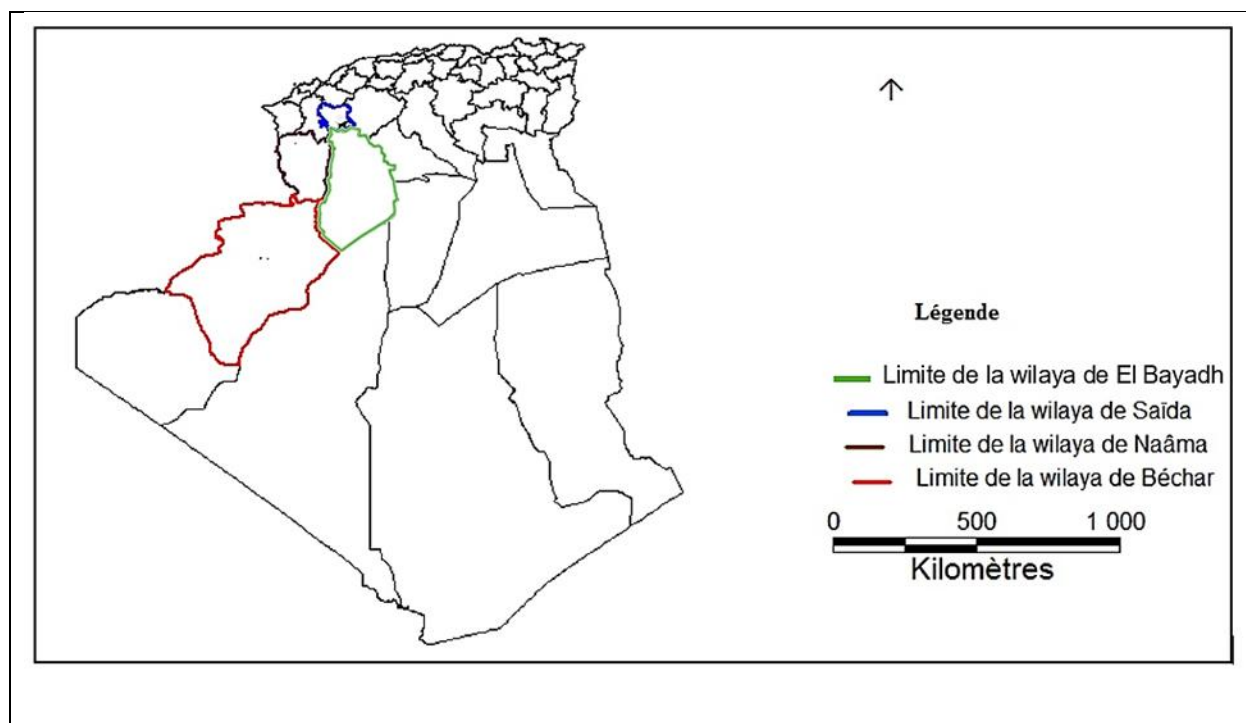


Figure 50. Cartographie des zones d'étude : localisation des quatre wilayas d'enquête.

2. Collecte des données :

Une enquête ethnopharmacologique a été réalisée auprès de près de deux cents personnes, entre décembre 2019 et mars 2021, dans les wilayas précédemment décrites, afin de dresser un inventaire ethnopharmacologique exhaustif des connaissances traditionnelles rapportées. Les participants ont été sélectionnés selon un échantillonnage raisonné, en privilégiant les individus reconnus localement pour leur expertise en plantes médicinales (herboristes, tradipraticiens, usagers réguliers et riverains). Les entretiens ont été menés en langue locale, à l'aide d'un questionnaire illustré par des photographies des plantes d'intérêt : *Ononis angustissima* et *Cleome arabica*.

Chaque formulaire (**Annexe 01**) comportait deux volets :

1. Le profil sociodémographique des enquêtés (âge, sexe, situation familiale, niveau d'instruction, profession) ;

2. Les informations ethnopharmacologiques concernant les plantes étudiées : nom vernaculaire, maladies traitées, parties utilisées, mode d'usage, méthode de préparation, posologie et éventuelle toxicité.

Des échantillons de référence ont été collectés sur le terrain avec certains herboristes.

3. Analyse des données statistiques

Les données recueillies ont été analysées par des méthodes statistiques descriptives (moyenne, fréquence et pourcentage) afin de caractériser les profils sociodémographiques et les informations ethnopharmacologiques. Les données ont été saisies et traitées initialement sous Microsoft Excel (2021), puis exportées vers le logiciel SPSS (version 27.0.1) pour l'analyse statistique.

II. Étude phytochimique (*In vitro*)

1. Matériel végétal : collecte et extraction

1.1 Récolte et authentification botanique

Les espèces étudiées ont été récoltées dans deux stations du Sahara septentrional, situées dans la région d'Aïn Sefra (wilaya de Naâma, Algérie), le long de l'axe routière N6, ainsi les coordonnées géographiques ont été relevées pour une localisation précise (**Tableau 11**).

La récolte a été effectuée durant le mois de mars 2021, au stade de pleine floraison, période reconnue pour une concentration optimale en métabolites secondaires (**Adegbaïu et al., 2020 ; Ciocan et al., 2023**). Les parties aériennes (feuilles, tiges et fleurs) ont été soigneusement prélevées à la main afin de préserver leur intégrité.

Les spécimens botaniques (**figure 51**) ont été authentifiés par un taxonomiste expérimenté (Mr. HASNAOUI Oukacha, Professeur assistant au Département des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Saïda), et des échantillons de référence ont été conservés pour des études ultérieures.

Après la collecte, le matériel végétal a été séché à l'air libre, dans un endroit sec, ombragé et bien ventilé, à température ambiante, afin de préserver l'intégrité des métabolites secondaires.

Une fois bien séchées, les parties aériennes ont été finement broyées à l'aide d'un broyeur électrique, de manière discontinue, puis tamisées afin d'obtenir une poudre homogène destinée aux différentes extractions.

Tableau 11. Paramètres géographiques des stations de récolte des espèces étudiées

Plante	Station	Période de récolte	Parties étudiées	Longitude	Latitude	Altitude (m)
<i>Cleome arabica</i>	Station 1	Mars 2021	Parties aériennes (feuilles, tiges, fleurs)	-0°31'58.7434" W	32°46'25.8142" N	~1121
<i>Ononis angustissima</i>	Station 2			-0°31'20.8128" W	32°45'20.0928" N	~1100

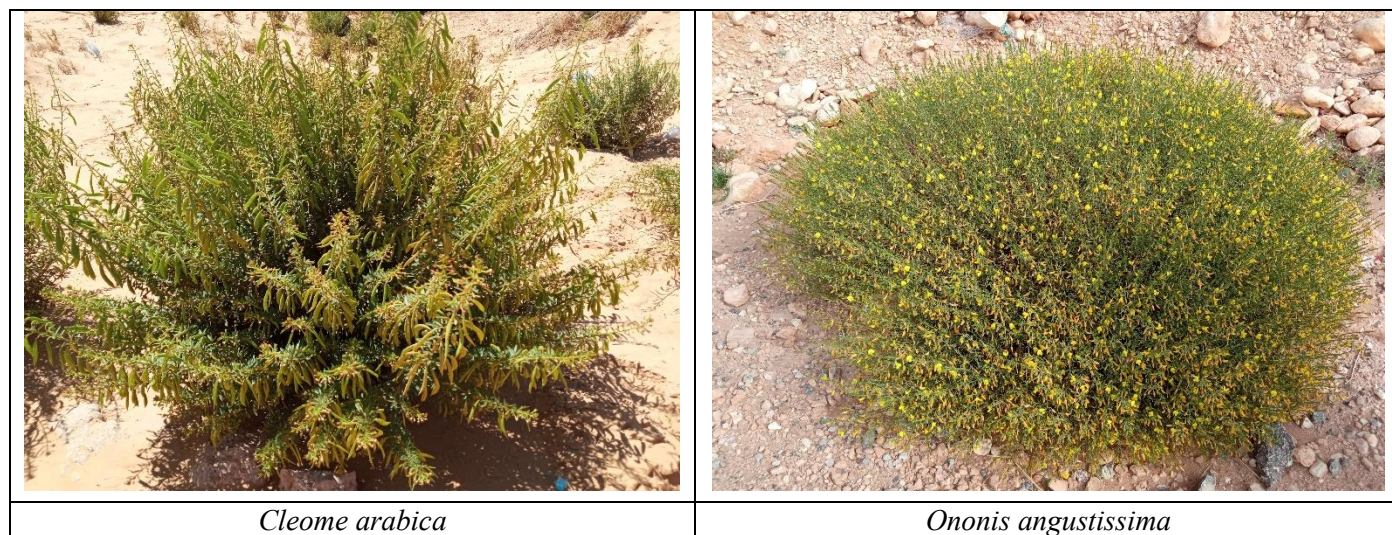


Figure 51. Photographies de terrain des spécimens botaniques collectés dans la région d'Aïn Sefra (Wilaya de Naâma, Algérie)

1.2 Extraction liquide-solide :

Les poudres obtenues ont été soumises à une extraction par macération à froid, une méthode simple et adaptée aux molécules bioactives thermolabiles, ce qui permet de préserver leur intégrité (Orabueze & Nwafor, 2018 ; Bitwell et al., 2023).

Une gamme de solvants de polarités croissantes a été utilisée de manière séparée : n-hexane (Hex), éther de pétrole (Pet Eth), acétate d'éthyle (Eth Act), méthanol/eau 80 % (Met/W), et enfin eau distillée sous forme de décoction (W Dct).

L'utilisation d'une telle gamme constitue une approche essentielle dans l'extraction des plantes médicinales, car elle assure une extraction sélective, séquentielle et exhaustive des métabolites secondaires en fonction de leur polarité, améliorant ainsi la représentativité chimique des extraits obtenus (**Abubakar & Haque, 2020**).

Pour chaque solvant, 30 g de poudre végétale ont été macérés dans 300 ml de solvant (ratio 1:10 m/v) pendant 72 heures, sous agitation, à température ambiante et à l'abri de la lumière, puis centrifugés et filtrés.

L'extrait aqueux a été obtenu par décoction, une méthode rapide et particulièrement adaptée à l'extraction des composés hydrosolubles (**Peiris et al., 2023**). À cet effet, 30 g de poudre ont été bouillis dans 300 ml d'eau distillée pendant 15 minutes, puis laissés à refroidir avant d'être filtrés.

Après filtration, les extraits ont été séchés dans une étuve à 40 °C. Ce séchage à basse température, largement préconisé (**ElNaker et al., 2021**), il permet une évaporation progressive des solvants et limite la dégradation des composés bioactifs thermolabiles (**Satriana et al., 2020**).

Les extraits secs ont été conservés dans un endroit sec, frais et à l'abri de la lumière, dans des flacons opaques, jusqu'aux analyses phytochimiques.

Au total, cinq extraits distincts ont été obtenus pour chaque espèce végétale.

1.3 Rendement d'extraction :

Le rendement d'extraction a été calculé pour chaque extrait selon la formule :

$$R(\%) = \frac{\text{Poids de l'extrait sec}}{\text{Poids de la matière végétale sèche}} \times 100$$

Ce paramètre permet d'évaluer l'efficacité de l'extraction et la richesse en composés solubles de chaque solvant.

2. Criblage phytochimique qualitatif :

Un criblage phytochimique qualitatif a été réalisé afin de détecter la présence des principales familles de métabolites secondaires. Cette détection repose sur la révélation de changements de couleur, de comportement ou de réactivité chimique, en exploitant le fait que des groupes de composés naturels partageant des propriétés physico-chimiques similaires ou des fonctionnalités chimiques spécifiques peuvent être aisément mis en évidence (Heinrich et al., 2018).

Dans le but d'établir un profil chimique préliminaire des extraits, le criblage a été effectué sur les dix extraits obtenus (n-hexane, éther de pétrole, acétate d'éthyle, méthanol/eau 80 % et décoction aqueuse pour chaque espèce), préalablement reconstitués dans le méthanol à une concentration de 1 mg/ml.

Les protocoles des tests colorimétriques ont été appliqués selon des méthodes classiques standardisées, initialement établies par Harborne (1973), et sont récapitulés dans le **tableau 12**. Les résultats ont été exprimés de manière qualitative, notés comme présents (positif [+]) ou absents (négatif [-]) (Egbuna et al., 2018).

Tableau 12. Tests qualitatifs de criblage phytochimique

Classe de métabolites recherchée	Procédure	Indicateurs de réaction positive	Référence bibliographique
Alcaloïdes	Test de Dragendorff : 2 ml de chaque extrait + quelques gouttes du réactif (Annexe 02)	Précipité brun-orangé	Vimal Priya et al. (2022)
	Test de Mayer : 2 ml de chaque extrait + quelques gouttes du réactif (Annexe 02)	Précipité blanc crémeux	Vimal Priya et al. (2022)
	Test de Wagner : 2 ml de chaque extrait + quelques gouttes du réactif (Annexe 02) ajoutées le long des parois de tube	Précipité brun à rougeâtre	Shaikh & Patil. (2020)
Glycosides	Test de Keller-Kiliani : 2 ml de chaque extrait + l'acide acétique glacial + une goutte de FeCl ₃ à 5 % + l'H ₂ SO ₄ concentré.	L'apparition d'un anneau brun-rouge à l'interface et d'une couche supérieure vert-bleuté	Vimal Priya et al. (2022)

Saponines	Test de la mousse : 1 ml de chaque extrait + 5 ml d'eau distillée (agiter vigoureusement)	Une mousse persistante pendant au moins 15 min	Vimal Priya et al. (2022)
Stéroïdes	Test de Salkowski : 1 ml de chaque extrait + 1ml de chloroforme + 1ml d'H ₂ SO ₄ concentré (bien agiter)	La formation d'une couche rouge dans la phase chloroformique et d'une fluorescence jaune-verdâtre dans la phase acide	Egbuna et al. (2018)
Terpénoïdes	1ml de chaque extrait + 0,4 ml (400 µl) de chloroforme + 0,6 ml (600 µl) d'H ₂ SO ₄ concentré ajouté goutte à goutte.	La formation d'une couche brun-rouge	Oladeji et al. (2020)
Flavonoïdes	Test de Shinoda : 2ml de chaque extrait + quelques fragments de magnésium + HCl concentré goutte à goutte.	La formation d'une couleur magenta	Vimal Priya et al. (2022)
Tannins	Test de Braemer : diluer 2 ml de chaque extrait dans l'eau distillée, puis ajouter 2–3 gouttes de FeCl ₃ à 5 %.	Une coloration vert-noir ou bleu-noir	Vimal Priya et al. (2022)
Phlobatannins	1 ml de chaque extrait + 1ml d'HCl 1 %	Une coloration brun-rouge	Oladeji et al. (2020)
Phénols	2 ml de chaque extrait + 0,5 ml de FeCl ₃	Une coloration violet foncé	Vimal Priya et al. (2022)
Coumarines	1ml de chaque extrait + 1.5 ml de NaOH 10 %	Une coloration jaune	Vimal Priya et al. (2022)
Quinones	1ml de chaque extrait + 1ml d'H ₂ SO ₄ concentré (agiter doucement)	Une coloration rouge/orange/brun	Maheshwaran et al. (2024)
Anthocyanines	1ml de chaque extrait + 1ml de HCl 2N + quelques ml de solution d'NH ₃	Solution rose-rouge virant au bleu-violet	Shaikh & Patil. (2020)
Protéines et Acides aminés	Test de Biuret : 2ml de chaque extrait + quelques gouttes de solution de CuSO ₄ à 2 % + 1ml d'éthanol + un excès de pastilles de KOH.	Apparition d'une coloration rose dans la couche de l'extrait	Vimal Priya et al. (2022)

3. Dosages quantitatifs des métabolites secondaires :

L'évaluation quantitative des métabolites secondaires constitue une étape cruciale dans la caractérisation biochimique des extraits végétaux, car elle permet de corréler leur teneur en composés bioactifs avec leurs activités biologiques potentielles. Elle repose sur des réactions colorimétriques spécifiques, où l'intensité de la coloration produite est proportionnelle à la concentration des composés d'intérêt, mesurée par spectrophotométrie UV-visible selon des protocoles classiques et avec une courbe d'étalonnage appropriée pour chaque type de métabolite (Altemimi et al., 2017).

Un dosage phytochimique des principaux groupes ciblés a été réalisé, incluant les polyphénols totaux, les flavonoïdes, les tanins et les alcaloïdes. Des solutions mères à 1 mg/ml ont été préparées dans le méthanol pour les extraits et les standards, puis les dilutions de travail (20, 40, 60, 80, 100 et 200 µg/ml) ont été obtenues par dilution appropriée de ces solutions mères et utilisées pour tous les dosages colorimétriques.

La fiabilité des résultats dépend d'une calibration rigoureuse à l'aide de standards purs (acide gallique pour les polyphénols et les tanins, catéchine pour les flavonoïdes et colchicine pour les alcaloïdes). Un contrôle strict des conditions opératoires (pH, température, temps d'incubation) a été effectué afin de réduire les variations analytiques. Ainsi, la gamme de concentrations a été validée expérimentalement après vérification de la linéarité des courbes standard ($R^2 \geq 0,99$).

3.1. Dosage des polyphénols totaux : La teneur de polyphénols totaux a été déterminée selon la méthode (Folin-Ciocalteu) de **Dedvisitsakul et Watla-Iad. (2022)**. Un volume de 50 µl d'extrait a été mélangé avec 250 µl de réactif de Folin-Ciocalteu (10 %, v/v), puis 500 µL de carbonate de sodium (Na_2CO_3 , 7 %, w/v) ont été ajoutés. Le volume final a été complété à 2,0 ml avec de l'eau distillée. Après incubation à température ambiante pendant 30 min, l'absorbance a été mesurée à 765 nm. Les résultats ont été exprimés en mg d'équivalents d'acide gallique par gramme de poids sec (mg GAE/g DW), en utilisant une courbe d'étalonnage d'acide gallique.

3.2. Dosage des flavonoïdes totaux : La teneur en flavonoïdes totaux a été évaluée selon la méthode (AlCl_3) de **Dedvisitsakul et Watla-Iad. (2022)**, légèrement modifiée. Un volume de 50 µl d'extrait a été mélangé avec : 100 µl de chlorure d'aluminium (AlCl_3 , 0,55 M), 50 µl de nitrite de sodium (NaNO_2 , 3 M) et 250 µl d'hydroxyde de sodium (NaOH , 2,5 M). Le volume final a été ajusté à 1,0 ml avec de méthanol. Après incubation pendant 30 min à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 510 nm. Les résultats ont été exprimés en mg d'équivalents catéchine par gramme de poids sec (mg CE/g DW), à l'aide d'une courbe d'étalonnage de catéchine.

3.3. Dosage des tannins condensés : La teneur en tanins totaux a été mesurée selon la méthode (la vanilline-HCl) de **Divya et al. 2023**. Un volume de 100 µl d'extrait a été mélangé avec 100 µl de réactif constitué de : vanilline à 4 % (w/v) dans le méthanol + d'acide chlorhydrique (HCl , 8 %, v/v) dans le méthanol, préparés à parts égales (1:1). Le

mélange a été incubé pendant 20 min à température ambiante, puis l'absorbance a été mesurée à 500 nm. Les résultats ont été exprimés en mg d'équivalents d'acide gallique par gramme de poids sec (mg GAE/g DW), en utilisant une courbe d'étalonnage d'acide gallique.

3.4. Dosage des alcaloïdes : La teneur en alcaloïdes totaux a été déterminée selon la méthode de **Vignesh et al. (2021)** avec légère modification. Un volume de 100 µl d'extrait a été ajouté à 1 ml de chlorure ferrique (FeCl_3 , 0,025 M) préparé dans l'acide chlorhydrique (HCl , 0,5 M), puis 1 ml de 1,10-phénanthroline (0,05 M) dissoute dans le méthanol ont été ajoutés. Les tubes ensuite ont été incubés au bain-marie à $70 \pm 2^\circ\text{C}$ pendant 30 min. L'absorbance du complexe rouge formé a été mesurée à 510 nm. Les résultats ont été exprimés en mg d'équivalents de colchicine par gramme d'extrait sec (mg Cole/g DW), en utilisant une courbe d'étalonnage de colchicine.

4. Activités biologiques :

L'évaluation des activités biologiques des extraits végétaux est indispensable pour prédire leur potentiel pharmacologique, justifier leur usage ethnopharmacologique et orienter des études *in vivo*. Contrairement aux dosages phytochimiques, ces tests *in vitro*, simples et reproductibles, permettent d'explorer des mécanismes biochimiques spécifiques tels que la neutralisation des radicaux libres, le transfert d'électrons ou la stabilisation des protéines impliquées dans les processus inflammatoires. Les réactions colorimétriques, suivies par spectrophotométrie UV-visible, fournissent des données quantitatives exprimées en pourcentage d'inhibition ou en IC_{50} , calculées à partir des courbes dose-réponse (**Altemimi et al., 2017**).

❖ Dans ce cadre, nous avons retenu :

- Des tests antioxydants (piégeage des radicaux libres et pouvoir réducteur),
- Un test anti-inflammatoire (inhibition de la dénaturation protéique par la BSA).
- La même série de concentrations pour les extraits et les standards (20–200 µg/mL) a été utilisée pour tous les tests d'activités biologiques.

4.1. Activité antioxydante (Méthode du DPPH) :

• Principe

Le test DPPH repose sur la capacité des antioxydants à neutraliser le radical libre stable DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) par transfert d'hydrogène (**Purwaningsih et al., 2023**). Cette réaction entraîne une décoloration de la solution de violet à jaune (**Figure 52**) mesurable à 517 nm. L'intensité de la décoloration est proportionnelle au pouvoir piégeur des radicaux libres.

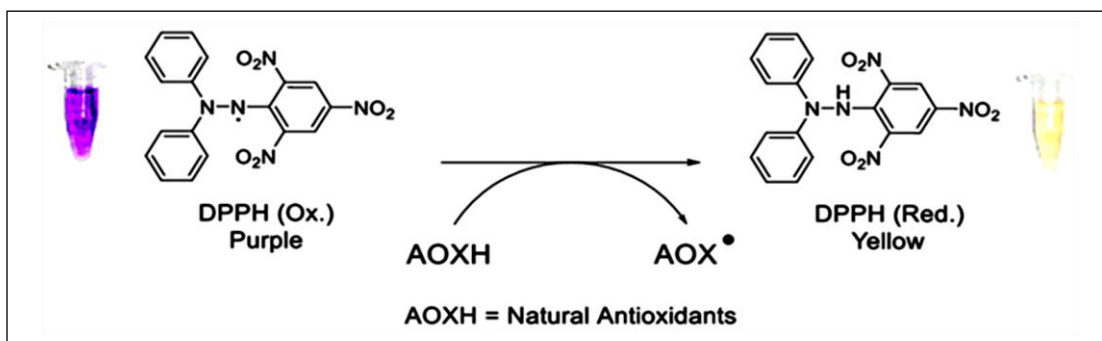


Figure 52. Réduction et stabilisation des radicaux DPPH par les antioxydants (**Purwaningsih et al., 2023**).

• Protocole

Le protocole a été adapté de **Rakesh et al. (2021)** : Une aliquote de 25 µl d'extrait est complétée à 600 µl avec du méthanol, puis mélangée à 200 µl de solution DPPH (0,004 % p/v dans le méthanol). Après incubation à l'obscurité (le DPPH étant photosensible) pendant 30 minutes à température ambiante, l'absorbance est mesurée à 517 nm.

- **Contrôle négatif** : 600 µl de méthanol + 200 µL DPPH (sans extrait).
- **Standard positif** : acide ascorbique.

• Calcul de l'activité antioxydante (%)

$$\% \text{ inhibition} = \left(\frac{A_{\text{contrôle}} - A_{\text{échantillon}}}{A_{\text{contrôle}}} \right) \times 100$$

• Détermination de l'IC50

L'IC50 (concentration nécessaire pour piéger 50 % des radicaux libres) est déterminée par interpolation des courbes dose-réponse (% inhibition vs concentration). Une faible IC50 reflète une forte activité antioxydante.

4.2. Pouvoir antioxydant réducteur (Méthode FRAP - Ferricyanure) :

- **Principe**

Le test FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) (**Figure 53**) évalue la capacité des antioxydants à réduire le complexe ferricyanure Fe^{3+} en ferrocyanure Fe^{2+} . Le Fe^{2+} formé réagit avec le chlorure ferrique (FeCl_3) pour produire un complexe bleu de Prusse (bleu-vert) (**Habibou et al., 2019 ; Benmoussa et al., 2021**) dont l'intensité, mesurée à 700 nm, est proportionnelle au pouvoir réducteur des échantillons.

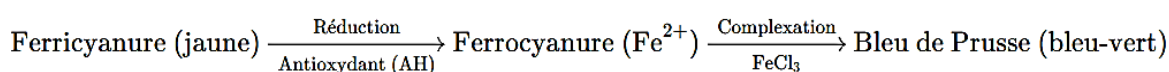


Figure 53. Mécanisme de réduction du ferricyanure par les antioxydants et formation du complexe bleu de Prusse lors du test FRAP.

- **Protocole**

Le protocole a été adapté de **Santhosam et al. (2023)**. Une aliquote de 1 mL d'extrait a été mélangée à 2,5 mL de tampon phosphate (0,1 M, pH 6,7) et à 2,5 mL de ferricyanure de potassium (1 % p/v). Le mélange a été incubé à 50 °C pendant 20 minutes, puis 2,5 mL d'acide trichloroacétique (TCA, 10 % p/v) ont été ajoutés. Ensuite, 2,5 mL du mélange obtenu ont été additionnés de 2,5 mL d'eau distillée et de 0,5 mL de FeCl_3 (0,1 % p/v), puis incubés pendant 30 minutes à température ambiante. L'absorbance a été mesurée à 700 nm à l'issue de l'incubation.

- **Contrôle négatif** : méthanol à la place de l'extrait, mélangé aux mêmes réactifs.
- **Standard positif** : acide ascorbique.

- **Expression du pouvoir réducteur**

Les résultats sont exprimés en mg équivalents d'acide ascorbique par gramme d'extrait (mg AAE/g), en utilisant la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique.

Une augmentation de l'absorbance indique une activité réductrice plus élevée, traduisant la capacité des extraits à réduire le Fe^{3+} en Fe^{2+} .

4.3. Activité anti-inflammatoire (méthode BSA : Inhibition de la dénaturation des protéines) :

❖ Principe

La dénaturation thermique de la BSA (Bovine Serum Albumin) (**figure 54**), mime certains mécanismes de processus impliqué dans les réactions inflammatoires (**Aissani, 2022**). L'inhibition de cette dénaturation reflète la capacité des extraits à stabiliser les protéines et à limiter leur dénaturation thermique. Une diminution de la turbidité, mesurée à 660 nm, indique un effet anti-inflammatoire.

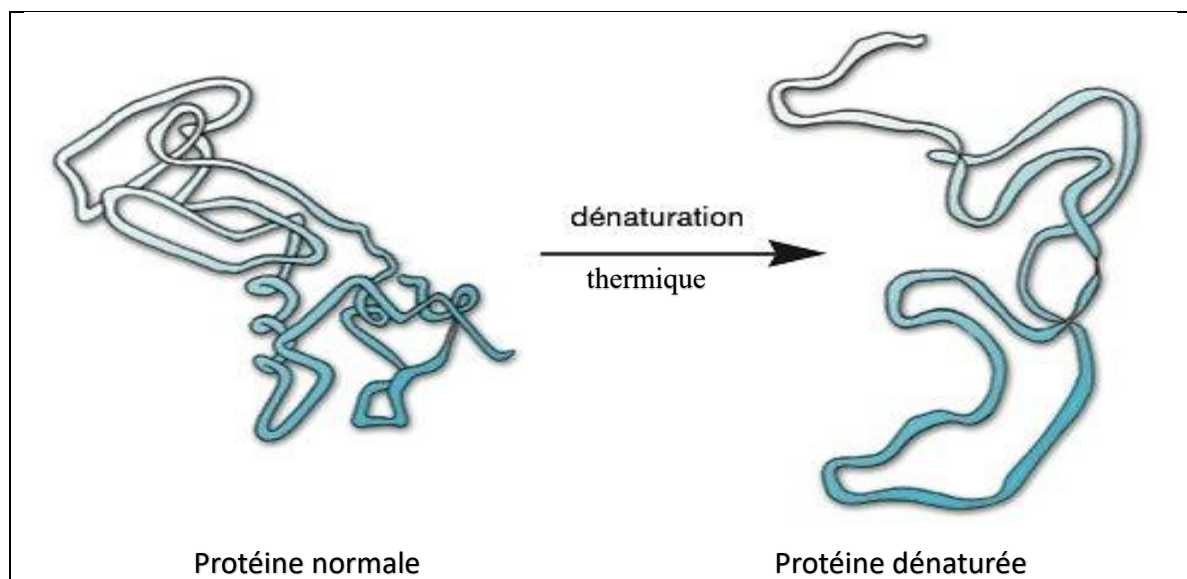


Figure 54. Principe de la dénaturation des protéines (méthode BSA).

❖ Protocole

Le protocole a été adapté de **Joshi et al. (2021)**. Une aliquote de 100 μL d'extrait a été mélangée à 100 μL d'une solution aqueuse de BSA à 5 % (w/v). Le mélange a été incubé à 37 °C pendant 20 minutes, puis chauffé à 70 °C pendant 10 minutes. Après un refroidissement de 10 minutes dans un bain d'eau courante, la turbidité a été mesurée à 660 nm.

- **Contrôle négatif** : Méthanol + BSA (sans extrait).
- **Standard positif** : Diclofénac.

▪ **Calcul de l'inhibition de la dénaturation (%)**

$$\% \text{ inhibition} = \left(\frac{A_{\text{contrôle}} - A_{\text{échantillon}}}{A_{\text{contrôle}}} \right) \times 100$$

▪ **Détermination de l'IC50**

L'IC50 correspond à la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de la dénaturation protéique. Elle est déterminée par interpolation des courbes dose-réponse (% inhibition vs concentration).

5. Analyse des composés bioactifs par chromatographie liquide haute performance (HPLC)

L'analyse chromatographique par HPLC (High-Performance Liquid Chromatography), ou chromatographie liquide à haute pression, est une méthode analytique de référence pour la séparation, l'identification et la quantification des composés phytochimiques. Elle repose sur la séparation des constituants d'un extrait végétal en fonction de l'interaction entre l'échantillon et la colonne chromatographique. Grâce à une haute pression, son excellente résolution et à l'utilisation de détecteurs photodiodes (PDA), cette technique permet d'obtenir une "empreinte chimique" caractéristique des extraits végétaux et de comparer les pics obtenus à ceux de standards purs pour une identification précise (Banjo et al., 2018).

▪ **Caractérisation par HPLC-PDA :**

L'analyse des extraits hydro-méthanoliques de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* a été réalisée au sein du Laboratoire des Produits Naturels, Département de Biologie, Faculté SNV-STU, Université de Tlemcen, à l'aide de la technique de chromatographie liquide à haute performance en phase inverse (RP-HPLC) couplée à un détecteur à barrette de diodes (PDA), selon la méthode décrite par El Haci et al. (2020), avec quelques adaptations.

L'appareil utilisé était un système Perkin Elmer Flexar, équipé d'une pompe binaire et d'une colonne C18 (150 mm × 4,6 mm, 5 µm). La phase mobile était composée de :

- **Solvant A** : eau/acide acétique (98 :2, v/v)
- **Solvant B** : acétonitrile

Le programme d'élution était le suivant :

- 0–5 min : 90 % **A**
- 5–25 min : gradient linéaire jusqu'à 10 % **A**
- 25–40 min : gradient linéaire jusqu'à 100 % **B**
- 40–60 min : rééquilibration

Le débit était fixé à 1 mL/min, et la détection s'effectuait à 280 nm.

Les composés ont été identifiés par comparaison de leurs temps de rétention et de leurs spectres UV avec ceux des standards de référence (acide gallique, naringénine, acide chlorogénique, catéchine, acide p-coumarique, rutine et quercétine) injectés dans les mêmes conditions expérimentales.

III. Étude biotoxilogique et pharmacologique (*In vivo*)

L'étude *in vivo* constitue un volet fondamental des investigations. Elle vise principalement à évaluer le potentiel thérapeutique des extraits végétaux étudiés dans un modèle de toxicité développementale induite par l'Al, un métal toxique largement reconnu pour sa capacité à perturber les processus biologiques fondamentaux. Cette approche permet d'apprécier l'impact de l'intoxication et l'effet modulateur des traitements sur les paramètres neurocomportementaux, biochimiques, hématologiques et histopathologiques.

1.1. Modèle animal et conditions d'élevage :

Des rats albinos de souche *Wistar* (*Rattus norvegicus*), adultes et sexuellement matures (poids : 150g à 250g), ont été obtenus auprès de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger) (voir Annexe 03). Après une période d'acclimatation de 7 jours dans l'animalerie du Laboratoire de Biotoxilogie, Pharmacognosie et Valorisation Biologique des Plantes (LBPVBP) – Université de Moulay Tahar, Saïda –, des accouplements dirigés ont été réalisés (1 mâle pour 3 femelles). Les femelles gestantes ont ensuite été isolées jusqu'à la mise basse, puis maintenues en lactation pendant 21 ± 2 jours.

À l'issue de cette période, les rats sevrés ont été sélectionnés pour l'expérimentation. Les animaux, pesant entre 25 et 35 g au début de l'étude, ont été logés dans des cages en polypropylène, dans des conditions adaptées : température ambiante de 22 ± 2 °C et cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h. Ils ont reçu une alimentation standard, complétée par un accès libre à l'eau du robinet (*ad libitum*) (**Figure 55**).

Toutes les manipulations expérimentales ont été réalisées dans le respect des normes éthiques en vigueur, conformément aux recommandations du comité d'éthique et aux directives internationales encadrant l'expérimentation animale.



Figure 55. Illustrations représentatives des conditions d'élevage standardisé des rats sevrés.

1.2. Substances testées :

Il s'agit des extraits bruts hydro-méthanoliques de *Cleome arabica* (C.a) et *Ononis angustissima* (O.a), préalablement préparés (cf. étude phytochimique). Avant administration, les extraits ont été reconstitués dans une solution saline stérile à 0,9 % enrichie en 2 % de Tween 80, afin d'en améliorer la solubilité. Un volume total de 0,5 mL a été préparé pour chaque injection et administré par voie intrapéritonéale (IP) (**Figure 56**). Les solutions ont été préparées fraîchement chaque jour de traitement, afin de garantir leur stabilité physico-chimique.



Figure 56. Administration de l'extrait par injection intrapéritonéale (Erhirhie et al., 2014).

1. Évaluation des effets thérapeutiques des extraits sur un modèle expérimental de toxicité développementale induite par l'aluminium

1.1. Objectif expérimental :

Cette phase vise à évaluer l'efficacité thérapeutique des extraits bruts de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* sur un modèle animal de toxicité développementale induite par l'Al, en ciblant notamment les paramètres comportementaux, biochimiques, hématologiques et histopathologiques.

1.2. Modèle animal et approche expérimentale :

Le protocole *in vivo* adopté repose sur l'induction d'une toxicité développementale subchronique par le chlorure d'aluminium, suivie d'un traitement post-exposition par les extraits végétaux, dans le but d'évaluer leur potentiel thérapeutique.

Les essais ont été réalisés sur des rats sevrés (âge : 21 jours $\pm$ 2 jours ; poids moyen : 20–35 g), élevés dans des conditions adaptées de température, d'éclairage et d'alimentation, telles que décrites dans la section 1.2.

Les animaux ont été répartis aléatoirement en six groupes expérimentaux (n = 6 par groupe), répartis comme suit :

- ✚ **Groupe Contrôle (C)** : recevant uniquement de l'eau du robinet, sans aucun traitement ni intoxication.
- ✚ **Groupe Contrôle-Traité – *Cleome arabica* (C-t C.a)** : non intoxiqué pendant 45 jours, puis traité par un extrait brut de *Cleome arabica* (200 mg/kg, IP) pendant 7 jours.

- ✚ **Groupe Contrôle-Traité – *Ononis angustissima* (C-t O.a)** : non intoxiqué pendant 45 jours, puis traité par un extrait brut de *Ononis angustissima* (200 mg/kg, IP) pendant 7 jours.
 - ✚ **Groupe Intoxiqué (Intox)** : exposé au chlorure d'aluminium hexahydraté ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) à raison de 300 ppm (0,3 g/L, soit 0,03 %) dans l'eau de boisson, durant 45 jours.
 - ✚ **Groupe Intoxiqué-Traité – *Cleome arabica* (Intox-t C.a)** : intoxiqué à $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pendant 45 jours, puis traité par l'extrait de *Cleome arabica* (200 mg/kg, IP) pendant 7 jours.
 - ✚ **Groupe Intoxiqué-Traité – *Ononis angustissima* (Intox-t O.a)** : intoxiqué à $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pendant 45 jours, puis traité par l'extrait de *Ononis angustissima* (200 mg/kg, IP) pendant 7 jours.
- La solution d' $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (pureté $\geq 98\%$) a été préparée quotidiennement dans de l'eau du robinet. La concentration de 300 ppm a été choisie en se fondant sur les travaux de **Mohammed et al. (2008)** et **Inohana et al. (2018)** comme dose intermédiaire subchronique, capable d'induire des altérations biologiques sans provoquer de mortalité. De plus, ce niveau est également compatible avec certains scénarios de contamination environnementale sévère et chronique rapportés par **Willhite et al. (2012)**, conférant à ce modèle une validité écologique et biomédicale renforcée.
 - Les extraits bruts hydro-méthanoliques de C.a et O.a, préparés selon les modalités décrites en section 1.3, ils ont été administrés par voie intrapéritonéale, à la dose de 200 mg/kg de poids corporel, une fois par jour pendant 7 jours consécutifs. Cette posologie a été retenue sur la base des données issues de l'étude biotoxilogique préalable, ainsi que des recommandations de la littérature phytothérapeutique et des études de réponse à la dose ayant mis en évidence une activité biologique significative sans toxicité manifeste (**Bouriche et al., 2003 ; Lahlou, 2004 ; Khlifi et al., 2021**).

1.3. Suivi clinique et corporel :

Au cours de toute la période expérimentale, un suivi clinique régulier a été réalisé afin d'évaluer l'état de santé général des animaux et de détecter d'éventuelles altérations liées à l'exposition à l'A ou aux traitements administrés. L'observation portait sur l'état

général, les signes cliniques apparents, les habitudes alimentaires et hydriques, ainsi que l'éventuelle survenue de mortalité. Parmi ces paramètres, l'évolution du poids corporel a été suivie de manière systématique à l'aide d'une balance électronique, avec des mesures effectuées à intervalles réguliers. Ce suivi pondéral a permis de refléter indirectement l'état physiologique des animaux au fil du protocole, et de comparer l'impact relatif de l'intoxication et des traitements sur la croissance corporelle.

1.4. Analyse neurocomportementale :

Afin d'évaluer l'impact de l'intoxication à l'Al ainsi que le potentiel effet curatif des extraits végétaux, une batterie de tests comportementaux standardisés a été réalisée en fin d'expérimentation. Ces tests visaient à explorer les altérations potentielles des fonctions locomotrices, anxieuses, dépressives et mnésiques. Les épreuves utilisées comprenaient le test de champ ouvert (*Open Field Test*), le test clair-obscur (*Light/Dark Box*), le test de nage forcée (*Forced Swimming Test*) et le test du labyrinthe aquatique de Morris (*Morris Water Maze*). Chaque test a été mené dans une salle calme, à luminosité contrôlée, en respectant des temps d'acclimatation appropriés. Les équipements ont été désinfectés à l'alcool à 70 % entre chaque passage afin d'éviter tout biais olfactif. L'ensemble des tests a été filmé et enregistré, permettant une analyse ultérieure des différentes variables comportementales.

1.4.1. Test du champ ouvert (*Open Field Test*) :

Ce test a été développé par **Hall (1934)**, il est largement utilisé pour évaluer l'activité locomotrice, le comportement exploratoire et l'anxiété chez les rongeurs. Il repose sur la tendance naturelle des rongeurs à éviter les environnements ouverts et lumineux, tout en manifestant un comportement d'exploration conflictuelle (**Prut et Belzung, 2003 ; Olanrewaju, 2015 ; Voikar et Stanford, 2022**).

Dans cette étude, le dispositif consistait en une enceinte rectangulaire en bois (90 × 70 × 60 cm), à fond sombre quadrillé (10 × 10 cm), et éclairée de manière homogène (**Figure 57**).

Chaque raton était placé dans un coin de l'arène, la tête orientée vers le mur, et observé pendant 5 minutes, les paramètres enregistrés comprenaient :

- **La latence de sortie** du coin initial ;
- **L'activité locomotrice horizontale** (nombre total de carreaux traversés) ;

- **L'activité locomotrice verticale** (nombre de redressements) ;
- **Le nombre de visites au centre**, de **toilettage** et de **défécations**, considérés comme indicateurs de réactivité émotionnelle et d'anxiété.



Figure 57. Dispositif du test de l'Open Field

1.4.2. Test clair-obscur (Light/Dark Box) :

Ce test, développé par **Crawley et Goodwin (1980)**, constitue un outil classique d'évaluation de l'anxiété chez les rongeurs. Il repose sur l'aversion naturelle de ces animaux pour les environnements fortement éclairés, ainsi que sur leur comportement exploratoire spontané en situation de stress, tout en recherchant des zones de sécurité (**Bourin & Hascoët, 2003 ; Campos-Cardoso et al., 2023**).

Le dispositif comprend deux compartiments égaux ($22 \times 16 \times 23$ cm), l'un sombre (refuge) et l'autre clair (zone anxiogène), reliés par une ouverture centrale (6×5 cm) (**Figure 58**). Chaque animal est placé dans le compartiment sombre, dos à l'ouverture, et autorisé à une période d'exploration libre de 3 minutes, puis observé pendant 5 minutes ou **le temps passé dans chaque compartiment** a été retenu. Cet indicateur permet d'apprécier le niveau d'anxiété et l'effet potentiel de substances anxiolytiques. Un comportement exploratoire accru dans la zone claire traduit une anxiété réduite.



Figure 58. Dispositif du test Clair–Obscur (Light/Dark Box)

1.4.3. Test de nage forcée (Forced Swimming Test) :

Ce test, introduit par **Porsolt et al. (1977)**, constitue un modèle classique pour l'évaluation du désespoir comportemental, associés à des états dépressifs chez les rongeurs. Il repose sur la capacité de l'animal à maintenir une activité motrice face à une situation stressante inéluctable (**Slattery & Cryan, 2012 ; Unal & Canbeyli, 2019**).

Le dispositif consiste en un cylindre en plexiglas transparent (20,7 cm de diamètre, 39 cm de hauteur) (**Figure 59**), rempli aux trois quarts d'eau à température contrôlée (22 ± 1 °C). Chaque raton est placé dans le cylindre et soumis à une séance d'observation de 3 minutes, au cours de laquelle deux paramètres principaux sont évalués :

- Le **temps de mobilité active**, durant lequel l'animal nage vigoureusement à l'aide de ses quatre membres ;
- Le **temps d'immobilité**, où l'animal se contente de flotter avec des mouvements minimes, traduisant une résignation motrice.

Un temps d'immobilité prolongé est interprété comme un indicateur d'état dépressif, tandis qu'une augmentation de l'activité motrice reflète un effet antidépresseur potentiel.



Figure 59. Dispositif du test de Nage Forcée

1.4.4. Test du labyrinthe aquatique de Morris (Morris Water Maze) :

Ce test, développé par **Morris (1984)**, constitue un paradigme comportemental de référence pour l'évaluation des fonctions mnésiques spatiales et des capacités d'apprentissage chez les rongeurs. Il repose sur leur aptitude à localiser une plateforme immergée à l'aide de repères visuospatiaux présents dans l'environnement expérimental (**Vorhees & Williams, 2006 ; Xu et al., 2022**).

Le dispositif se compose d'une piscine circulaire opaque (90 cm de diamètre, 50 cm de hauteur), remplie d'eau à 30 cm de hauteur et maintenue à une température stable de 22–23 °C. Le bassin est virtuellement divisé en quatre quadrants égaux : Nord-Est (NE), Sud-Est (SE), Sud-Ouest (SO) et Nord-Ouest (NO). Une plateforme d'échappement (10 cm de diamètre, 28 cm de hauteur), recouverte d'une grille métallique pour faciliter l'agrippement, est fixée dans le quadrant NO.

Le test se déroule dans un environnement calme, avec des repères visuels fixes, et comprend :

- ❖ **La phase d'apprentissage** : s'étale sur 4 jours, avec 3 essais par jour, espacés de 40 minutes. Lors de chaque essai, le rat est placé dans le bassin depuis un point d'entrée aléatoire, face à la paroi. La plateforme reste visible durant cette phase (**Figure 60**), et l'animal dispose de 60 secondes pour la localiser. En cas d'échec, il est guidé vers celle-ci et maintenu dessus pendant 20 secondes pour renforcer l'apprentissage.

Le temps de latence pour atteindre la plateforme constitue l'indicateur principal d'apprentissage.

- ❖ **Le test de rétention (probe test)** est réalisé 24 heures après la dernière session d'apprentissage, ce test vise à évaluer la mémoire spatiale. La plateforme est alors immergée et rendue invisible grâce à l'opacification de l'eau à l'aide d'amidon alimentaire (**Figure 61**). Le rat est introduit dans le bassin depuis un point opposé au quadrant cible (NO), et autorisé à nager librement pendant 60 secondes.

Le temps passé dans le quadrant cible (NO) est mesuré comme indicateur principal de mémorisation spatiale.

- ✚ Une amélioration progressive des performances témoignant d'une capacité d'apprentissage spatiale intacte, tandis qu'une diminution du temps passé dans le quadrant cible lors du test de rétention peut révéler des troubles mnésiques.



Figure 60. Phase d'acquisition du Morris Water Maze (plateforme visible)



Figure 61. Phase du probe test (plateforme invisible).

1.5. Prélèvements biologiques et sacrifices :

À la fin de la période expérimentale, les animaux ont été soumis à un jeûne nocturne (12 h) avec accès libre à l'eau. Le sang a été prélevé par voie rétro-orbitale (**Figure 62**), à l'aide d'un capillaire en verre stérile, selon la technique standard décrite par **Parasuraman et al. (2010)**, sans recours à une anesthésie, conformément aux pratiques de prélèvement rapide visant à minimiser le stress animal.

Les échantillons sanguins ont été recueillis dans deux types de tubes : les tubes contenant de l'EDTA pour les analyses hématologiques, et les tubes héparinés pour les dosages biochimiques. Ces derniers ont été immédiatement centrifugés à 3000 rpm pendant 10 minutes à 4 °C afin d'obtenir le plasma.



Figure 62. Technique de prélèvement sanguin chez le rat par ponction rétro-orbitaire
(Parasuraman et al., 2010)

Après le prélèvement sanguin, les animaux ont été euthanasiés par inhalation contrôlée de chloroforme, conformément aux pratiques couramment utilisées pour les prélèvements post-mortem. La procédure a été réalisée dans une chambre d'anesthésie appropriée, à l'aide d'un coton stérile imprégné d'une faible quantité de chloroforme, placé au fond du récipient sans contact direct avec les animaux. Cette méthode permet une euthanasie rapide, en minimisant la souffrance animale. Le décès a été confirmé par l'absence de réflexes vitaux avant toute dissection.

Les organes cibles (encéphale, foie, reins et rate) ont ensuite été soigneusement prélevés, rincés à l'aide d'une solution physiologique (NaCl 0,9 %), pesés, puis fixés dans du formol tamponné à 10 % (**Figure 63**) pour les analyses histologiques.

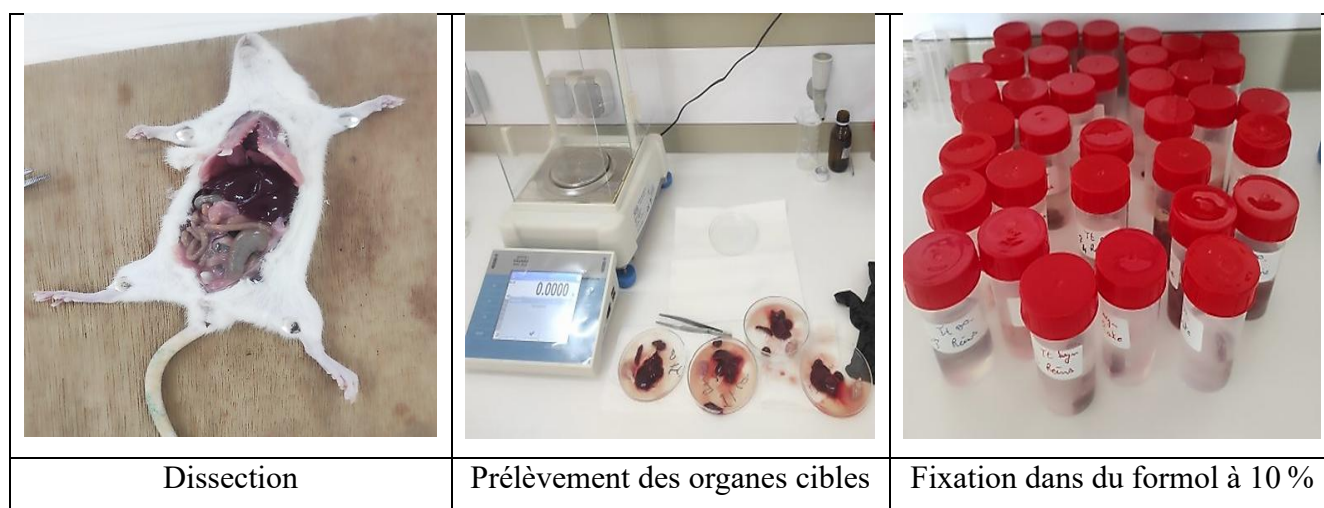


Figure 63. Représentation des manipulations post-mortem : dissection, prélèvement et mise en fixation des organes cibles

1.6. Analyse biochimique :

Les dosages biochimiques plasmatiques ont été réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre semi-automatique (BA-88A, Mindray, Shenzhen, Chine) (**Figure 64**). Chaque test a été effectué selon un montage standard comprenant un blanc (réactif seul), un standard et un échantillon biologique. Les méthodes appliquées reposent sur des principes enzymatiques ou colorimétriques validés (**Tableau 13**), conformément aux protocoles des kits diagnostiques utilisés au laboratoire.



Figure 64. Spectrophotomètre semi-automatique BA-88A (Mindray, Shenzhen, Chine) utilisé pour les dosages biochimiques.

Tableau 13. Principes analytiques des tests biochimiques réalisés et caractéristiques méthodologiques

Fonction biologique	Paramètre analysé	Principe du dosage
Fonction hépatique	ALAT	Méthode cinétique enzymatique Ce dosage repose sur la catalyse de l'alanine en pyruvate et glutamate par l'ALAT. Le pyruvate est ensuite réduit en lactate par lactate déshydrogénase (LDH), avec oxydation du NADH. La diminution de l'absorbance du NADH est mesurée à 340 nm .
	ASAT	Méthode cinétique enzymatique L'ASAT catalyse la transformation de l'aspartate en oxaloacétate et glutamate. L'oxaloacétate est réduit en malate par la malate déshydrogénase (MDH), consommant du NADH. La perte d'absorbance liée à l'oxydation du NADH est mesurée à 340 nm .
Fonction rénale	Urée	Méthode enzymatique colorimétrique L'urée est hydrolysée par l'uréase en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac réagit avec un réactif spécifique pour

		former un composé coloré, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée. Lecture à 578 nm .
	Créatinine	Méthode colorimétrique (Jaffé modifiée) La créatinine forme un complexe coloré orangé avec le picrate en milieu alcalin. L'intensité de cette coloration, proportionnelle à la concentration en créatinine, est mesurée à 492 nm .
Métabolisme glucidique	Glycémie	Méthode enzymatique (GOD-POD) Le glucose est oxydé en acide gluconique par le glucose oxydase (GOD), produisant du peroxyde d'hydrogène. Celui-ci réagit avec un chromogène en présence de peroxydase (POD), générant une coloration mesurée à 505 nm .
Profil lipidique	Cholestérol total	Méthode enzymatique colorimétrique Les esters de cholestérol sont hydrolysés par une estérase, puis le cholestérol libre est oxydé en cholest-4-èn-3-one avec production de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier réagit avec un colorant, donnant une coloration mesurée à 500 nm .
	Triglycérides	Méthode enzymatique colorimétrique Les triglycérides sont hydrolysés par une lipase en glycérol et acides gras. Le glycérol est phosphorylé puis oxydé, produisant du peroxyde d'hydrogène qui réagit avec un colorant pour générer une coloration mesurable à 510 nm .
Statut protéique	Protéines totales	Méthode colorimétrique (Biuret) Les protéines réagissent avec les ions cuivre en milieu alcalin, formant un complexe violet. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration totale en protéines, et elle est mesurée à 546 nm .

1.7. Analyse hématologique

Les analyses hématologiques ont été réalisées à partir de sang total recueilli sur tubes contenant de l'EDTA en tant qu'anticoagulant. Les paramètres ont été mesurés à l'aide d'un analyseur automatique d'hématologie à trois parties (BC-30S, Mindray, Shenzhen, Chine) (**Figure 65**). Les données obtenues comprenaient :

- La numération des globules rouges (RBC) et les indices érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH) ;
- La numération des globules blancs (WBC) et la formule leucocytaire différentielle ;
- La concentration en hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Hct), ainsi que la numération plaquettaire et les indices thrombocytaires.



Figure 65. Analyseur automatique d'hématologie à trois parties BC-30S (Mindray, Shenzhen, Chine) utilisé pour l'évaluation des paramètres sanguins.

En complément, des frottis sanguins ont été préparés en vue d'une analyse morphologique des cellules sanguines. La préparation des frottis et la coloration au Giemsa ont été réalisées conformément aux recommandations classiques décrites par **Bain et al. (2017)**, avec certaines adaptations.

Un volume de 5 μ L de sang anticoagulé à l'EDTA a été déposé à l'extrémité d'une lame parfaitement propre, puis immédiatement étalé à l'aide d'une lame d'étalement inclinée, de manière à obtenir une monocouche cellulaire homogène (**Figure 66**). Après un séchage complet à l'air libre, les lames ont été fixées dans du méthanol absolu pendant 3 à 5 minutes, puis laissées sécher à température ambiante (**Figure 67 : A**).

La coloration de Giemsa a été effectuée à l'aide d'une solution de travail fraîche, obtenue par dilution au 1:20 d'une solution mère préparée en dissolvant 0,6 g de poudre de Giemsa dans 100 mL de méthanol absolu, puis filtrée sur membrane de 0,2 μ m à l'aide d'un filtre à seringue. Les lames fixées ont été immergées dans cette solution pendant 20 à 30 minutes, rincées délicatement à l'eau distillée pendant 30 à 60 secondes, puis mises à sécher verticalement à l'air libre dans un environnement propre (**Figure 67 : B**).

Enfin, les observations microscopiques ont été réalisées à l'aide d'un microscope optique afin d'examiner les caractéristiques cytologiques des éléments figurés du sang.

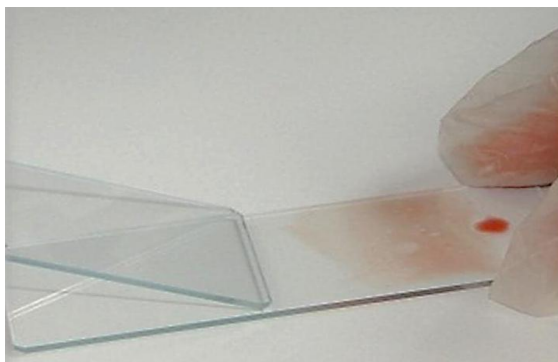
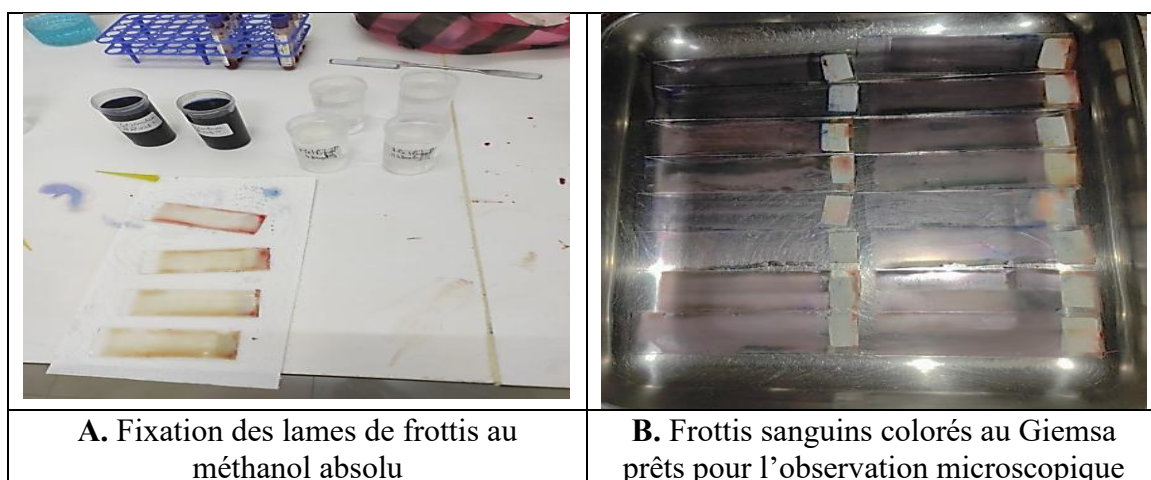


Figure 66. Technique d'un frottis sanguin (University of Bristol. 2017).



A. Fixation des lames de frottis au méthanol absolu

B. Frottis sanguins colorés au Giemsa prêts pour l'observation microscopique

Figure 67. Étapes de préparation des frottis sanguins : fixation et coloration

1.8. Analyse histopathologique :

✚ Il comprend les étapes suivantes :

1. Fixation

Les organes prélevés après euthanasie (foie, rate, reins et cerveau) ont été immédiatement fixés dans du formol tamponné à 10 % pendant quelques jours, afin de préserver l'intégrité des structures tissulaires.

2. Inclusion (imprégnation et enrobage)

Les prélèvements fixés ont été soumis à un protocole standardisé d'imprégnation en paraffine, assurant la préservation et le durcissement des tissus pour la coupe au microtome. Les échantillons ont d'abord été déshydratés par passages successifs dans des

bains d'imprégnation (**Figure 68**), les premiers sont des bains croissants d'éthanol, puis clarifiés au xylène, avant d'être imprégnés de paraffine selon le cycle présenté dans le **tableau 14**.

L'enrobage a ensuite été réalisé dans la station d'enrobage *Histo-Line Laboratoire TEC 2900* (**Figure 69**) en versant la paraffine liquide dans des moules adaptés contenant les échantillons correctement orientés. Les moules ont été placés sur une surface froide afin de favoriser la solidification et d'obtenir des blocs homogènes, prêts pour la microtomie (**Figure 70**).

Tableau 14. Cycle d'imprégnation des tissus biologiques

Imprégnation / déshydratation	
Éthanol 70 %	30 min
Éthanol 95 %	30 min
Éthanol absolu	1 h
Acétone	1 h
Xylène 1	30 min
Xylène 2	1 h
Imprégnation en paraffine	
Paraffine	30 min
Paraffine	30 min

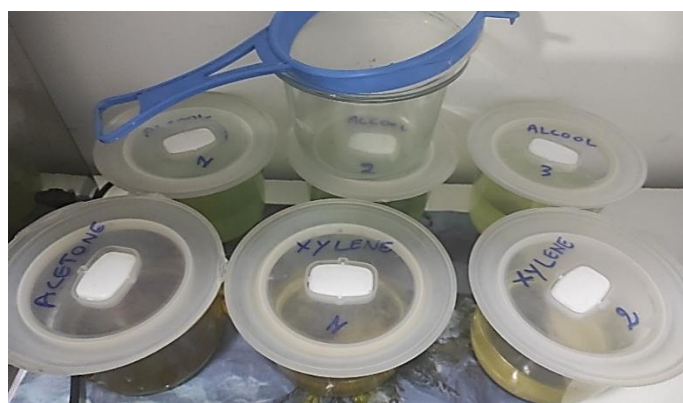


Figure 68. Séquence successive des bains d'imprégnation.



Figure 69. Station d'enrobage Histo-Line TEC 2900 pour l'inclusion en paraffine.



Figure 70. Blocs paraffinés des prélèvements d'organes.

3. Microtomie

Les blocs paraffinés ont été sectionnés au microtome rotatif en coupes de 3 à 5 μm d'épaisseur (**Figure 71**). Les rubans obtenus ont été étalés sur un bain-marie, puis déposés sur des lames préalablement identifiées et séchées à l'étuve.



Figure 71. Mise en place du bloc de paraffine dans le microtome avant la coupe

4. Coloration (Hématoxyline-Éosine)

La coloration des coupes histologiques a été réalisée selon la méthode standard à l'hématoxyline-éosine (H&E) (**Figure 72**). Après section, les lames ont été déparaffinées dans des bains successifs de xylène, puis réhydratées dans une série décroissante d'alcools, avant d'un rinçage. La coloration nucléaire a été effectuée à l'hématoxyline, suivie d'un rinçage, d'un bref traitement dans une solution acidifiée, d'un passage dans le carbonate de lithium et d'un nouveau rinçage. Le contraste cytoplasmique a été obtenu par immersion dans l'éosine, puis un rinçage rapide. Enfin, les coupes ont été déshydratées dans l'alcool, clarifiées au xylène. Les temps et conditions détaillés des différentes étapes sont présentés dans le **tableau 15**.



Figure 72. Mise en place de la coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E) des coupes histologiques.

Tableau 15. Paramètres opératoires (réactifs et conditions) appliqués pour la coloration histologique à l'hématoxyline-éosine

Déparaffinage / réhydratation	
Xylène 1	5 min
Xylène 2	5 min
Xylène 3	5 min
Alcool 1	3 min
Alcool 2	3 min
Alcool 3	3 min
Rinçage	1 min
Coloration	
Hématoxyline	10 min
Rinçage	1 min
Solution acidifiée	Bref
Carbonate de lithium	Bref
Rinçage	1 min
Contraste cytoplasmique	
Eosine	8 s
Rinçage	Bref
Déshydratation / clarification	
Alcool	1 min
Alcool	1 min
Xylène 1	1 min
Xylène 2	1 min

5. Montage

Le montage des coupes a été réalisé à l'aide de quelques gouttes de milieu permanent (Eukitt), déposées directement sur la coupe avant la pose délicate d'une lamelle couvre-objet, en veillant à éviter la formation de bulles d'air. Les lames ont ensuite été maintenues quelques minutes en étuve pour accélérer la polymérisation du milieu de montage, puis séchées à l'air libre (**Figure 73**).

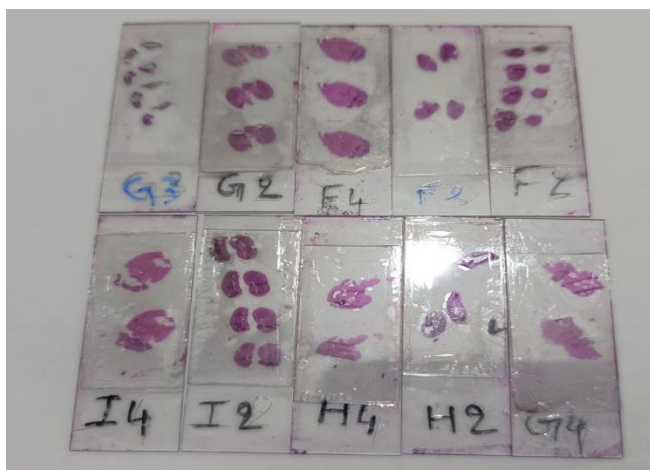


Figure 73. Lames histologiques montées et prêtes pour l'examen microscopique

6. Observation microscopique

L'examen au microscope optique (objectifs $\times 10$ et $\times 40$) a permis d'évaluer l'architecture tissulaire ainsi que les lésions éventuelles, telles que la dégénérescence, la nécrose, l'inflammation et les infiltrats cellulaires. Les zones représentatives ont été photographiées afin de permettre une analyse comparative.

1.9. Analyse statistique :

Les données ont été exprimées en moyenne $\pm$ erreur standard de la moyenne (SEM).

L'évolution du poids corporel a été analysée à l'aide d'une analyse de variance à mesures répétées (Repeated Measures ANOVA). Les paramètres neurocomportementaux, hématologiques et biochimiques ont été comparés à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (One-Way ANOVA). Lorsque des différences significatives étaient observées, le test post hoc de Tukey a été appliqué pour identifier les comparaisons intergroupes significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics (version 27.0.1). Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Partie III

*Présentation et
interprétation des résultats*

Dans cette section, les résultats et interprétations sont présentés de manière séquentielle, suivant une logique qui part du savoir empirique pour aboutir aux preuves expérimentales. La première étape concerne les données ethnopharmacologiques, qui mettent en évidence les informations recueillies auprès des informateurs, avant de poursuivre avec les différents volets expérimentaux.

1. Résultats de l'enquête ethnopharmacologique :

1.1. *Ononis angustissima* (O.a) :

Profil des informateurs et origine du savoir :

L'enquête menée auprès de 172 informateurs répartis dans quatre wilayas (Saïda, El Bayadh, Naâma et Bêchar) a mis en évidence une connaissance largement partagée d'*Ononis angustissima*, particulièrement dans les wilayas de Naâma et d'El Bayadh.

La majorité des répondants étaient des hommes (88%) mariés (80%) (**Figure 74 : A et B**), âgés de 40 à 50 ans (**Figure 75**), vivant en milieu urbain (84.48%) et ayant un niveau d'instruction moyen (49.07%) (**Figure 76 : A et B**). Cependant, quelques témoignages provenant du milieu rural confirment que le savoir relatif à cette espèce ne se limite pas au cadre citadin et qu'il se diffuse dans des contextes socio-culturels variés.

La transmission du savoir reste largement fondée sur une pratique empirique prolongée (77.94%) (**Figure 77**), consolidée par l'expérience de praticiens locaux et d'utilisateurs réguliers, tandis que les apports féminins ou acquis par lectures et formations structurées demeurent marginaux. La présence de tradithérapeutes et d'herboristes parmi les informateurs confère néanmoins une valeur empirique particulière aux données recueillies et confirme l'ancrage de cette espèce dans la pratique médicale traditionnelle.

Dans l'ensemble, cette répartition suggère que la connaissance de la plante se conserve surtout chez les générations d'âge intermédiaire et chez les adultes plus âgés, alors qu'elle tend à s'atténuer chez les plus jeunes, probablement en lien avec l'évolution des pratiques de soins et la modernisation du mode de vie.

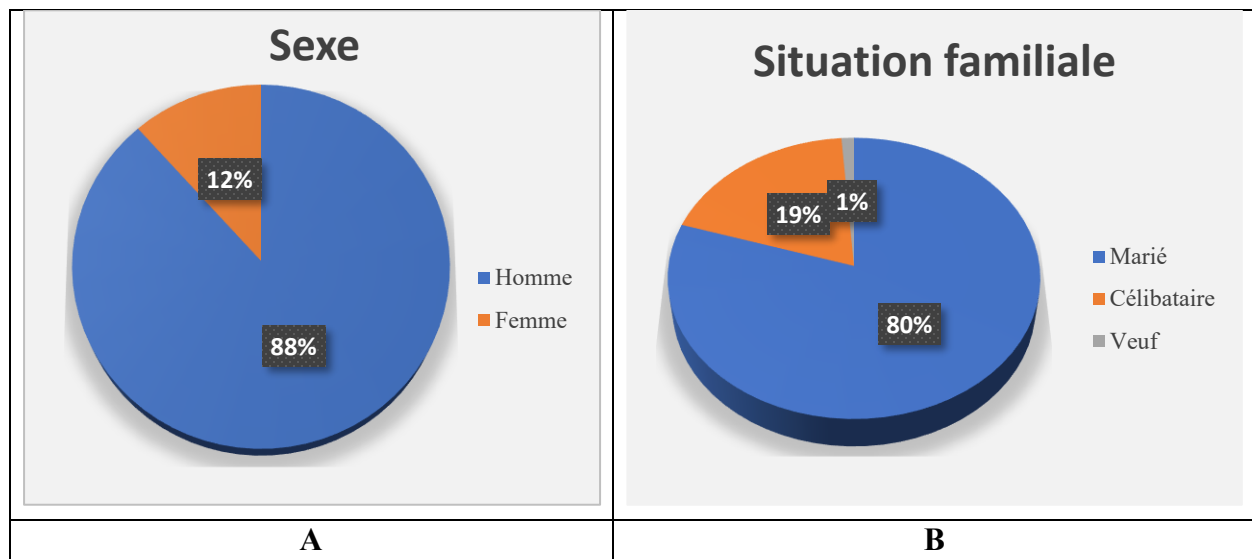


Figure 74. Répartition des informateurs selon le sexe et la situation familiale.

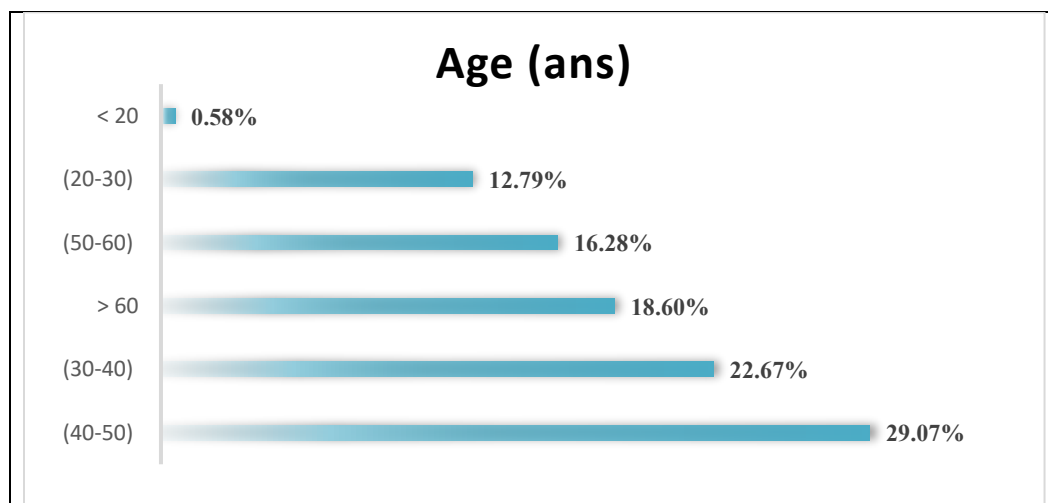


Figure 75. Répartition des informateurs selon les tranches d'âge.

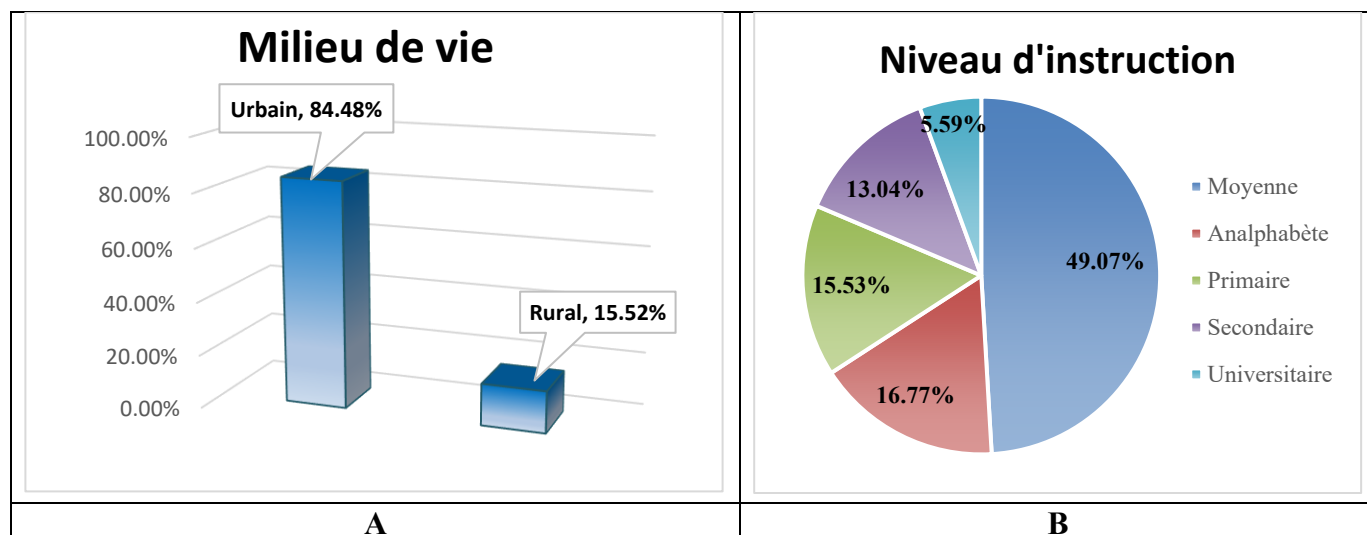


Figure 76. Répartition des informateurs selon le milieu de vie et le niveau d'instruction.

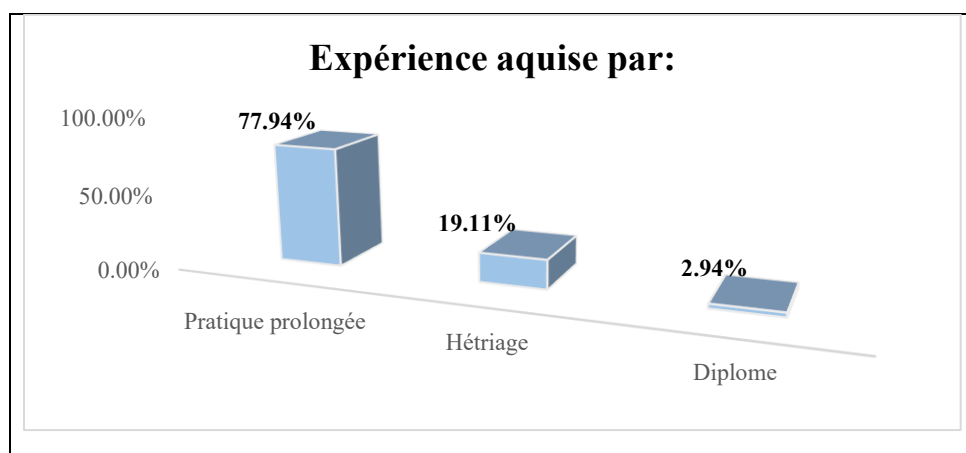


Figure 77. Origine de l'expérience dans l'usage de O.a.

Parties utilisées, saison de récolte et pratiques d'usage :

Dans l'usage traditionnel de O.a, certaines parties de la plante sont privilégiées, en particulier la partie aérienne (57,73 %), suivie par le feuillage (22,68 %) (**Figure 78**), tandis que l'utilisation des parties souterraines reste marginale. Selon les informateurs, la récolte s'effectue majoritairement au printemps (77,06 %) (**Figure 79 : A**), période durant laquelle la disponibilité des organes actifs et la teneur en métabolites sont réputées optimales, ce qui pourrait expliquer une variabilité d'usage selon les saisons. Après la cueillette, les parties collectées sont alors

utilisées sous forme desséchée (62%) (**Figure 79 : B**), cette dernière étant privilégiée pour assurer une conservation plus longue et une utilisation différée de la plante.

En ce qui concerne les pratiques d'utilisation, les données révèlent une prédominance de l'usage médicinal (66 %) par rapport à l'usage fourrager (34 %), et pour les modes de préparation, ils reposent principalement sur la décoction (65,33 %), suivie de l'infusion (27,14 %), tandis que l'application externe par cataplasme (2,01 %) est plus rarement rapportée (**Figure 80 : A et B**).

Cette distribution des pratiques apparaît cohérente avec les finalités thérapeutiques déclarées et confirme la place centrale des préparations orales dans l'usage courant de cette plante en médecine traditionnelle.

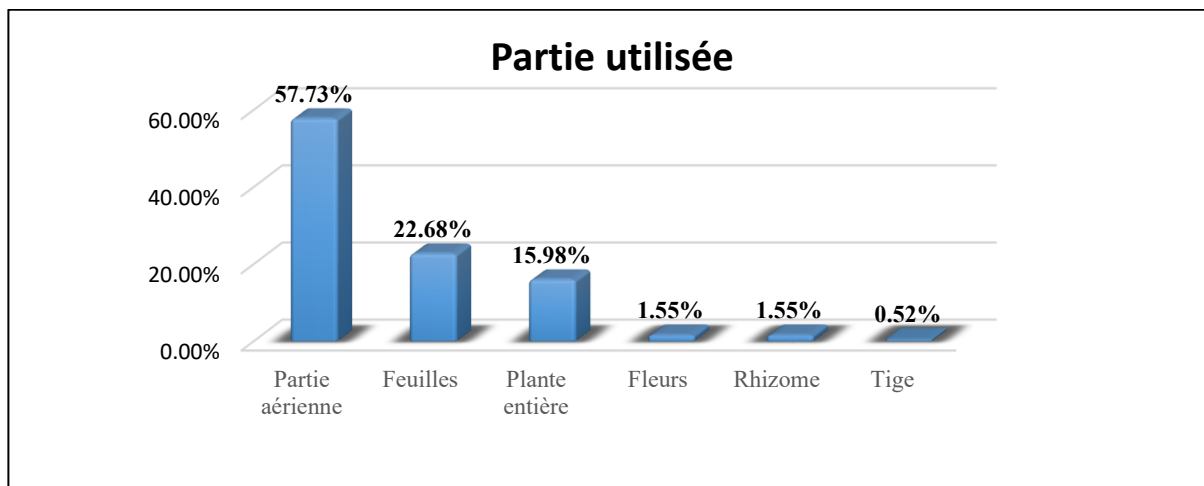


Figure 78. Parties de O.a utilisées par les informateurs.

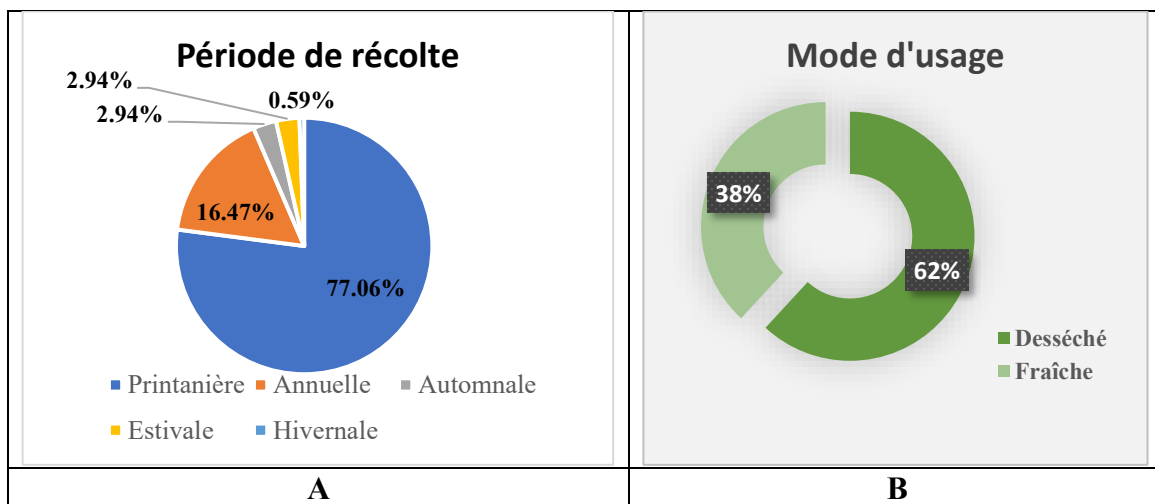


Figure 79. Répartition des périodes de récolte de O.a et son mode d'usage.

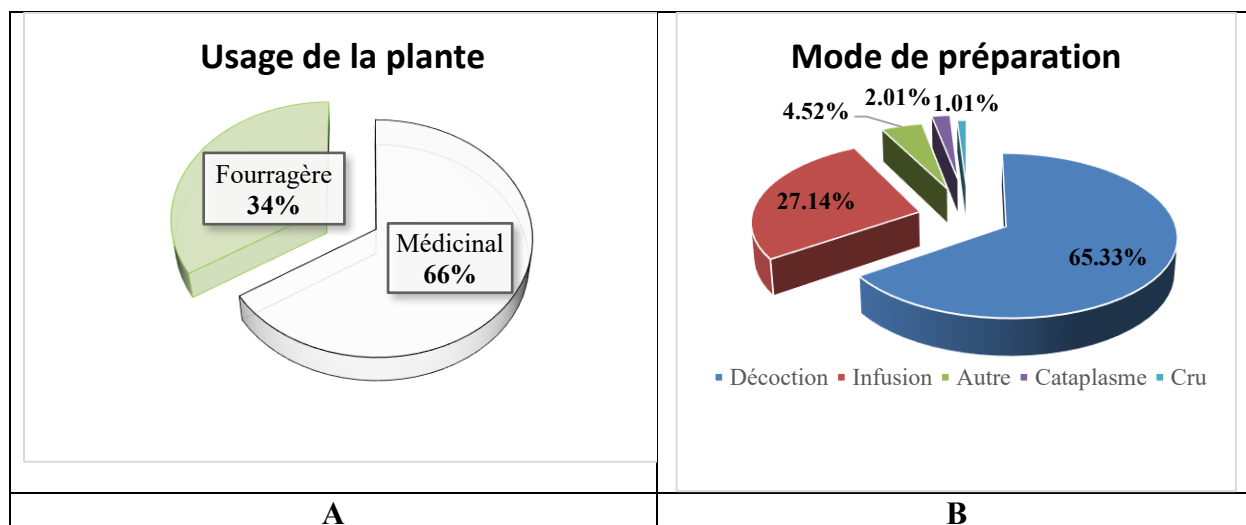


Figure 80. Usage et mode de préparation de O.a.

✚ Usages thérapeutiques principaux :

L'analyse des indications thérapeutiques rapportées par les informateurs montre que *Ononis angustissima* est principalement utilisée contre l'hypercholestérolémie, qui concentre 31,16 % des citations (**Figure 81**). Elle est également mobilisée dans la prise en charge du diabète par effet hypoglycémiant (9,59 %) et des affections rhumatismales (7,88 %). D'autres usages notables concernent la brucellose (5,14 %), l'hypotension et les troubles digestifs de l'estomac (4,45 % chacun), ainsi que certains cancers (3,42 %). D'autres usages intermédiaires sont également rapportés, mais à des fréquences plus modestes (2,40–3,08 %), tels que l'ictère, l'énurésie, l'effet dépuratif, les troubles intestinaux, la fièvre et certaines affections gynécologiques.

En dehors de ces indications majeures, une diversité d'usages secondaires est mentionnée, chacun à une fréquence inférieure à 1 %. Ils concernent diverses affections infectieuses, respiratoires, métaboliques, dermatologiques ou encore des usages plus spécifiques (vermifuge, emménagogue, tonique capillaire).

Le regroupement des indications selon les classes pathologiques (**Figure 82**) montre que la plante est principalement mobilisée dans le traitement des maladies endocriniennes,

nutritionnelles et métaboliques (42,14 %). Viennent ensuite les affections de l'appareil circulatoire (9,64 %), les troubles ostéoarticulaires et de tissu conjonctif (8,93 %) ainsi que les maladies de l'appareil digestif (7,50 %). D'autres catégories, telles que les maladies infectieuses, respiratoires, oncologiques ou gynécologiques, sont également citées mais avec une fréquence plus marginale (< 7 % chacune).

Dans l'ensemble, cette distribution suggère que O.a occupe une place privilégiée dans la pharmacopée traditionnelle, avec un ancrage thérapeutique marqué, tout en gardant une polyvalence d'usage ethnopharmacologique.

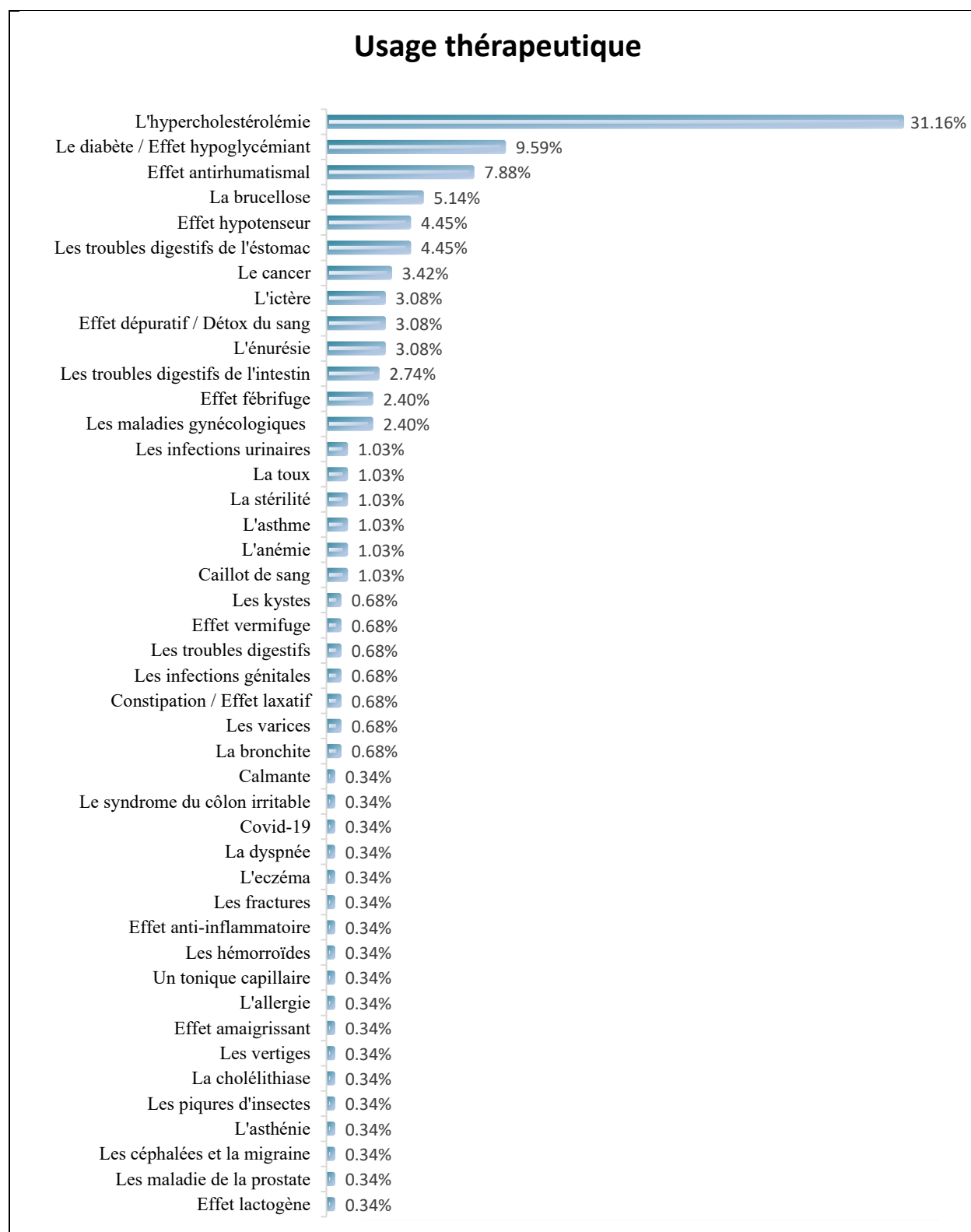


Figure 81. Répartition des indications thérapeutiques rapportées pour O.a.

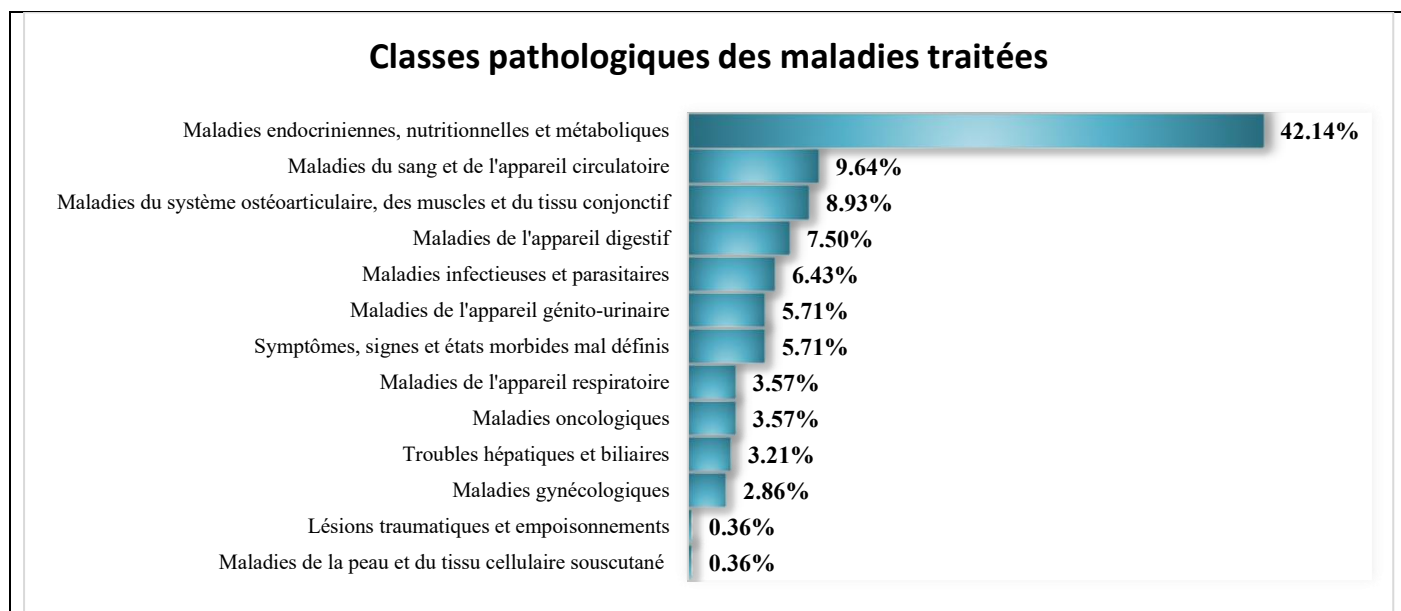


Figure 82. Classification des maladies traitées par O.a en classes pathologiques.

🚩 Perception d'efficacité et effets indésirables :

L'évaluation de l'efficacité perçue montre que la majorité des répondants jugent l'action de O.a très satisfaisante (60,54 %), tandis que 39,46 % la considèrent satisfaisante. Parallèlement, l'enquête indique que les effets indésirables sont rarement rapportés : seuls 17 % des informateurs en ont mentionné, contre 83 % qui déclarent n'avoir observé aucune réaction défavorable (**Figure 83 : A et B**).

Lorsque des effets indésirables sont rapportés par les informateurs, ils concernent principalement des troubles digestifs tels que la diarrhée et les nausées, mais aussi certaines manifestations cardiovasculaires (hypertension, hypotension), des hallucinations, des effets hypoglycémiantes, ainsi que des risques évoqués d'avortement chez les femmes enceintes et de toxicité générale. Ces informations demeurent issues de déclarations empiriques et doivent être considérées comme des signaux probables.

Dans l'ensemble, ces observations suggèrent un profil d'acceptabilité globalement favorable, l'efficacité thérapeutique étant jugée élevée par les informateurs et les effets secondaires demeurant limités en fréquence et en intensité, sans constituer un obstacle majeur à l'usage traditionnel de la plante.

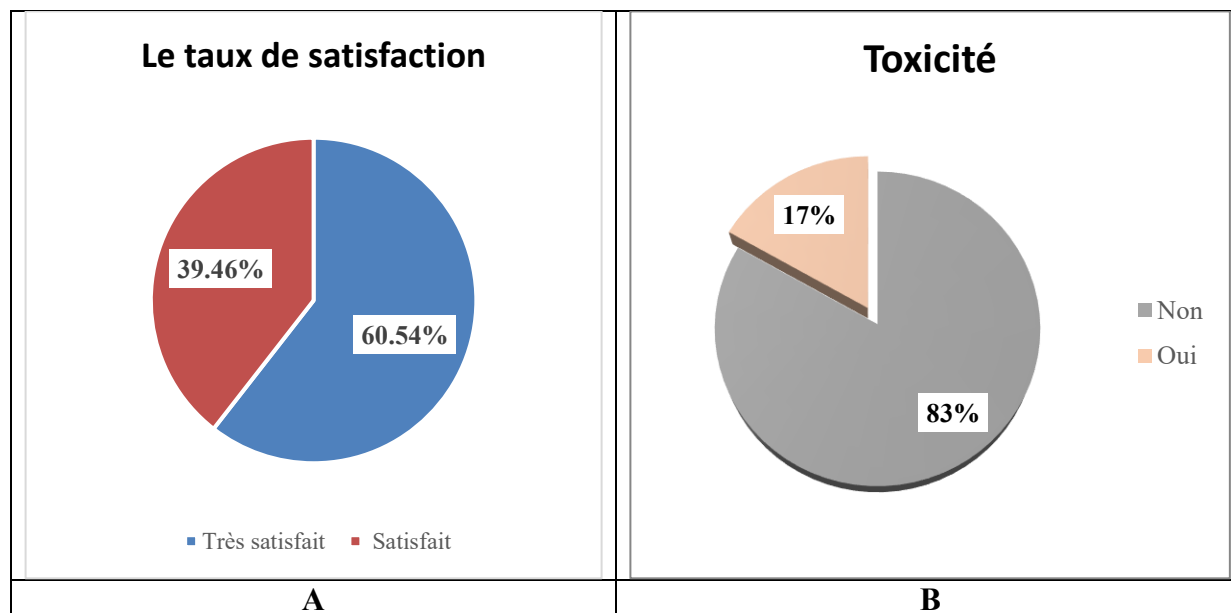


Figure 83. Évaluation de l'efficacité perçue et du profil de toxicité de O.a selon les informateurs

1.2. *Cleome arabica* (C.a) :

✚ Profil des informateurs et origine du savoir :

Dans la poursuite de l'étude ethnopharmacologique, une deuxième enquête a été conduite auprès de 141 informateurs, révélant une connaissance largement partagée de *Cleome arabica* dans les zones prospectées, en particulier dans les wilayas de Béchar et de Naâma.

La majorité des répondants étaient des hommes (78%) et mariés (87,23%) (**Figures 84 : A et B**), principalement âgés de 40 à 50 ans (32,62 %) et de plus de 60 ans (26,24 %) (**Figure 85**). Cette répartition suggère que la plante est surtout connue et utilisée par les générations d'âge intermédiaire et adulte avancé, tandis que l'implication des jeunes reste limitée.

Une proportion élevée d'informateurs réside en milieu urbain (87,23%), contre seulement 12,77% en milieu rural (**Figure 86 : A**). Ce résultat montre toutefois que le savoir associé à cette espèce circule dans des environnements socio-culturels diversifiés.

Concernant le niveau d'instruction, la catégorie la plus représentée correspond à un niveau moyen (39,41 %), suivie des personnes analphabètes (27 %) et des niveaux primaire et

secondaire (13,86 % et 13,14 % respectivement). Le niveau universitaire reste faiblement représenté (6,57 %) (**Figure 86 : B**). L'origine du savoir repose presque exclusivement sur une pratique empirique prolongée (91,66%), l'héritage familial (5,55%) et l'acquisition par voie académique (2,77%) étant très minoritaires (**Figure 87**). Cette prédominance de l'expérience directe atteste que la connaissance de C.a est profondément enracinée dans une tradition pratique et populaire, soulignant l'importance de la pratique prolongée comme vecteur principal de conservation du savoir traditionnel relatif à cette espèce.

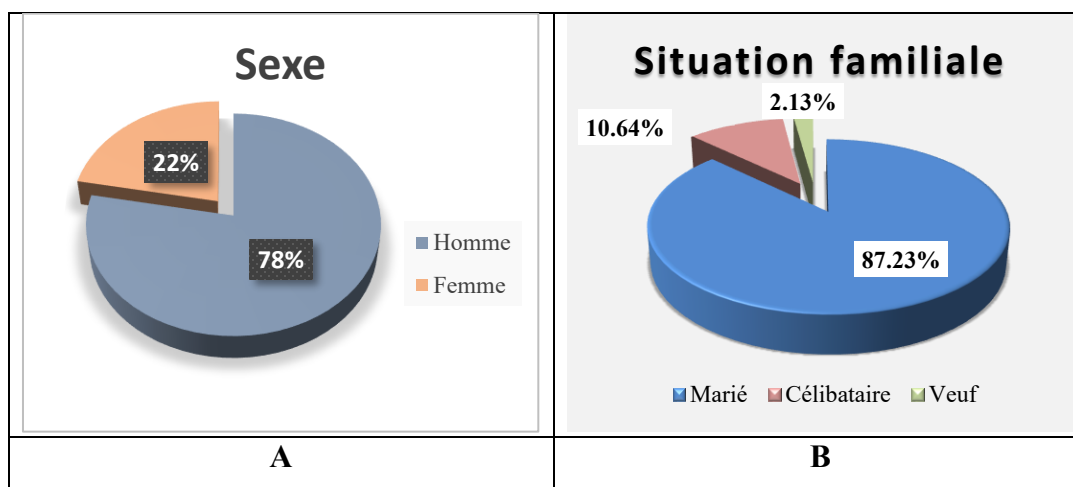


Figure 84. Répartition des informateurs selon le sexe et la situation familiale.

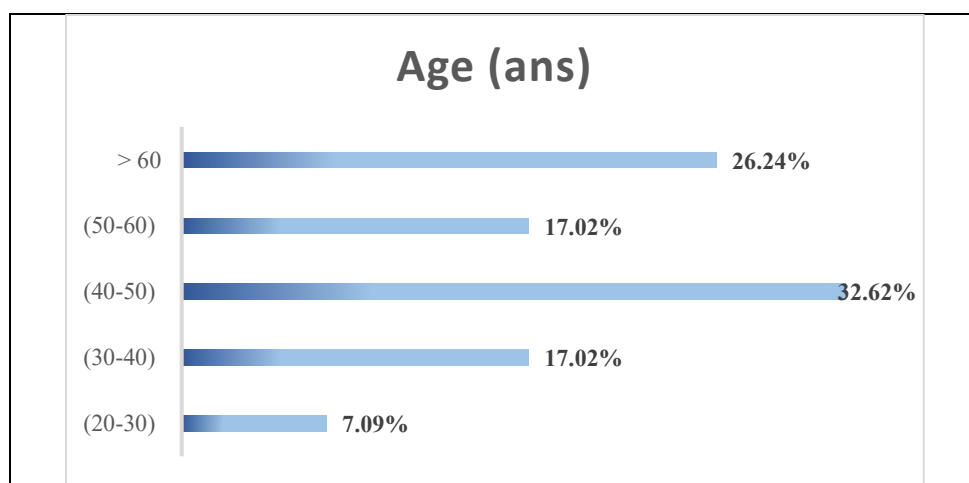


Figure 85. Répartition des informateurs selon les tranches d'âge.

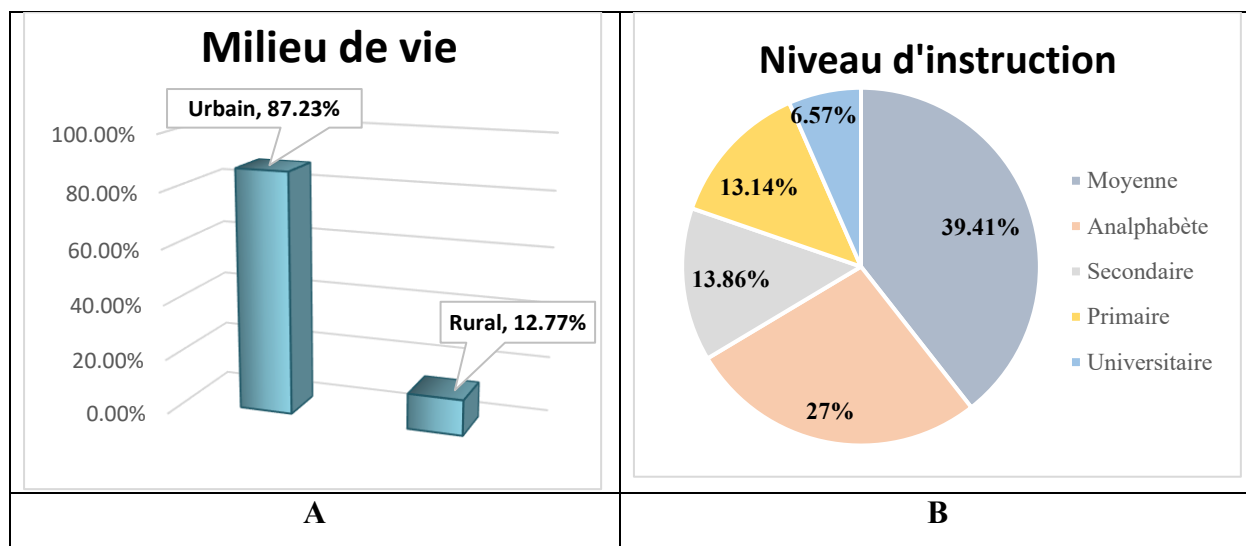


Figure 86. Répartition des informateurs selon le milieu de vie et le niveau d'instruction

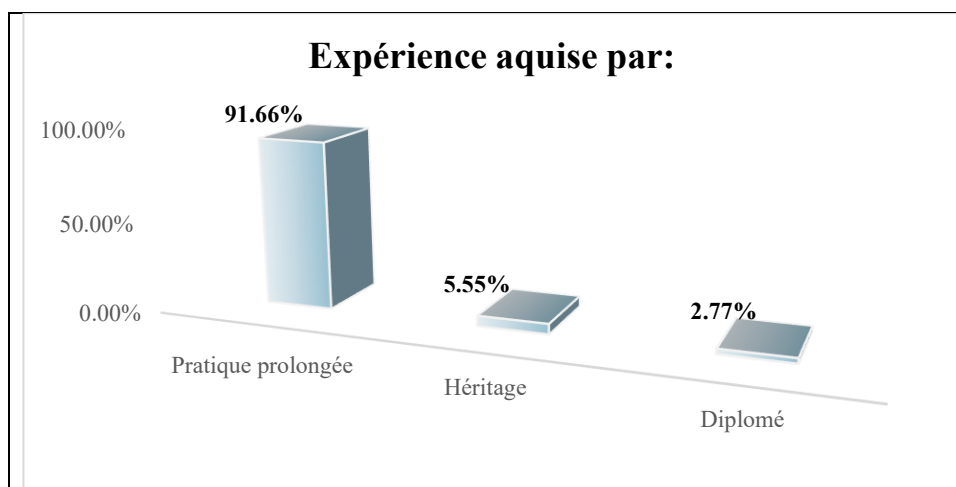


Figure 87. Origine de l'expérience dans l'usage de C.a.

Parties utilisées, saison de récolte et pratiques d'usage :

Selon les données ethnopharmacologiques rapportées par les informateurs, les feuilles constituent la partie la plus sollicitée (56,03 %), suivies de la partie aérienne (34,75 %), tandis que l'utilisation de la plante entière (8,51 %) et de la tige (0,71 %) reste limitée (**Figure 88**).

La récolte est réalisée principalement au printemps (77,50 %), période considérée comme la plus favorable en raison de la disponibilité des organes actifs et de leur richesse supposée en métabolites. Toutefois, certaines pratiques de cueillette s'étendent aux autres saisons, notamment

l'automne (11,67 %), l'été (5,83 %) et l'hiver (4,17 %) ; les mentions d'une disponibilité « toute l'année » restent anecdotiques (0,83 %) (**Figure 89 : A**). Après la collecte, la plante est utilisée soit sous forme desséchée (58 %), soit à l'état frais (42 %) (**Figure 89 : B**). Ce double mode d'usage traduit une certaine flexibilité, le séchage permettant une conservation prolongée et l'emploi à l'état frais étant associé à une efficacité immédiate.

Concernant les finalités, l'usage médicinal domine très largement (78,53 %), loin devant l'usage fourrager (19,77 %) et l'usage alimentaire (1,69 %) (**Figure 90 : A**). Les modes de préparation se répartissent spécifiquement pour cette espèce entre le cataplasme (34 %), une préparation particulière rapportée par les informateurs (30 %), la décoction (23 %), l'infusion (12 %) et, plus rarement, l'utilisation à l'état cru (1 %) (**Figure 90 : B**).

Selon les pratiques traditionnelles, les informateurs soulignent une étape commune à toutes les préparations de *Cleome arabica* : les feuilles, après récolte et lavage, sont étuvées à la vapeur au-dessus d'un bouillon contenant des graisses animales, avant d'être séchées puis réduites en poudre. Cette base préparatoire précède ensuite les différents modes d'utilisation rapportés soit comme onguent (mélangée à des corps gras tels que graisse animale ou huile d'olive), soit comme condiment alimentaire, soit en association avec le henné pour des applications externes.

L'administration se fait majoritairement par voie orale (47,10 %) ou par usage externe (36,80 %), tandis que le rinçage (8 %), la fumigation (3,40 %), le massage (2,90 %) et l'incision (1,70 %) sont plus occasionnels (**Figure 91**).

Dans l'ensemble, ce savoir traditionnel et les finalités thérapeutiques déclarées confirment l'importance cruciale de cette plante dans les pratiques médicinales locales.

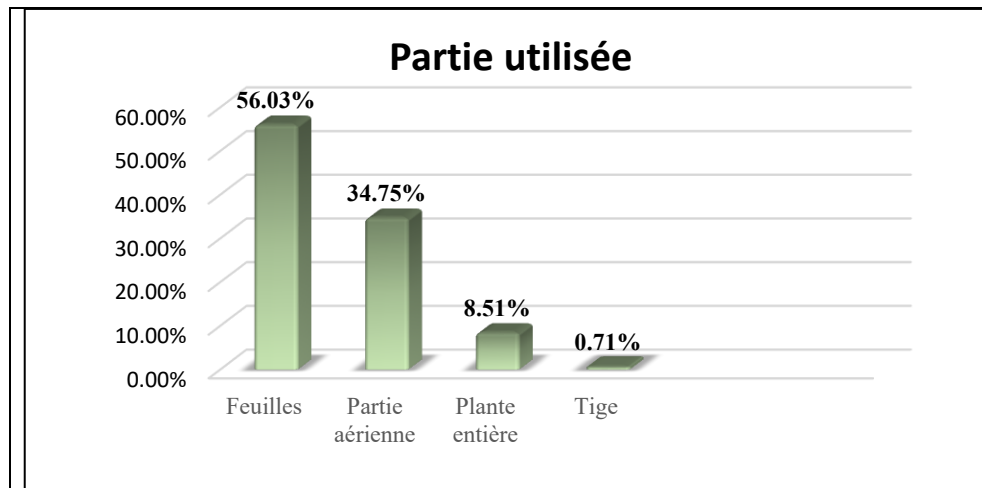


Figure 88. Parties utilisées de C.a par les informateurs

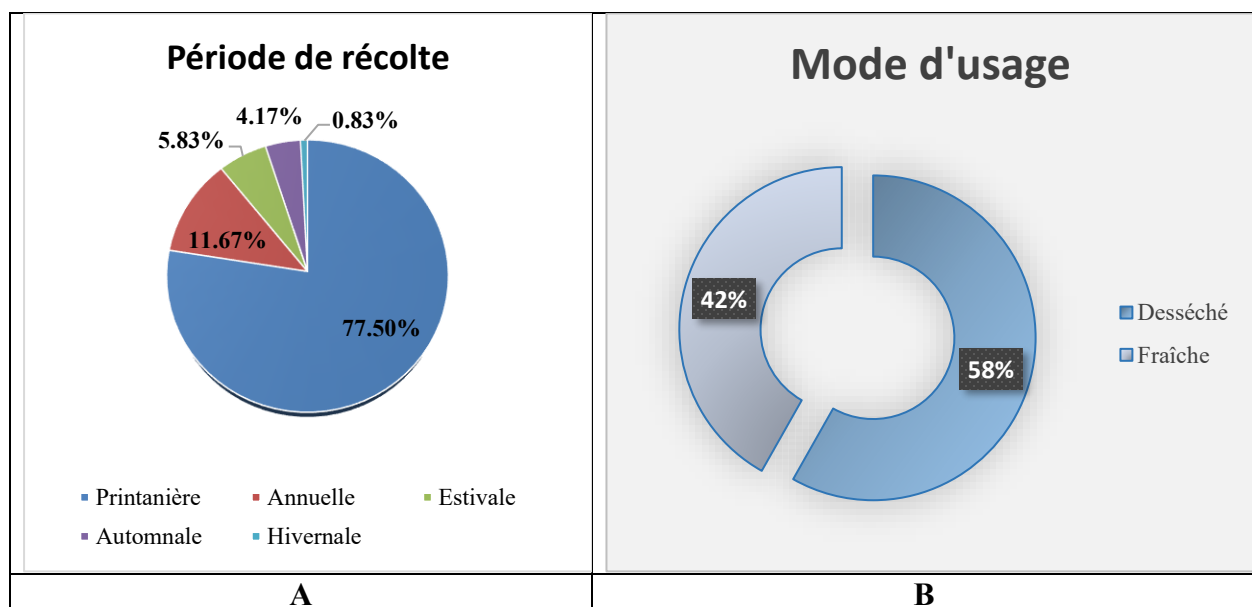


Figure 89. Répartition des périodes de récolte de C.a et son mode d'usage

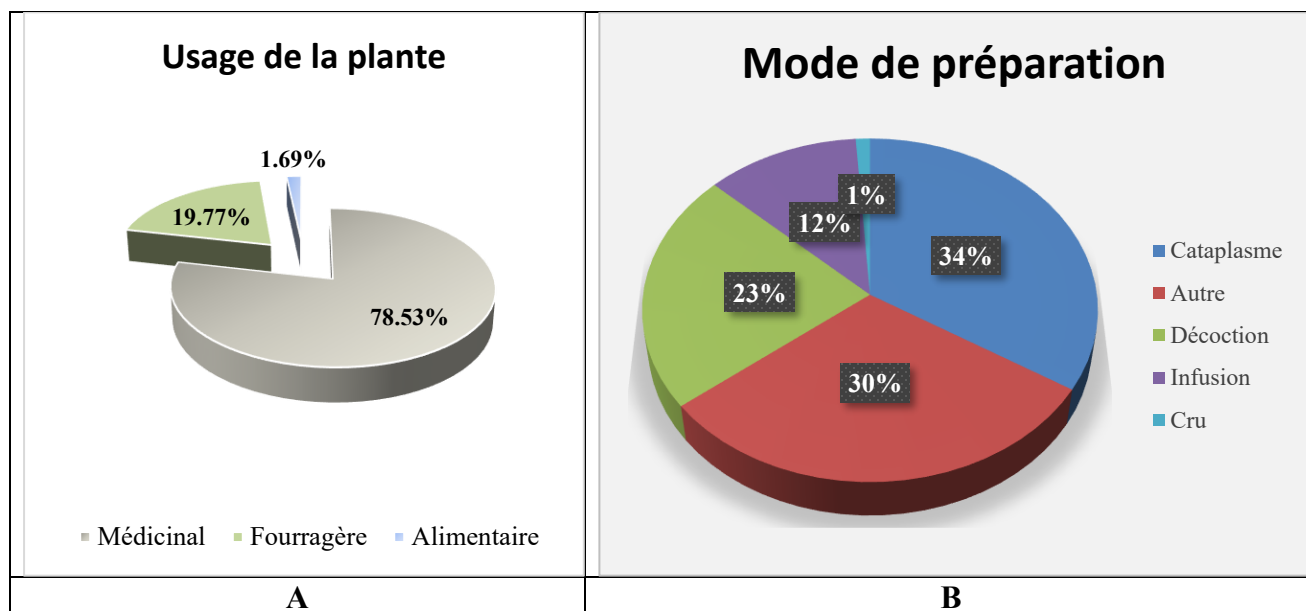


Figure 90. Usage et mode de préparation de C.a.

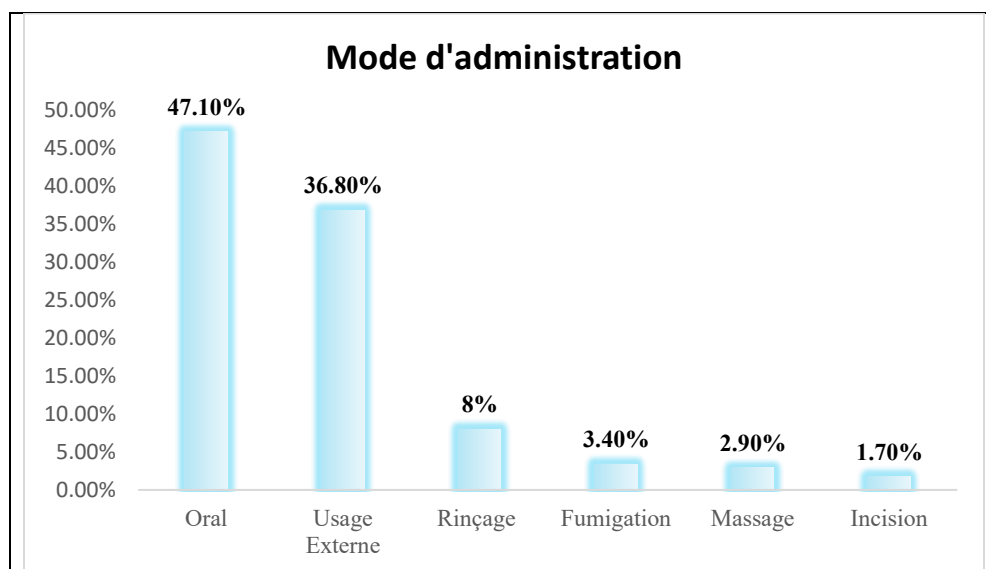


Figure 91. Mode d'administration de *Cleome arabica*

✚ Usages thérapeutiques principaux :

L'enquête a mis en évidence une diversité d'usages thérapeutiques attribués à C.a. L'effet antirhumatismal domine largement avec près du tiers des citations (29,20 %) (Figure 92), suivi par le traitement des céphalées et migraines (7,50 %), du cancer (5,80 %), de l'effet vermifuge

(4,90 %), de la stérilité (4 %) et la cicatrisation des plaies et des troubles digestifs de l'estomac (3,50 % chacune). D'autres usages notables concernent l'effet fébrifuge, ainsi que le traitement des hémorroïdes, de l'énurésie, de l'hypotension, des allergies cutanées et de l'ictère (1,80 – 3,10 %). Au-delà de ces indications majeures, une pluralité d'usages secondaires, rapportés chacun à des fréquences plus faibles (< 1 %), témoigne de la richesse du savoir local. Ils incluent des affections dermatologiques, respiratoires, infectieuses, métaboliques, ainsi que des applications spécifiques à visée cosmétique ou spirituelle.

En regroupant ces indications par classes pathologiques (**Figure 93**), il apparaît que C.a est mobilisée en premier lieu dans le traitement des maladies ostéoarticulaires, musculaires et du tissu conjonctif (31,50 %), confirmant l'importance de son emploi contre les douleurs rhumatismales. Suivent les symptômes et états morbides mal définis (11,60 %), les affections de l'appareil digestif (9,75 %), ainsi que les maladies du système nerveux et celles de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (8,30 % chacune). Les catégories oncologiques (6,50 %), infectieuses (6 %) et gynécologiques (5,60 %) occupent une place intermédiaire, tandis que les autres classes (appareil respiratoire, troubles hépatiques, endocriniens, etc.) demeurent plus faiblement représentées (< 3 % chacune).

Dans l'ensemble, *Cleome arabica* se distingue par un spectre thérapeutique particulièrement varié, touchant plusieurs systèmes physiologiques, et reflétant son intégration profonde dans la pharmacopée traditionnelle ainsi que la diversité des savoirs ethnomédicaux transmis localement.

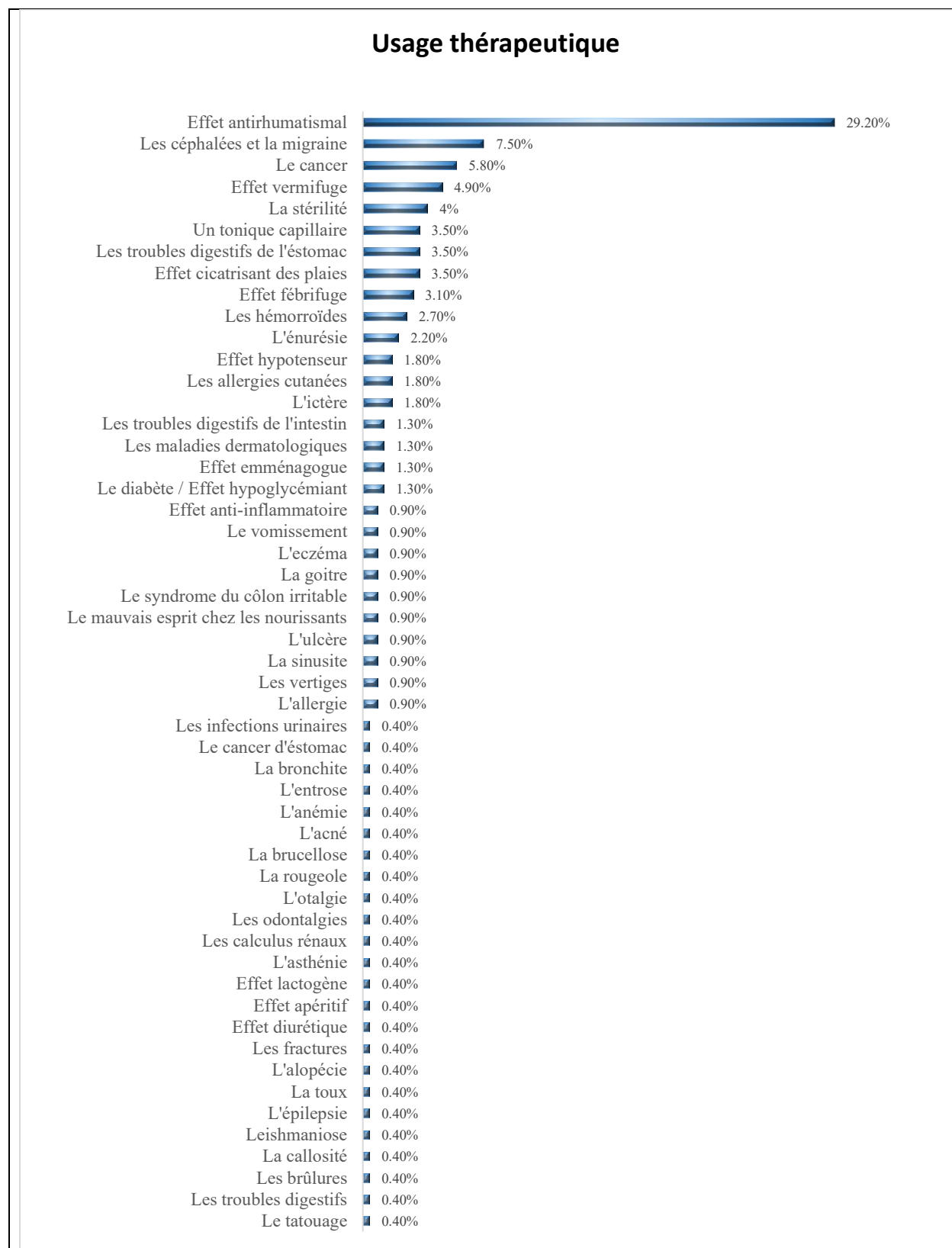


Figure 92. Répartition des indications thérapeutiques rapportées pour C.a.

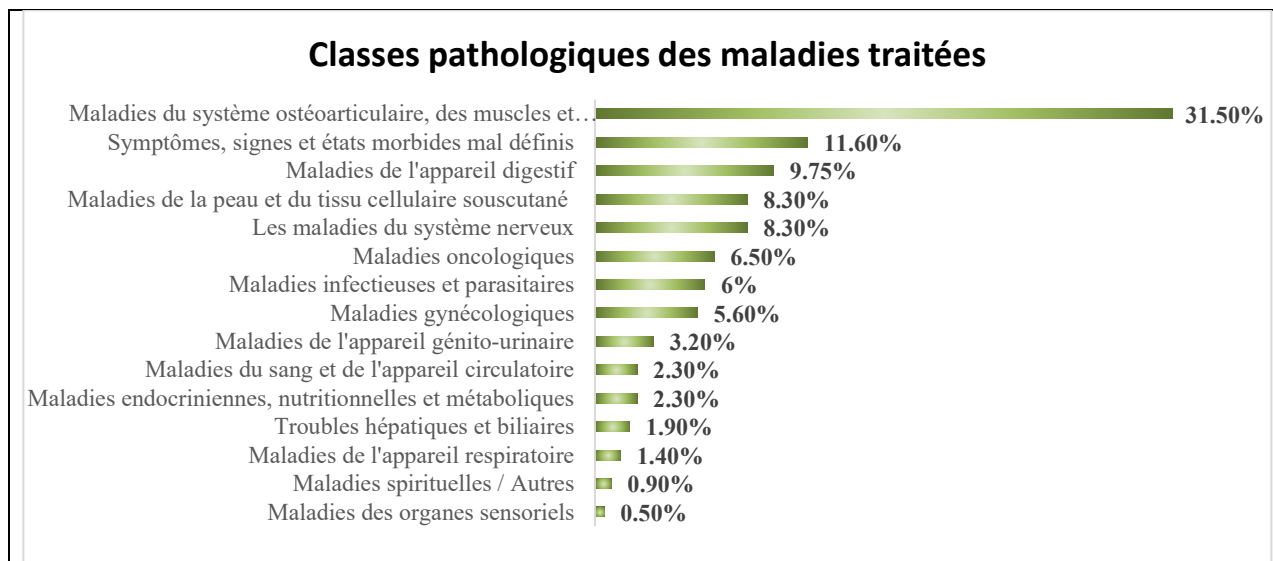


Figure 93. Classification des maladies traitées par C.a par classes pathologiques.

✚ Perception d'efficacité et effets indésirables :

L'évaluation de l'efficacité perçue de C.a révèle un haut niveau de satisfaction parmi les usagers. En effet, 92,38 % des informateurs se déclarent très satisfaits, tandis que 7,62 % se disent satisfaits (**Figure 94 : A**). Cette unanimité traduit une confiance marquée dans l'efficacité thérapeutique de la plante.

Concernant la toxicité, 69 % des répondants estiment que la plante peut présenter des effets indésirables, contre 31 % qui n'en rapportent pas (**Figure 94 : B**). Toutefois, seuls une partie des informateurs ayant répondu « oui » ont détaillé la nature de ces effets. Parmi les 48 descriptions collectées, les manifestations les plus fréquemment citées concernent les hallucinations (27,08 %), suivies des réactions cutanées allergiques (14,58 %) et des mentions générales de toxicité (14,58 %). D'autres effets, rapportés à des fréquences moindres, incluent l'hypertension (10,41 %), l'hypoglycémie (10,41 %), l'hypotension (6,25 %), les vomissements (6,25 %) et, plus rarement, la diarrhée (4,16 %), des infections (2,08 %), des vertiges (2,08 %) ou de la fièvre (2,08 %) (**Figure 95**).

Globalement, ces résultats indiquent que cette plante présente un profil d'acceptabilité favorable. Toutefois, la survenue d'effets indésirables, bien que peu fréquente, justifie l'adoption de précautions d'emploi afin de garantir un usage sûr et approprié.

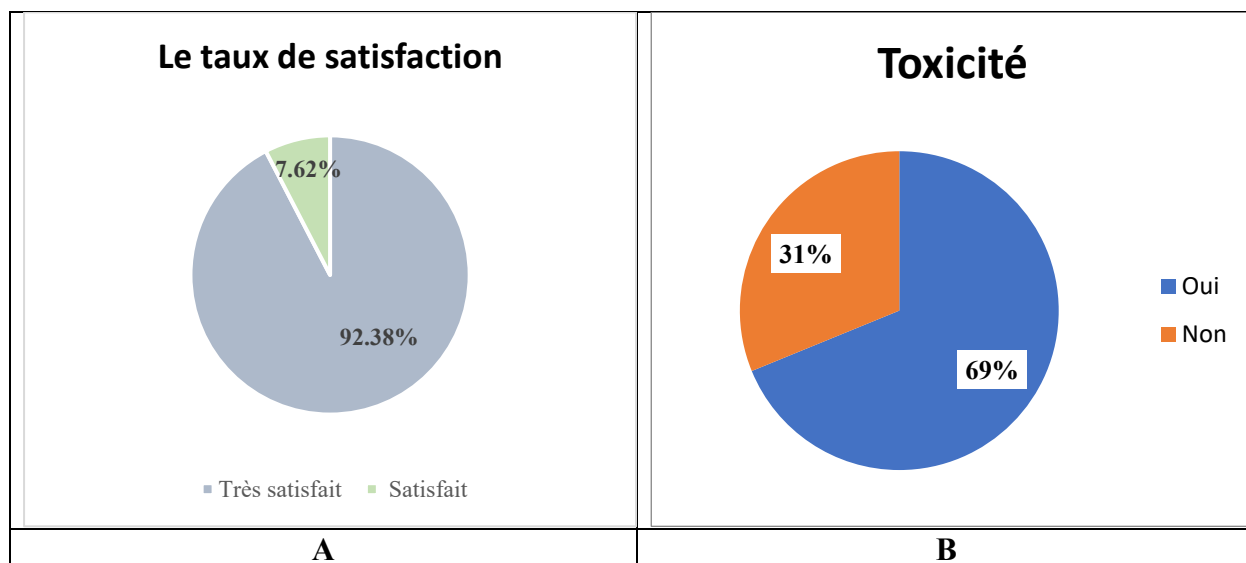


Figure 94. Évaluation de l'efficacité perçue et du profil de toxicité de C.a selon les informateurs.

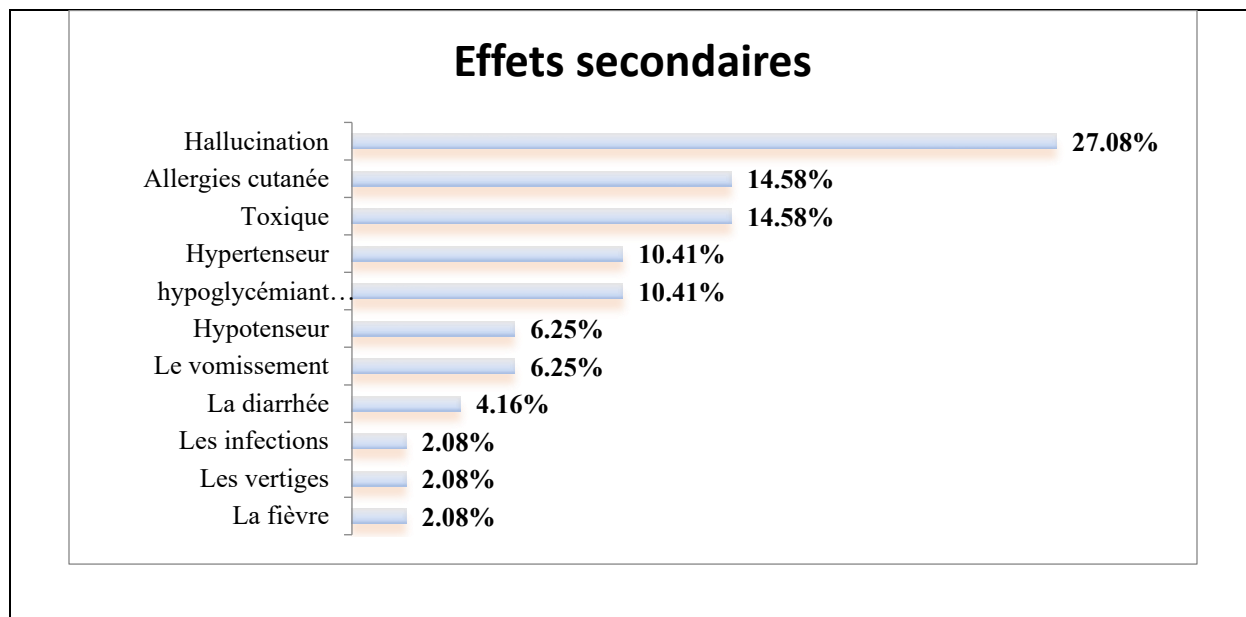


Figure 95. Fréquence des effets toxiques associés à l'usage de C.a cités par les informateurs.

2. Résultats de l'étude phytochimique (*In vitro*) :

2.1. Rendement d'extraction :

Les rendements varient nettement avec la polarité du solvant (**Tableau 16**). Les solvants apolaires (hexane, pétrole éther), qui extraient surtout des constituants lipophiles (cires, acides

gras, terpènes), donnent des rendements faibles : C.a = 2,79–2,50 % ; O.a = 1,15–0,70 %.

L'acétate d'éthyle (polarité intermédiaire), ciblant des composés semi-polaires (aglycones flavonoïdiques, certains acides phénoliques), fournit des rendements modestes, légèrement plus élevés chez O.a (5,43 %) que chez C.a (4,17 %). À l'inverse, les solvants polaires maximisent l'extraction des métabolites hydrophiles (glycosides phénoliques, flavonoïdes glycosylés, tanins, sucres) : l'extrait hydro-méthanolique atteint 17,13 % chez C.a et 12,87 % chez O.a. La décoction aqueuse, très polaire et susceptible de co-extraire des polysaccharides/mucilages, fournit les meilleurs rendements : 26,76 % (C.a) et 14,09 % (O.a).

Tableau 16. Rendements d'extraction (%) des extraits de *Ononis angustissima* et *Cleome arabica* par polarité de solvant

	Hex	Pet Eth	Eth Act	Met/W	W Dct
C.a	2.79%	2.50%	4.17%	17.13%	26.76%
O.a	1.15%	0.70%	5.43%	12.87%	14.09%

2.2. Criblage phytochimique qualitatif :

Le criblage phytochimique montre un gradient net lié à la polarité des solvants (**Tableau 17**). Les fractions polaires (hydro-méthanolique, décoction) concentrent principalement les phénols, flavonoïdes, tanins, glycosides et des alcaloïdes (tests de Dragendorff/Mayer/Wagner), avec présence de saponines surtout en hydro-méthanol. La fraction semi-polaire (acétate d'éthyle) met en évidence des coumarines marquées (notamment chez O.a) et des phénols/flavonoïdes d'intensité modérée. À l'inverse, les fractions apolaires (hexane, éther de pétrole) sont dominées par les stéroïdes et terpénoïdes, tandis que les familles phénoliques y sont peu ou pas détectées.

Comparativement, C.a présente des coumarines plus intenses et des alcaloïdes plus nets en extraits polaires, alors que O.a affiche un profil phénolique proche mais des quinones plus marquées. Les anthocyanines sont absentes et les protéines/acides aminés faiblement détectés dans les deux espèces.

Tableau 17. Profil qualitatif des principales familles de métabolites dans les extraits de O.a et C.a

	Hex	Pet Eth	Eth Act	Met/W	W Dct
Détection des alcaloïdes (Test de Dragendorff)					
C.a	-	±	±	+	+

O.a	-	±	+	+	±
Détection des alcaloïdes (Test de Mayer)					
C.a	-	±	+	+	+
O.a	-	±	+	+	±
Détection des alcaloïdes (Test de Wagner)					
C.a	-	±	+	+	±
O.a	-	±	+	+	±
Détection des glycosides					
C.a	-	±	+	+	±
O.a	-	±	+	+	±
Détection des saponines					
C.a	-	-	-	+	±
O.a	-	-	-	+	-
Détection des stéroïdes					
C.a	-	+	+	±	-
O.a	+	+	±	±	-
Détection des terpénoïdes					
C.a	+	+	+	±	-
O.a	+	+	+	±	-
Détection des flavonoïdes					
C.a	-	-	±	+	+
O.a	-	-	±	+	+
Détection des tannins					
C.a	-	±	+	+	+
O.a	-	±	+	+	+
Détection des phlobatannins					
C.a	-	-	-	-	-
O.a	-	-	-	-	-
Détection des phénols					
C.a	-	-	±	+	+
O.a	-	±	+	+	+
Détection des coumarines					
C.a	-	±	±	++	+
O.a	±	±	+	+	++
Détection des quinones					
C.a	±	+	-	+	-
O.a	-	-	-	++	+
Détection des anthocyanines					
C.a	-	-	-	-	-
O.a	-	-	-	-	-
Détection des protéines et acides aminés					
C.a	-	-	-	±	+
O.a	-	-	-	±	+
NB : ++ : fort (réaction intense) + : modéré (réaction visible) ± : faible/variable (réaction douteuse) - : négatif (aucune réaction observable)					

2.3. Dosages quantitatifs des métabolites secondaires :

a) Dosage des polyphénols totaux :

La courbe d'étalonnage à l'acide gallique montre une linéarité satisfaisante (**Figure 96**), validant le dosage Folin–Ciocalteu. Les teneurs en polyphénols totaux (mg EAG/g d'extrait) (**Figure 97**) augmentent avec la polarité du solvant :

- Faibles en fractions apolaires (Hexane, Pétrole éther) : C.a $23,51 \pm 3.53$; $25,14 \pm 3.77$ vs O.a $19,46 \pm 2.92$; $27,64 \pm 4.15$).
- Intermédiaire en fractions semi-polaire (Acétate d'éthyle) C.a $63,03 \pm 9.45$; O.a $59,20 \pm 8.88$.
- Maximale en milieux polaires : Chez C.a, la décoction atteint la valeur la plus élevée ($96,22 \pm 14.43$ mg EAG/g), suivie de l'hydro-méthanol ($80,75 \pm 12.11$), alors que chez O.a, l'hydro-méthanol est légèrement supérieur ($83,98 \pm 12.60$) à la décoction ($82,89 \pm 12.43$).

Globalement, les extraits polaires concentrent l'essentiel des composés phénoliques, conformément à leur caractère hydrophile (phénols libres, flavonoïdes glycosylés, tanins).

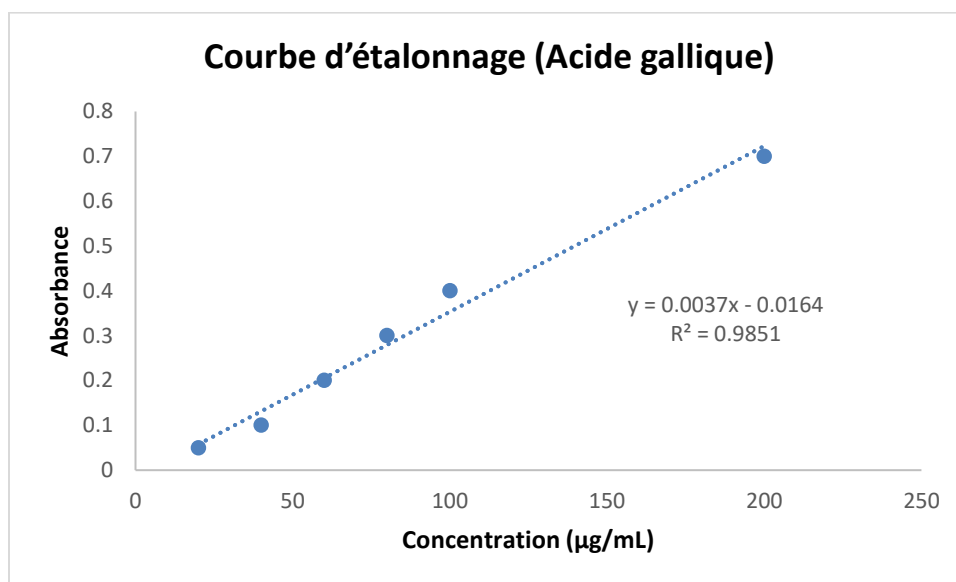


Figure 96. Courbe d'étalonnage à l'acide gallique (méthode Folin–Ciocalteu)

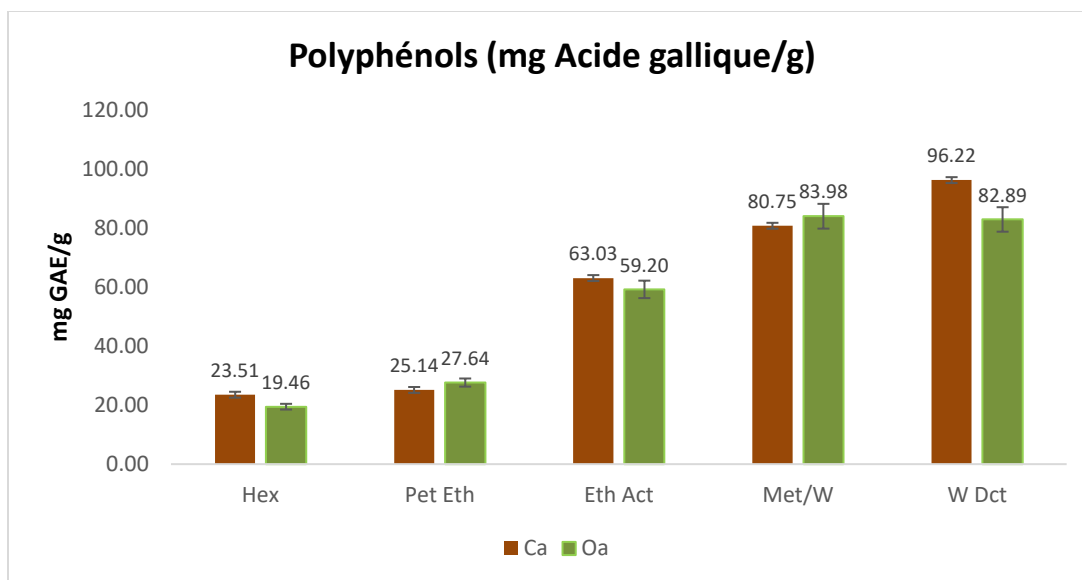


Figure 97. Polyphénols totaux des extraits de C.a et O.a exprimés en mg équivalents d'acide gallique par g d'extrait (mg EAG/g), moyenne $\pm$ SD

b) Dosage des flavonoïdes totaux :

La courbe d'étalonnage à la catéchine présente une linéarité acceptable (**Figure 98**), et les teneurs des flavonoïdes varient en fonction de la polarité du solvant, avec une tendance à l'augmentation pour les solvants les plus polaires : elles sont très faibles dans les fractions apolaires (Hex, Pet-Eth), intermédiaires à l'acétate d'éthyle, et maximales en milieux polaires (**Figure 99**).

Généralement, O.a dépasse C.a pour toutes les fractions. Les valeurs les plus élevées sont observées pour O.a en décoction ($78,45 \pm 11.77$ mg CE/g) et en hydro-méthanol ($74,94 \pm 11.24$ mg CE/g), tandis que C.a atteint $63,48 \pm 9.52$ mg CE/g (décoction) et $62,21 \pm 9.33$ mg CE/g (hydro-méthanol). À polarité intermédiaire, l'écart reste marqué (fraction d'acétate d'éthyle : $59,41 \pm 8.91$ pour O.a et $31,39 \pm 4.71$ pour C.a).

Ces profils confirment que les flavonoïdes (souvent glycosylés) sont majoritairement extraits par des solvants polaires, et que O.a constitue, dans ces conditions, la source la plus riche en flavonoïdes totaux.

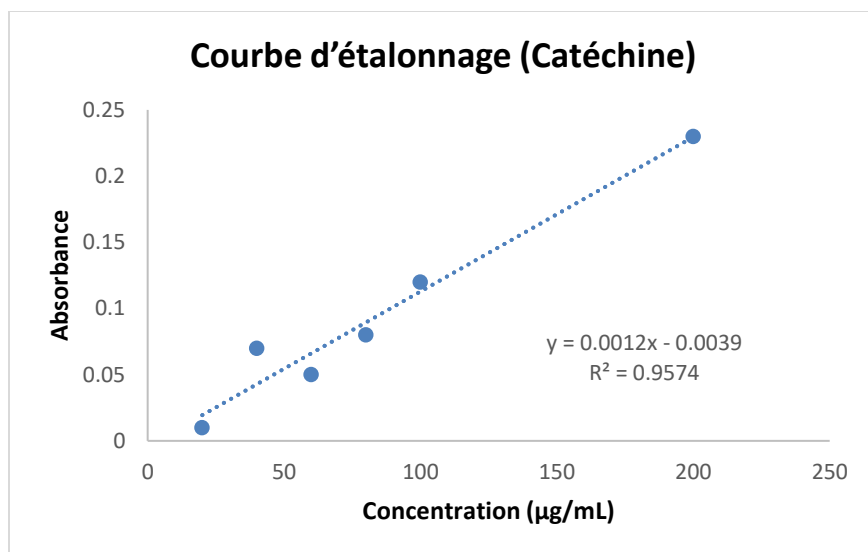


Figure 98. Courbe d'étalonnage à la catéchine CE (méthode AlCl_3).

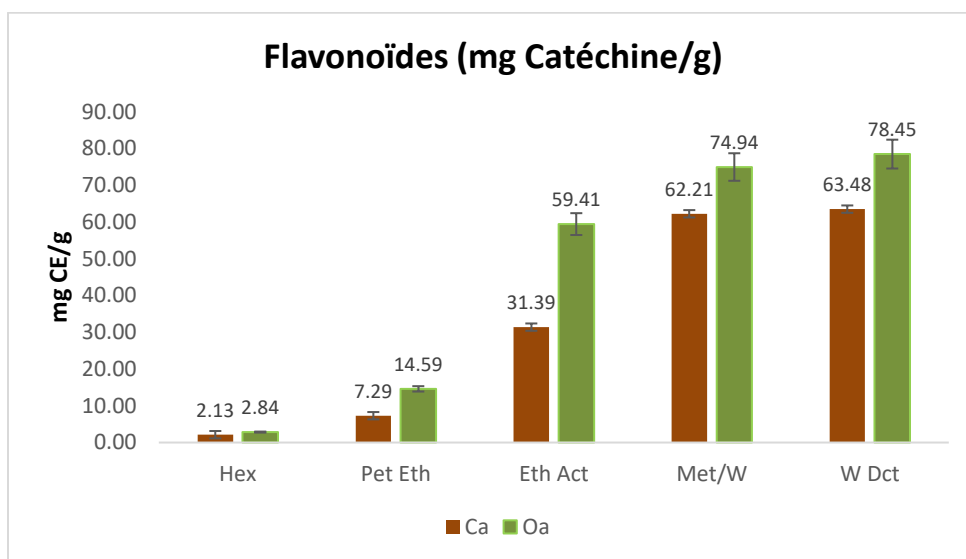


Figure 99. Flavonoïdes totaux des extraits de C.a et O.a Résultats exprimés en mg de catéchine par g d'extrait (mg CE/g), moyenne $\pm$ SD

c) Dosage des tannins condensés :

La courbe d'étalonnage à l'acide gallique présente une excellente linéarité (**Figure 100**). Les teneurs en tannins augmentent corrélativement à la polarité du solvant (**Figure 101**) : elles sont très faibles en fractions apolaires (Hex : C.a $2,69 \pm 0,40$; O.a $4,15 \pm 0,62$ mg EAG/g), modestes au pétrole éther (C.a $10,37 \pm 1,56$; O.a $12,19 \pm 1,83$) et nettement plus élevées à l'acétate d'éthyle, surtout pour O.a ($47,80 \pm 7,17$) par rapport au C.a ($11,75 \pm 1,76$). Les valeurs maximales

sont observées en milieux polaires : hydro-méthanol (C.a $62,00 \pm 9.30$; O.a $81,10 \pm 12.17$) et surtout décoction aqueuse, où O.a atteint $124,30 \pm 18.64$ mg EAG/g (contre $62,32 \pm 9.35$ pour C.a).

Globalement, O.a est plus riche en tannins que C.a dans toutes les fractions, avec un contraste particulièrement marqué en d'acétate d'éthyle et en décoction, confirmant l'affinité des tannins (proanthocyanidines) pour les solvants polaires et, dans une moindre mesure, semi-polaires.

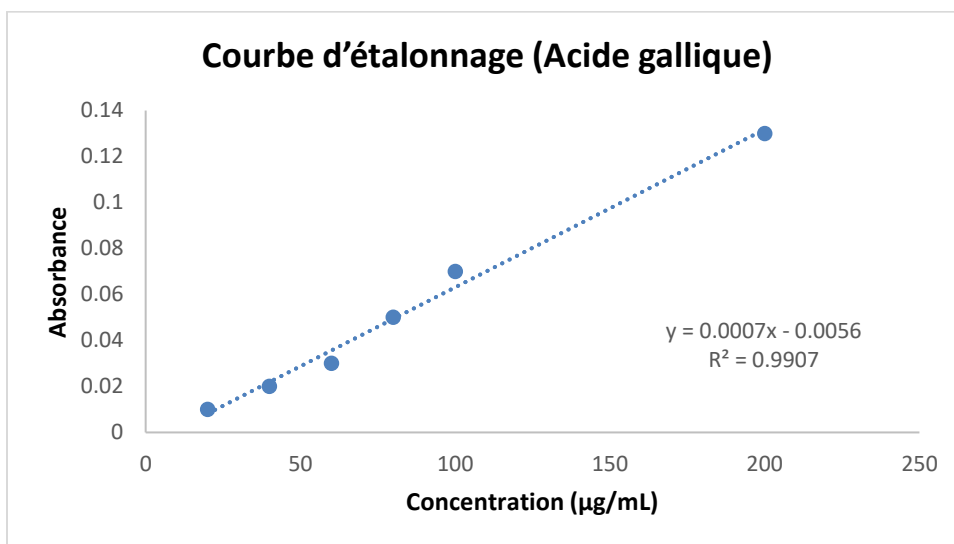


Figure 100. Courbe d'étalonnage pour le dosage des tannins (acide gallique).

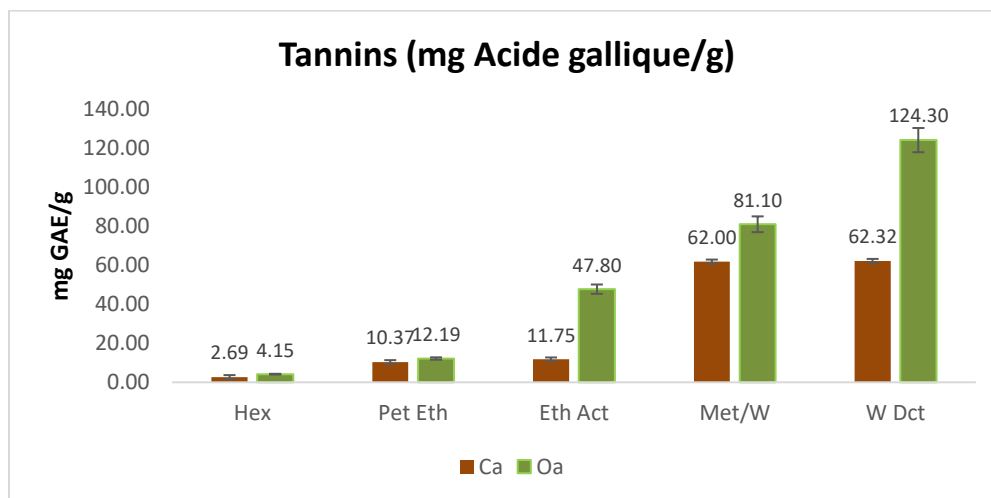


Figure 101. Teneurs en tannins condensés des extraits de C.a et O.a exprimés en d'acide gallique par g d'extrait (mg EAG/g), moyenne $\pm$ SD.

d) Dosage des alcaloïdes :

La courbe d'étalonnage à la colchicine montre une bonne linéarité (**Figure 102**). Les teneurs en alcaloïdes suivent la polarité des solvants (**Figure 103**) : très faibles en fractions apolaires (Hex : C.a $2,01 \pm 0.30$; O.a $4,02 \pm 0.60$ mg CoE/g), modestes à l'éther de pétrole (C.a $8,95 \pm 1.34$; O.a $10,96 \pm 1.64$), intermédiaires à l'acétate d'éthyle (C.a $31,05 \pm 4.66$; O.a $32,15 \pm 4.82$), et maximales en milieux polaires. Les valeurs les plus élevées sont observées pour l'hydro-méthanol (C.a $64,01 \pm 9.60$; O.a $76,94 \pm 11.54$) et, dans une moindre mesure, pour la décoction (C.a $38,48 \pm 5.77$; O.a $53,90 \pm 8.08$).

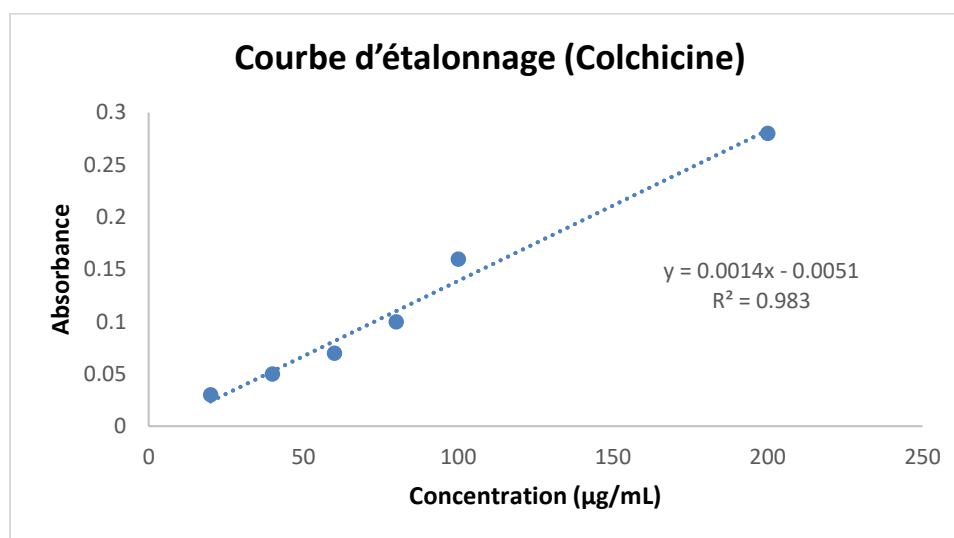


Figure 102. Courbe d'étalonnage à la colchicine (ColE) pour le dosage des alcaloïdes.

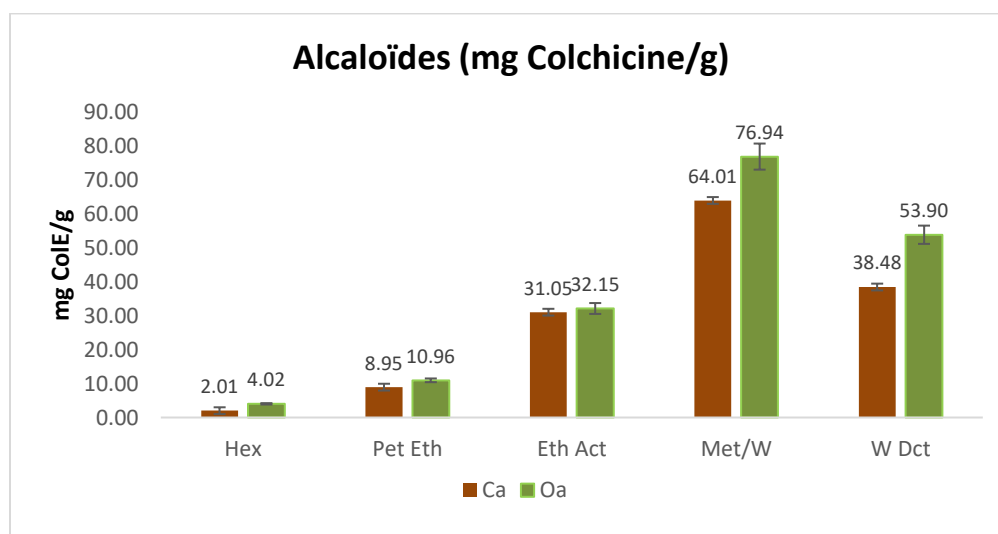


Figure 103. Alcaloïdes totaux des extraits de C.a et O.a (Résultats exprimées en mg Cole/g, moyenne $\pm$ SD).

2.4. Activités biologiques :

A. Activité antioxydante (Méthode du DPPH) :

Le test DPPH montre que l'activité antiradicalaire suit un gradient de polarité : elle est plus élevée pour les extraits polaires des deux espèces (**Figure 104**).

Sur le plan qualitatif, le témoin positif (acide ascorbique) présente l'IC₅₀ la plus faible (~14,5 µg/mL), confirmant sa puissance antioxydante de référence. Les fractions polaires (Met/W, W Dct) des deux espèces relèvent d'une activité forte (IC₅₀ < 50 µg/mL), tandis que les fractions apolaires (Hex, Pet Eth) montrent une activité modérée (50–100 µg/mL) ; la fraction à l'éthyl-acétate présente une activité faible (IC₅₀ > 100 µg/mL).

L'enrichissement en composés polaires se traduit par des IC₅₀ plus faibles ; cette tendance est cohérente avec la convergence composition–activité : plus l'extrait est polaire, plus il est riche en composés antioxydants (polyphénols totaux, tanins, flavonoïdes glycosylés, etc.).

Enfin, *Ononis angustissima* surpasse globalement *Cleome arabica* pour la plupart des fractions, suggérant soit une plus grande abondance, soit une réactivité supérieure des constituants antioxydants.

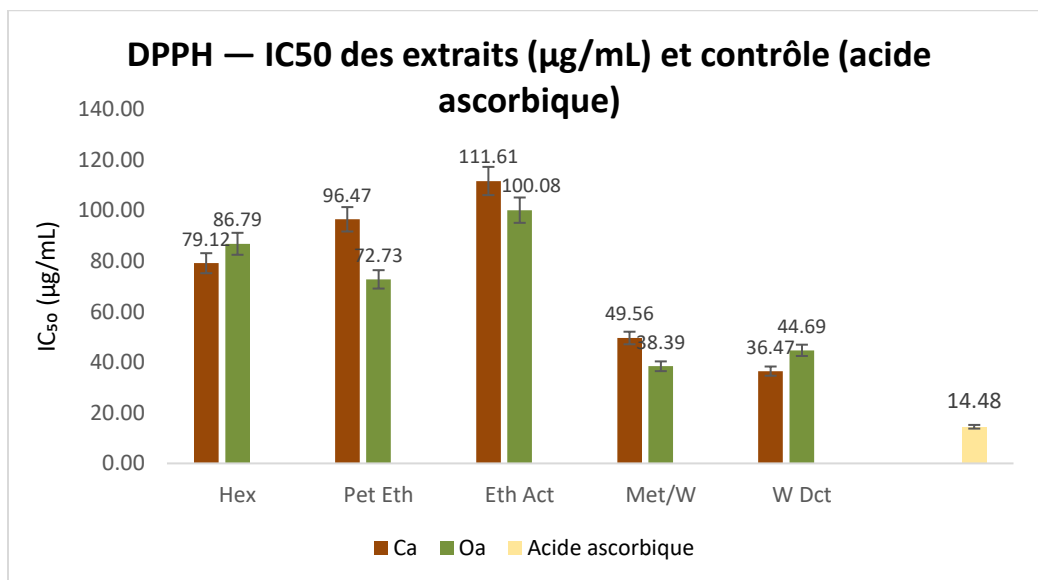


Figure 104. Pouvoir antioxydant DPPH : IC₅₀ (µg/mL) des extraits de C.a et O.a et d'acide ascorbique, moyenne ± SD.

B. Pouvoir antioxydant réducteur (Méthode FRAP) :

La courbe d'étalonnage à l'acide ascorbique présente une linéarité adéquate, validant la quantification en mg AAE/g d'extrait (**Figure 105**). Les résultats montrent que le pouvoir réducteur croît avec la polarité du solvant : les extraits Met/W (hydro-méthanol) et W Dct (décoction aqueuse) sont les plus performants, suivis de Eth Act, tandis que Hex et Pet Eth restent faibles (**Figure 106**).

Pour C.a, les valeurs passent de $28,63 \pm 4,29$ (Hex) et $35,72 \pm 5,36$ (Pet-Eth) à $93,07 \pm 13,96$ (Eth-Act), culminent en Met/W = $136,08 \pm 20,41$, puis décroissent en W Dct = $100,26 \pm 15,04$. La même progression est observée chez O.a (Hex = $19,67 \pm 2,95$ < Pet-Eth = $30,42 \pm 4,56$ < Eth-Act = $82,35 \pm 12,35$ < W Dct = $91,31 \pm 13,70$ < Met/W = $102,06 \pm 15,31$), avec des niveaux systématiquement inférieurs à ceux de C.a à polarité équivalente. Ce profil indique que les fractions polaires concentrent les constituants les plus contributeurs au pouvoir réducteur (notamment polyphénols, flavonoïdes et tanins). La supériorité de C.a, particulièrement pour l'extrait hydro-méthanolique, suggère soit une teneur plus élevée en métabolites réducteurs, soit une composition plus efficace pour la réduction $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ dans les conditions du test FRAP.

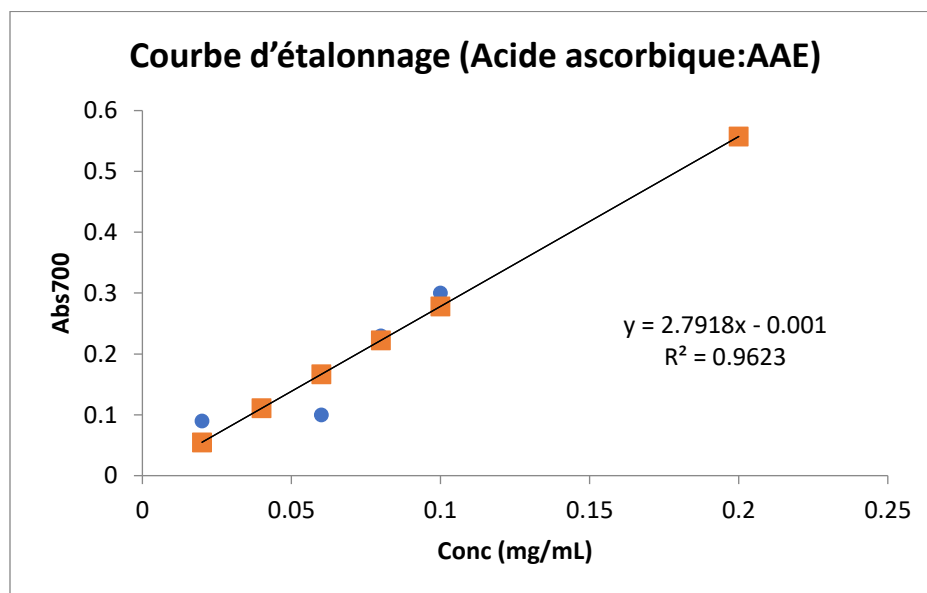


Figure 105. Courbe d'étalonnage (FRAP) à l'acide ascorbique (AAE).

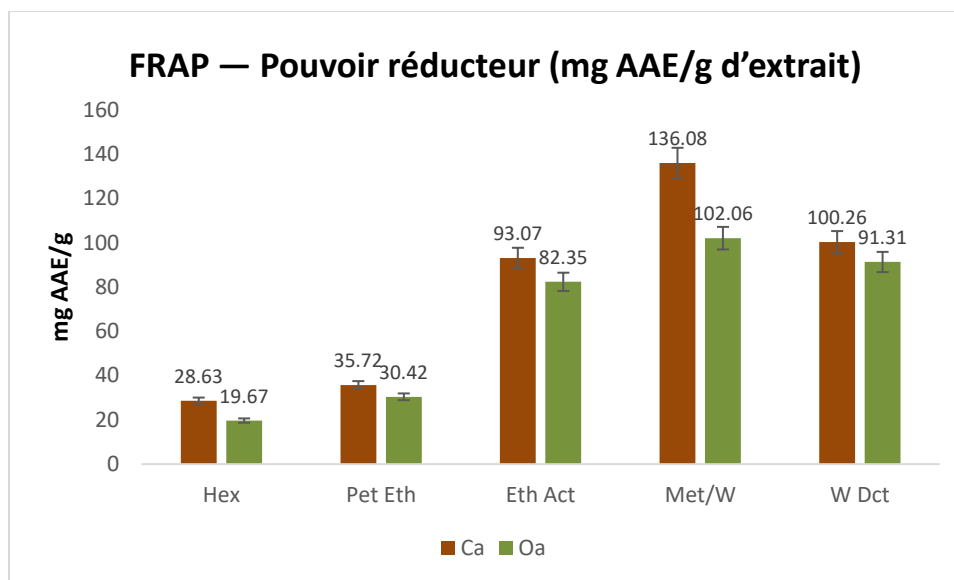


Figure 106. Pouvoir réducteur (FRAP) : des extraits de C.a et O.a (mg AAE/g), moyenne $\pm$ SD.

C. Activité anti-inflammatoire (méthode BSA : Inhibition de la dénaturation des protéines) :

Le diclofénac (témoin positif) présente l'IC₅₀ la plus basse ($\approx 26,6 \pm 4$ $\mu\text{g/mL}$), confirmant la validité de l'essai. Chez les deux espèces, l'activité s'améliore avec la polarité du solvant : Met/W et W Dct sont les plus actifs, Eth Act intermédiaire, alors que Pet Eth et surtout Hex restent moins performants (**Figure 107**) :

Pour C.a, l'IC₅₀ décroît selon : Hex $146,85 \pm 22,03$ > Pet-Eth $104,57 \pm 15,70$ > Eth-Act $94,77 \pm 14,22$ > Décoction $61,38 \pm 9,21$ > Met/W $50,79 \pm 7,62$ $\mu\text{g/mL}$ (meilleure activité).

Pour O.a, la même hiérarchie est observée : la fraction à l'hexane présente l'IC₅₀ la plus élevée ($118,19 \pm 17,73$ $\mu\text{g/mL}$), suivie d'éther de pétrole ($98,64 \pm 14,80$ $\mu\text{g/mL}$) et de l'acétate d'éthyle ($78,60 \pm 11,80$ $\mu\text{g/mL}$). À l'inverse, les extraits polaires sont les plus actifs : décoction aqueuse $55,70 \pm 8,36$ $\mu\text{g/mL}$ et, surtout, hydro-méthanol $42,64 \pm 6,40$ $\mu\text{g/mL}$, qui correspond à la meilleure inhibition.

À polarité équivalente, O.a affiche des IC₅₀ systématiquement plus faibles que C.a, avec des écarts marqués en Met/W et Eth-Act. Cette supériorité pourrait refléter une charge et/ou une efficacité intrinsèque plus élevées des métabolites des fractions polaires (p. ex. flavonoïdes glycosylés, tanins condensés) impliqués dans la stabilisation de la conformation protéique contre la dénaturation thermique dans le test BSA.

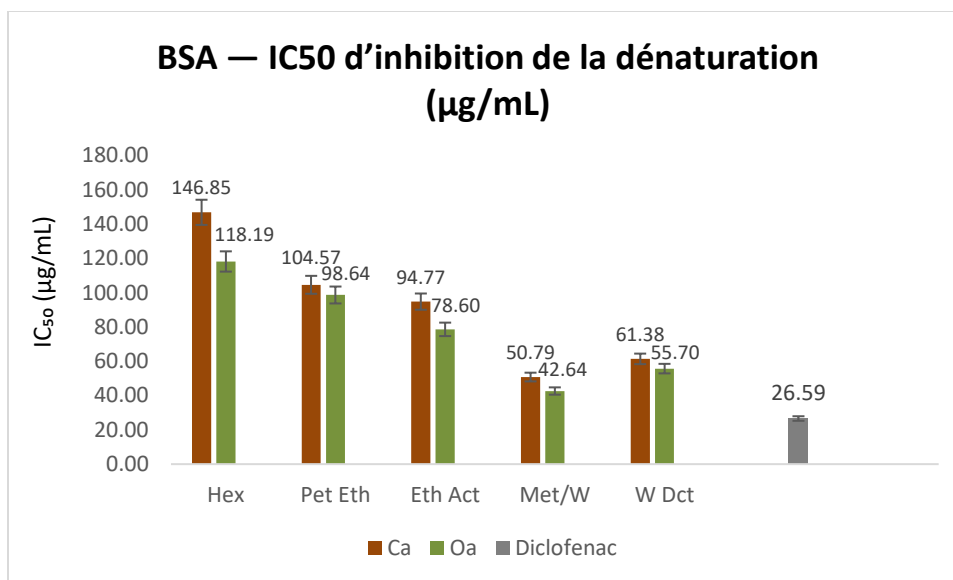


Figure 107. Inhibition de la dénaturation de la BSA : IC₅₀ des extraits de C.a et O.a et de diclofénac, moyenne $\pm$ SD.

2.5. Analyse des composés bioactifs par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) dans les extraits Met/W de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* :

Sur la base des résultats d'antioxydant (DPPH, FRAP) et d'anti-inflammatoire (BSA), les extraits Met/W ont présenté les performances les plus élevées pour les deux espèces. En parallèle, les dosages phytochimiques ont montré que ces extraits étaient les plus riches en métabolites (polyphénols totaux, flavonoïdes, tannins et alcaloïdes), par rapport aux fractions moins polaires. Cette convergence "composition–activité" justifie la sélection des extraits Met/W pour la caractérisation chimique par HPLC, afin d'identifier les constituants majeurs susceptibles de sous-tendre les effets observés.

Dans cette étude, les analyses ont été réalisées en RP-HPLC sur colonne C18, avec une détection PDA (photodiode array) à 280 nm, où les séparations suivent l'ordre d'élution attendu, des composés les plus polaires vers les plus apolaires (**voir figures : 108, 109 et tableaux : 18, 19**). Les signatures PDA distinguent les familles majeures : acides cinnamiques (bande I $\sim$ 320 nm), flavonols glycosylés (deux bandes $\sim$ 260 et 350–360 nm) et flavanones/catéchine ($\sim$ 280–290 nm), pour ces λ_{max} indiqués, ils correspondent aux plages typiques rapportées pour chaque famille (Mabry et al., 1970 ; Andersen & Markham, 2006 ; Stalikas, 2007).

Sept composés sont confirmés par standards (niveau 1). Les autres pics sont annotés de façon putative (niveaux 2/3) sur la base d'indices concordants : RRT : temps de rétention relatifs, logique d'élution RP-C18, profils UV caractéristiques et littérature chimiotaxonomique cohérente pour les genres *Ononis* et *Cleome* (Mezrag et al., 2017 ; Singh et al., 2018 ; Gampe et al., 2021 ; Allagui et al., 2022 ; Allagui et al., 2023 ; Azab, 2025 ; Chouman et al., 2025).

Le temps de rétention (RT) décrit combien de temps l'analyte reste retenu dans la colonne avant d'éluer, il correspond au temps mesuré au sommet du pic. Le temps de rétention relatif (RRT) est défini par $RRT = RT / RT_{\text{routine}}$ (la routine servant de repère interne) et permet de comparer les pics entre injections.

Qualité de séparation : Elle a été vérifiée au moyen d'indicateurs usuels : résolution suffisante entre pics ($R_s \geq 1,5$), efficacité de colonne (N) et symétrie correcte ($T \sim 1-1,3$). La stabilité/reproductibilité a été contrôlée via le RRT (réf. routine) et une RSD (écart-type relatif) des RT faible, en ne retenant que des signaux avec un S/N adéquat. Au total, ces indices convergent vers une séparation fiable, compatible avec des identifications confirmées ou putatives.

Comparatif entre O.a et C.a : *Ononis angustissima* présente un cluster dense de flavonols O-glycosides en zone médiane (14–18 min, pic majeur à ~15,46 min), alors que *Cleome arabica* montre une proportion plus élevée d'aglycones, avec un doublet massif à ~23,96–24,48 min et plusieurs pics tardifs jusqu'à ~29,22 min. Les standards communs (gallique, chlorogénique, p-coumarique, rutine, naringénine, quercétine) affichent des RRT proches dans les deux extraits, ce qui confirme la comparabilité inter-espèces et soutient l'annotation par RRT avec logique RP-C18.

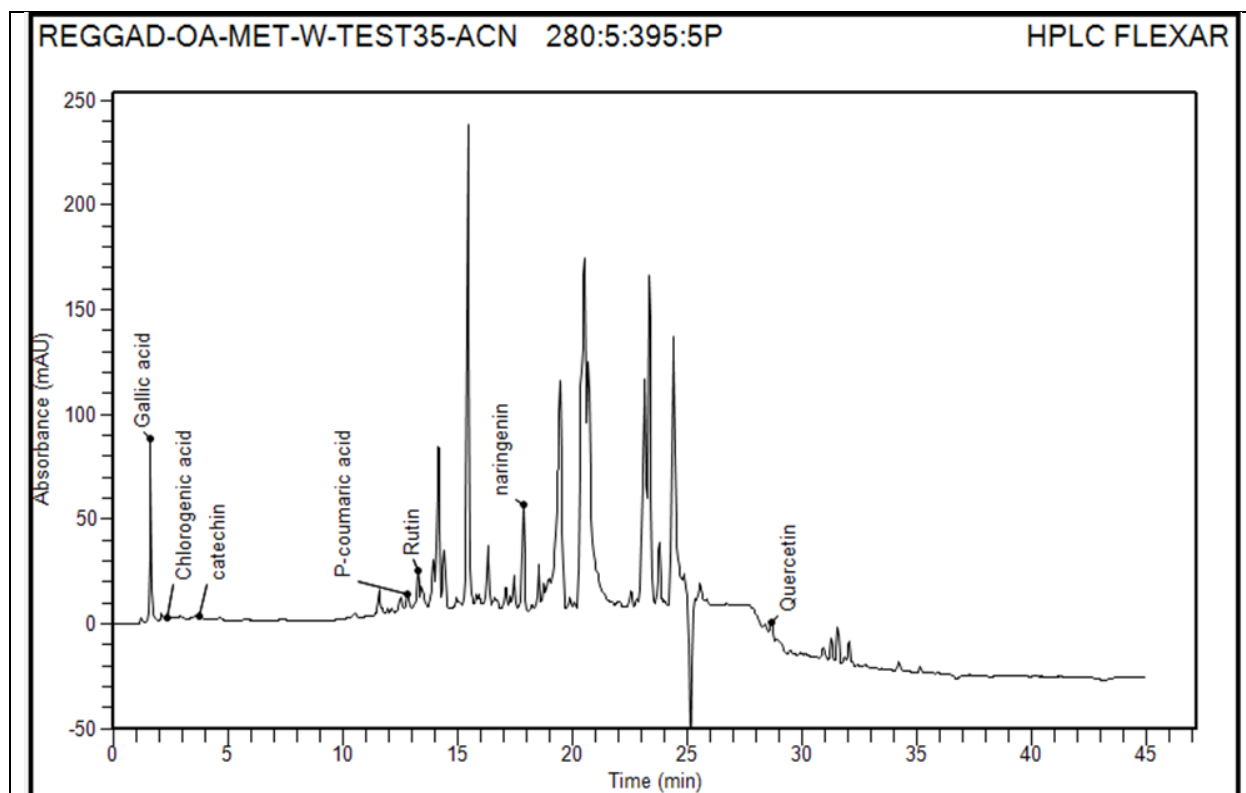


Figure 108. Chromatogramme HPLC d'*Ononis angustissima*.

Tableau 18. *Ononis angustissima* (identification des pics)

Code pic	RT (min)	RRT (vs rutine)	λ_{max} Band II / I (nm)	Famille	Candidat(s) (≤ 5)	Niveau	Commentaire
GA	1.62084	0.122	~270 / —	Ac. benzoïque	Acide gallique	1	Standard confirmé
U-2.084	2.08394	0.157	260–270 / —	Phénoliques	Hydroxybenzoïques divers	3	Faible
U-2.431	2.43126	0.184					
CH	3.76266	0.284	~295 / ~324	Ac. cinnamique estérifié	Acide chlorogénique	1	Standard confirmé
CA	4.57308	0.345	~279–280 / —	Flavan-3-ol	Catéchine	1	Standard confirmé
U-10.593	10.59334	0.799	300–325 / —	Ac. cinnamiques	Caféique; férulique; sinapique	3	Avant p-coumarique
U-11.635	11.63531	0.878			Caféique; férulique; sinapique	3	—
p-Coum.	12.56151	0.948	~310–312 / —	Ac. cinnamique	Acide p-coumarique	1	Standard (position cohérente)
U-12.909	12.90883	0.974	300–325 / —	Ac. cinnamiques	p-Coumaroyl-hexose; caféoyl-hexose	3	Proche de p-Coum.
Rutin (réf.)	13.25615	1.000	260 / ~355	Flavonol O-glyco	Rutine	1	Référence RRT

U-14.182	14.18234	1.070	260 / 350–360	Flavonol O-glyco	Isoquercitrine; Quercitrine; Nicotiflorine	2	Après la routine
U-14.356	14.35601	1.083	260 / 350–360	Flavonol O-glyco	Isoquercitrine; Quercitrine; Nicotiflorine	2	—
U-14.993	14.99276	1.131	260 / 350–360	Flavonol O-glyco (plus apolaire)	Nicotiflorine (kaempférol-rutinoside); Kaempférol-O-glyco; Lutéoline-O-glyco	2	—
U-15.456	15.45586	1.166	260 / 350–360	Flavonol O-glyco	Isoquercitrine; Quercitrine; Nicotiflorine; Rhamnosides	2	Grand pic central
U-15.919	15.91896	1.201	260 / 350–360	Flavonol O-glyco	Isoquercitrine; Quercitrine; Nicotiflorine	2	—
U-16.324	16.32417	1.232					
U-16.729	16.72938	1.262					
U-17.135	17.13459	1.292					
U-17.482	17.48191	1.319					
U-17.887	17.88712	1.349					
U-18.524	18.52388	1.397	255–270 / 340–370	Flavonoïde (transition)	Flavonol O-glyco tardif / début aglycones	2–3	Zone de transition
Nar	19.50796	1.472	~288 / épaule ~320	Flavanone	Naringénine	1	Standard confirmé
U-20.608	20.60781	1.555	255–270 / 340–370	Flavonol (aglycone probable)	Quercétine-like; Kaempférol; Isorhamnétine	2–3	Pic important
U-22.576	22.57598	1.704		Flavonols aglycones	Kaempférol; Lutéoline; Apigénine	2–3	—
U-23.155	23.15485	1.747		Flavonols aglycones	Kaempférol; Lutéoline; Isorhamnétine	2–3	—
U-23.444	23.44428	1.769		Flavonols aglycones	Kaempférol; Isorhamnétine; Quercétine	2–3	Pic majeur
U-23.792	23.79161	1.795		Flavonols aglycones	Kaempférol; Quercétine; Fisétine	2–3	—
U-24.486	24.48625	1.848		Flavonols/Flavones apolaires	Kaempférol; Isorhamnétine; Fisétine	2–3	—
U-25.586	25.58611	1.931		Flavonols/Flavones apolaires	Isorhamnétine; Galangine; Diosmétine	2–3	—
Que	28.56322	2.155	255–270 / ~365–370	Flavonol	Quercétine	1	Standard confirmé

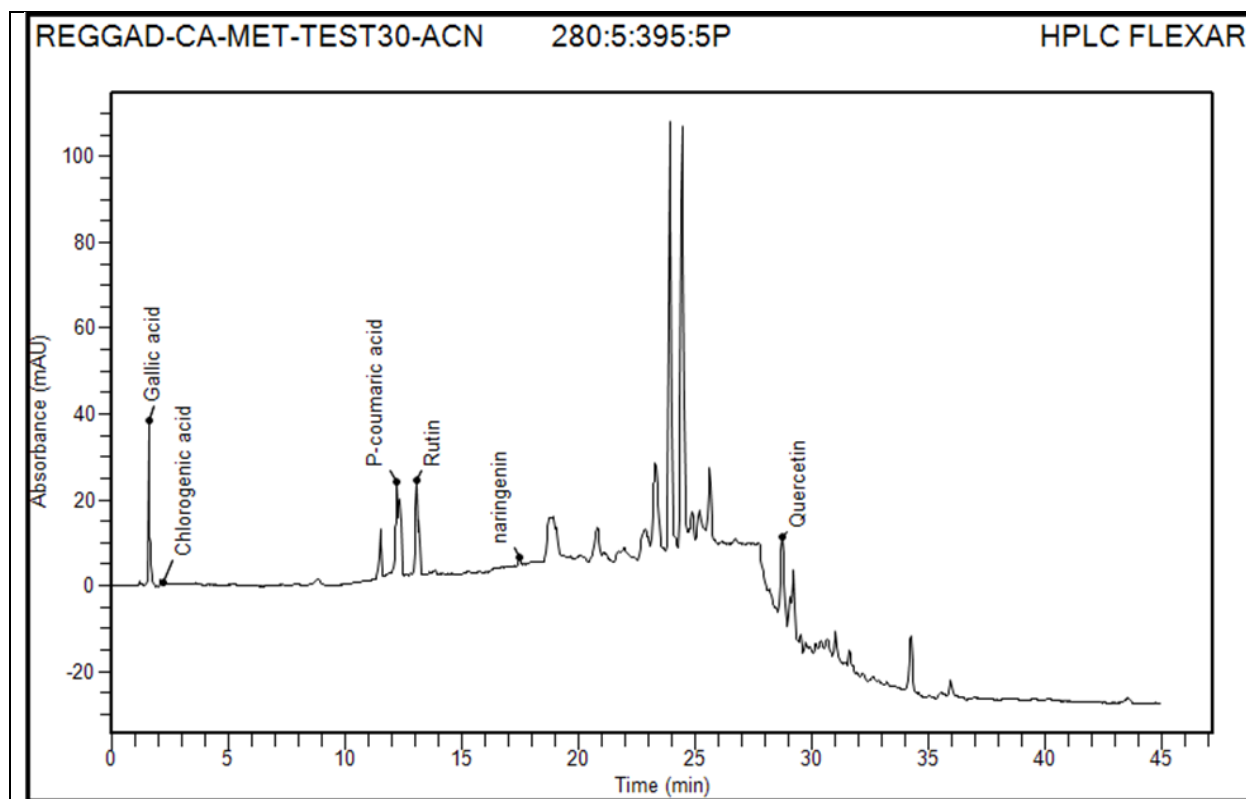


Figure 109. Chromatogramme HPLC de *Cleome arabica*.

Tableau 12. *Cleome arabica* (identification des pics).

Code pic	RT (min)	RRT (vs routine)	λ_{max} Band II / I (nm)	Famille	Candidat(s) (≤ 5)	Niveau	Commentaire
GA	1.62963	0.125	~270 / —	Ac. benzoïque	Acide gallique	1	Standard confirmé
CH	2.18519	0.167	~295 / ~324	Ac. cinnamique estérifié	Acide chlorogénique	1	Standard confirmé
U-8.852	8.85185	0.677	260–270 / —	Phénoliques	Hydroxybenzoïques/cinnamiques faibles	3	Pic isolé
U-11.556	11.55556	0.884	300–325 / —	Ac. cinnamiques	Caféique; férulique; sinapique	3	Avant p-coumarique
p-Coum.	12.22222	0.935	~310–312 / —	Ac. cinnamique	Acide p-coumarique	1	Standard confirmé
Rutin (réf)	13.07407	1.000	260 / ~355	Flavonol O-glyco	Rutine	1	Référence RRT
U-17.519	17.51852	1.341	260 / 350–360	Flavonol O-glyco	Isoquercitrine; Quercitrine; Nicotiflorine	2	Glycoside un peu plus apolaire
Nar	18.92593	1.448	~288 / épaule ~320	Flavanone	Naringénine	1	Standard confirmé
U-20.852	20.85185	1.595	255–270 / 340–370	Flavonoïde	Flavonol (aglycone probable)	2–3	Après naringénine

U-22.037	22.03704	1.686	255–270 / 340–370	Flavonols aglycones	Kaempférol; Lutéoline; Apigénine	2–3	—
U-22.852	22.85185	1.748	255–270 / 340–370	Flavonols aglycones	Kaempférol; Isorhamnétine; Quercétine	2–3	—
U-23.333	23.33333	1.785			Kaempférol; Isorhamnétine; Fisétine	2–3	Début zone doublet
U-23.963	23.96296	1.834	255–270 / 340–370	Flavonols aglycones	Quercétine-like; Kaempférol; Isorhamnétine	2–3	Très grand pic (doublet)
U-24.481	24.48148	1.874					
U-24.889	24.88889	1.903	255–270 / 340–370	Flavonols aglycones	Kaempférol; Isorhamnétine; Galangine	2–3	—
U-25.222	25.22222	1.930			Kaempférol; Isorhamnétine; Diosmétine	2–3	—
U-25.667	25.66667	1.963		Flavonols/Fla vones apolaires	Isorhamnétine; Galangine; Fisétine	2–3	—
U-26.741	26.74074	2.046			Kaempférol; Isorhamnétine; Apigénine	2–3	—
Que	28.77778	2.202	255–270 / ~365–370	Flavonol	Quercétine	1	Standard confirmé
U-29.222	29.22222	2.237	255–270 / 340–370	Très apolaire / fin de gradient	Flavonol méthoxylé (acacétine...) / petit résidu	3	Pic tardif, faible

3. Résultats de l'étude biotoxilogique et pharmacologique (*In vivo*) :

3.1. Les effets thérapeutiques des extraits sur un modèle expérimental de toxicité développementale induite par l'aluminium :

3.1.1. Suivi corporel :

L'évolution corporelle a été suivie afin d'apprécier l'effet de l'intoxication à l'Al et des traitements par extraits végétaux sur la croissance corporelle. Six groupes expérimentaux ont été étudiés (n = 6/groupe) : Contrôle (C), Contrôle traité-*Cleome arabica* (C-t C.a), Contrôle traité-*Ononis angustissima* (C-t O.a), Intoxiqué (Intox), Intoxiqué traité-C.a (Intox-t C.a) et Intoxiqué traité-O.a (Intox-t O.a).

Les poids sont présentés en moyenne $\pm$ SEM aux jours indiqués en calendrier expérimentale (**Figure 110**).

L'analyse de l'évolution du poids corporel sur l'ensemble de la période expérimentale montre que tous les animaux ont pris du poids et met en évidence des variations intergroupes significatives. Le groupe Intox présente des poids corporels significativement plus élevés que C,

C-t et les groupes Intox-t ($*p \leq 0,05$), ce qui est compatible avec des altérations métaboliques liées à l'Al favorisant le gain corporel.

À l'inverse, les groupes Intox-t (traités par extrait) montrent une prise de poids modérée :

- Intox-t C.a est inférieur à Intox ($*p \leq 0,01$) et se rapproche du contrôle en fin d'étude, suggérant un effet d'atténuation de la toxicité de l'Al.
- Intox-t O.a est inférieur à Intox ($**p \leq 0,05$) et inférieur à Intox-t C.a ($*p \leq 0,05$), traduisant un effet correcteur plus marqué sur la prise de poids.

À l'inverse, le groupe C-t O.a présente des poids corporels moyens significativement plus faibles que ceux de tous les autres groupes y compris chez les animaux intoxiqués traités (profil Intox-t O.a) du début à la fin de l'étude ($*p \leq 0,05$). En revanche, aucune différence n'est détectée entre C et C-t C.a, ce qui indique que C.a n'altère pas la croissance chez les témoins.

Globalement, l'intoxication à l'Al accélère anormalement la prise de poids (Intox > tous). Les traitements en atténuent l'ampleur : C.a tend à normaliser le profil (Intox-t C.a $\approx$ C en fin d'étude), tandis que O.a réduit plus fortement le gain pondéral (Intox-t O.a < Intox-t C.a ; C-t O.a < tous). L'ensemble est compatible avec un effet métabolique de l'Al et un effet correcteur, possiblement dose-dépendant, des extraits.

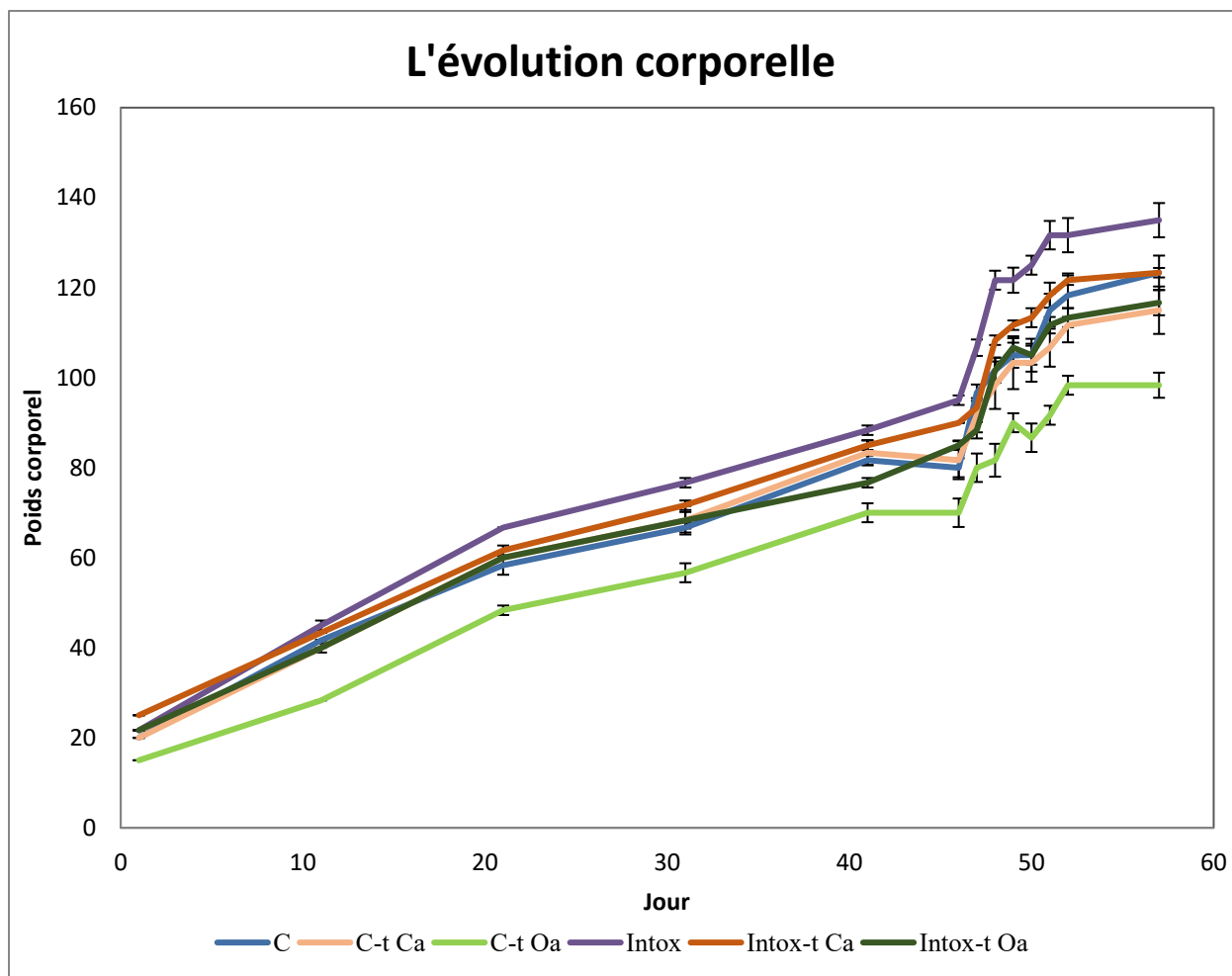


Figure 110. Évolution corporelle (moyenne $\pm$ SEM) des six groupes expérimentaux entre la durée d'expérimentation.

3.1.2. Analyse neurocomportementale :

A. Test du champ ouvert (Open Field Test):

Le test du champ ouvert a été utilisé pour quantifier quatre dimensions du comportement spontané : la locomotion (latence au premier déplacement, nombre de carrés traversés), l'exploration verticale (les redressements), l'anxiété (les visites du centre) et l'émotivité autonome (les défécations). Les comparaisons entre groupes sont présentées en **figure 111**.

La latence du premier déplacement ne diffère pas de façon crédible entre les groupes (**Figure 111 : A**). En revanche, une hypoactivité locomotrice caractérise les animaux intoxiqués par rapport aux témoins (C), ces derniers parcourant significativement plus de carrés ($*p \leq 0,05$) que

tous les autres groupes (**Figure 111 : B**). Les animaux intoxiqués traités par les extraits (Intox-t C.a et Intox-t O.a) tendent à traverser davantage de carrés que du lot Intox, mais ces écarts ne sont pas toujours significatifs. Chez les témoins traités, l'extrait O.a préserve mieux la locomotion que C.a ($C-t\ O.a > C-t\ C.a$).

Concernant l'exploration verticale, les groupes témoins (C, C-t O.a, C-t C.a) réalisent davantage de redressements que le groupe Intox, indiquant que l'Al réduit l'exploration verticale ($*p \leq 0,05$) (**Figure 111 : C**). Une correction partielle est observée avec C.a chez les intoxiqués traités ($Intox-t\ C.a > Intox-t\ O.a$) ($*p \leq 0,05$), suggérant une récupération légèrement meilleure avec C.a.

Pour l'indice d'anxiété, le groupe Intox visite moins le centre ($*p \leq 0,05$), ce qui traduit une anxiété accrue chez les animaux exposés à l'Al (**Figure 111 : D**). Les deux traitements (O.a et C.a) améliorent ce paramètre par rapport à Intox, sans toujours rejoindre le niveau des témoins (C). Chez les témoins, les groupes C et C-t C.a explorent davantage le centre, indiquant une anxiété moindre, par rapport au lot C-t O.a qui visite moins le centre que le lot C, suggérant un effet anxiogène léger de O.a.

Compte tenu du profil global des témoins (locomotion plus élevée, visites du centre plus faible), le toilettage accru est compatible avec un comportement de soin normal à un niveau d'éveil physiologique conservé (**Figure 111 : E**).

Enfin, pour les défécations (émotivité autonome), le groupe Intox présente un nombre accru de défécations ($*p \leq 0,05$), cohérent avec une réactivité émotionnelle plus élevée (**Figure 111 : F**). Le traitement par C.a réduit l'émotivité autonome chez les intoxiqués ($Intox-t\ C.a < Intox$) ($*p \leq 0,05$), alors que l'effet d'O.a est moins marqué.

Donc : L'open field met en évidence des différences claires entre les groupes expérimentaux, les animaux intoxiqués montrent une activité locomotrice réduite, moins d'exploration verticale et davantage de signes d'anxiété et d'émotivité. Les traitements par *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* atténuent partiellement ces effets suggérant un effet restaurateur des traitements testés.

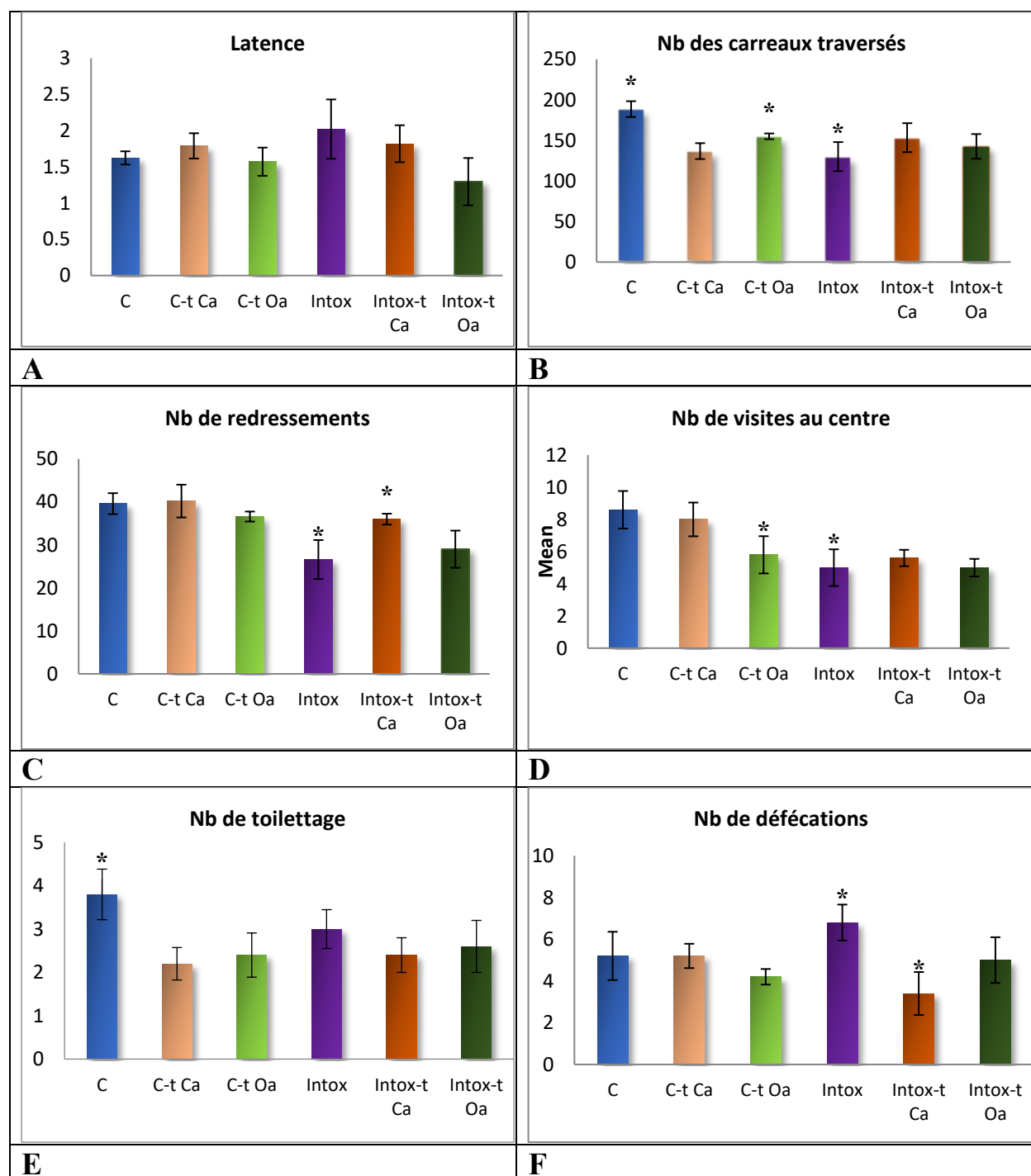


Figure 111. Test du champ ouvert (OF) - Paramètres comportementaux (moyenne ± SEM) (A) latence, (B) nombre de carrés traversés, (C) redressements, (D) visites du centre, (E) toilettage, (F) défécations. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

B. Test clair-obscur (Light/Dark Box):

Le test clair-obscur évalue l'anxiété de type approche ou évitement du compartiment clair ; de ce fait, un temps plus long passé dans le compartiment sombre traduit une anxiété accrue, tandis qu'un temps plus long dans le clair indique une exploration moins anxieuse.

Les résultats retenus par ce test montrent que le groupe Intox présente un phénotype anxieux, avec davantage de séjour dans le sombre ($*p \leq 0,05$) et moins dans le clair ($*p \leq 0,05$) que les témoins C (**Figure 112 A et B**). Les traitements exercent un effet thérapeutique : les groupes Intox-t C.a et Intox-t O.a passent moins de temps dans l'obscurité et plus dans le clair ($*p \leq 0,05$), indiquant une réduction du niveau d'anxiété.

Chez les témoins traités, la comparaison entre les groupes C et C-t C.a est non significative, suggérant l'absence d'effet anxiogène propre de *Cleome arabica* en condition basale. En revanche, C-t O.a passe davantage de temps dans le sombre et moins dans le clair que C ($*p \leq 0,05$), ce qui est compatible avec un effet anxiogène léger de *Ononis angustissima* chez les témoins.

Aucune supériorité nette n'apparaît entre Intox-t C.a et Intox-t O.a : les deux extraits semblent efficaces pour atténuer l'effet anxiogène de l'Al.

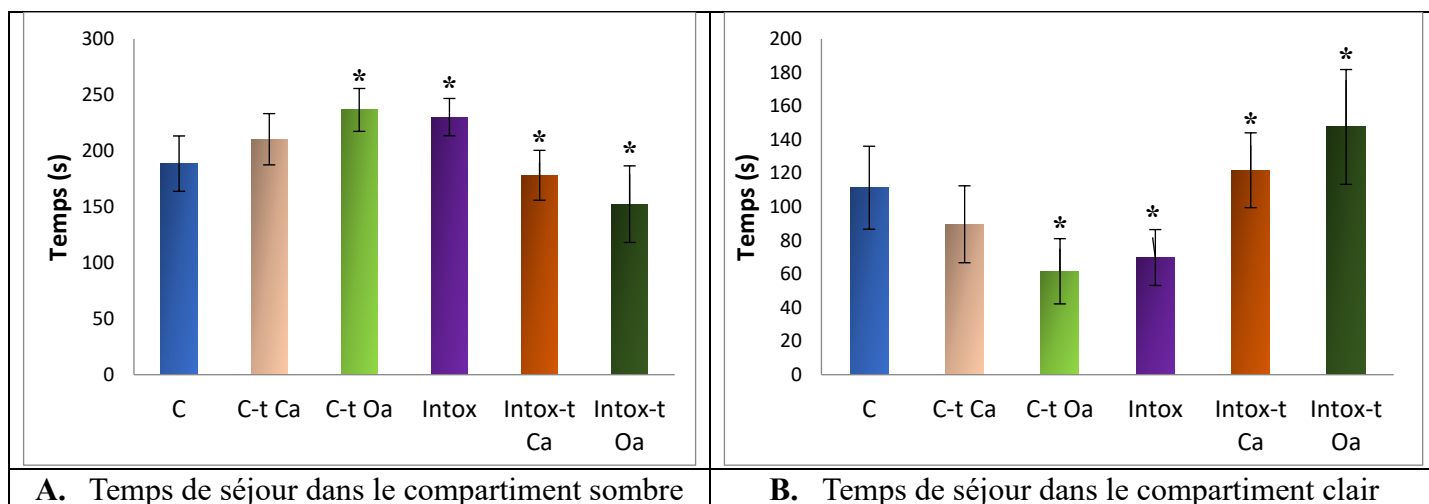


Figure 112. Test clair-obscur (D&L) - Préférence sombre/clair (temps passé, moyenne ± SEM)

$*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$

C. Test de nage forcée (Forced Swimming Test):

Le test de nage forcée évalue un comportement de type dépressif à travers la stratégie d'adaptation face à une situation inéluctable : une immobilité accrue traduit une passivité (désespoir comportemental), tandis que la mobilité (temps de nage active) reflète l'inverse. Les résultats montrent que le groupe Intox présente une mobilité plus faible et une immobilité plus élevée que les témoins C ($*p \leq 0,05$), profil compatible avec un état dépressif induit par l'Al (Figure 113 A et B). Les traitements atténuent ce phénotype : Intox-t C.a et Intox-t O.a se rapprochent du contrôle. Une différence significative met également en évidence une amélioration nette chez les témoins traités par C.a par rapport aux intoxiqués (C-t C.a > Intox) ($*p \leq 0,05$).

Les autres contrastes suivent la même tendance (une mobilité accrue, une immobilité réduite) sans atteindre le seuil de la crédibilité statistique requis.

Donc : l'aluminium provoque un état dépressif au FST, et les extraits exercent un effet restaurateur, plus marqué avec *Cleome arabica* et présent mais moins concluant avec *Ononis angustissima*.

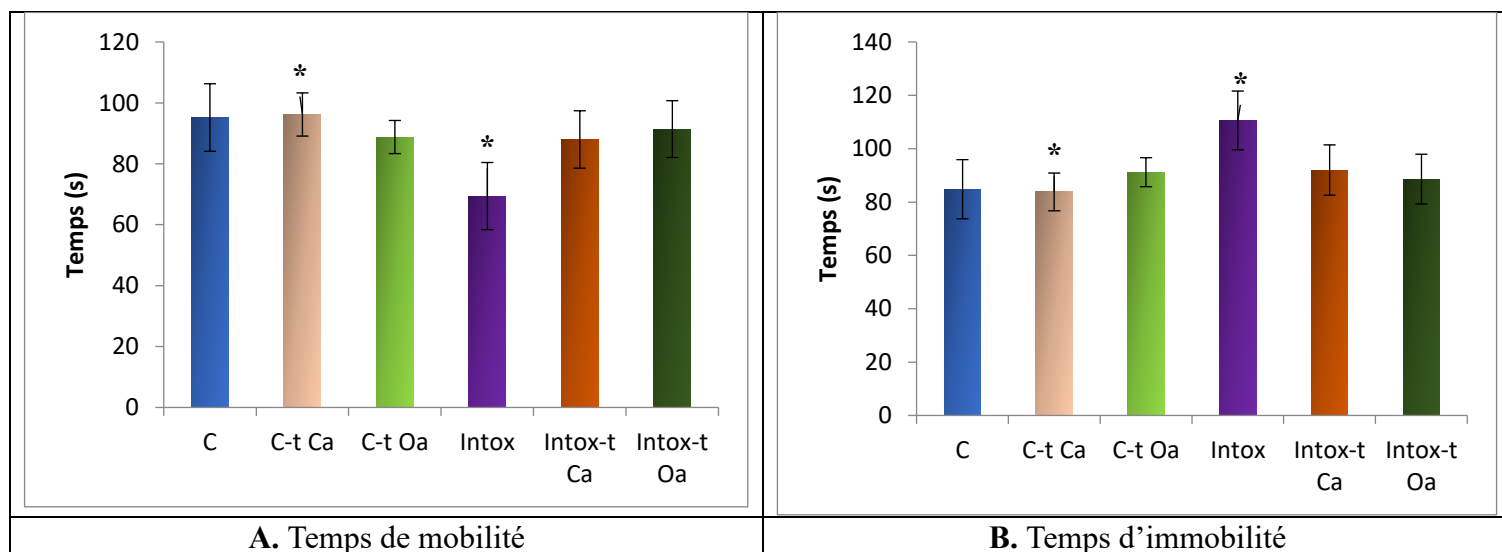


Figure 113. Test de nage forcée - Paramètres comportementaux (A) la mobilité, (B) l'immobilité (moyenne $\pm$ SEM) $*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$

D. Test du labyrinthe aquatique de Morris (Morris Water Maze) :

Le labyrinthe de Morris évalue la mémoire spatiale via la latence d'évasion en phase d'apprentissage, puis la rétention du quadrant cible comme indicateur principal du probe test.

Au cours des quatre jours d'acquisition, la latence pour atteindre la plateforme diminue nettement dans tous les groupes, traduisant l'apprentissage (**Figure 114**). Des différences intergroupes apparaissent selon les jours :

- **Jour 1** : le groupe Intox-t C.a atteint la plateforme plus lentement que C et C-t O.a ($*p \leq 0,05$).
- **Jour 2** : les témoins traités C-t C.a et C-t O.a sont plus rapides que le groupe Intox ($*p \leq 0,05$) ; C-t C.a s'avère le plus performant. Cependant le traitement par O.a chez le groupe Intox-t O.a présente une latence plus courte les animaux intoxiqués ($*p \leq 0,05$).
- **Jour 3** : des capacités d'apprentissage améliorées sont observées chez les intoxiqués traités par O.a par rapport aux intoxiqués non traités, indiquant un avantage d'apprentissage pour le groupe Intox-t O.a ($*p \leq 0,05$). Chez les témoins traités, le groupe C-t C.a présente la latence la plus courte ($*p \leq 0,05$).
- **Jour 4** : les performances convergent toutes les groupes ; l'avantage du groupe Intox-t O.a sur Intox-t C.a demeure significatif ($*p \leq 0,05$), tandis que les autres contrastes n'atteignent pas le seuil statistique.

Donc : tous les groupes apprennent à atteindre la plateforme. Intox et Intox-t C.a affichent les latences les plus longues durant l'acquisition, alors qu'Intox-t O.a montre un effet restaurateur constant sur l'apprentissage, supérieur à celui d'Intox-t C.a. Chez les témoins, C-t C.a présente les meilleures performances d'acquisition.

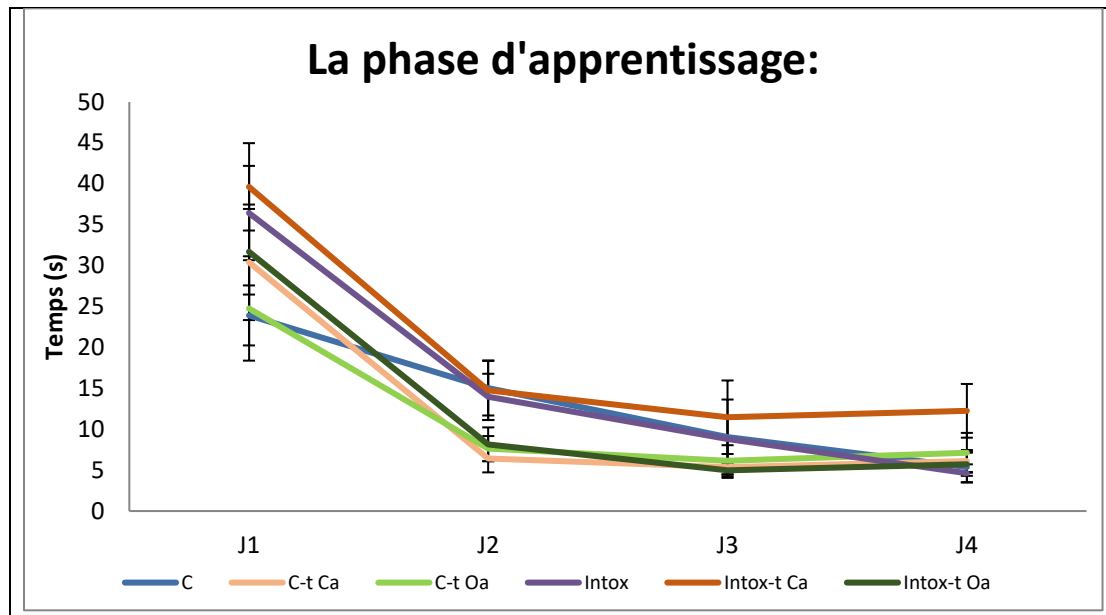


Figure 114. Test du labyrinthe aquatique de Morris – La phase d'apprentissage (moyenne $\pm$ SEM)

Lors du probe (plateforme invisible), un temps plus long passé dans le quadrant cible reflète une rétention spatiale plus forte. Les résultats du test de mémorisation montrent que tous les groupes passent nettement plus de temps dans ce quadrant ; cette observation s'interprète plutôt comme une persévérance de la stratégie de recherche qu'un véritable gain mnésique, d'autant que les comparaisons intergroupes restent non significatives (**Figure 115**).

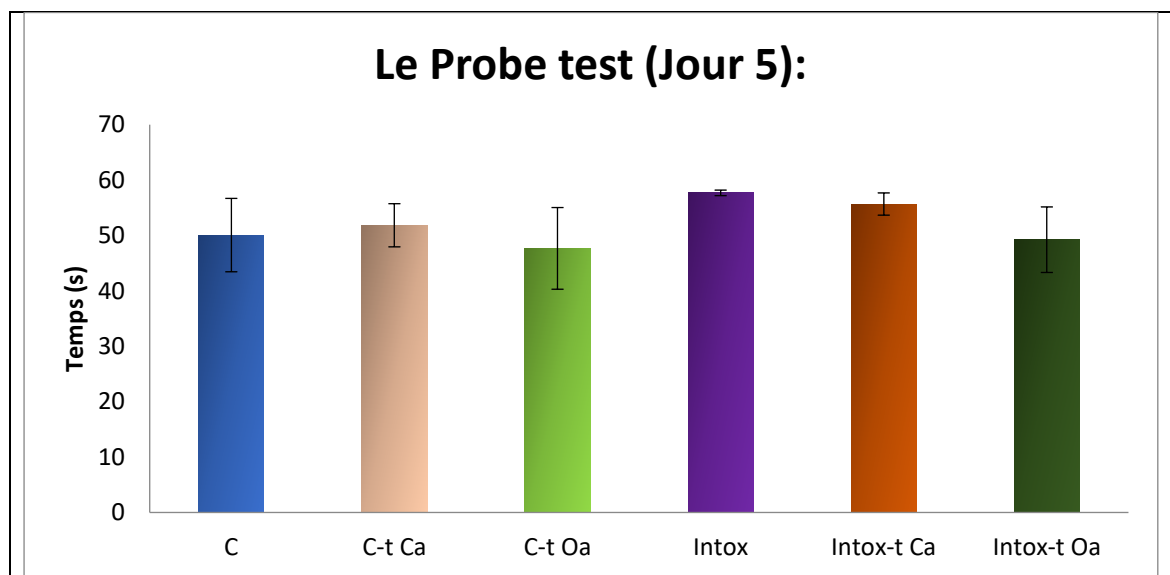


Figure 115. Test du labyrinthe aquatique de Morris – La phase de mémorisation (rétention spatiale) : Temps passé dans le quadrant cible (moyenne $\pm$ SEM)

3.1.3. Impact de l'intoxication et des traitements sur le poids des organes :

Le poids des organes est un biomarqueur sentinelle en toxicologie permettant de dépister précocement une atteinte d'organe ou un effet de masse lié au poids corporel. Dans ce travail, nous avons comparé les poids absolus (g) d'encéphale, du foie, des reins et de la rate chez les témoins et les groupes intoxiqués/traités (**Figure 116**).

- **Cerveau (encéphale) :** Le poids cérébral est significativement plus élevé chez les rats intoxiqués que chez les témoins C ($**p \leq 0,01$) et que chez les témoins traités C-t O.a ($*p \leq 0,05$) et C-t C.a ($***p \leq 0,001$). En pratique, l'exposition à l'Al s'accompagne d'un surpoids cérébral. Les traitements (Intox-t C.a, Intox-t O.a) montrent une tendance à l'atténuation, mais les valeurs restent au-dessus des témoins (différences non significatives).
- **Reins :** Plusieurs contrastes significatifs indiquent des poids rénaux plus élevés chez les animaux intoxiqués ($*p \leq 0,05$), en particulier dans le groupe Intox-t C.a par rapport aux témoins (C, C-t C.a, C-t O.a), avec un niveau d'évidence fort ($***p \leq 0,001$). Le groupe Intox-t O.a se situe proche des témoins, suggérant une atténuation de l'effet toxique. Dans l'ensemble, ces éléments pointent vers un signal d'augmentation du poids rénal sous Al et/ou co-traitement C.a, tandis que O.a apparaît plus neutre.
- **Foie :** Les différences sont modestes et hétérogènes. On note une diminution modérée du poids hépatique chez C-t O.a ($*p \leq 0,05$) par rapport à certains groupes intoxiqués/traités, sans preuve d'une augmentation robuste du poids hépatique sous exposition à l'Al.
- **Rate :** Les variations entre groupes expérimentaux sont faibles et souvent non significatives avec une tendance à des rates un peu plus masses sous intoxication par Al ($*p \leq 0,05$).

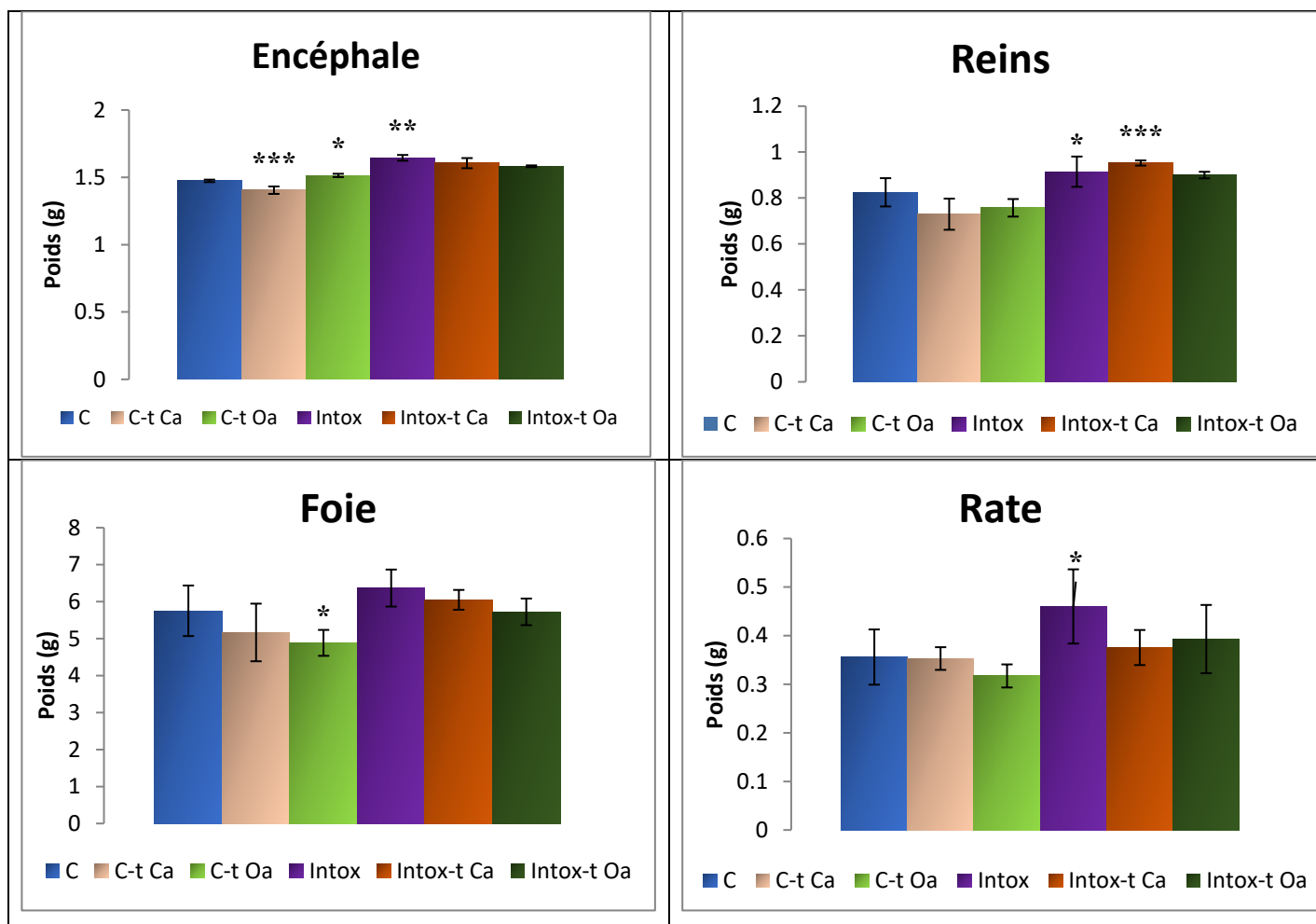


Figure 116. Poids des organes au sacrifice : l'impact de l'Al et des extraits végétaux (moyenne $\pm$ SEM) * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

3.1.4. Analyse biochimique :

Pour apprécier l'impact systémique de l'intoxication à l'Al et l'éventuel effet correcteur des extraits (*Cleome arabica* et *Ononis angustissima*), nous avons dosé des biomarqueurs plasmatiques représentatifs du métabolisme énergétique, de la fonction hépatique et rénale : glycémie, protéines totales, cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine, ainsi que les transaminases ASAT (GOT) et ALAT (GPT). Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM et comparés entre groupes (**Figure 117**).

- **Glycémie :** La glycémie présente un profil compatible avec un effet hypoglycémiant de l'Al : les animaux intoxiqués affichent des valeurs significativement plus basses que les témoins

(Intox < C, $**p \leq 0,01$) (**Figure 117 : A**). Chez les témoins traités, C.a élève légèrement la glycémie par rapport à C (C-t C.a > C, $*p \leq 0,05$), tandis que O.a tend à entraîner une élévation plus modeste.

Chez les animaux intoxiqués - traités, le traitement par C.a corrige nettement l'hypoglycémie alors que O.a n'induit qu'une correction partielle (Intox-t O.a, Intox-t C.a > Intox, $*p \leq 0,05$).

En synthèse, l'Al provoque une hypoglycémie, corrigée de façon marquée par *Cleome arabica* (effet restaurateur), et de façon plus modérée par *Ononis angustissima*.

- **Protéines totales** : Une hyperprotéïnémie est observée chez les animaux intoxiqués comparativement aux témoins ($*p \leq 0,05$) (**Figure 117 : B**). Chez les intoxiqués traités (Intox-t C.a et Intox-t O.a), on note un effet marqué des extraits, qui abaissent significativement les niveaux plasmatiques des protéines totales ($**p \leq 0,01$).
Au total, l'Al augmente les protéines totales, et les deux extraits les normalisent.
- **Cholestérol total** : Une hypercholestérolémie induite par l'Al caractérise les animaux intoxiqués par rapport aux témoins (Intox > C, $**p \leq 0,01$) (**Figure 117 : C**). Chez les groupes intoxiqués traités, C.a abaisse nettement la cholestérolémie (Intox-t C.a < Intox, $**p \leq 0,01$), attestant d'un effet hypocholestérolémiant. À l'inverse, le traitement par O.a n'entraîne qu'une correction partielle (Intox-t O.a < Intox, $*p \leq 0,05$).
Chez les témoins traités, C.a réduit le cholestérol (C-t C.a < C, $*p \leq 0,05$), tandis que O.a reste comparable au contrôle (C-t O.a $\approx$ C).
En synthèse : l'Al augmente le cholestérol ; C.a exerce un effet correcteur marqué, alors que O.a se montre moins efficace dans ce contexte.
- **Triglycérides** : Les triglycérides présentent un profil d'hypertriglycémie chez les animaux intoxiqués à l'Al, avec des valeurs significativement supérieures à celles des témoins (Intox > C, $***p < 0,001$) (**Figure 117 : D**). Chez les intoxiqués traités, C.a (Intox-t C.a) réduit fortement les triglycérides, avec des niveaux nettement inférieurs à ceux d'Intox ($***p < 0,001$), attestant d'un effet correcteur robuste. Le traitement par O.a (Intox-t O.a)

abaisse également les triglycérides (Intox-t O.a < Intox, *** $p < 0,001$), mais les valeurs restent en général au-dessus de celles d'Intox-t C.a, suggérant une correction partielle. Chez les témoins traités, C-t C.a et C-t O.a affichent des niveaux légèrement inférieurs au témoin C.

En synthèse : l'Al augmente les taux des triglycérides ; C.a les normalise efficacement, tandis que O.a procure une amélioration plus modérée.

- **Urée** : Une augmentation de l'urée plasmatique (hyperurémie) caractérise les animaux intoxiqués par rapport aux témoins (Intox > C, * $p \leq 0,05$) (**Figure 117 : E**), ce qui suggère une atteinte rénale. Chez les intoxiqués traités, C.a (Intox-t C.a) abaisse très nettement l'urée (** $p \leq 0,01$ par rapport au groupe Intox, tandis que O.a (Intox-t O.a) la réduit également, mais de façon plus modérée (* $p \leq 0,05$). Chez les témoins traités, C-t C.a et C-t O.a présentent une baisse modeste par rapport à C.

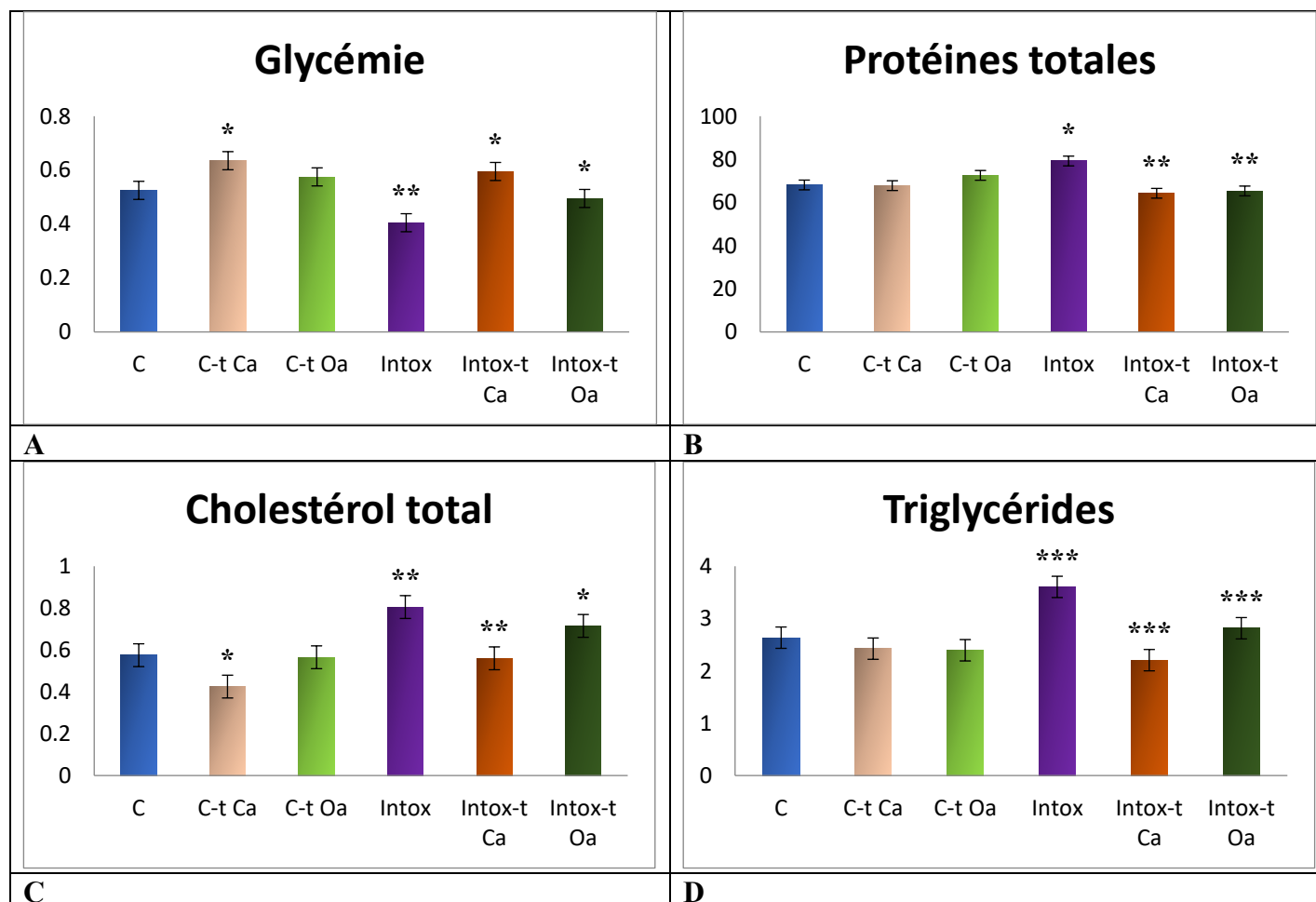
En synthèse, l'exposition à l'Al s'accompagne d'une élévation de l'urée, et C.a apporte une correction plus nette qu'O.a.

- **Créatinine** : La créatininémie ne présente pas d'élévation caractéristique sous exposition à l'Al ; les valeurs du groupe Intox sont comparables à celles des témoins (**Figure 117 : F**).

Les groupes traités montrent des valeurs légèrement plus basses, sans significativité statistique.

- **ASAT (GOT)** : Le groupe Intox présente un niveau plasmatique d'ASAT (GOT) légèrement inférieur à celui des témoins (C) (* $p \leq 0,05$) (**Figure 117 : G**). En revanche, chez les intoxiqués traités par O.a (Intox-t O.a), l'ASAT est nettement plus élevée que dans les autres groupes (** $p \leq 0,01$), ce qui suggère une atteinte hépatique possible lorsque O.a est administrée en contexte d'intoxication. À l'inverse, le traitement par C.a (Intox-t C.a) maintient l'ASAT à des niveaux proches de ceux des témoins (différences non significatives), compatible avec un profil hépatoprotecteur non délétère. Chez les témoins, C-t O.a affiche des valeurs plutôt basses.

- ALAT (GPT):** La transaminase ALAT (GPT) est augmentée chez les animaux intoxiqués ($*p \leq 0,05$) (**Figure 117 : H**). À l'inverse le traitement par C.a (Intox-t C.a) s'accompagne de valeurs d'ALAT plus basses ($**p \leq 0,01$), compatible avec un profil hépatoprotecteur. Chez les témoins, le groupe C-t O.a présente des niveaux d'ALAT plus élevés que C ($**p \leq 0,01$), suggérant que O.a peut être associé à une souffrance hépatique potentielle en condition basale.



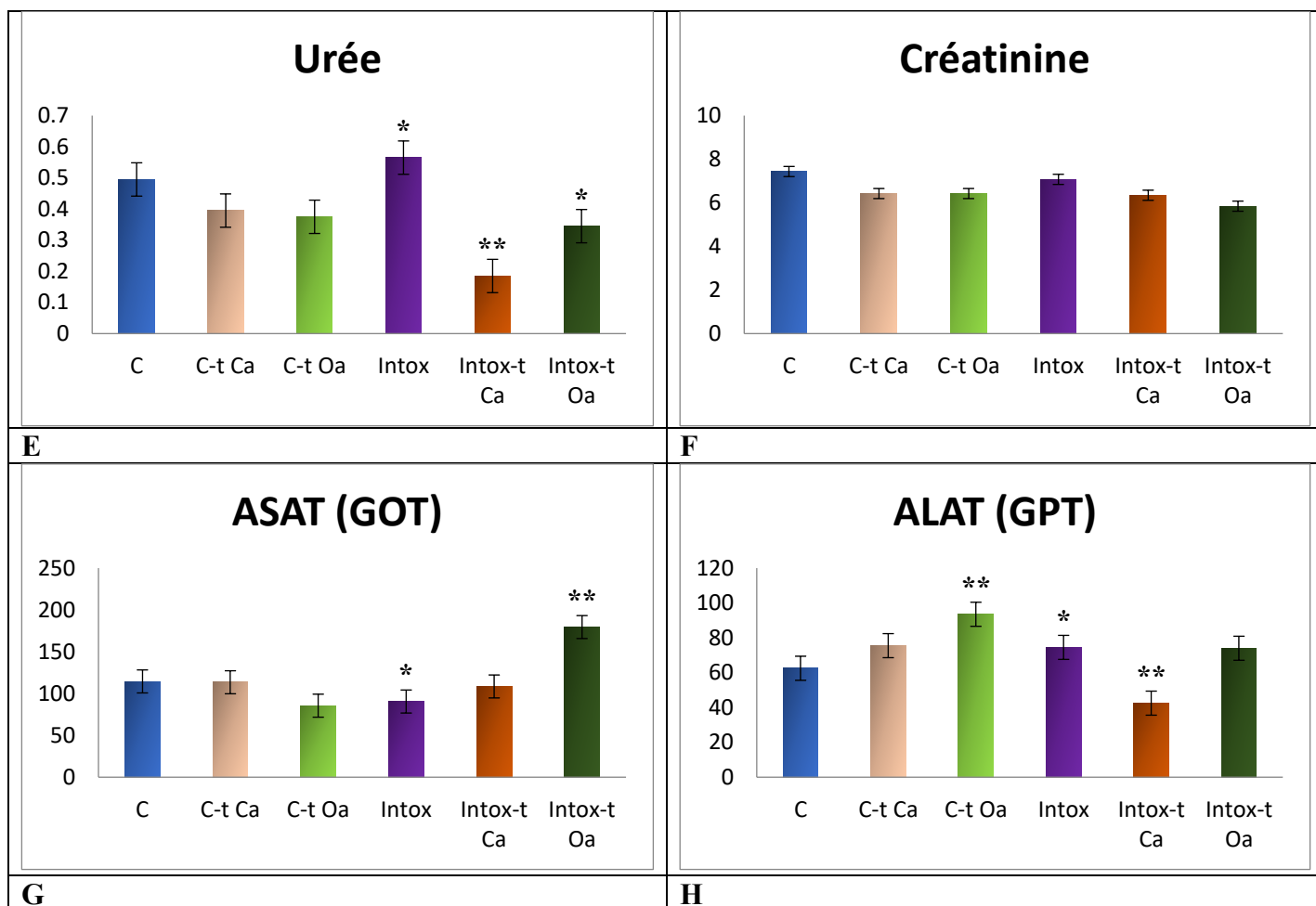


Figure 117. Bilan biochimique : effets de l'Al et des traitements (C.a et O.a) sur les biomarqueurs métaboliques, rénaux et hépatiques (moyenne $\pm$ SEM) * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$)

3.1.5. Analyse hématologique :

A. NFS (Numération-Formule Sanguine) :

En parallèle du bilan biochimique, une numération-formule sanguine (NFS) a été réalisée pour apprécier l'incidence de l'intoxication à l'Al et l'effet modulateur des extraits de *Cleome arabica* et *Ononis angustissima*. La NFS renseigne sur les trois lignées leucocytaire, érythrocytaire et plaquettaire. Les données sont présentées en moyenne $\pm$ SEM, avec comparaisons intergroupes.

1) Lignée leucocytaire :

- **Profil leucocytaire total :** L'Al induit une leucopénie modérée ($\text{Intox} < \text{C} \text{ **}p \leq 0,01$) (**Figure 118 : A**). Les deux traitements restaurent ce paramètre ($\text{Intox} < \text{Intox-t C.a} ; \text{Intox} < \text{Intox-t O.a} \text{ **}p \leq 0,01$), avec un effet plus marqué d'O.a ($\text{Intox-t C.a} < \text{Intox-t O.a}$). Chez les témoins traités, C-t C.a et C-t O.a présentent des leucocytes légèrement supérieurs à C, suggérant un léger effet immunostimulant en condition basale, surtout avec C-t C.a.
- **Granulocytes :** Les granulocytes sont nettement abaissés sous l'exposition à l'Al par rapport aux témoins ($\text{**}p \leq 0,01$), traduisant une granulopénie (**Figure 118 : B**). Les deux traitements augmentent cette lignée, l'effet d'O.a étant le plus souvent plus marqué que celui de C.a. Chez les témoins, O.a élève davantage la proportion granulocytaire ($\text{**}p \leq 0,01$) que de C.a.
- **Lymphocytes :** L'exposition à l'Al s'accompagne d'une lymphocytose relative ($\text{***}p \leq 0,001$) : la proportion de lymphocytes est plus élevée chez le groupe Intox que chez les témoins C, C-t C.a et C-t O.a (**Figure 118 : C**). Les traitements C.a et O.a réduisent cette élévation, traduisant une normalisation relative du profil leucocytaire, plus marquée avec O.a ($\text{**}p \leq 0,01$). Chez les témoins, l'effet des extraits sur les lymphocytes demeure modeste et variable.
- **Cellules mixtes (monocytes $\pm$ éosinophiles/basophiles) :** L'Al abaisse significativement la fraction Mid par rapport aux témoins ($\text{***}p \leq 0,001$), indiquant une contraction de la population myéloïde mixte en contexte d'intoxication (**Figure 118 : D**). Les deux traitements augmentent la fraction Mid chez les intoxiqués traités, mais à des degrés différents : O.a induit une hausse plus marquée ($\text{***}p \leq 0,001$), tandis que C.a montre une correction plus modérée. Cette remontée peut traduire une recrue monocyttaire et/ou une modulation des éosinophiles/basophiles. Chez les témoins traités, C.a exerce un effet immunomodulateur plus élevé qu'O.a ($\text{***}p \leq 0,001$).

Donc : L'exposition à l'Al s'accompagne d'une immunodépression (leucopénie, granulopénie avec lymphocytose relative), corrigée par les deux extraits. O.a tend à restaurer plus fortement la lignée granulocytaire et à normaliser le pourcentage lymphocytaire, tandis que C.a présente un effet correcteur robuste, légèrement moins marqué sur ces axes, avec un modeste effet immunostimulant en condition basale.

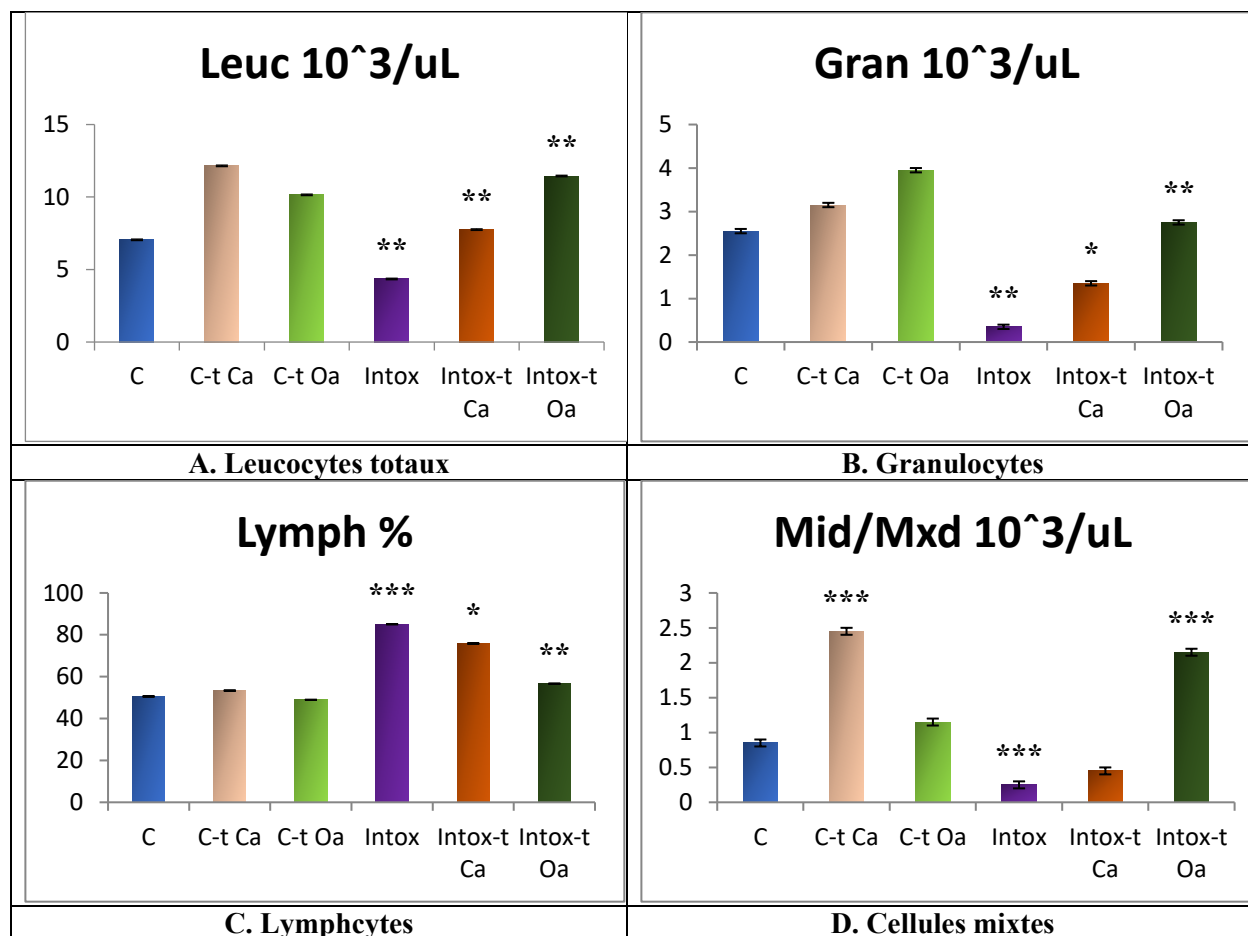


Figure 118. Bilan hématologique : volet leucocytaire (moyenne $\pm$ SEM) * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

2) Lignée érythrocytaire :

L'Al s'accompagne d'une érythrocytose relative, avec un hémocrite (HCT) nettement plus élevé chez le groupe Intox que chez les témoins (Intox > C ; ** $p \leq 0,01$) (**Figure 119**). Les indices érythrocytaires sont altérés : l'hémoglobine (HGB) est plus basse (** $p \leq 0,01$) et le MCV augmenté (macrocytose) (* $p \leq 0,05$). Ce profil des hématies (plus volumineuses, moins hémoglobininées et hétérogènes) évoque une hémococoncentration associée à une érythropoïèse perturbée.

Les traitements par O.a et C.a tendent à normaliser ces paramètres : Intox-t C.a et Intox-t O.a abaissent le HCT (* $p \leq 0,05$), normalisent le MCV (* $p \leq 0,05$) et rehaussent la HGB (*** $p \leq 0,001$). L'effet est plus constant avec *Cleome arabica*, tandis que *Ononis angustissima* améliore

également le profil mais de façon un peu moins systématique. Chez les témoins traités (C-t C.a, C-t O.a), les indices restent globalement proches de C.

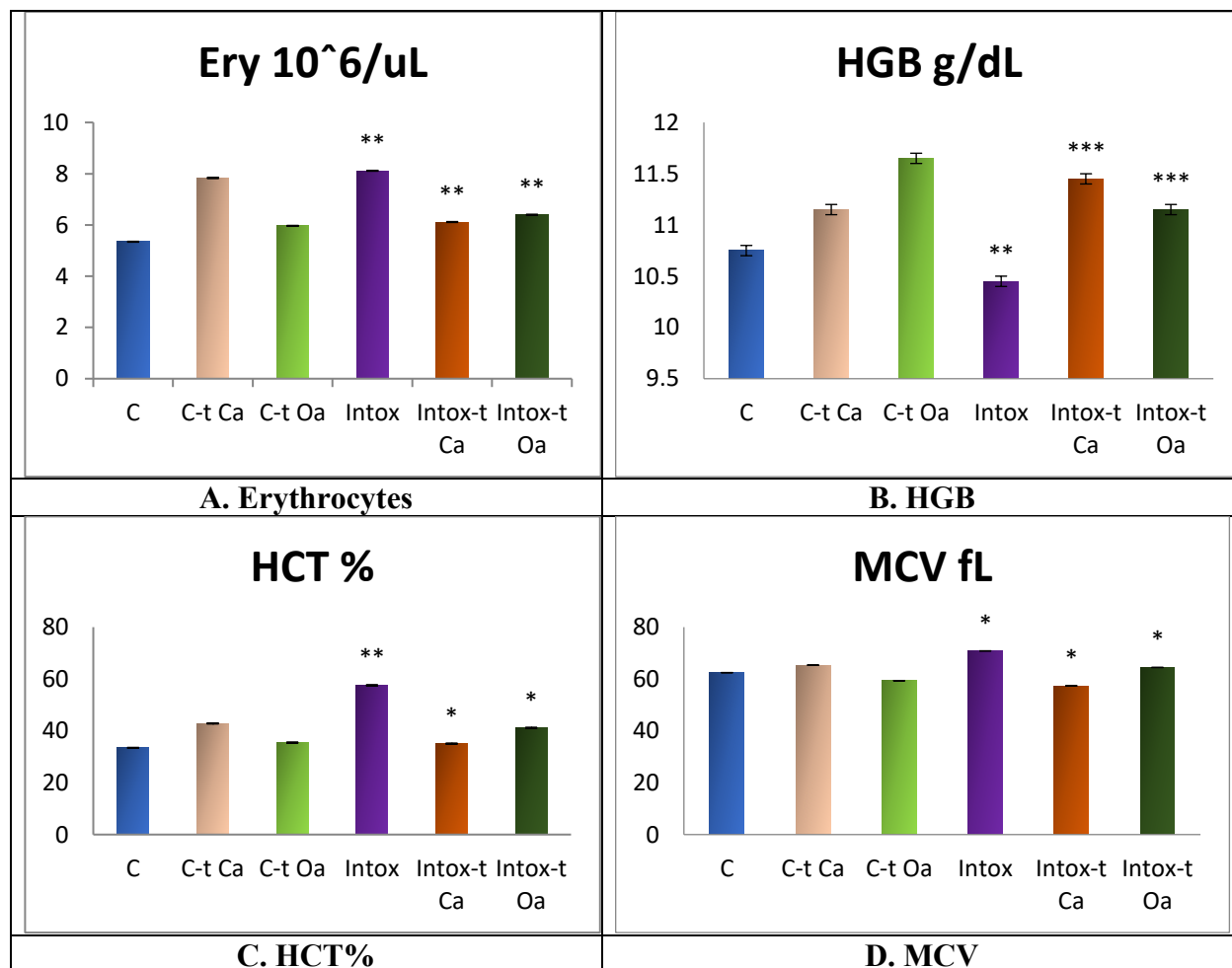


Figure 119. Bilan hématologique : volet érythrocytaire (moyenne $\pm$ SEM) (A) Erythrocytes, (B) HGB, (C) HCT%, (D) MCV * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

3) Lignée plaquettaire :

L'intoxication à l'Al induit une thrombocytopénie marquée (** $p \leq 0,001$) : le compte plaquettaire est nettement diminué ($C > \text{Intox}$; Figure 120), tandis que le volume plaquettaire moyen est augmenté (* $p \leq 0,05$) (MPV, $\text{Intox} > C$). Ce couple (Diminution du nombre de plaquettes avec augmentation du volume plaquettaire moyen) évoque une thrombocytopénie régénérative.

Les deux extraits atténuent ces altérations : chez Intox-t C.a et Intox-t O.a, le nombre de plaquettes augmente (** $p \leq 0,01$), et son profil morphologique se normalise, traduisant une restauration du compartiment plaquettaire (* $p \leq 0,05$).

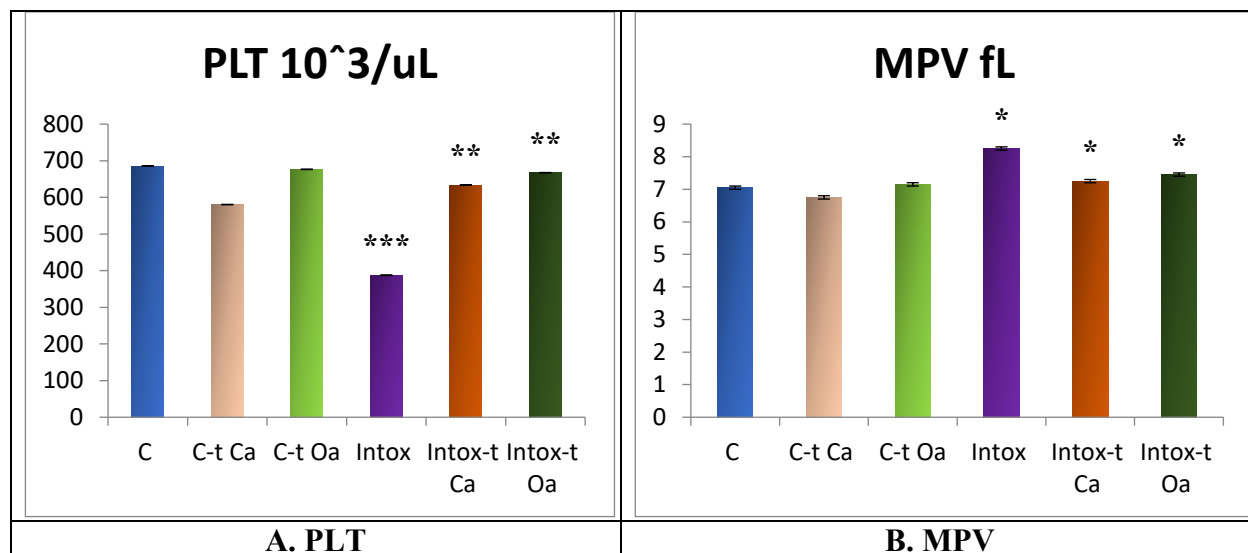


Figure 120. Bilan hématologique : volet plaquettaire (A) PLT, (B) MPV (moyenne $\pm$ SEM)

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

B. Frottis sanguin :

À la suite de la NFS, un frottis sanguin périphérique a été entrepris pour valider les résultats automatisés, apprécier la morphologie des lignées cellulaires et documenter les altérations qualitatives. Les constatations corroborent les anomalies hématologiques de la NFS et confirment des différences notables entre les groupes expérimentaux (**Figure 121**).

➤ Groupe C :

Lignée érythrocytaire de morphologie globale normale, sans anomalies majeures de forme ; chromie conservée (normochromie), compatible avec une érythropoïèse physiologique. La lignée leucocytaire montre une répartition dans les limites usuelles. La lignée plaquettaire est riche, de morphologie normale (taille habituelle, absence d'agrégats), suggérant une production et une distribution adéquates.

➤ Groupe C-t O.a :

Profil hématologique comparable au contrôle : hématies homogènes, de taille et de forme régulières, normochromes ; répartition leucocytaire équilibrée ; lignée plaquettaire riche,

taille normale, sans agrégats. Ensemble, ces éléments n'évoquent pas d'effet hématopoïétique délétère d'O.a.

➤ **Groupe C-t C.a :**

Au sein de la lignée érythrocytaire, anisocytose à chromie conservée, compatible avec une érythropoïèse régénérative. Hyperleucocytose à prédominance monocytose. Lignée plaquettaire : thrombopénie légère, plaquettes de taille normale, sans agrégats. Ces données suggèrent un effet modulateur de l'extrait C.a sur les lignées hématopoïétiques et immunitaires.

➤ **Groupe Intox :**

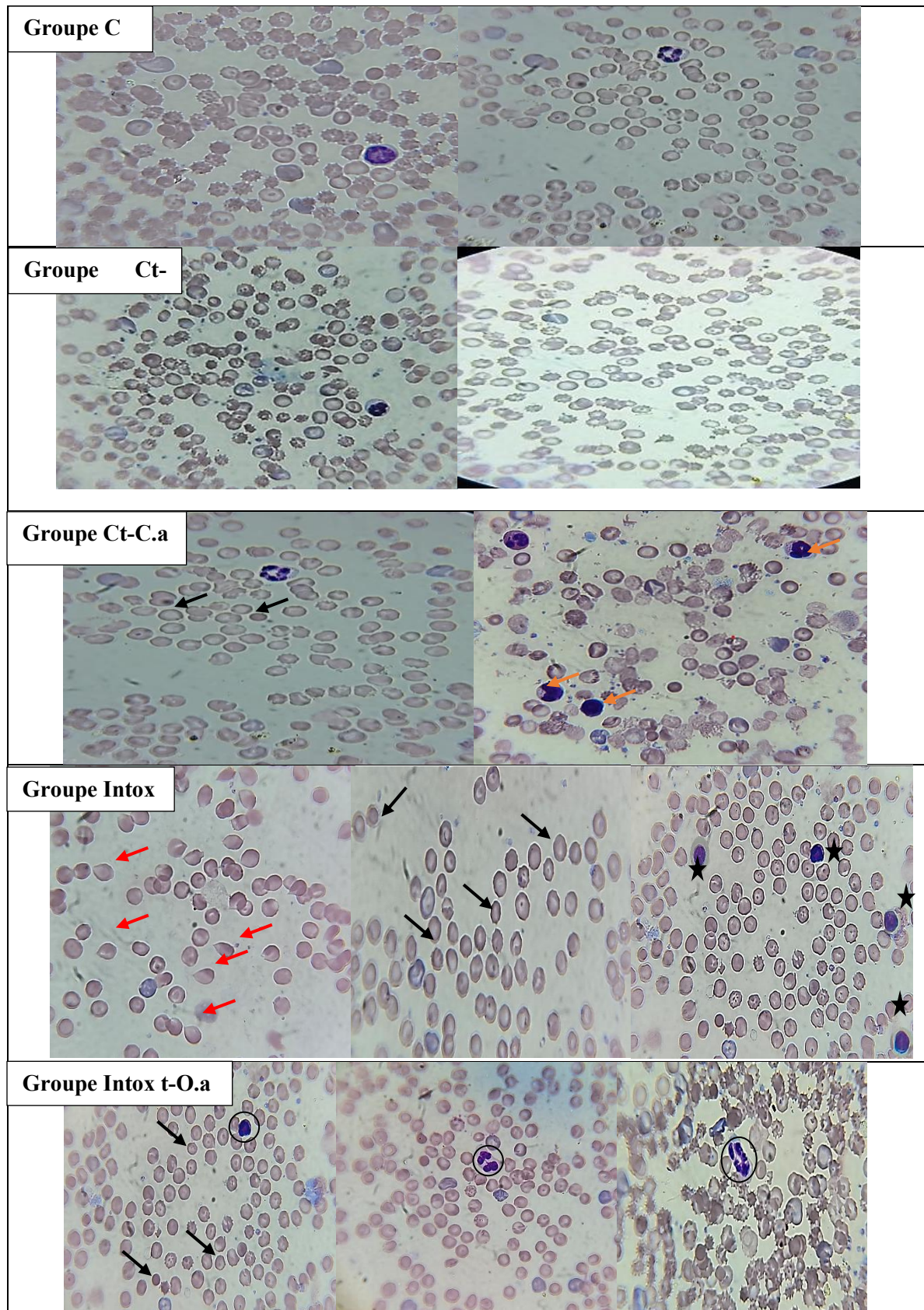
Signes d'hématotoxicité : anémie macrocytaire normochrome avec poikilocytose et anisocytose à prédominance macrocytaire. Lignée leucocytaire déséquilibrée, associant neutropénie sévère et lymphocytose relative, en faveur d'une suppression sélective de la lignée granulocytaire liée à l'exposition à l'Al. Lignée plaquettaire : thrombopénie modérée, plaquettes de taille normale, sans agrégats.

➤ **Groupe Intox-t O.a :**

Persistance d'une anémie macrocytaire légère, normochrome, avec anisocytose macrocytaire et polychromasie (érythrocytes polychromatophiles/réticulocytes), compatible avec une stimulation érythropoïétique régénérative. Monocytose au sein de la lignée leucocytaire, compatible avec l'activation du compartiment monocyte-macrophage. Lignée plaquettaire riche, taille normale, sans agrégats, évoquant une thrombopoïèse efficace. Ces éléments suggèrent un effet stimulant d'O.a sur les compartiments hématologique et immunitaire.

➤ **Groupe Intox-t C.a :**

Phénotype montrant une légère anémie normocytaire normochrome, hématies de morphologie régulière, avec discrète baisse de la concentration érythrocytaire. La lignée leucocytaire présente une distribution équilibrée, compatible avec une formule normalisée après l'exposition toxique. La lignée plaquettaire est riche, plaquettes de taille normale, bien individualisées, sans agrégats. L'ensemble met en évidence le potentiel thérapeutique de C.a pour atténuer l'hématotoxicité induite par l'Al, en favorisant la restauration des lignées leucocytaires et plaquettaires.



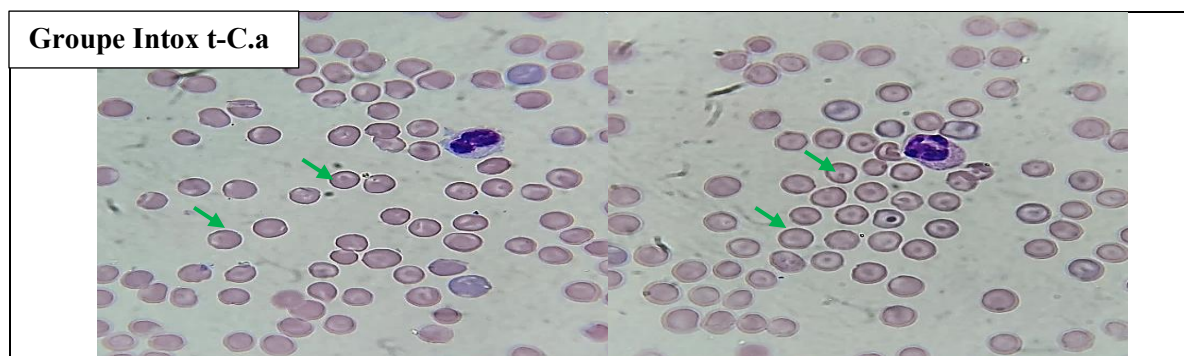


Figure 121. Frottis sanguins des groupes expérimentaux, colorés au Giemsa (objectif $\times 100$, huile à immersion).

C : Morphologie normale des érythrocytes et des leucocytes.

C-t O.a : Morphologie normale des érythrocytes et des leucocytes.

C-t C.a : Présence d'érythrocytes de morphologie normale, accompagnée d'une anisocytose (variation de la taille des hématies) ($\rightarrow$) et d'une hyperleucocytose ($\rightarrow$).

Intox : Les érythrocytes présentent une poïkilocytose marquée (variation de la forme) ($\rightarrow$) associée à une anisocytose (variation de la taille) ($\rightarrow$), ainsi qu'une lymphocytose réactionnelle ($\star$).

Intox-t O.a : Les érythrocytes présentent une anisocytose (variation de la taille) ($\rightarrow$) et une activation de la lignée monocyte-macrophage, traduite par une monocytose (cellule encerclée).

Intox-t C.a : Rétablissement d'une morphologie normocytaire (taille et forme normales des érythrocytes) ($\rightarrow$) avec une distribution normalisée des lignées leucocytaires.

3.1.6. Analyse histologique :

Dans le cadre de cette étude, l'évaluation histopathologique a été réalisée sur quatre organes cibles majeurs : le foie, les reins, la rate et le système nerveux central (cerveau et cervelet) afin d'identifier d'éventuelles lésions histologiques indicatrices de stress cellulaire, de toxicité, ou d'altération fonctionnelle. Les coupes analysées ont révélé plusieurs altérations histomorphologiques dont la nature, la distribution et l'intensité sont détaillées ci-dessous.

Foie :

Chez les animaux témoins (**groupe C**), le foie présente une organisation lobulaire classique bien conservée. Chaque lobule est centré par une veine centrale, entouré de triades portales, et parcouru de sinusoides contenant des cellules de Kupffer. Les hépatocytes sont polygonaux, à noyaux ronds, parfois binucléés, sans signe de dégénérescence (**Figure 122**).

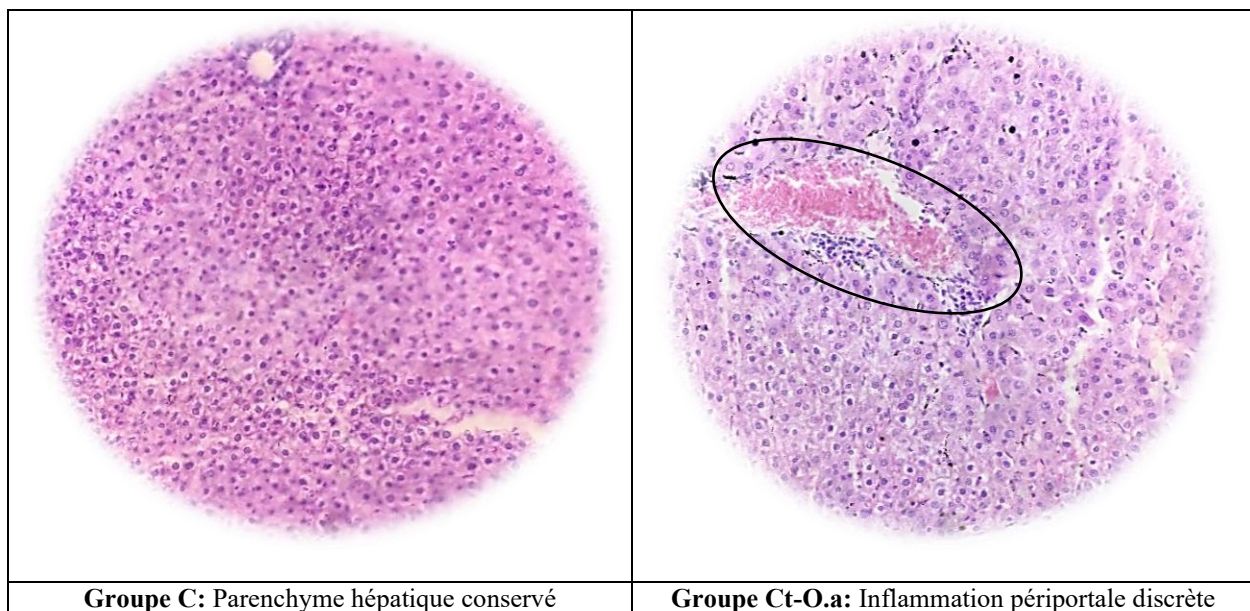
Dans le groupe **C-t O.a**, l'architecture lobulaire reste intacte, mais une congestion vasculaire portale est notée, accompagnée d'un infiltrat lympho-monocytaire léger, suggérant une inflammation discrète à prédominance périportale.

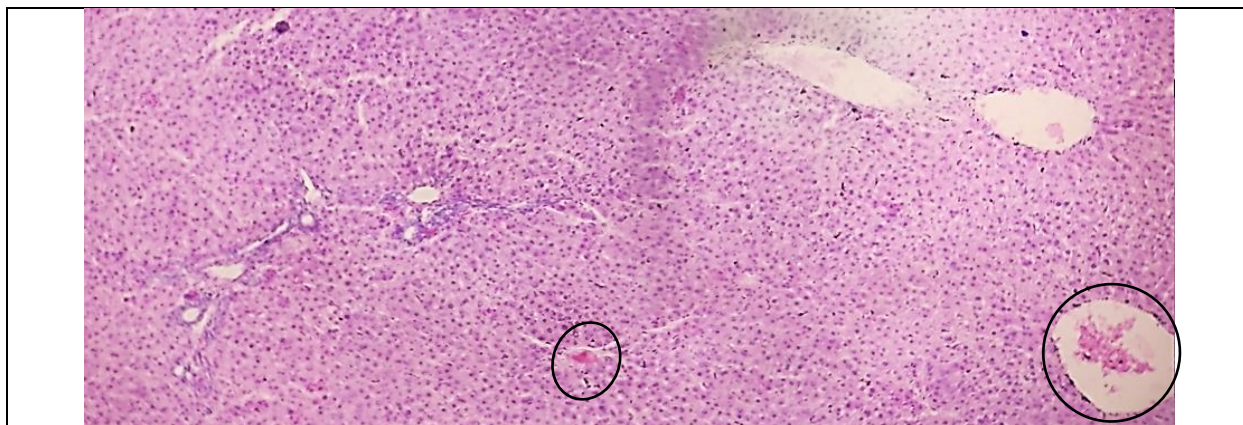
Chez les sujets du groupe **C-t C.a**, l'aspect hépatique est globalement normal, avec une congestion sinusoïdale minime. Les travées hépatocytaires restent régulières et les structures portales sont bien identifiables.

En revanche, le groupe **Intox** montre des lésions hépatiques franches et mixtes : ballonisation, vacuolisation cytoplasmique marquée (notamment centrolobulaire), nécrose focale, désorganisation trabéculaire et congestion portale importante. La présence d'infiltrats inflammatoires périportaux confirme une atteinte hépatocellulaire.

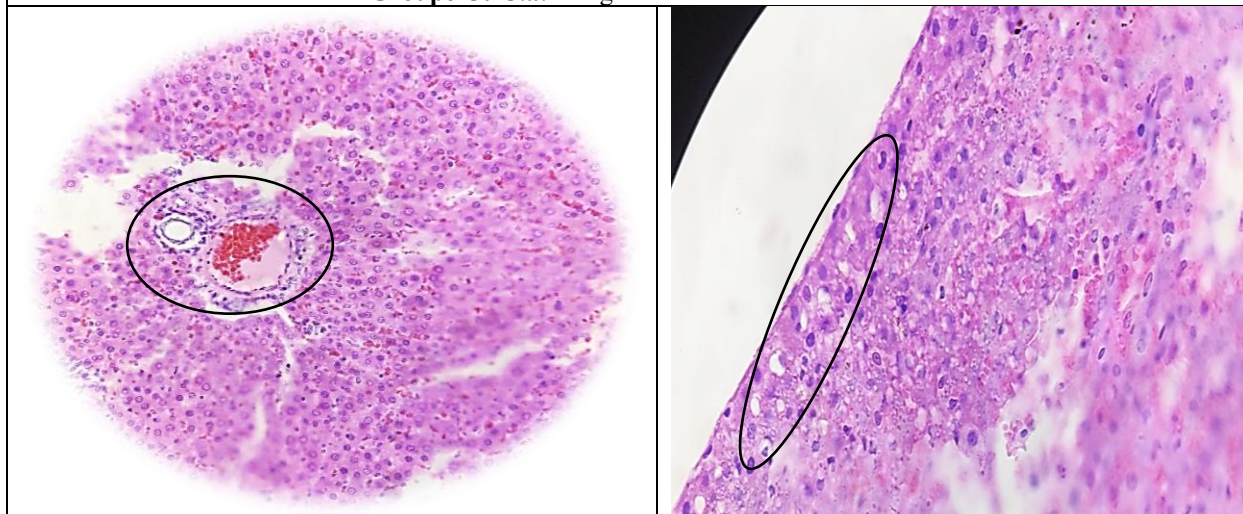
Le groupe **Intox-t O.a** se distingue par une réaction inflammatoire granulomateuse : présence de granulomes d'histiocytes épithélioïdes avec cellules géantes multinucléées, ceinturés de manchons lymphocytaires et associés à une fibrose périphérique variable.

Enfin, le groupe **Intox-t C.a** présente une inflammation capsulo-portale intense, avec composante épithélioïde et plasmocytaire, débordant sur le parenchyme, associée à une congestion sinusoïdale et à une fibrose sous-capsulaire et portale débutante.

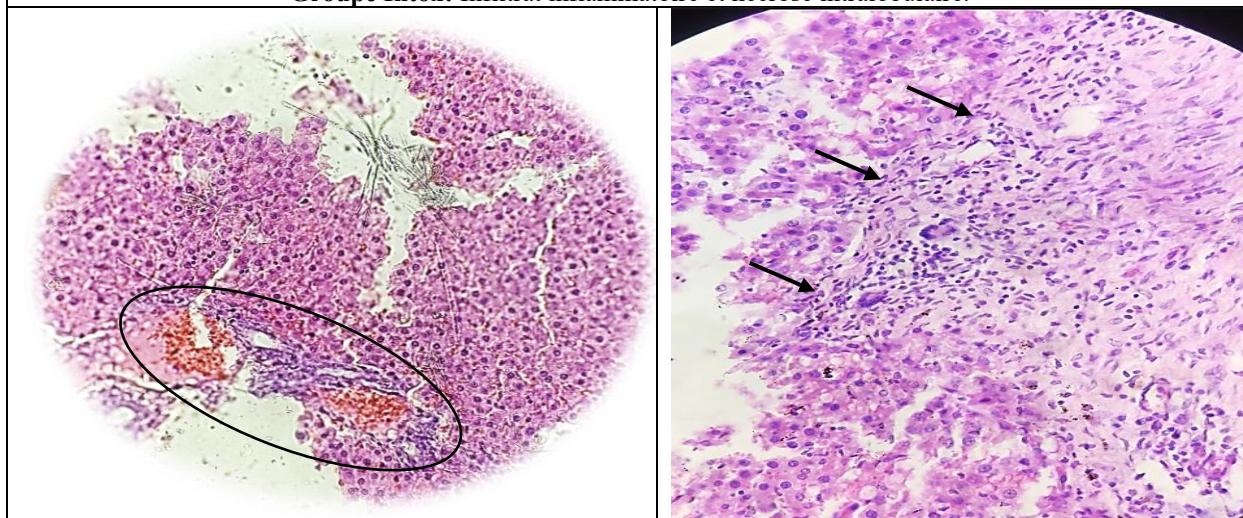




Groupe Ct-C.a: Congestion sinusoidale minime



Groupe Intox: Infiltrat inflammatoire et nécrose intralobulaire.



Groupe Intox t-O.a: Réaction inflammatoire granulomateuse

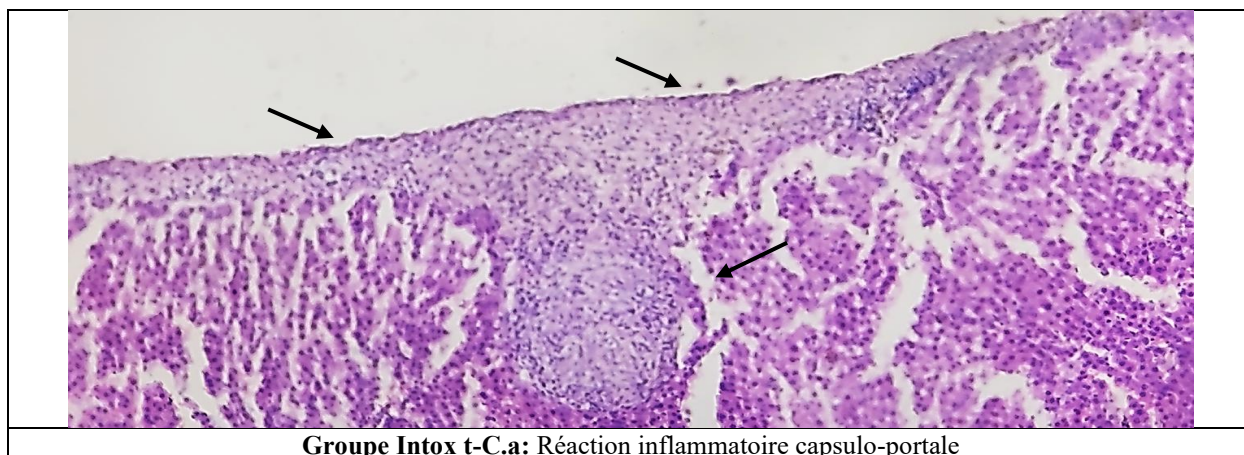


Figure 122. Les observations microscopiques des sections hépatiques des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)

Rein :

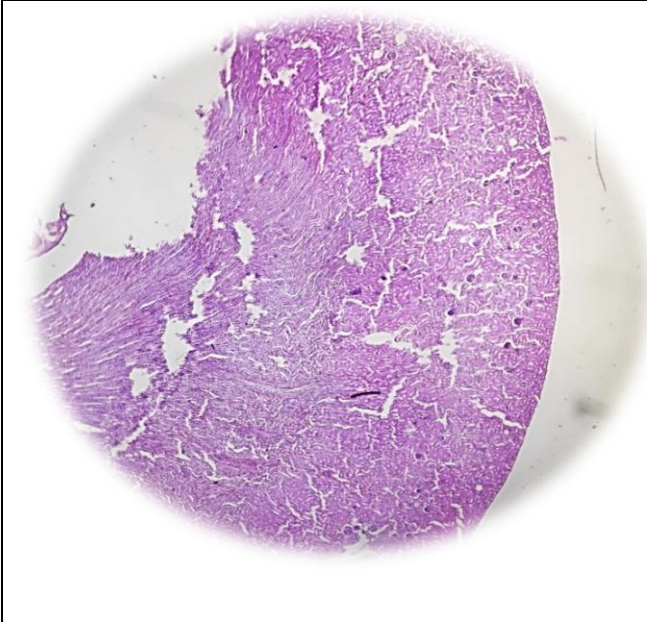
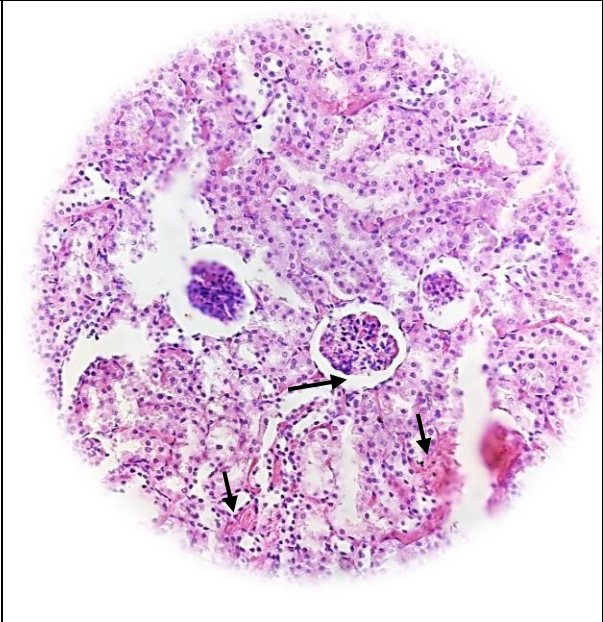
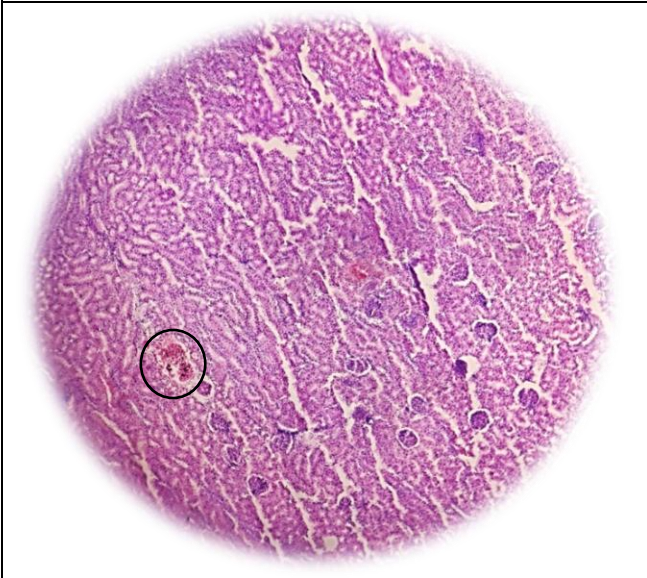
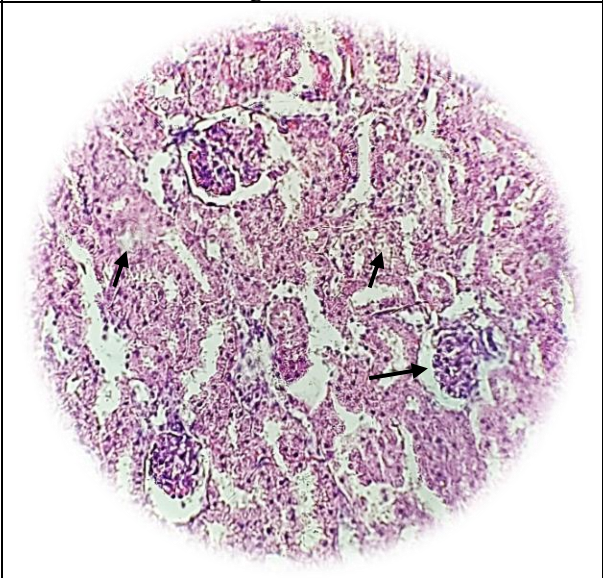
Chez le groupe témoin (C), l'architecture rénale est parfaitement respectée (**Figure 123**). Le cortex renferme des glomérules normaux et des tubules contournés proximaux (à bordure en brosse) et distaux bien conservés. La médulla, faite d'anses de Henle et de tubes collecteurs, ne montre aucune anomalie.

Le groupe **C-t O.a** révèle une congestion modérée, surtout médullaire, avec un œdème interstitiel discret, mais les glomérules sont légèrement épargnés avec un espace urinaire légèrement élargi. Chez les animaux du groupe **C-t C.a**, la morphologie est globalement préservée, ne montrant qu'une congestion légère sans anomalie tubulaire notable.

En revanche, dans le groupe **Intox**, les glomérules montrent d'un élargissement de l'espace urinaire, traduisant une souffrance passive, et les lésions tubulaires sont dominantes : perte de bordure en brosse, vacuolisation, dilatation des tubules, congestion vasculaire associée à un œdème interstitiel diffus, typiques d'une atteinte tubulaire.

Le groupe **Intox-t O.a** présente également des lésions tubulaires modérées, caractérisées par une dégénérescence épithéliale légère, marquée par une vacuolisation cytoplasmique et une perte partielle du bord en brosse. L'architecture glomérulaire demeure globalement préservée, bien qu'on observe une discrète prolifération mésangiale. L'organisation cortico-médullaire reste intacte, mais on note une congestion vasculaire notable, traduisant une altération circulatoire.

Enfin, dans le groupe **Intox-t C.a**, les glomérules restent intacts, avec congestion vasculaire légère, sans signes de vascularite.

	
Groupe C: Parenchyme rénale conservé	Groupe Ct-O.a: Elargissement d'espace urinaire avec congestion médullaire
	
Groupe Ct-C.a: Congestion	Groupe Intox: Elargissement d'espace urinaire avec atteinte tubulaire

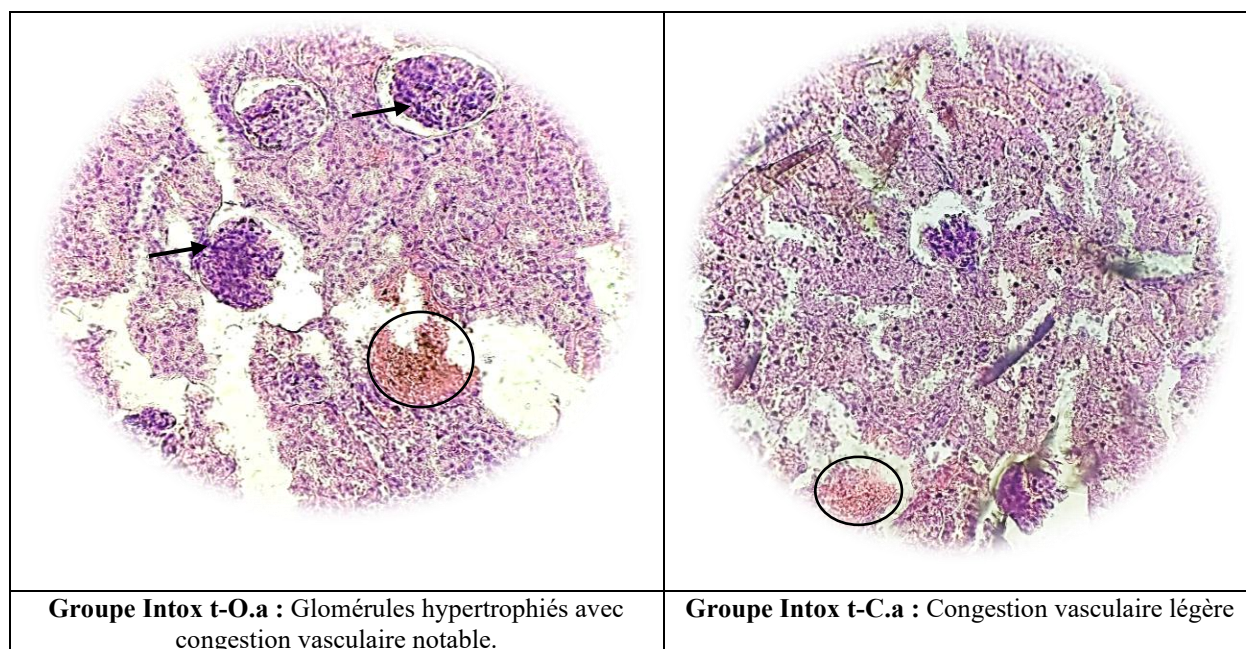


Figure 123. Les observations microscopiques des sections rénales des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)

Rate :

Chez les témoins (C), la rate présente une capsule et des trabécules régulières (**Figure 124**). La pulpe blanche est bien structurée avec ses zones T, B et marginale, et la pulpe rouge contient des cordons de Billroth et des sinus veineux normaux, sans hyperplasie ni déplétion.

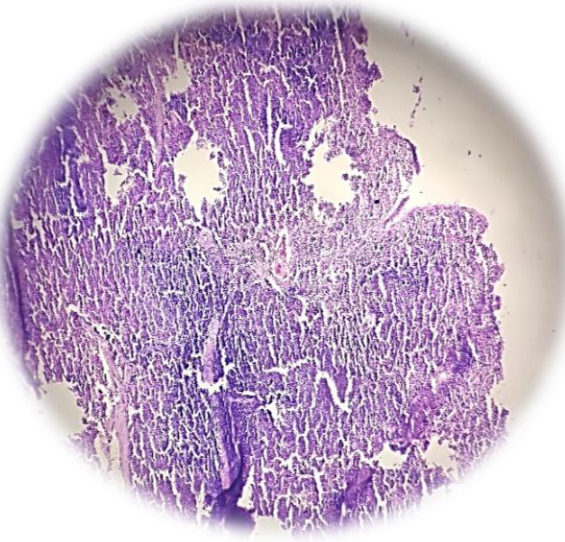
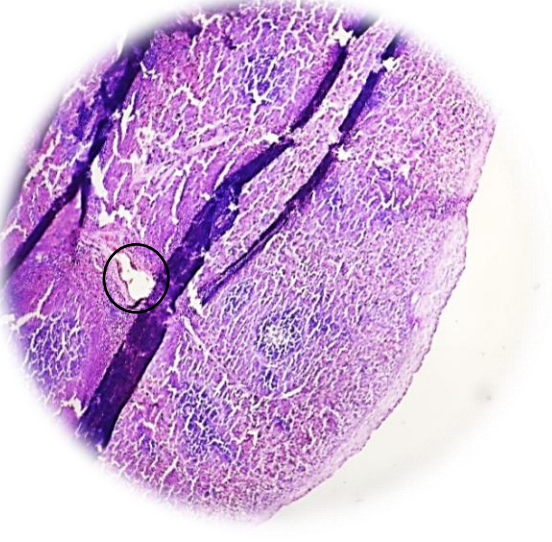
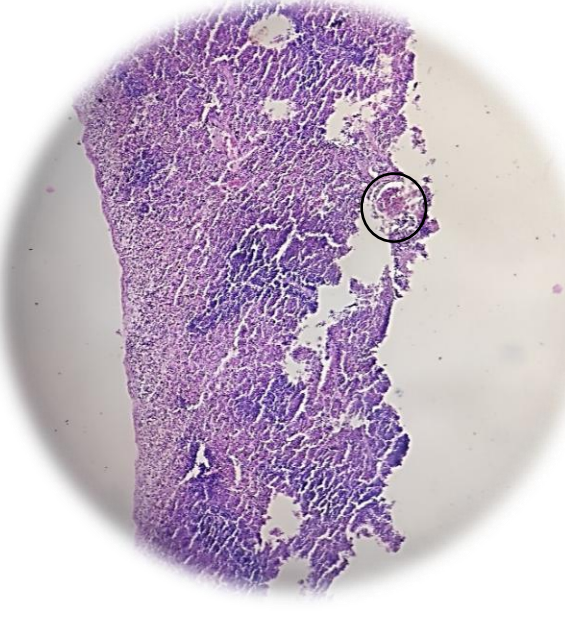
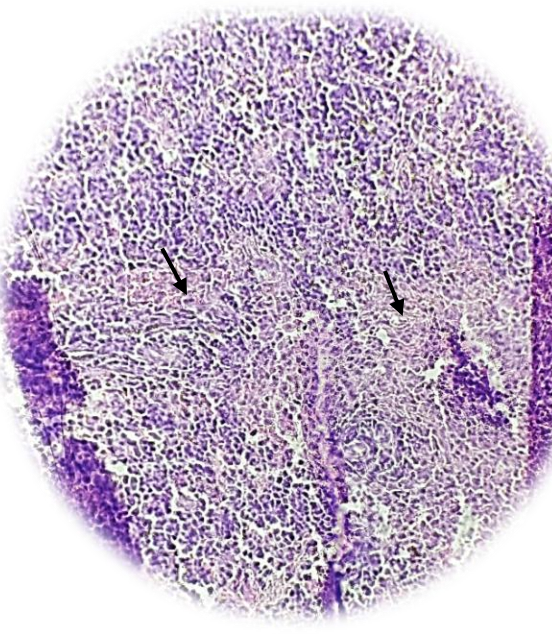
Dans le groupe **C-t O.a**, une congestion vasculaire est observée, avec dilatation sinusoïdale marquée de la pulpe rouge, alors que la pulpe blanche reste intacte.

Chez le groupe **C-t C.a**, la congestion de la pulpe rouge est confirmée, tandis que la pulpe blanche semble globalement normale.

Le groupe **Intox** montre une hyperplasie lymphoïde de la pulpe blanche, traduisant une stimulation immunitaire probable, ainsi qu'une congestion diffuse marquée de la pulpe rouge, évoquant une souffrance splénique.

Dans le groupe **Intox-t O.a**, la pulpe rouge est hyperplasique, avec sinusoïdes dilatés, cordons de Billroth riches en cellules sanguines, et une hyperplasie lymphoïde de la pulpe blanche.

Enfin, le groupe **Intox-t C.a** se distingue par une pulpe rouge dilatée et congestive, une pulpe blanche appauvrie, avec petits centres germinatifs peu manifestes, et un épaissement discret des trabécules.

	
Groupe C: Parenchyme splénique conservé	Groupe Ct-O.a: Congestion et dilatation sinusoïdale de la pulpe rouge
	
Groupe Ct-C.a: Congestion la pulpe rouge	Groupe Intox: Hyperplasie lymphoïde de la pulpe blanche

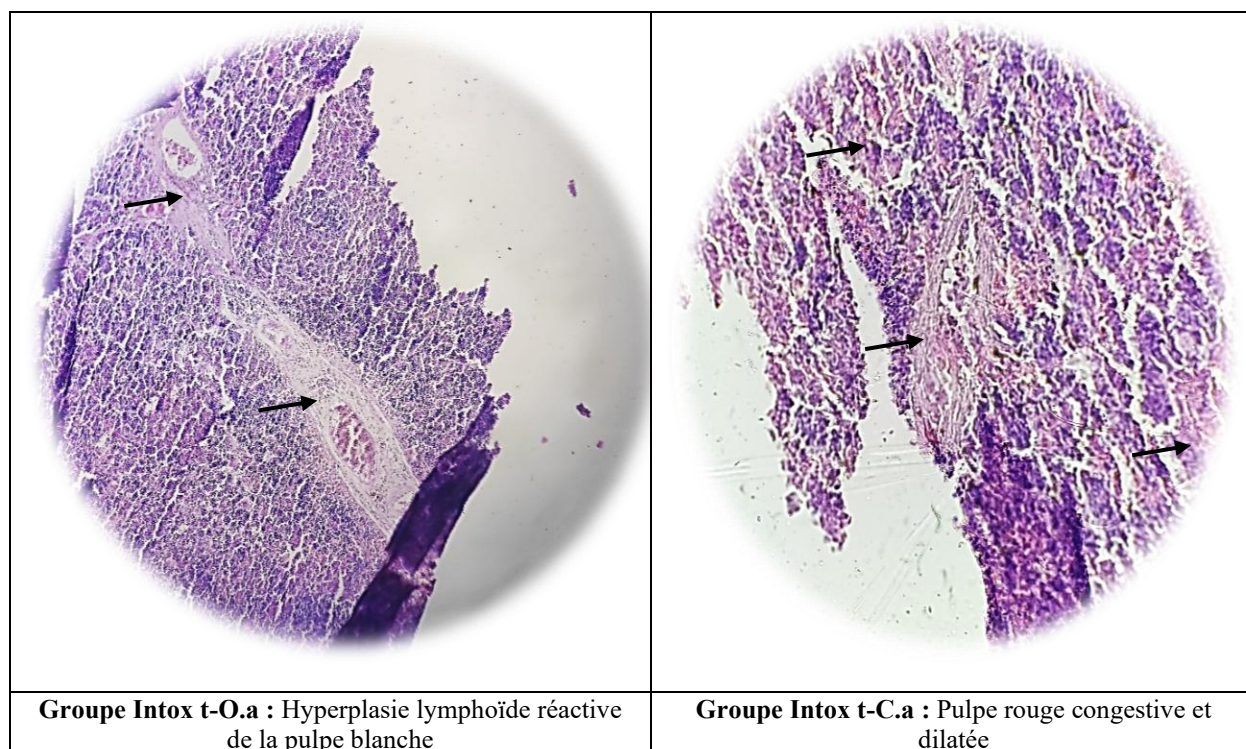


Figure 124 : Les observations microscopiques des sections spléniques des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)

Cerveau :

Le groupe **C** présente une substance grise normale, avec neurones pyramidaux et interneurones entourés de glie, et une substance blanche riche en axones myélinisés. Le plexus choroïde est bien visible, sans anomalie (**Figure 125**).

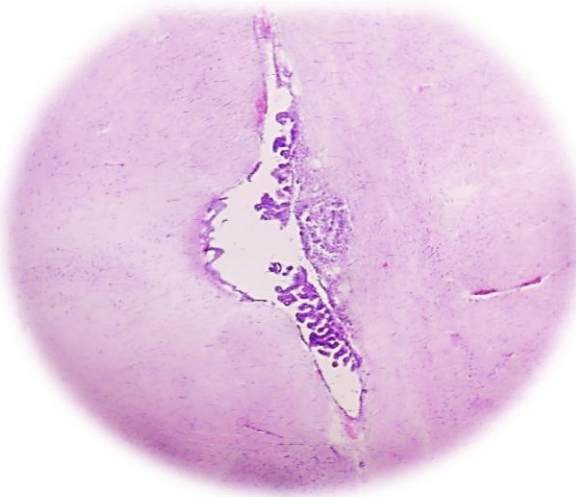
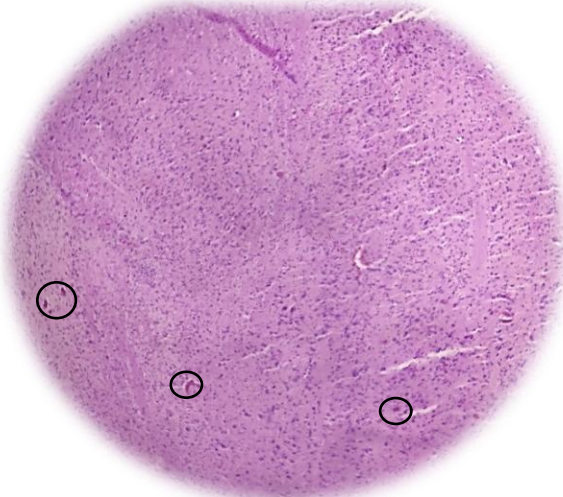
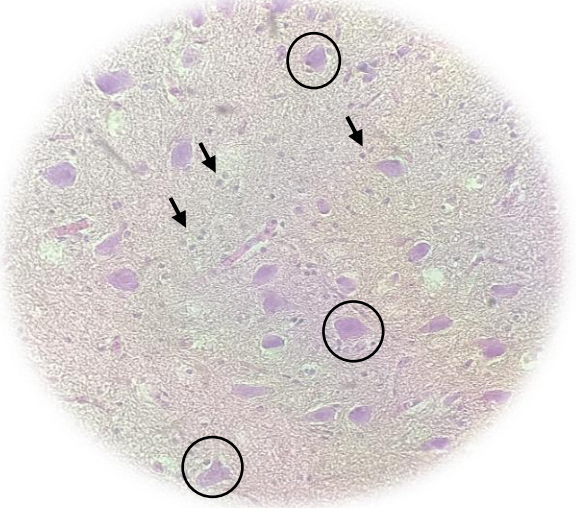
Dans le groupe **C-t O.a**, une légère congestion vasculaire est observée, mais la différenciation substance grise/blanche est respectée, sans lésion marquée.

Le groupe **C-t C.a** montre des capillaires parfois congestifs et quelques neurones pyramidaux à soma hypertrophié (cytoplasme pâle/rosé, avec nucléole net) parfois entourés par de cellules gliales en satellitose minime, évoquant une chromatolyse légère et gliose réactive discrète.

Le groupe **Intox** présente des infiltrats périvasculaires lymphocytaires, une congestion vasculaire et des signes d'activation gliale, évoquant une inflammation neurogénique.

Dans le groupe **Intox-t O.a**, le neuropile reste globalement préservé, mais on note des neurones éosinophiles rétractés et une gliose discrète, avec congestion.

Enfin, chez les sujets du groupe **Intox-t C.a**, la structure est conservée, mais on note une chromatolyse neuronale éparse et une gliose réactive discrète, sans lésions majeures.

	
Groupe C: Section cérébrale avec plexus choroïde conservé	Groupe Ct-O.a: Congestion vasculaire minime
	
Groupe Ct-C.a: Satellitose minime et gliose réactive	Groupe Intox: Inflammation neurogenique

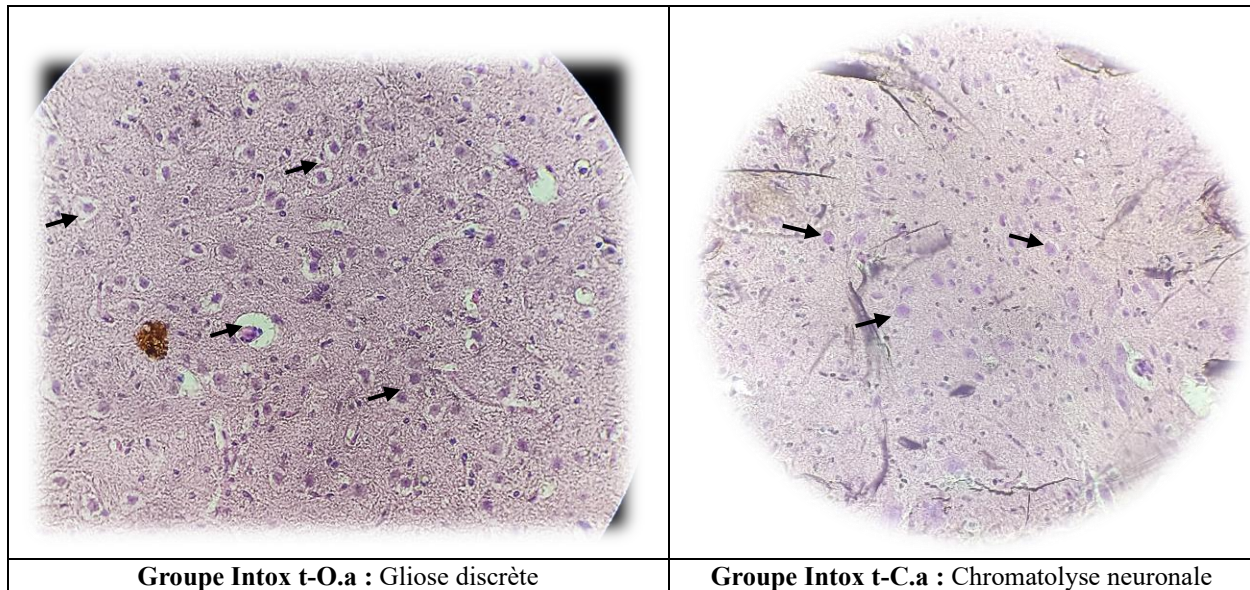


Figure 125. Les observations microscopiques des sections cérébrales des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)

Cervelet :

Chez les témoins (C), les folioles sont bien formées, avec trois couches bien visibles : moléculaire, Purkinje (monocouche continue) et granulaire dense, reposant sur une substance blanche normale (**Figure 126**).

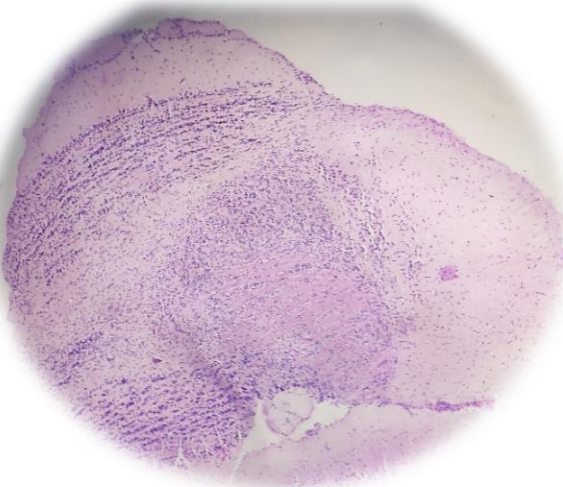
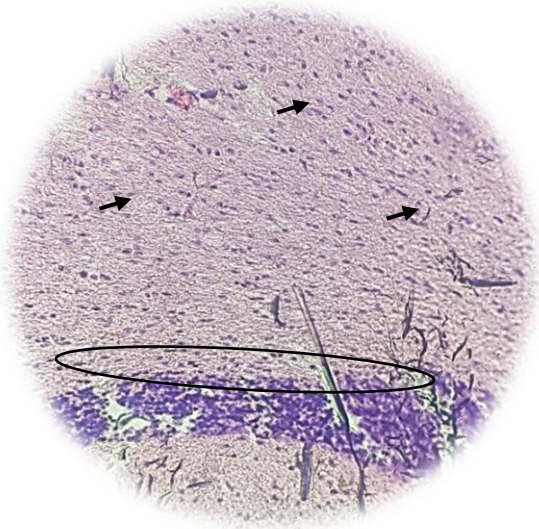
Dans le groupe **C-t O.a**, l'architecture laminée est préservée, sans perte de cellules de Purkinje ni lésion neurotoxique visible.

Chez les animaux **C-t C.a**, la stratification est également bien respectée, sans nécrose, et la couche de Purkinje reste continue.

Le groupe **Intox** présente une raréfaction focale des cellules de Purkinje, une gliose réactionnelle, traduisant une souffrance neuronale toxique.

Dans le groupe **Intox-t O.a**, les cellules de Purkinje sont légèrement hypertrophiées, avec chromatolyse focale et gliose juxta-Purkinje discrète.

Enfin, dans le groupe **Intox-t C.a**, l'architecture trilaminaires est bien conservée, malgré des signes discrets de chromatolyse, sans nécrose ni déplétion.

	
Groupe C: Architecture cérébelleuse conservée	Groupe Ct-O.a: Structure cérébelleuse conservée
	
Groupe Ct-C.a: Structure cérébelleuse conservée	Groupe Intox: Raréfaction des cellules de Purkinje et une gliose réactionnelle

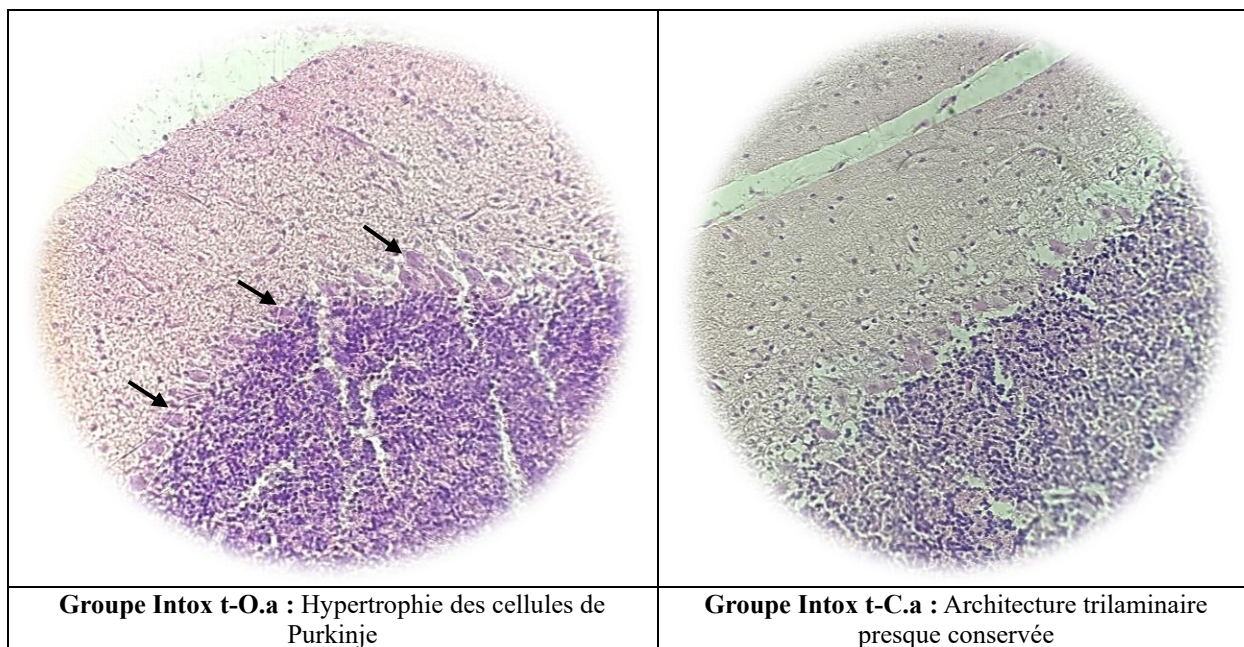


Figure 126. Les observations microscopiques des sections cérébelleuses des groupes expérimentaux, colorés au HE (objectif $\times 10$ et $\times 40$)



Partie IV :

Discussion générale



Depuis des millénaires, la phytothérapie conserve un intérêt majeur grâce à l'usage ancestral des plantes médicinales dans divers volets thérapeutiques. Ce n'est que durant les dernières décennies que ces effets empiriques ont commencé à être validés par des approches scientifiques rigoureuses (Boutlelis et al., 2023).

Parallèlement, malgré les progrès de la chimie de synthèse, plusieurs limites persistent, notamment l'inefficacité croissante de certains agents antimicrobiens, l'émergence de souches résistantes et les effets indésirables liés aux traitements antibiotiques tels que l'immunosuppression, l'hypersensibilité ou la perturbation du microbiote. Ces contraintes renforcent l'intérêt croissant pour les alternatives naturelles (Faraz et al., 2025).

À l'échelle mondiale, les médicaments à base de plantes constituent aujourd'hui un pilier essentiel des soins de santé. Cette progression s'accompagne toutefois d'un déficit notable en données scientifiques robustes, bien que la recherche et le développement dans ce domaine soit généralement plus rapide et moins coûteux que celle des molécules de synthèse. Dans ce contexte, la relation entre pratiques traditionnelles et applications thérapeutiques modernes conserve une pertinence majeure (Sharma et al., 2025).

Le savoir ethnopharmacologique occupe ainsi une place centrale dans la découverte de composés à fort potentiel thérapeutique. L'observation des usages populaires permet de cibler en priorité les espèces présentant des propriétés curatives rapportées par les communautés locales, cette approche ayant conduit à la découverte de plusieurs médicaments (Babar et al., 2025).

C'est dans cette perspective que notre enquête ethnopharmacologique constituait une étape fondamentale afin de documenter les usages locaux et cerner les pertinences thérapeutiques des espèces d'intérêt.

Pertinence ethnopharmacologique des espèces étudiées :

Les deux enquêtes menées dans différentes wilayas montrent que le savoir associé à *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* est principalement détenu par des adultes mariés, peu instruits, et d'âge intermédiaire à avancé, majoritairement de sexe masculin. Cette distribution reflète un ancrage socioculturel profond, caractéristique d'un savoir traditionnel transmis au sein des communautés. La connaissance semble plus étendue chez les hommes, en lien avec leurs responsabilités et leur forte implication dans des activités extérieures telles que la cueillette, l'élevage et l'agriculture, ce qui leur permet d'accéder plus facilement aux ressources végétales

sauvages (**Birhan et al., 2018 ; Nega & Girma, 2022 ; Lulesa et al., 2025**). Ces facteurs ont fortement contribué à leur expertise en phytothérapie.

De même, les individus plus âgés possèdent une expérience considérable, les rendant plus susceptibles de transmettre leur savoir aux jeunes générations, disposant ainsi d'une connaissance approfondie et d'un savoir riche (**Bencheikh et al., 2024 ; Layadi et al., 2024**). La présence d'herboristes et de tradipraticiens dans l'échantillon renforce la crédibilité des données collectées. La prédominance du savoir empirique était manifeste, représentant la majorité des déclarations. Cela confirme que l'usage des deux plantes repose essentiellement sur une expérience directe, orale, construite et transmise au fil des générations, plutôt que sur des sources écrites ou académiques.

Ce mode d'acquisition témoigne d'une pratique thérapeutique transmise entre générations (**Tian-Liang et al., 2025**) et, lorsqu'il est renforcé par l'observation directe des praticiens expérimentés, constitue un mécanisme majeur assurant la continuité et la pérennité de la phytothérapie traditionnelle (**Birhan et al., 2018**). Il souligne néanmoins la fragilité de cette transmission non formalisée.

Ces résultats concordent avec plusieurs études menées en Éthiopie (**Agize et al., 2022 ; Alemu et al., 2024**), aux Philippines (**Dapar et al., 2020**), dans la région de Jazan en Arabie Saoudite (**Tounekti et al., 2019**), au Maroc (**Dagni et al., 2023**) ainsi que dans la steppe algérienne (**Miara et al., 2019**), lesquelles ont toutes rapporté que le genre dominant parmi les informateurs était masculin, caractérisé par un âge avancé, un niveau d'instruction plus faible et une vaste connaissance traditionnelle acquise au fil de nombreuses années d'expérience. Cependant, **Ndhlovu et al. (2023)** ont rapporté une prédominance de participantes féminines, dont la plupart étaient célibataires et qui avaient terminé leurs études secondaires.

Dans les deux enquêtes, les feuilles et les parties aériennes apparaissent comme les organes les plus couramment utilisés, ce qui concorde avec la répartition en biomolécules dans les plantes médicinales. En effet, ces organes constituent le principal site des réactions photochimiques, expliquant leur richesse en métabolites secondaires. Ils sont également privilégiés pour leur accessibilité, leur facilité et rapidité de récolte, tout en préservant la survie de la plante (**Baziz et al., 2020 ; Siddique et al., 2021 ; Benlarbi et al., 2023**). Par conséquent, plusieurs chercheurs ont également rapporté, à travers leurs enquêtes ethnopharmacologiques, la prédominance de l'usage

des feuilles et des parties aériennes en phytothérapie traditionnelle (**Merouane et al., 2022 ; Hedidi et al., 2024**).

Les préparations dominantes observées sont la décoction et l'infusion pour O.a, et le cataplasme, associé à une préparation particulière, pour C.a, conformément aux pratiques traditionnelles relevées dans les régions d'étude.

La décoction et l'infusion, particulièrement fréquentes et rapportées dans plusieurs études (**Uzun & Şimşir-Bozdağ, 2020 ; Ginko et al., 2022 ; Benkhniue et al., 2023 ; El-Ghazouani et al., 2024**), favorisent une extraction efficace des métabolites bioactifs tout en neutralisant les effets toxiques éventuels des plantes (**Souilah et al., 2018 ; Merouane et al., 2022 ; Ould Belle et al., 2024**).

Le cataplasme constitue une technique simple, à application directe, rapide et efficace, souvent mentionnée parmi les méthodes de préparation les plus utilisées dans la littérature (**Kechar et al., 2016 ; Bentabet & Sakina, 2022 ; Jahantab et al., 2023**). Il est considéré comme renforçant de l'effet thérapeutique et adapté aux soins immédiats.

Par ailleurs, les informateurs ont rapporté une préparation particulière de C.a, combinant étuvage sur graisses animales, séchage et réduction en poudre, puis utilisée en onguents, condiments alimentaires ou applications cutanées avec d'autres plantes. Cette méthode illustre une approche traditionnelle sophistiquée, visant à optimiser l'extraction des principes actifs, assurer l'hygiène, conserver la polyvalence d'usage (cutané, alimentaire...) et potentialiser l'efficacité thérapeutique de la plante.

Cette modalité de préparation, rapportée dans le cadre de notre enquête, présente des convergences avec certaines pratiques décrites dans la littérature ethnopharmacologique (**Naegelé, 1958 ; Tigrine, 2014**), tout en mettant en évidence des adaptations locales et une diversification fonctionnelle des usages, traduisant la richesse et la variabilité régionale des savoirs traditionnels.

Ainsi, l'ensemble des usages rapportés, qu'ils soient administrés par voie orale ou appliqués par voie externe, souligne la diversité et la richesse du potentiel thérapeutique des deux espèces étudiées.

L'analyse croisée des indications rapportées pour O.a et C.a met en évidence une polyvalence d'usage importante centrée sur des profils ethnopharmacologiques distincts mais complémentaires

au sein de la pharmacopée traditionnelle locale, avec une convergence marquée autour les affections métaboliques, les troubles inflammatoires et rhumatismaux, ainsi que les pathologies digestives.

O.a se caractérise par un ancrage prononcé dans la prise en charge des affections métaboliques et nutritionnelles en particulier l'hypercholestérolémie et dans une moindre mesure, le diabète, les troubles ostéoarticulaires, certaines pathologies digestives et infectieuses. Ce spectre d'action, dominé par les désordres métaboliques et endocriniens, suggère que O.a est perçue comme une plante de régulation physiologique, utilisée principalement dans des affections chroniques et systémiques.

En contraste, C.a est principalement associée au traitement des affections ostéoarticulaires et conjonctives, ce qui confirme son rôle dans la gestion de la douleur, qu'elle soit rhumatismale, musculaire ou céphalique. Elle est également sollicitée pour des troubles digestifs, diverses affections dermatologiques et des usages cicatrisants, de manière plus ponctuelle dans certaines maladies du système nerveux et des indications oncologiques, ainsi que dans certaines troubles gynécologiques et infectieuses. L'ensemble de ces usages renforce son image de plante particulièrement polyvalente, orientée vers la prise en charge des symptômes douloureux et inflammatoires.

Ces usages empiriques rejoignent largement les données ethnopharmacologiques disponibles, d'autant qu'un large éventail de bénéfices thérapeutiques a été rapporté dans la médecine traditionnelle pour différentes espèces des genres *Ononis* et *Cleome* dans les régions méditerranéennes, nord-africaines, arides et asiatiques. À cet égard, plusieurs espèces du genre *Ononis* sont décrites pour leurs propriétés hémostatiques et hypoglycémiantes (**Khacheba et al., 2014 ; Benmeddour, 2016 ; Laoufi et al., 2017**), ainsi que pour le traitement des affections cardiovasculaires, des troubles digestifs et des maladies infectieuses (**Elachouri & Ouasti, 2024**), outre leurs effets anti-inflammatoires et leur utilisation contre les affections rhumatismales (**Mezrag et al., 2017**).

De même, les usages rapportés pour le genre *Cleome* soutiennent une cohérence nette entre nos résultats et ceux issus de la pharmacopée traditionnelle. Cette plante est en effet connue pour ses applications contre les rhumatismes (**Ould El Hadj et al., 2003**), ses propriétés antalgiques et son emploi dans les troubles digestifs (**Lebbouz, 2010**), ainsi que pour ses activités antioxydantes,

antiprolifératives, antinéoplasiques et antimicrobiennes (**Kemassi et al., 2012**). Elle présente également des effets anti-inflammatoires et cicatrisants (**Madi, 2018**), et elle est utilisée pour soulager les maux de tête (**Afrokh, 2021 ; Cherair & Guirara, 2021**), et intervient dans certaines affections gynécologiques telles que la stérilité et l'infertilité féminine (**Hadj-Seyd et al., 2015 ; Bakouka & Abass, 2021**).

Enfin, la littérature signale des usages supplémentaires non rapportés dans notre enquête pour d'autres espèces appartenant aux genres *Cleome* ou *Ononis*, destinés à traiter diverses affections. Cette diversité témoigne d'une variabilité régionale du savoir et des pratiques traditionnelles (**Naegelé, 1958 ; Ould El Hadj et al., 2003 ; Kemassi et al., 2012 ; Khouni, 2016 ; Yerlikaya et al., 2017 ; Labhar et al., 2024**).

Concernant l'efficacité perçue, les deux plantes ont été globalement considérées comme efficaces par les informateurs. En revanche, les effets indésirables rapportés demeurent limités pour O.a, mais apparaissent plus marqués pour C.a. Ces observations concordent avec les données de la littérature, notamment celles d'**Elachouri et Ouasti (2024)**, qui signalent l'absence d'études de toxicité rapportées pour *Ononis angustissima* dans la littérature scientifique. À l'inverse, **Hammiche (2013)** classe l'espèce de *Cleome* parmi les plantes toxiques réputées nocives pour la grossesse, tandis que **Kemassi et al. (2014)** indiquent que cette espèce se caractérise par une odeur repoussante et peut présenter une toxicité associée à des effets hallucinogènes.

Toutefois, ces données ne permettent pas de conclure à une toxicité intrinsèque formellement établie, mais elles justifient la mise en œuvre d'une évaluation expérimentale rigoureuse de la tolérance et des paramètres de sécurité des extraits dans le cadre du protocole *in vivo*.

Dans l'ensemble, les données issues de l'enquête ethnopharmacologique ont mis en évidence une forte valorisation traditionnelle des deux espèces dans le traitement de diverses affections, suggérant l'existence d'une richesse en métabolites secondaires bioactifs. Toutefois, la compréhension scientifique de ces usages empiriques nécessite l'identification et la caractérisation des composés impliqués. Dans ce contexte, l'étude phytochimique constitue une étape clé permettant d'établir un lien rationnel entre les pratiques traditionnelles et les activités biologiques observées expérimentalement.

Pertinence phytochimique et analytique des espèces étudiées :

L'étude phytochimique a été entreprise afin de fournir une base scientifique à la compréhension de la composition chimique responsable au potentiel bioactif des effets rapportés aux espèces étudiées O.a et C.a. Les résultats ont révélé une richesse notable en métabolites secondaires avec des variations selon l'espèce et le solvant d'extraction.

Les rendements d'extraction montrent une dépendance marquée à la polarité du solvant, les solvants polaires permettant d'extraire des quantités nettement plus élevées que les solvants apolaires. Cette tendance suggère une prédominance de métabolites hydrophiles dans les deux espèces étudiées, notamment les composés phénoliques, les flavonoïdes et les tanins qui sont préférentiellement extraits par des solvants polaires (Ng et al., 2020 ; Tzanova et al., 2020).

Une comparaison interspécifique révèle que *Cleome arabica* présente des rendements légèrement plus élevés que *Ononis angustissima*, y compris dans les fractions apolaires, suggérant une proportion relativement plus importante de constituants lipophiles chez C.a. En revanche, l'extrait à l'acétate d'éthyle se distingue par un rendement supérieur chez *Ononis angustissima*, traduisant une affinité plus marquée pour des composés de polarité intermédiaire.

Pour les fractions polaires, la décoction aqueuse a fourni les rendements les plus élevés, en particulier chez *Cleome arabica*. Cette observation peut être attribuée à la co-extraction de composés fortement hydrosolubles, tels que les polysaccharides et les mucilages, classiquement mobilisés par les procédés d'extraction aqueuse (Ren et al., 2019).

Ces résultats concordent avec les données de la littérature, où la relation étroite entre la polarité du solvant et l'efficacité d'extraction a été largement documentée dans diverses espèces végétales. En effet, les solvants polaires tendent généralement à produire des rendements plus élevés que les solvants apolaires, en raison de la meilleure solubilité des métabolites secondaires dans ces solvants (Muhamad et al., 2014 ; Nawaz et al., 2018 ; Rafińska et al., 2019). De plus, les solvants présentant des indices de polarité similaires sont capables de dissoudre préférentiellement des composés phytochimiques de polarité proche (Wakeel et al., 2020).

Dans ce contexte, l'utilisation de systèmes hydroalcooliques apparaît particulièrement efficace, car elle permet l'extraction simultanée de composés solubles dans l'eau et dans les solvants organiques (Do et al., 2014), ce qui explique les rendements relativement élevés observés dans ces fractions.

Cette tendance générale est également retrouvée au niveau des espèces étudiées. Des études antérieures menées spécifiquement sur *Ononis angustissima* et *Cleome arabica* ont en effet mis en évidence des rendements d'extraction du même ordre de grandeur que ceux observés dans la présente étude, confirmant ainsi la cohérence des données obtenues.

Chez *Ononis angustissima*, **Guettaf et al. (2016)** ont rapporté un rendement d'environ 9,75 % pour l'extrait aqueux des parties aériennes.

De même, chez *Cleome arabica*, **Madi et al. (2017)** ont montré que les rendements d'extraction hydroalcoolique les plus élevés étaient observés au niveau des feuilles, atteignant 13,33 %.

Ces observations confortent les rendements élevés obtenus dans nos extraits polaires et soulignent l'intérêt des parties aériennes comme source privilégiée de métabolites secondaires bioactifs. Toutefois, il convient de souligner que des rendements élevés n'impliquent pas nécessairement une richesse biologique supérieure, certaines fractions à rendement modéré pouvant concentrer des métabolites plus spécifiques et potentiellement plus actifs sur le plan biologique (**Zahra et al., 2017**).

Le criblage phytochimique qualitatif a mis en évidence la présence de plusieurs classes de métabolites secondaires, avec une distribution différenciée des grandes familles phytochimiques au sein des extraits végétaux. Cette distribution apparaît étroitement dépendante de la polarité des solvants utilisés. Ainsi, les fractions polaires, en particulier les extraits hydro-méthanoliques se caractérisent par une richesse marquée en composés phénoliques, flavonoïdes et tanins, associée à la présence de glycosides, de coumarines et d'alcaloïdes. Par ailleurs, des différences qualitatives notables ont été observées entre *Cleome arabica* et *Ononis angustissima*, traduisant des profils phytochimiques distincts propres à chaque espèce.

La richesse en métabolites secondaires observée dans la présente étude est globalement en accord avec les données rapportées dans la littérature pour les espèces étudiées. En effet, **Guettaf et al. (2016)** et **Laoufi et al. (2017)** ont confirmé une richesse de *Ononis angustissima* en composés phénoliques et flavonoïdiques, majoritairement extraits à l'aide de solvants polaires. De même, **Madi (2018)** a rapporté une richesse notable de *Cleome arabica* en métabolites secondaires, principalement au niveau des extraits foliaires, dominés par les flavonoïdes, tannins, alcaloïdes, saponines, triterpènes, stéroïdes et coumarines.

La présence marquée de saponines dans les extraits hydroalcooliques est cohérente avec leur caractère amphiphile, qui favorise leur extraction dans des systèmes mixtes eau/alcool (**Rai et al., 2021**).

Concernant la fraction semi-polaire à l'acétate d'éthyle, celle-ci révèle un profil intermédiaire, caractérisé par une détection modérée de plusieurs familles phytochimiques. En revanche, les fractions apolaires (hexane et éther de pétrole) sont principalement dominées par la présence de stéroïdes et de terpénoïdes en présentant un profil plus restreint.

Sur le plan comparatif interspécifique, *Cleome arabica* se distingue par un profil phytochimique globalement plus diversifié que celui de *Ononis angustissima*, notamment dans les extraits hydro-méthanoliques. Ces différences peuvent être attribuées à des particularités métaboliques propres à chaque espèce. Cette variabilité interspécifique des métabolites secondaires s'inscrit dans un cadre évolutif et écologique plus large, où la diversité phytochimique résulte d'interactions complexes entre le patrimoine génétique et les contraintes environnementales, les stress biotiques et abiotiques jouant un rôle majeur dans l'activation et la modulation des voies métaboliques spécialisées, et par conséquent dans la variation qualitative et quantitative des métabolites secondaires (**Lewinsohn & Gijzen, 2009 ; Defossez et al., 2021**).

L'absence totale des anthocyanines et des phlobatannins dans l'ensemble des extraits des deux espèces suggère soit une faible accumulation de pigments flavonoïdiques colorés dans les organes étudiés, généralement plus abondants dans les tissus tels que les fleurs ou les fruits, soit une dégradation possible au cours du processus d'extraction. Cette dégradation peut être liée à la forte sensibilité des anthocyanines aux conditions d'extraction, notamment au pH, à la température, à la lumière et à l'oxydation (**Remini et al., 2018 ; Yan et al., 2023**). De même, la faible détection des protéines et des acides aminés, limitée aux fractions les plus polaires, est attendue compte tenu des principes méthodologiques distincts régissant leur extraction, laquelle nécessite des conditions spécifiques généralement différentes de celles utilisées pour les métabolites secondaires (**Akyüz et al., 2024**).

Pour les dosages phytochimiques et les activités biologiques *in vitro* évalués, l'ensemble des résultats met en évidence une convergence nette entre la richesse en métabolites secondaires et les performances antioxydantes, antiradicalaires et anti-inflammatoires observées.

L'analyse globale des données révèle une influence déterminante de la polarité du solvant d'extraction, confirmant l'efficacité des fractions hydro-méthanoliques et des décoctions aqueuses pour l'extraction optimale des polyphénols, flavonoïdes, tanins et alcaloïdes. Ce profil reflète la nature majoritairement hydrophile de ces métabolites secondaires chez les deux espèces étudiées.

Ces observations concordent avec les données largement rapportées dans la littérature, qui identifient la polarité du solvant comme un facteur clé dans l'extraction des différentes classes de phytoconstitués fonctionnels (Azzahra et al., 2025). À cet égard, le méthanol constitue un solvant de référence en phytochimie, en particulier lorsqu'il est utilisé en mélange avec l'eau. Sa capacité à établir des liaisons hydrogène favorise la solubilisation des composés polaires et semi-polaires, assurant ainsi une extraction efficace et polyvalente des métabolites secondaires végétaux, notamment les polyphénols, flavonoïdes, tanins et acides phénoliques, tout en permettant la récupération d'autres classes bioactives telles que les alcaloïdes, terpénoïdes et lignanes (Lee et al., 2024).

Sur le plan interspécifique, les différences quantitatives observées entre *Ononis angustissima* et *Cleome arabica* traduisent des stratégies métaboliques et défensives distinctes, reflétant des mécanismes d'adaptation différenciés face aux contraintes biotiques et abiotiques.

Ononis angustissima se distingue par des teneurs globalement plus élevées en flavonoïdes totaux, alcaloïdes et tanins, suggérant une orientation préférentielle de son métabolisme secondaire vers la synthèse de composés spécialisés fortement impliqués dans la défense directe contre les stress biotiques (Upadhyay et al., 2025). Cette richesse est en adéquation avec les données rapportées par Ghribi et al. (2015), Laoufi et al. (2017) et Mezrag et al. (2017), qui soulignent la forte teneur de cette espèce en métabolites bioactifs, fréquemment associée à des activités biologiques marquées.

À l'inverse, *Cleome arabica* présente des teneurs élevées en polyphénols totaux, traduisant une activation prononcée de la voie shikimate-phénylpropanoïde. Cette dominance polyphénolique suggère une stratégie défensive davantage orientée vers la neutralisation des agressions environnementales, reposant sur une réponse antioxydante globale et une protection précoce contre les stress oxydatifs (Upadhyay et al., 2025). Ces résultats sont cohérents avec les travaux de Bouriche et al. (2003), Ladhari et al. (2014) et Samout et al. (2015), qui rapportent une richesse

notable de cette espèce en composés phénoliques, généralement corrélée à des effets biologiques significatifs.

Les essais antioxydants (DPPH et FRAP) ont mis en évidence des performances nettement supérieures pour les fractions polaires des deux espèces étudiées, traduisant une capacité antiradicalaire élevée. Cette efficacité est directement liée à l'enrichissement de ces extraits en composés phénoliques, flavonoïdes et tanins, comme l'ont confirmé le criblage phytochimique et les dosages quantitatifs. Ces métabolites secondaires, caractérisés par la présence de noyaux aromatiques polyhydroxylés, sont capables de neutraliser les radicaux libres par transfert d'électrons ou d'atomes d'hydrogène, tout en stabilisant les espèces radicalaires formées (**Shahidi & Ambigaipalan, 2015 ; Faraz et al., 2025**).

Dans ce contexte, *Ononis angustissima* présente globalement une activité antiradicalaire supérieure lors du test DPPH par rapport à *Cleome arabica*. Cette supériorité peut être attribuée à ses teneurs plus élevées en flavonoïdes totaux, tanins condensés et alcaloïdes, des classes de composés reconnues pour leur forte capacité de piégeage des radicaux libres, notamment via des mécanismes impliquant la chélation des espèces pro-oxydantes.

Ces résultats concordent avec plusieurs études antérieures, notamment celles de **Bouheroum et al. (2009)**, **Mhamdi et al. (2014)** et **Mezrag et al. (2017)**, qui rapportent une activité antioxydante marquée des extraits d'*Ononis angustissima*, étroitement corrélée à leur richesse en flavonoïdes et en polyphénols.

À l'inverse, le test FRAP, fondé sur la capacité réductrice des extraits, révèle un profil légèrement différent. *Cleome arabica* y présente un pouvoir réducteur plus élevé, suggérant une plus grande abondance de composés, en particulier de polyphénols totaux, capables de transférer efficacement des électrons et d'exercer une activité réductrice vis-à-vis du système ferrique. Cette richesse phénolique globale, associée à la diversité structurale de ses métabolites, pourrait ainsi expliquer sa meilleure performance dans ce test.

Ces observations sont étayées par des données de la littérature. Ainsi, selon **Allagui et al. (2022)**, l'extrait hydro-méthanolique des fruits de *Cleome arabica* présente un fort pouvoir réducteur, lui permettant de piéger efficacement les radicaux libres même à faibles concentrations. La caractérisation chimique de cet extrait a notamment révélé la présence de groupes hydroxyles actifs, dont le nombre et la position influencent directement le potentiel antioxydant. De manière

concordante, **Alkhatib et al. (2022)** ont établi une relation étroite entre la capacité de piégeage des radicaux libres et la teneur en composés phénoliques chez cette espèce.

Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que, bien que les deux espèces possèdent un potentiel antioxydant élevé, leurs mécanismes d'action diffèrent : *Ononis angustissima* se distingue par une activité antiradicalaire plus marquée, tandis que *Cleome arabica* présente une capacité réductrice supérieure.

Concernant l'activité anti-inflammatoire, évaluée par l'inhibition de la dénaturation de la BSA, celle-ci suit également un gradient de polarité, avec une efficacité maximale observée pour les extraits hydro-méthanoliques. Cette tendance est cohérente avec la capacité des flavonoïdes, polyphénols et tannins à stabiliser les structures protéiques, limitant ainsi la dénaturation conformationnelle induite par la chaleur utilisée dans le test BSA.

La dénaturation protéique, caractérisée par la perte des structures secondaire et tertiaire, est étroitement associée à l'initiation de la réaction inflammatoire. Ainsi, la protection des protéines contre ce processus constitue un mécanisme clé de l'activité anti-inflammatoire. Des études antérieures ont montré que les extraits végétaux peuvent exercer un effet protecteur en se liant à l'albumine, notamment au niveau de sites riches en résidus de thréonine, de lysine et de tyrosine (**Bakhouche et al., 2021 ; Tumbariski et al., 2025**).

Par ailleurs, plusieurs travaux indiquent que les polyphénols réduisent l'inflammation par des mécanismes complémentaires, incluant leur activité antioxydante et leur capacité à moduler la production de médiateurs pro-inflammatoires (**Fetni & Bertella, 2020 ; Bakhouche et al., 2021**).

À polarité équivalente, *Ononis angustissima* affiche une activité anti-inflammatoire plus marquée que *Cleome arabica*. Cette supériorité peut être reliée à sa forte teneur en flavonoïdes, polyphénols et tannins condensés (**Guettaf et al., 2016 ; Mezrag et al., 2017**), des composés largement reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires, notamment par la protection des macromolécules biologiques. Néanmoins, *Cleome arabica* présente également une activité anti-inflammatoire notable ; à cet égard, **Bouriche et al. (2003)** ont confirmé l'efficacité anti-inflammatoire des extraits foliaires de cette espèce, tant *in vivo* qu'*in vitro*, attribuée en grande partie à leur richesse en flavonoïdes.

Pris dans l'ensemble de ces résultats, les extraits hydro-méthanoliques des plantes étudiées concentrent l'essentiel des métabolites secondaires bioactifs et présentent les activités biologiques les plus marquées. L'étape suivante a donc consisté à évaluer leur composition phytochimique et leurs profils chromatographiques.

La caractérisation par HPLC a révélé des profils chromatographiques distincts. Chez *Ononis angustissima*, le profil suggère une prépondérance de flavonoïdes glycosylés. Ce type de structure chimique est généralement associé à une forte capacité de piégeage des radicaux libres, les groupements hydroxyles des noyaux flavoniques permettant la stabilisation des espèces radicalaires (**Gumisiriza et al., 2024**). Cette propriété est directement corrélée à la forte activité antiradicalaire observée (DPPH) ainsi qu'à l'effet anti-inflammatoire, ces composés étant reconnus comme antioxydants et modulant l'inflammation.

Les travaux antérieurs corroborent ces observations chromatographiques et mettent en évidence la richesse phytochimique de *Ononis angustissima*. Les premières investigations, notamment celles de **Bouheroum et al. (2009)**, ont permis l'isolement et l'identification de plusieurs flavonoïdes à partir des parties aériennes de la plante, mettant en évidence dès les premières investigations de la richesse phénolique de cette espèce.

Par la suite, des études plus approfondies ont confirmé et élargi ces observations, montrant que cette espèce se distingue par une diversité notable de composés phénoliques, incluant des polyphénols et des flavonoïdes présents sous formes aglycones et glycosylées (**Mhamdi et al., 2014**).

Parmi ces flavonoïdes, plusieurs études ont rapporté la présence de chalcones et de flavones hydroxylées (**Benabderahmane et al., 2014**), ainsi que de flavones, isoflavones et auronés, avec l'identification de nouveaux flavonoïdes (**Mezrag et al., 2015 ; Mezrag et al., 2017**).

D'autres classes de métabolites spécialisés, telles que les isoflavones, les lactones aromatiques et les ptérocarpanes, ont également été mises en évidence (**Ghribi et al., 2015**).

En complément de ce profil phénolique, **Ghribi et al. (2016)** ont caractérisé la composition chimique de l'huile essentielle de la plante, révélant une prédominance de sesquiterpènes oxygénés soulignant ainsi la complexité et la complémentarité du métabolisme secondaire de cette plante.

À l'inverse, *Cleome arabica* présente un profil enrichi en composés phénoliques moins polaires, suggérant une proportion plus importante de formes aglycones. Selon **Xiao et al. (2021)**, la glycosylation de certaines positions du noyau flavonoïque entraîne une diminution de l'activité antioxydante, ce qui implique que les formes aglycones, en raison de leur moindre substitution, présentent une réactivité redox plus élevée, favorisant les transferts électroniques. Cette propriété confère à l'extrait une capacité réductrice plus marquée, en parfaite cohérence avec les performances supérieures observées lors du test FRAP, et pourrait également contribuer à son activité anti-inflammatoire.

La littérature corrobore les profils chromatographiques obtenus dans nos résultats et souligne que *Cleome arabica* possède une richesse phytochimique diversifiée en composés phénoliques, stéroïdes et triterpènes. À ce titre, **Ladhari et al. (2014)** ont isolé et caractérisé un nouveau triterpène de type dammarane. De même, **Samout et al. (2015)** et **Alkhatib et al. (2022)** ont mis en évidence la présence d'acides phénoliques et de flavonoïdes, tandis qu'**Allagui et al. (2022)** confirment la prédominance de flavonoïdes aglycones dans la caractérisation HPLC.

La présence d'acides phénoliques communs (acide gallique, chlorogénique, p-coumarique, etc.) chez les deux espèces participe probablement à l'activité antioxydante de base, tandis que les composés spécifiques à chaque espèce modulent leurs propriétés distinctives. Au total, cette analyse HPLC apporte un éclairage mécanistique déterminant, en établissant un lien étroit entre l'organisation structurale des métabolites identifiés et leurs activités biologiques, tout en apportant un appui cohérent aux effets biologiques rapportés pour les espèces étudiées.

Toutefois, ces données ne permettent pas de conclure à une toxicité intrinsèque formellement établie, mais elles justifient la mise en œuvre d'une évaluation expérimentale rigoureuse de la tolérance et des paramètres de sécurité des extraits dans le cadre du protocole *in vivo*.

Pertinence biotoxicologique et thérapeutique des espèces étudiées :

Sur le plan toxicologique, tout d'abord les données rapportées par **Benmerzoug (2022)** et **Madi (2018)** suggèrent un profil de sécurité globalement favorable pour les deux espèces étudiées, *Ononis angustissima* et *Cleome arabica*, respectivement, lesquelles sont classées parmi les substances pratiquement non toxiques.

Les données antérieures disponibles indiquent globalement une bonne tolérance des extraits rapportés pour les deux espèces étudiées. Néanmoins, l'interprétation de ces observations doit tenir compte de la nature de

l'extrait, de la voie d'administration, de la dose utilisée, de la durée d'exposition et de l'origine géographique du matériel végétal.

Toutefois, les divergences potentielles entre ces données peuvent s'expliquer par des variations qualitatives et quantitatives de la composition phytochimique des extraits, liées à l'espèce végétale, au solvant d'extraction et à l'origine géographique du matériel végétal. Ces facteurs peuvent influencer la biodisponibilité et l'activité biologique des métabolites secondaires, et ainsi conduire, à doses élevées ou en cas d'exposition prolongée, à des effets cumulatifs non détectables dans les protocoles de toxicité aiguë. Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle animal en croissance peut également moduler la sensibilité aux xénobiotiques, en raison des particularités métaboliques et développementales propres à cette période.

Par ailleurs, le fait que cette étude ait été conduite chez des rats en croissance revêt une importance particulière, les organismes immatures présentant une sensibilité accrue aux xénobiotiques en raison de l'immaturité des systèmes de détoxification (**Gao et al., 2025**), de la perméabilité accrue des barrières biologiques (**Saunders et al., 2012**) et des besoins métaboliques élevés associés aux processus de croissance et de différenciation (**Miyazawa & Aulehla, 2018**).

Les toxiques environnementaux, en particulier les métaux lourds tels que l'aluminium, représentent un risque majeur pour la santé et peuvent induire des altérations neurocomportementales, hépatorénales, immunologiques et développementales, ainsi qu'un stress oxydatif (**Mitra et al., 2022**). Dans cette optique, les produits naturels issus de plantes médicinales constituent des alternatives prometteuses pour atténuer ces effets délétères (**Bhattacharya, 2018**).

A cet égard, l'identification de marges de sécurité relativement larges pour les extraits des plantes étudiées constitue un élément clé soutenant leur potentiel thérapeutique dans un modèle expérimental de toxicité développementale induite par l'aluminium. Donc, sur la base des marges de sécurité établies dans l'étude biotoxicologique préalable et selon les recommandations de la littérature de phytothérapie, incluant les études de réponse à la dose ayant démontré une activité biologique significative sans toxicité manifeste (**Bouriche et al., 2003 ; Lahlou, 2004 ; Khlifi et al., 2021**), la posologie de 200 mg/kg de poids corporel des extraits d'*Ononis angustissima* et de *Cleome arabica* a été retenue afin d'évaluer leur potentiel restaurateur par voie IP chez des rats Wistar soumis à une toxicité développementale induite par l'aluminium à raison de 300 ppm.

La section suivante est consacrée à la discussion des effets neurocomportementaux, biochimiques, hématologiques et histopathologiques de ces extraits chez des rats exposés à l'aluminium, afin d'évaluer leur potentiel thérapeutique contre une toxicité développementale.

❖ L'analyse corporel :

L'analyse de l'évolution corporelle met en évidence des perturbations métaboliques induites par l'exposition à l'Al chez des rats en développement, se traduisant par une prise de poids excessive dans le groupe intoxiqué comparativement aux animaux témoins. Ce constat est en accord avec des observations similaires rapportées par **Nayak et Chatterjee (2007)**, **Douichene (2016)** ainsi que par **Ghosh et collaborateurs (2023)**, qui ont décrit une augmentation du poids corporel chez des rats et des souris exposés à l'Al. Ces données renforcent l'hypothèse d'une association étroite entre l'exposition à ce métal et des altérations du métabolisme (**Igbokwe et al., 2019**). À l'inverse, d'autres travaux ont rapporté une perte de poids ou un retard de croissance consécutifs à une exposition à cet métal (**Hadjer et al., 2011 ; Li et al., 2016 ; Ogueche et al., 2017 ; Alasfar & Isaifan, 2021**), soulignant la complexité et la variabilité des réponses biologiques selon les conditions expérimentales.

Une explication plausible de la prise de poids observée repose sur la capacité de l'Al à inhiber la motilité gastro-intestinale. Il a en effet été montré que ce métal induit une relaxation du muscle lisse gastro-intestinal (**Hava & Hurwitz, 1973**) et diminue l'amplitude des contractions intestinales (**Cunat et al., 1998**). Le ralentissement de la vidange gastrique et l'allongement du temps de transit intestinal qui en résultent pourraient favoriser une augmentation de l'absorption des nutriments et, par conséquent, contribuer à la prise de poids (**Xing & Chen, 2004**).

Par ailleurs, l'exposition à l'Al perturbe la composition et la fonctionnalité du microbiote intestinal, conduisant à un état de dysbiose (**Hao et al., 2022**). Cette dysbiose est fréquemment associée à une production accrue d'acides gras à chaîne courte issus de la fermentation bactérienne, un phénomène impliqué dans la dyslipidémie et l'obésité (**De la Cuesta-Zuluaga et al., 2018**). En particulier, le butyrate et d'autres acides gras à chaîne courte peuvent favoriser l'adipogenèse et l'accumulation lipidique (**Yan & Ajuwon, 2015 ; Huang et al., 2016**), contribuant ainsi au développement de l'obésité (**Li GenLai et al., 2014**).

Outre l'induction d'une dysbiose intestinale, l'Al est également capable d'augmenter directement la perméabilité intestinale, un effet susceptible d'être amplifié par l'état dysbiotique (**Hao et al.,**

2022). Cette altération de la barrière intestinale facilite le passage de lipopolysaccharides dérivés des bactéries Gram négatif vers la circulation systémique. L'endotoxémie qui en résulte active des voies inflammatoires favorisant la lipogenèse et l'accumulation lipidique, contribuant ainsi à l'installation d'un phénotype obèse (Cani & Delzenne, 2009 ; Potrykus et al., 2022 ; Toledo et al., 2024).

En outre, l'Al agit comme un neurotoxique et un perturbateur endocrinien (Miu et al., 2003 ; Correia et al., 2010 ; Mehpara Farhat et al., 2021), induisant un stress oxydatif et une neuroinflammation (Skalny et al., 2021 ; Amini et al., 2024). Ces effets peuvent altérer la signalisation de l'axe microbiote-intestin-cerveau et perturber la sécrétion ou l'action de neurotransmetteurs et d'hormones clés impliqués dans la régulation de l'appétit.

Enfin, une autre hypothèse repose sur la capacité de l'Al à favoriser l'accumulation lipidique en altérant la fonction mitochondriale, notamment par une perturbation du cycle de l'acide tricarboxylique et de la phosphorylation oxydative. Ces dysfonctionnements entraînent une augmentation de la glycolyse, une accumulation de précurseurs lipidiques tels que le citrate, ainsi qu'une diminution de l'oxydation des acides gras. L'ensemble de ces altérations métaboliques favorise la lipogenèse, établissant ainsi un lien mécanistique entre l'exposition à l'Al et le développement de l'obésité (Mailloux et al., 2007 ; Gaur et al., 2023).

L'administration des extraits végétaux étudiés apparaît capable d'atténuer les altérations métaboliques induites par l'intoxication à l'Al. En particulier, la diminution significative du poids corporel observée chez les animaux traités par l'extrait de *Cleome arabica* suggère une restauration de l'homéostasie métabolique perturbée. Cette observation est en accord avec les résultats rapportés par Samout et al. (2015), qui ont montré que *Cleome arabica* contrecarrait la prise de poids induite par un régime enrichi en cholestérol et exerçait un effet bénéfique sur l'évolution pondérale.

Cet effet correcteur pourrait être attribué à la richesse de l'extrait en polyphénols, flavonoïdes, notamment ceux identifiés par HPLC, reconnus pour leurs puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Allagui et al., 2022). Ces composés contribuent à la réduction de la peroxydation lipidique, au renforcement des systèmes enzymatiques antioxydants endogènes et à la neutralisation des radicaux libres, participant ainsi à la restauration des fonctions métaboliques altérées (Samout et al., 2015). Par ailleurs, compte tenu des activités antioxydantes, anti-

inflammatoires et antimicrobiennes marquées de *Cleome arabica* rapportées dans la littérature (Bouriche et al., 2005 ; Samout et al., 2015 ; Chouikh, 2020 ; Allagui et al., 2022), il est plausible que cet extrait contribue également à la réduction de l'inflammation systémique et, secondairement, à la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale, limitant ainsi l'endotoxémie métabolique. Une modulation des réponses endocriniennes ne peut également être exclue, ces mécanismes pouvant participer indirectement à une meilleure régulation corporelle dans ce contexte de toxicité développementale.

De manière complémentaire, l'administration de l'extrait de *Ononis angustissima* chez les rats intoxiqués a également conduit à une réduction significative du poids corporel, traduisant un effet correcteur vis-à-vis des perturbations métaboliques induites par l'Al. Cette amélioration de l'évolution corporelle reflète une restauration partielle de l'homéostasie énergétique et métabolique.

Les propriétés biologiques de *Ononis angustissima* sont largement documentées et principalement attribuées à sa richesse en composés phénoliques, flavonoïdes et acides phénoliques (Bouheroum et al., 2009 ; Benabderahmane et al., 2014 ; Mhamdi et al., 2014 ; Ghribi et al., 2015 ; Mezrag et al., 2017). Les métabolites identifiés par HPLC présentent une activité antioxydante marquée, en piégeant les espèces réactives de l'oxygène, ce qui contribue à l'atténuation du stress oxydatif systémique, au renforcement des défenses antioxydantes endogènes et à la protection des biomolécules (Zhou et al., 2024 ; Saad et al., 2025). Ils modulent également les voies de signalisation inflammatoires (Rudrapal et al., 2024 ; Zhou et al., 2024) et exercent un effet régulateur sur le métabolisme lipidique, en limitant la lipogenèse, en favorisant la thermogenèse et en améliorant la sensibilité à l'insuline. L'ensemble de ces mécanismes contribue à la régulation de l'obésité et favorise une évolution pondérale plus équilibrée (Ma et al., 2020 ; He et al., 2024).

Chez les animaux témoins, l'administration de l'extrait d'*Ononis angustissima* s'est traduite par des poids corporels significativement plus faibles comparativement à l'ensemble des autres groupes expérimentaux. Ce profil suggère l'existence d'un effet métabolique intrinsèque, se manifestant par une modulation du gain pondéral physiologique. Une telle observation pourrait être liée à la richesse et à la complexité de la composition phytochimique de cette espèce. En effet, l'extrait végétal constitue un mélange de métabolites secondaires aux activités biologiques diverses, susceptibles d'interagir entre eux selon des modalités synergiques, additives ou

antagonistes. Dans ce cadre, certains constituants pourraient exercer des effets métaboliques prédominants, notamment en favorisant la dépense énergétique ou l'oxydation lipidique. L'ensemble de ces interactions pourrait ainsi se traduire par un effet global sur l'homéostasie énergétique, conduisant à une réduction du gain pondéral physiologique.

Cette hypothèse est en accord avec la nature multifactorielle et contextuelle des effets biologiques des extraits végétaux, largement décrite dans la littérature, notamment par **Caesar et Cech (2019)**, **Chaachouay (2025)** et **Santoso et al. (2026)**.

À l'inverse, l'absence de différence significative de poids corporel entre les groupes contrôle et contrôle traité par *Cleome arabica* indique que cet extrait n'altère pas la croissance normale chez les animaux sains. Ce résultat suggère un profil d'action essentiellement régulateur, associé à une bonne tolérance biologique, renforçant ainsi son intérêt dans un contexte d'utilisation thérapeutique.

Globalement, les modifications de la croissance corporelle observées chez les animaux intoxiqués traduisent une perturbation globale des mécanismes de régulation physiologique. Or, au cours des phases critiques du développement, ces déséquilibres sont susceptibles d'avoir des répercussions directes sur le fonctionnement cérébral et l'expression du comportement. L'évaluation neurocomportementale permet ainsi d'apprécier les déficits fonctionnels induits par l'intoxication à l'Al et d'évaluer la capacité des extraits des plantes à en atténuer les conséquences.

❖ L'analyse neurocomportementale :

L'analyse neurocomportementale globale met en évidence que l'exposition à l'Al induit un phénotype neurocomportemental pathologique, caractérisé par une altération concomitante de l'activité locomotrice, de l'état émotionnel et des performances cognitives, traduisant une atteinte fonctionnelle diffuse du système nerveux central.

Sur le plan neurocomportemental, cette atteinte se manifeste par une diminution significative de l'activité locomotrice et exploratoire dans le test du champ ouvert, associée à une augmentation de l'émotivité autonome et de l'anxiété, confirmée par la préférence marquée pour le compartiment sombre observée dans le test clair-obscur. Par ailleurs, les animaux exposés à ce métal présentent un comportement de type dépressif, mis en évidence par l'augmentation du temps d'immobilité lors du test de nage forcée. Enfin, l'évaluation cognitive révèle une altération des capacités

d'apprentissage et de mémorisation, illustrée par l'allongement des latences d'acquisition dans le labyrinthe aquatique de Morris.

Ces résultats s'inscrivent en concordance avec de nombreuses études antérieures ayant rapporté des altérations neurocomportementales similaires à la suite d'une exposition à l'Al, notamment celles d'Erazi et al. (2010), Zhao et al. (2020), Zhang et al. (2020), Abu-Taweel et Al-Mutary (2021), Khan et al. (2025), Tembhurne et al. (2025) et Kumar et al. (2026).

Ces observations sont cohérentes avec l'effet neurotoxique de l'Al largement décrit dans la littérature, ce métal étant capable d'altérer le développement et le fonctionnement du système nerveux central, en particulier lors des périodes critiques de croissance (Heyer & Meredith, 2017).

Les altérations neurocomportementales observées dans le présent travail s'inscrivent dans un cadre mécanistique complexe de neurotoxicité et de neurodégénérescence, résultant d'une cascade d'événements moléculaires et cellulaires interconnectés impliquant le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale, la neuroinflammation, le déséquilibre des systèmes de neurotransmission et la perturbation neuroendocrinienne. L'ensemble de ces mécanismes converge vers une altération de la locomotion, de l'émotion et de la cognition, particulièrement marquée chez les organismes en développement.

Dans un premier temps, l'exposition systémique permet à l'Al de traverser la barrière hémato-encéphalique (Kothapalli, 2021 ; Wang, 2023), notamment en raison de sa liaison préférentielle à la transferrine sérique, principale protéine de transport du fer, liée à la proximité physico-chimique et à la valence comparable des ions Al^{3+} et Fe^{3+} (Chauhan et al., 2026). Cette perméabilité est accentuée chez les organismes immatures, favorisant l'accumulation de l'Al dans des structures cérébrales clés telles que l'hippocampe, le cortex cérébral et l'amygdale (Kinawy, 2019 ; Gökmen & Gül, 2023), régions fortement impliquées dans la cognition, la régulation émotionnelle et le comportement (Pessoa, 2017 ; Shiosaka, 2022). Cette accumulation est renforcée par l'immaturité des systèmes de détoxification et la forte demande métabolique cérébrale durant le développement (Saunders et al., 2012 ; Azad, 2013 ; Kuzawa et al., 2014).

Ensuite, la neurotoxicité de l'Al repose sur l'induction d'un stress oxydatif majeur (Deshmukh et al., 2025), étroitement associé à une dysfonction mitochondriale, caractérisée par une augmentation significative de la peroxydation lipidique cérébrale et une inhibition généralisée des

systèmes antioxydants, en particulier par la déplétion du système glutathion (Maya et al., 2016 ; Skalny et al., 2021).

Parallèlement, l'Al stimule plusieurs sources pro-oxydantes, en perturbant l'homéostasie des métaux redox-actifs (Fe, Cu) et en favorisant notamment la ferroptose (Skalny et al., 2021 ; Paul & Firdous, 2026), une forme régulée de mort cellulaire dépendante du fer, caractérisée par une accumulation incontrôlée de lipides peroxydés et liée à l'effondrement des défenses antioxydantes (Tang et al., 2021 ; Guo et al., 2024).

Au niveau mitochondrial, l'Al altère la chaîne respiratoire, perturbe la phosphorylation oxydative et diminue la production d'ATP, conduisant à une défaillance énergétique neuronale (Gaur et al., 2023 ; Massand et al., 2026). En parallèle, il favorise l'activation de l'apoptose et induit un stress du réticulum endoplasmique via l'activation des caspases, contribuant ainsi à la mort cellulaire neuronale (Paul & Firdous, 2026).

De plus, l'exposition à l'Al induit une neuroinflammation chronique, médiée par l'activation microgliale et astrocytaire. Elle stimule le métabolisme de l'acide arachidonique via l'activation des voies lipoxigénase et cyclooxygénase, accompagnée d'une surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β et IL-6, tout en réduisant l'expression du BDNF (Exley, 2013 ; Maya et al., 2016 ; Paul & Firdous, 2026). Or, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) joue un rôle essentiel dans la survie et le bon fonctionnement neuronal (Baydyuk & Xu, 2014). Sa diminution compromet ainsi la survie neuronale et la plasticité synaptique (Zhang, 2023). Cette réponse inflammatoire est, en outre, étroitement liée au stress oxydatif, renforçant la toxicité neuronale (Zhao et al., 2020 ; Kazmi et al., 2024 ; Paul & Firdous, 2026).

Par ailleurs, l'Al perturbe plusieurs systèmes de neurotransmission essentiels. D'une part, il altère la neurotransmission cholinergique en affectant la synthèse, la dégradation et la biodisponibilité synaptique de l'acétylcholine (ACh), ainsi qu'en interférant avec les récepteurs muscariniques et nicotiniques (Abbas et al., 2022 ; Dey & Singh, 2022 ; Mohammadbaghban et al., 2024 ; Hu et al., 2026). Or, l'ACh joue un rôle central dans la régulation des fonctions motrices et cognitives (Zhang, 2023).

D'autre part, l'exposition à l'Al perturbe profondément le système glutamatergique, par une inhibition dose-dépendante de la recapture du glutamate et une dérégulation de l'activité des récepteurs ionotropes NMDA et AMPA, entraînant une altération de la plasticité synaptique. Le

glutamate étant le principal neurotransmetteur excitateur du SNC, indispensable à l'apprentissage et à la mémoire, cette perturbation contribue directement aux déficits cognitifs observés (**Skalny et al., 2021 ; Hu et al., 2026**).

En outre, l'Al exerce un effet biphasique sur le système GABAergique, caractérisé par une potentialisation des courants GABA à faibles concentrations et une inhibition marquée à des concentrations plus élevées, favorisant ainsi un déséquilibre excitation/inhibition, alors même que le système GABAergique constitue le principal système inhibiteur du cerveau (**Skalny et al., 2021 ; Kazmi et al., 2024 ; Hu et al., 2026**).

L'Al affecte également de manière significative le système dopaminergique, soit par inhibition de la synthèse de la dopamine dans les synaptosomes striataux, soit par la réduction de l'expression des récepteurs dopaminergiques D1 et D2, notamment dans le cortex cérébral et le striatum. Or, la dopamine joue un rôle clé dans la régulation des émotions, du comportement et des fonctions cognitives (**Kim et al., 2007 ; Liu et al., 2020 ; Zhang, 2023 ; Hu et al., 2026**).

Enfin, l'Al agit comme un perturbateur endocrinien et un stressor chimique, en favorisant la libération de la noradrénaline et du cortisol, et en affectant l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien (HPA). L'activation de cet axe entraîne une sécrétion rapide de l'ACTH par l'hypophyse antérieure, suivie d'une élévation des glucocorticoïdes circulants. Il est bien établi que le cortisol constitue un indicateur de l'intensité du stress (**Zhuang et al., 2016 ; Vasanthan & Joshi, 2018 ; Igbokwe et al., 2019**).

Ainsi, l'Al agit comme un neurotoxique systémique capable d'orchestrer une cascade d'événements moléculaires et cellulaires, impliquant l'interaction entre la neuroinflammation, le stress oxydatif, la dyshoméostasie des neurotransmetteurs et la perturbation endocrinienne, ces mécanismes convergent vers un cycle vicieux contribuant à la progression des déficits neurocomportementaux observés dans la présente étude.

Au regard de la complexité multifactorielle de la neurotoxicité induite par l'Al, le recours à des extraits végétaux à activité pléiotrope apparaît comme une stratégie thérapeutique pertinente et rationnelle (**Balakrishnan et al., 2021**). Dans ce contexte, l'intérêt croissant pour les substances d'origine végétale repose sur leur capacité à exercer des effets biologiques multiples, notamment via leurs constituants phénoliques, flavonoïdes et terpéniques, largement reconnus pour leurs

propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, neuroprotectrices et neuromodulatrices (**Rahman et al., 2021 ; Nahar et al., 2025**).

Ainsi, *Ononis angustissima* et *Cleome arabica*, dont l'intérêt ethnopharmacologique et la richesse phytochimique ont été mis en évidence dans la présente étude, constituent des candidats prometteurs pour contrebalancer les cascades délétères déclenchées par l'Al et atténuer les altérations neurocomportementales qui en résultent.

Dans le prolongement de ces observations, les résultats de cette étude montrent que le traitement par l'extrait de *Cleome arabica* exerce un effet thérapeutique sur les altérations neurocomportementales induites par l'exposition préalable à l'Al marqué par un effet anxiolytique, une amélioration modérée de l'activité locomotrice horizontale, une réduction de l'émotivité autonome traduisant une normalisation partielle des réponses neurovégétatives au stress, ainsi qu'un effet antidépresseur. Par ailleurs, cette plante a exercé un effet limité sur les performances d'apprentissage, tout en présentant une bonne tolérance comportementale en condition basale.

Concernant l'effet de traitement par *Ononis angustissima*, les résultats mettent en évidence un profil thérapeutique distinct, caractérisé par une efficacité préférentielle sur les fonctions cognitives, en particulier l'apprentissage et la mémoire spatiale.

Chez les animaux intoxiqués traités, le traitement favorise une restauration plus efficace des capacités d'apprentissage, associée à une récupération des comportements exploratoires actifs, une atténuation de l'anxiété induite par l'Al, ainsi qu'une tendance à l'amélioration de l'activité locomotrice. En revanche, son effet antidépresseur apparaît moins constant, et son administration en condition basale peut s'accompagner d'un léger effet anxiogène, suggérant une modulation émotionnelle dépendante du contexte physiopathologique.

Pris ensemble, ces résultats mettent en évidence des profils thérapeutiques complémentaires : Cette complémentarité suggère une action sur des mécanismes neurofonctionnels distincts, permettant une réversibilité partielle des déficits neurocomportementaux induits par l'Al.

Sur le plan neurocomportemental, la littérature actuellement disponible ne rapporte aucune étude contrôlée *in vivo* ayant évalué directement les effets de *Ononis angustissima* sur les performances cognitives, émotionnelles ou motrices. À cet égard, la présente étude peut être considérée comme la première investigation ayant examiné l'efficacité thérapeutique de cette plante sur les altérations

neurocomportementales notamment la cognition, l'anxiété, les comportements de type dépressif et les performances locomotrices, dans un modèle de toxicité développementale induite par l'Al.

Toutefois, les données scientifiques disponibles suggèrent que *Ononis angustissima* constitue une source prometteuse de composés bioactifs à potentiel neuroprotecteur, principalement documenté à travers des approches *in vitro* et *in silico*. Les analyses *in silico* de **Gampe et al. (2022)** ont porté sur des isoflavonoïdes du genre *Ononis*, dont certains ont également été identifiés dans *Ononis angustissima* par **Ghribi et al. (2015)**. Ces travaux indiquent que ces composés présentent des propriétés physicochimiques compatibles avec un passage à travers la barrière hémato-encéphalique, ainsi qu'un potentiel inhibiteur prédictif de la monoamine oxydase-B (MAO-B). Or, l'inhibition de cette enzyme revêt un intérêt neuropharmacologique majeur, dans la mesure où elle module les systèmes monoaminergiques impliqués dans la régulation de l'humeur et des fonctions cognitives et constitue une cible thérapeutique reconnue dans certaines maladies neurodégénératives (**Sekar et al., 2024**).

Dans le même prolongement, **Chen et al. (2021)** ont montré qu'un glycoside isoflavonique, l'ononine, largement présent chez l'espèce *Ononis angustissima* améliore les déficits cognitifs dans un modèle expérimental de maladie d'Alzheimer induite par le chlorure d'aluminium (AlCl₃). Ce traitement s'accompagne d'une diminution du stress oxydatif et de la neuroinflammation, ainsi que d'une restauration partielle de l'architecture histologique cérébrale, renforçant l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur potentiel de ce composé.

Par ailleurs, dans le même cadre botanique, une étude récente menée sur *Ononis natrix* a mis en évidence un effet neuroprotecteur significatif dans un modèle de toxicité chronique au plomb (**Haj-Khlifa et al., 2025**). L'administration de l'extrait aqueux a permis de restaurer les troubles anxieux, les déficits mnésiques et l'altération de la coordination motrice induits par le métal lourd. Les auteurs attribuent ces effets à la richesse en flavonoïdes de l'extrait. Bien que portant sur une espèce distincte, ces résultats suggèrent que les espèces du genre *Ononis*, en raison d'une signature phytochimique commune dominée par les flavonoïdes et polyphénols, pourraient exercer des effets neuroprotecteurs via des mécanismes antioxydants, anti-inflammatoires et monoaminergiques.

Concernant *Cleome arabica*, les données neurocomportementales disponibles chez les rongeurs demeurent limitées, mais suggèrent une interaction avec les systèmes émotionnels et neuroendocriniens. Ainsi, **Boublata et al. (2021)** rapportent qu'un extrait éthanolique de *Cleome*

arabica induit des effets anxiolytiques et antidépresseurs, possiblement associés à une modulation des systèmes sérotoninergiques.

Dans une autre étude menée par les mêmes auteurs, **Boublata et al. (2020)** ont rapporté une diminution des concentrations plasmatiques d'ACTH après administration de l'extrait de *Cleome arabica*, suggérant une modulation de l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien (HPA).

L'ACTH (hormone adrénocorticotrope), sécrétée par l'hypophyse antérieure, stimule le cortex surrénalien et induit la libération de cortisol. Elle constitue un maillon central de l'axe HPA, impliqué dans la réponse physiologique au stress (**Lee & Suk, 2023**). Ainsi, une modulation de l'ACTH pourrait traduire un effet régulateur sur les mécanismes neuroendocriniens associés au stress et aux réponses émotionnelles.

Au-delà des observations comportementales, les données issues d'analyses phytochimiques et de modèles inflammatoires renforcent la plausibilité biologique de ces effets. Les extraits de *Cleome arabica* présentent une capacité antioxydante marquée, caractérisée par un piégeage efficace des espèces réactives de l'oxygène (ROS), une réduction significative des cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'un potentiel anti-apoptotique documenté (**Tigrine et al., 2013 ; Bouriche & Arnhold, 2010 ; Allagui et al., 2022 ; Allagui et al., 2023 ; Allagui et al., 2025**).

Dans cette perspective, ces propriétés pourraient conférer à *Cleome arabica* un effet modulateur sur les cascades oxydatives et inflammatoires induites par l'Al, contribuant ainsi à la restauration partielle des performances neurocomportementales altérées par cet agent neurotoxique.

Au-delà des altérations neurocomportementales observées, l'intoxication à l'Al ne peut être considérée comme une atteinte exclusivement neuronale. Les déficits fonctionnels mis en évidence s'inscrivent dans un contexte pathophysiologique plus large, impliquant des perturbations métaboliques, hématologiques et histopathologiques susceptibles d'interagir avec le fonctionnement du système nerveux central.

De ce fait, l'analyse conjointe des biomarqueurs biochimiques, des paramètres hématologiques et des observations histologiques permet d'appréhender l'impact systémique de l'Al d'un côté et apprécier les effets thérapeutiques exercés par les plantes d'autres côté.

❖ L'analyse biochimique :

L'analyse du profil biochimique met en évidence une perturbation métabolique systémique induite par l'Al chez le groupe Intox, caractérisée par une hypoglycémie, une dyslipidémie (élévation du cholestérol total et des triglycérides), des fluctuations des enzymes hépatiques, une augmentation modérée de l'urée ainsi qu'une élévation des protéines totales plasmatiques. Ces altérations traduisent une atteinte multi-organique intégrant les axes hépatique, pancréatique et rénal.

En premier lieu, l'hypoglycémie observée concorde avec les travaux d'**Abdou (2004)** et d'**Aziz & Zabut (2011)**, suggérant une altération de l'homéostasie glucidique sous l'effet de l'Al. Toutefois, ces résultats contrastent avec d'autres études rapportant une hyperglycémie après exposition à ce métal (**Osama et al., 2014 ; Okail et al., 2020**), soulignant ainsi la variabilité des réponses métaboliques selon les conditions expérimentales, la dose et la durée d'exposition.

Plusieurs mécanismes interdépendants peuvent expliquer cette hypoglycémie. D'une part, l'Al induit une dysfonction pancréatique (**Igbokwe et al., 2019 ; Igwenagu et al., 2020**) et perturbe le métabolisme hépatique (**Akpanyung et al., 2018 ; Shahabuddin et al., 2024**). Il génère, comme détaillé précédemment, un stress oxydatif, une fibrose et une inflammation au niveau des îlots pancréatiques (**Abdullahi & Zailani, 2023**), altère les voies de signalisation de l'insuline (**Igwenagu et al., 2020**) et pourrait compromettre la synthèse et la sécrétion d'insuline ainsi que la libération de glucagon. L'ensemble de ces perturbations altère la fonction endocrine pancréatique et déséquilibre la régulation glycémique.

D'autre part, l'Al altère l'intégrité mitochondriale et réduit la production d'ATP (**Toninello et al., 2000 ; Xu et al., 2017 ; Gaur et al., 2023**). Il interfère également avec les ATPases transportant le calcium (PMCA et SERCA), perturbant l'homéostasie calcique intracellulaire (**de Sautu et al., 2018**). Or, la disponibilité de l'ATP et la signalisation calcique sont essentielles à la sécrétion hormonale (**Sun et al., 2018**). Leur altération pourrait donc perturber la libération d'insuline et de glucagon, contribuant indirectement à l'hypoglycémie.

Au niveau hépatique, **Xu et al. (1990)** ont montré que l'Al inhibe la glycolyse via l'inactivation de la phosphofructokinase, enzyme clé du métabolisme glucidique. Par ailleurs, **Abdou (2004)** a rapporté une diminution de l'absorption intestinale du glucose ainsi qu'une réduction des réserves glycogéniques hépatiques et musculaires. Ainsi, la convergence de ces mécanismes enzymatiques et énergétiques peut conduire à une baisse systémique de la glycémie.

En parallèle, l'état dyslipidémique observé (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) reflète une altération marquée du métabolisme lipidique, en accord avec les travaux d'**El-Demerdash (2004)**, **Al-Hashem (2009)**, **Aziz & Zabut (2011)**, **Jabeen et al. (2022)** et **Ghosh et al. (2023)**. Selon **Tinkov et al. (2024)**, l'exposition à l'Al altère le catabolisme hépatique des lipides, favorisant leur accumulation dans la circulation sanguine. De plus, ce métal promeut l'oxydation des LDL, induit une dysfonction endothéliale et inhibe la paraoxonase-1, enzyme clé impliquée dans la régulation du métabolisme lipidique et la défense antioxydante.

Dans le même sens, **Akpanyung et al. (2018)** attribuent l'hyperlipidémie à l'accumulation hépatique d'Al altérant l'intégrité membranaire, tandis qu'**Okail et al. (2020)** l'associent à une inhibition de la lipoprotéine lipase au niveau endothélial. En outre, **Gaur et al. (2023)** suggèrent que l'Al, en tant que métallo-œstrogène, module les voies adipogéniques et inflammatoires, contribuant ainsi à un profil lipidique dysrégulé.

Par ailleurs, l'élévation des protéines totales plasmatiques observée dans notre étude, compatible avec une hyperprotéïnémie, rejoint les données d'**Okail et al. (2020)**, bien que des cas d'hypoprotéïnémie aient également été rapportés (**Osama et al., 2014 ; Sedik et al., 2023**). L'Al favorise la peroxydation lipidique, diminue les défenses antioxydantes et augmente les taux de fer hépatique, ces phénomènes sont associés à la ferroptose et aux lésions hépatiques (**Hu et al., 2025**).

En outre, Al induit un stress oxydatif et une inflammation modérée des tissus hépatiques et rénaux (**de Souza et al., 2023**). Dans le même contexte, **Okail et al. (2020)** ont rapporté une augmentation de la synthèse des protéines associées à l'inflammation dans la circulation. L'ensemble de ces processus peut altérer la perméabilité membranaire, favorisant une fuite protéique et perturbant subtilement l'équilibre des protéines sériques.

Concernant les biomarqueurs hépatiques, de légères fluctuations des transaminases ont été observées, caractérisées par une diminution modérée de l'ASAT et une augmentation discrète de l'ALAT. Bien que ces variations puissent refléter un stress hépatocellulaire, elles restent d'intensité modérée.

Sur le plan physiologique, l'ALAT est principalement localisée dans le cytoplasme des hépatocytes, tandis que l'ASAT possède des formes cytosolique et mitochondriale et présente une distribution plus large dans plusieurs organes notamment le foie, le cœur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, ainsi que dans les leucocytes et les

érythrocytes (**Morsy et al., 2016**). Ainsi, l'élévation sélective de l'ALAT pourrait traduire une augmentation modérée de la perméabilité membranaire hépatocellulaire.

D'une part, l'Al stimule la peroxydation lipidique via la production d'espèces réactives de l'oxygène, altérant l'intégrité membranaire et augmentant la perméabilité cellulaire (**Nehru & Anand, 2005**). D'autre part, **Ali (2013)** a montré que l'accumulation de ce métal au sein des hépatocytes peut perturber le potentiel membranaire, entraînant une fuite enzymatique des transaminases vers la circulation sanguine. À l'inverse, la diminution de l'ASAT pourrait suggérer l'absence d'atteinte mitochondriale significative ou d'atteinte systémique étendue.

Enfin, l'analyse de la fonction rénale révèle une élévation de l'urée associée à une créatininémie stable, suggérant une altération fonctionnelle modérée de la clairance rénale plutôt qu'une insuffisance rénale sévère. Ces résultats concordent avec ceux d'**Aziz & Zabut (2011)**, **Morsy et al. (2016)** et **Gökmen & Gül (2023)**. L'Al induit un stress oxydatif et une inflammation (**Mahieu et al., 2005 ; Othman et al., 2020 ; Zakaria et al., 2020 ; Elkhadrawy et al., 2021**), ainsi que des lésions tubulaires directes (**Osama et al., 2014**), compromettant l'excrétion efficace de l'urée et favorisant son accumulation plasmatique.

L'amélioration marquée des paramètres métaboliques observée dans le groupe traité par *Cleome arabica* suggère un effet correcteur significatif sur l'homéostasie métabolique au niveau systémique altérée par l'intoxication aluminique. Plusieurs travaux (**Bouriche et al., 2003 ; Seglab et al., 2018 ; Allagui et al., 2022**) ont démontré que cet extrait agit sur les principaux processus physiopathologiques induits par l'Al, en particulier le stress oxydatif et l'inflammation.

Cet effet peut être attribué à la richesse phytochimique de l'extrait, notamment en composés phénoliques et flavonoïdes identifiés dans la présente étude par HPLC (rutin, quercétine, etc.). Ces molécules jouent un rôle central dans la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) au niveau des tissus hépatiques et vasculaires, limitant ainsi la peroxydation lipidique et contribuant à la restauration de l'équilibre métabolique perturbé.

Dans cette continuité, **Bouriche et al. (2005)** ont montré que l'extrait foliaire de *Cleome arabica* réduit la production de médiateurs inflammatoires dans les neutrophiles humains et inhibe l'activité de la lipoxygénase. De même, **Amssayef et Eddouks (2021, 2022)** ont rapporté des effets antidiabétiques, antidyslipidémiques et hépatoprotecteurs, principalement médiés par des mécanismes antioxydants.

Par ailleurs, **Allagui et al. (2022)** apportent des preuves solides démontrant que l'extrait de cette plante exerce une activité antioxydante et anti-inflammatoire prononcée via ses composés polyphénoliques : il stimule les enzymes antioxydantes endogènes, atténue les dommages oxydatifs et inhibe l'expression de l'enzyme pro-inflammatoire COX-2, réduisant ainsi la production de cytokines inflammatoires. De manière complémentaire, **Samout et al. (2015)** ont montré que l'administration de l'extrait de *Cleome arabica* réduit significativement les taux de TBARS et restaure les activités de la SOD, GPx et CAT chez des animaux soumis à un régime hypercholestérolémique, confirmant son potentiel protecteur vis-à-vis des altérations lipidiques.

Ainsi, l'ensemble de ces données soutient l'hypothèse selon laquelle *Cleome arabica* agit comme un modulateur métabolique naturel, capable de réguler la glycémie, corriger la dyslipidémie et améliorer les biomarqueurs hépatiques et rénaux dans un contexte de stress oxydatif et inflammatoire.

Chez les animaux témoins traités, l'élévation modérée de la glycémie associée à une diminution du cholestérol total suggère un effet modulateur physiologique de l'extrait. Cette variation pourrait traduire une activation métabolique transitoire liée aux composés bioactifs. Toutefois, l'absence de modifications significatives des autres paramètres biochimiques confirme l'innocuité métabolique relative de l'extrait en conditions basales, soulignant ainsi l'importance du contexte physiopathologique dans l'interprétation des effets des extraits végétaux.

Contrairement à *Cleome arabica*, les données disponibles concernant les effets systémiques de *Ononis angustissima* sur le profil biochimique demeurent relativement limitées dans la littérature. À ce titre, les résultats obtenus dans la présente étude constituent l'une des premières démonstrations expérimentales de l'impact métabolique de cette plante dans un modèle de toxicité développementale induite par l'Al.

Dans ce contexte, nos observations mettent en évidence un effet correcteur partiel de l'extrait de *Ononis angustissima* sur plusieurs paramètres biochimiques altérés par l'intoxication aluminique, suggérant une activité modulatrice systémique, bien que d'intensité modérée comparativement à celle observée avec *Cleome arabica*.

Concernant le métabolisme glucidique, le traitement par *Ononis angustissima* améliore significativement l'hypoglycémie induite par l'Al, traduisant une restauration de l'homéostasie énergétique. Sur le plan mécanistique, cet effet pourrait résulter d'une atténuation du stress

oxydatif hépatique et pancréatique provoqué par ce métal (Al), favorisant ainsi une meilleure intégrité fonctionnelle des voies métaboliques impliquées dans la régulation glycémique.

Par ailleurs, **Khachba et al. (2014)** et **Laoufi et al. (2017)** ont rapporté une activité hypoglycémiante de *Ononis angustissima*, démontrant un pouvoir inhibiteur sur les enzymes digestives α -amylase et α -glucosidase. Bien que cette action inhibitrice soit principalement décrite comme une cible thérapeutique privilégiée dans le contrôle des désordres métaboliques, notamment le diabète, l'obésité et l'hyperlipidémie, elle atteste néanmoins du potentiel régulateur de la plante sur le métabolisme glucido-lipidique, en cohérence avec son usage traditionnel.

Sur le plan lipidique, l'extrait induit une réduction partielle de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie observées chez les animaux intoxiqués. De manière concordante, une diminution de l'urée est également enregistrée, suggérant une atténuation relative de la souffrance hépatorénale associée à l'exposition aluminique. Ces effets pourraient traduire une limitation des perturbations métaboliques liées au stress oxydatif et à l'inflammation, deux mécanismes centraux de la toxicité systémique de l'Al.

Cette action modératrice peut être attribuée, au moins en partie, à la présence de polyphénols et de flavonoïdes dans l'extrait. Ces métabolites secondaires sont reconnus pour leur capacité chélatrice des métaux, leur pouvoir antioxydant et leur aptitude à activer l'expression des enzymes antioxydantes endogènes (**Malik et al., 2020**). En outre, des travaux antérieurs ont mis en évidence des propriétés néphroprotectrices (**Vargas et al., 2018**) ainsi qu'un rôle régulateur sur divers processus métaboliques, associé à une protection anti-radicalaire des membranes cellulaires (**Mhamdi et al., 2015 ; Mezrag et al., 2017**). L'ensemble de ces mécanismes pourrait contribuer à l'amélioration partielle des désordres lipidiques et azotés observés dans notre modèle expérimental.

En revanche, l'analyse des biomarqueurs hépatiques révèle un profil plus nuancé. L'élévation significative de l'ASAT observée dans le groupe Intox-t O.a, ainsi que l'augmentation de l'ALAT chez les témoins traités, suggèrent que l'effet de l'extrait pourrait être dépendant du contexte physiopathologique, voire de la dose administrée. Ces variations enzymatiques imposent une interprétation prudente et soulignent la nécessité d'investigations complémentaires portant sur la sécurité hépatique de l'extrait, notamment dans des conditions d'exposition prolongée.

Dans une perspective intra-genre, l'étude de **Haj-Khlifa et al. (2025)** a montré que l'extrait aqueux d'*Ononis natrix* réduisait significativement les marqueurs hépatiques et rénaux altérés par l'exposition chronique au plomb, suggérant un effet hépatoprotecteur et néphroprotecteur. Cette amélioration biochimique a été corrélée à une réduction du stress oxydatif tissulaire, à un pouvoir chélateur potentiel des composés phénoliques et à une restauration des activités enzymatiques antioxydantes.

Ces données sont particulièrement pertinentes dans notre contexte, où *Ononis angustissima* a montré une correction partielle des perturbations métaboliques induites par l'Al (glycémie, lipides, urée). Ainsi, par analogie intra-genre, il est plausible que des métabolites secondaires communs aux espèces *Ononis* contribuent à atténuer la toxicité systémique des métaux via des mécanismes convergents impliquant la modulation du stress oxydatif, de l'inflammation et des voies métaboliques associées.

❖ L'analyse hématologique :

La présente étude met en évidence une hématotoxicité significative induite par l'Al, caractérisée par des altérations touchant l'ensemble des lignées hématopoïétiques majeures, telles qu'objectivées par l'hémogramme (FNS) et l'analyse morphologique des frottis sanguins périphériques. Ces perturbations traduisent une atteinte systémique dépassant le cadre strictement métabolique et s'inscrivant dans une dysrégulation globale de l'hématopoïèse.

Au niveau de la lignée érythrocytaire, les anomalies observées chez le groupe Intox, notamment une macrocytose associée à une anisocytose et une poïkilocytose, suggèrent une érythropoïèse inefficace. Bien que la numération des érythrocytes apparaisse augmentée, l'élévation significative du VGM (MCV), associée à une diminution de l'HGB, témoigne d'une réponse médullaire dysfonctionnelle, probablement compensatoire face au stress toxique induit par l'Al.

L'augmentation du nombre de hématies pourrait, d'une part, être liée à un allongement de leur durée de vie circulante, attribuable à l'activité de leurs systèmes antioxydants endogènes (**Milovanović et al., 2012 ; Morsy et al., 2016**). D'autre part, elle pourrait résulter d'un état hypoxique secondaire à l'accumulation rénale de l'Al, entraînant une stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine (**Chmielnicka et al., 1994 ; Morsy et al., 2016**) et favorisant la prolifération ainsi que la différenciation des progéniteurs érythroïdes médullaires (**Verdier et al., 2000 ; Morsy et al., 2016**). Dans ce contexte, la persistance d'une hypoxie rénale pourrait activer des

mécanismes compensatoires incluant une hématopoïèse médullaire et extramédullaire accrue, aboutissant à la libération d'érythrocytes matures et immatures dans la circulation (**Lenox et al., 2009 ; Morsy et al., 2016**).

Par ailleurs, l'Al altère directement la morphologie érythrocytaire (**Zaman et al., 1993 ; Vittori et al., 2002 ; El-Demerdash et al., 2022**), diminue la déformabilité membranaire (**Abdou, 2004**) et modifie la composition des protéines membranaires, notamment la protéine band 3 (**Vittori et al., 2002**). La macrocytose observée pourrait ainsi résulter soit d'une accumulation intracellulaire d'Al augmentant la taille et le volume des hématies (**Ali, 2013 ; Morsy et al., 2016**), soit d'un mécanisme adaptatif d'hémodilution visant à disperser l'Al intracellulaire afin d'en réduire la concentration locale et la cytotoxicité (**Bhagwant & Bhikajee, 2000 ; Morsy et al., 2016**).

De manière complémentaire, l'Al interfère avec le métabolisme du fer, notamment par déplacement du fer lié à la transferrine (**Mahieu et al., 2000 ; Morsy et al., 2016**), et inhibe la δ -aminolévulinate déshydratase (δ -ALAD), enzyme clé de la biosynthèse de l'hème, compromettant ainsi la synthèse de l'hémoglobine (**Zaman et al., 1993 ; Ghorbel et al., 2015 ; Omran, 2019**). Ces mécanismes participent au développement d'une macrocytose associée à une altération qualitative de l'hémoglobine (**Morsy et al., 2016**). En outre, l'Al peut inhiber l'absorption intestinale de l'acide folique et de la cobalamine (vitamine B12), indispensables à l'érythropoïèse ; leur carence favorise une anémie mégaloblastique (**Ahmed et al., 2011 ; Morsy et al., 2016**). Enfin, les lésions de l'ADN induites par l'Al, notamment les cassures de brins, peuvent perturber la synthèse protéique et conduire à la production d'érythroblastes anormalement volumineux au niveau médullaire (**Morsy et al., 2016**).

L'augmentation de l'hématocrite (HCT) observée dans le groupe Intox pourrait s'expliquer par l'élévation concomitante du VGM et du nombre de hématies (**Morsy et al., 2016**). De même, le gonflement érythrocytaire anormal pourrait être à l'origine de la diminution significative de la MCH et de la MCHC, reflétant une altération de la concentration intracellulaire en hémoglobine (**Alwan et al., 2009 ; Morsy et al., 2016**).

Sur le plan leucocytaire, une leucopénie significative associée à une neutropénie marquée et à une lymphocytose compensatrice a été observée. Ces résultats concordent avec les effets immunotoxiques de l'Al décrits par **Abdou (2004)**, **Geyikoglu et al. (2013)**, **Zhu et al. (2014)** et

Omran (2019), bien que certains auteurs aient rapporté une leucocytose (**Morsy et al., 2016 ; Bakour et al., 2017**), soulignant une variabilité dépendante des modèles expérimentaux.

Mécaniquement, ces altérations peuvent être attribuées à l'accumulation d'Al dans les tissus hématopoïétiques (**Sheta, 2023**), aux lésions structurelles des organes hématopoïétiques accompagnées de modifications des marqueurs des cellules souches (**Geyikoglu et al., 2013**), ainsi qu'aux effets médiés par le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale et l'inflammation (**Bakour et al., 2017 ; de Souza et al., 2023 ; Sheta, 2023**). L'ensemble de ces facteurs perturbe la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques, entraînant une diminution globale des leucocytes, indicatrice d'un état de stress physiologique chez les animaux exposés à cet agent (**Omran, 2019**).

La lymphocytose observée pourrait traduire un mécanisme adaptatif visant à préserver l'homéostasie immunitaire face à la déplétion neutrophilique. Dans ce contexte, **Lauricella et al. (2001)** ont montré que l'exposition à l'Al stimule la prolifération des cellules des ganglions lymphatiques, suggérant une réponse immunologique adaptative.

Concernant la lignée plaquettaire, une thrombocytopénie a été mise en évidence dans le groupe Intox, en accord avec les observations de **Geyikoglu et al. (2013)**. Cette diminution pourrait résulter d'interactions aluminium–zinc, le zinc étant un élément essentiel à la prolifération, à la maturation et à la fonctionnalité plaquettaires (**Kowalska et al., 1994 ; Kiran et al., 2019 ; Ahmed et al., 2021**). Toutefois, des résultats opposés ont été rapportés par **Morsy et al. (2016)** et **Bakour et al. (2017)**, qui décrivent une thrombocytose.

Par ailleurs, une autre hypothèse plausible repose sur l'induction de la peroxydation lipidique par l'Al et l'activation secondaire de médiateurs lipidiques inflammatoires, notamment les éicosanoïdes, favorisant l'activation et l'agrégation plaquettaires (**Neiva et al., 1997 ; Morsy et al., 2016**). Cette thrombo-agrégation excessive conduirait à une consommation plaquettaire accrue, expliquant ainsi la thrombocytopénie observée.

Enfin, l'Al induit des lésions hépatocellulaires significatives, médiées par un stress oxydatif exacerbé et une dérégulation de protéines de signalisation sensibles au stress telles que p53, Nrf2 et Hsp70, aboutissant à l'apoptose des hépatocytes (**Alghriany et al., 2022**). Cette atteinte hépatique pourrait compromettre la synthèse de la thrombopoïétine (TPO), principal régulateur du

développement mégacaryocytaire et de la production plaquettaire (Rios et al., 2005), contribuant ainsi à la diminution du pool plaquettaire circulant.

Les données expérimentales montrent que l'extrait de *Cleome arabica* normalise de manière significative les altérations hématologiques induites par l'Al. L'amélioration simultanée des numérations cellulaires et de la morphologie des éléments figurés du sang suggère ainsi un effet correcteur vis-à-vis de l'hématotoxicité induite par ce métal, incluant la correction des cytopénies ainsi que la restauration des anomalies morphologiques érythrocytaires observées dans le groupe intoxiqué.

Cet effet hémato-thérapeutique peut être attribué, au moins en partie, à la richesse phytochimique de l'extrait en polyphénols et flavonoïdes, connus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et stabilisatrices des membranes cellulaires. En effet, **Khelifi et al. (2021)** ont mis en évidence la composition chimique particulièrement diversifiée des feuilles de *Cleome arabica*, comprenant des flavones, méthoxyflavones, lignanes, ainsi que des dérivés glycosidiques, associés à une teneur élevée en fibres, en acides gras polyinsaturés et en vitamine E. Ces caractéristiques confèrent à la plante des propriétés bioactives notables, notamment anti-inflammatoires et analgésiques. Les auteurs ont également démontré sa capacité à stabiliser les membranes érythrocytaires, à inhiber la dénaturation protéique et à réduire la production de médiateurs inflammatoires, ces mécanismes sont susceptibles de limiter les lésions oxydatives et membranaires induites par l'Al.

Dans le même sens, **Boublata et al. (2021)** ont rapporté des effets immunostimulants de *Cleome arabica*, caractérisés par une amélioration de l'érythropoïèse et une augmentation des numérations en globules rouges, leucocytes et plaquettes. Ces observations rejoignent nos résultats et suggèrent que l'extrait pourrait soutenir la dynamique hématopoïétique médullaire, favorisant ainsi la restauration des lignées altérées.

Par ailleurs, d'autres travaux ont établi un lien direct entre les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de *Cleome arabica* et sa richesse en composés phénoliques (**Bouriche et al., 2003 ; Tigrine & Kameli, 2021**). De manière plus approfondie, **Allagui et al. (2022)** ont confirmé que cet extrait exerce des effets antioxydants, anti-inflammatoires, immunomodulateurs et hématopoïétiques significatifs, attribués notamment à la présence de catéchine, quercétine et kaempférol, composés également identifiés dans la présente étude. Ces molécules sont reconnues

pour leur capacité à neutraliser les ROS, à préserver l'intégrité membranaire et à moduler les voies inflammatoires, contribuant ainsi à la protection des cellules hématopoïétiques contre le stress oxydatif.

Enfin, la comparaison entre les groupes C et C-t révèle une augmentation des numérations en érythrocytes et en leucocytes chez les animaux traités par *Cleome arabica* en condition basale. Cette observation suggère un effet immunomodulateur potentiel sur les lignées hématopoïétiques, même en l'absence d'agression toxique. Elle renforce l'hypothèse selon laquelle l'extrait pourrait exercer une action régulatrice sur la fonction médullaire, dont l'expression dépendrait toutefois du contexte physiopathologique.

Contrairement à *Cleome arabica*, les données relatives à l'impact hématologique de *Ononis angustissima* demeurent particulièrement limitées dans la littérature scientifique. À ce titre, les résultats obtenus dans la présente étude constituent l'une des premières démonstrations expérimentales de son effet modulateur sur les lignées hématopoïétiques dans un modèle de toxicité développementale induite par l'Al.

Sur le plan érythrocytaire, l'administration de l'extrait de *Ononis angustissima* a permis une amélioration partielle des altérations induites par l'Al, notamment au niveau des indices érythrocytaires et de la morphologie des hématies. Bien que cette correction demeure moins marquée que celle observée avec *Cleome arabica*, elle suggère néanmoins une atténuation du stress oxydatif médullaire ainsi qu'une stabilisation relative des membranes érythrocytaires. Cet effet pourrait être indirectement lié à la richesse de *Ononis angustissima* en flavonoïdes et autres composés phénoliques, dont l'activité antioxydante a été rapportée (Ghribi et al., 2015 ; Guettaf et al., 2016 ; Mezrag et al., 2017). En limitant la peroxydation lipidique membranaire et les altérations structurales associées au stress oxydatif, ces métabolites pourraient contribuer à préserver l'intégrité fonctionnelle des érythrocytes.

Concernant la lignée leucocytaire, l'amélioration modérée de la leucopénie observée chez les animaux intoxiqués traités suggère une action immunomodulatrice indirecte. De manière analogue, la correction partielle de la thrombocytopénie pourrait s'expliquer par une limitation de la peroxydation lipidique et de l'activation plaquettaire excessive induite par l'Al. Sur le plan mécanistique, cette normalisation semble principalement découler des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des flavonoïdes, qui constituent un déterminant central de l'effet

hématoprotecteur observé. En effet, il a été démontré que les flavonoïdes peuvent atténuer l'activation excessive des cellules immunitaires, réduire la production de médiateurs pro-inflammatoires et exercer des effets anti-agrégants plaquettaires en limitant l'activation et la consommation plaquettaires (Asgary et al., 2005).

Ainsi, au regard de l'ensemble de ces données, la richesse en flavonoïdes et en composés phénoliques de *Ononis angustissima* pourrait raisonnablement participer à l'effet correcteur observé sur les différentes lignées sanguines, via des mécanismes convergents impliquant la neutralisation des ROS, la stabilisation membranaire et la modulation des réponses inflammatoires et hémostatiques impliquées dans les atteintes médullaires toxiques induites par l'Al.

❖ L'analyse histopathologique :

L'analyse combinée des paramètres pondéraux, correspondant à l'évaluation des variations du poids absolu des organes, et histopathologiques constituent des indicateurs d'atteinte tissulaire en toxicologie expérimentale et met en évidence une atteinte multi-organique consécutive à l'exposition à l'Al, avec des degrés variables de sévérité selon l'organe.

Au niveau d'encéphale, l'intoxication par l'Al s'accompagne d'une augmentation significative du poids de l'encéphale, compatible avec un phénomène d'œdème ou de rétention hydrique intracérébrale. Sur le plan histologique, cette surcharge pondérale est associée au niveau cérébral à une congestion vasculaire, des infiltrats périvasculaires lymphocytaires, une gliose réactionnelle et, au niveau cérébelleux, une raréfaction focale des cellules de Purkinje. L'ensemble suggère une souffrance neuro-inflammatoire avec composante vasogénique.

Au niveau hépatique, les variations pondérales sont modestes et hétérogènes, sous exposition à l'Al. Toutefois, les lésions histologiques observées dans le groupe intox suggèrent une majeure atteinte hépatocellulaire mixte dégénérative et inflammatoire avec altération de l'architecture lobulaire, suggérant un processus toxique actif. Sur le plan physiopathologique, ces altérations correspondent à une souffrance hépatocellulaire secondaire à un stress oxydatif intense.

Concernant les reins, plusieurs contrastes significatifs indiquent une augmentation du poids des reins chez les animaux intoxiqués, cette augmentation pondérale s'accompagne histologiquement d'une néphrotoxicité tubulo-interstitielle dominée par une dégénérescence épithéliale proximale et une altération vasculaire à une composante hémodynamique.

Au niveau splénique, les variations de poids montrent globalement une augmentation splénique sous intoxication aluminique. Histologiquement, cette tendance compatible avec une hyperplasie lymphoïde de la pulpe blanche et d'une congestion diffuse de la pulpe rouge, traduisant une activation immunitaire systémique.

Dans l'ensemble, ces résultats s'inscrivent dans la continuité des observations rapportées par **Garrosa et al. (2011)**, **Geyikoğlu et al. (2013)**, **Kadhum (2017)**, **Mohammed et al. (2017)**, **Liaquat et al. (2018)**, **Saad et al. (2018)**, **Al-Hazmi et al. (2021)**, **Kadhim et al. (2024)**, **Hassan et al. (2025)**, **Ibrahim et al. (2025)** et **Tristan et al. (2025)**. De manière concordante, ces auteurs ont mis en évidence, *in vivo*, des altérations histopathologiques induites par l'Al au niveau de plusieurs organes, notamment l'encéphale, le foie, les reins et la rate.

Toutefois, les dommages cellulaires observés au niveau cérébral et rénal semblent davantage corrélés à des phénomènes congestifs, et inflammatoires, tandis que les altérations hépatiques et spléniques se caractérisent principalement par des modifications structurales et cytologiques. Ainsi, l'ensemble des lésions tissulaires mises en évidence de manière systémique apparaît associé à un stress oxydatif, à une dysfonction mitochondriale, à une activation inflammatoire et à une altération endothéliale induits par cet agent toxique.

D'un point de vue physiopathologique, ces altérations peuvent être interprétées à travers un mécanisme central de toxicité systémique induit par l'Al, dominé par le stress oxydatif, mécanisme largement décrit dans les sections précédentes. En effet, l'Al est reconnu pour perturber l'équilibre redox cellulaire en augmentant la production des ROS (**Exley, 2004**). Cette surcharge oxydative entraîne une peroxydation lipidique (**Valko et al., 2007**), altérant l'intégrité structurale et la perméabilité des membranes cellulaires (**Okail et al., 2020 ; Al-Hazmi et al., 2021**).

La dysfonction mitochondriale associée conduit parallèlement à une déplétion en ATP (**Toninello et al., 2000 ; Xu et al., 2017**), compromettant l'activité des pompes ioniques membranaires. Ce déséquilibre ionique favorise une entrée excessive de sodium et d'eau dans la cellule, expliquant ainsi la ballonnisation hépatocytaire et la vacuolisation tubulaire observées (**Goljan, 2019**). Comme mentionné précédemment, la mitochondrie constitue une cible majeure de la toxicité aluminique. L'Al agit comme un inducteur de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) (**Wang et al., 2021**), favorisant l'activation des voies apoptotiques et des phénomènes nécrotiques (**Bonora et al., 2022 ; Bernardi et al., 2023**). Ce mécanisme contribue non seulement

à la nécrose focale hépatique, mais également à la vulnérabilité des cellules de Purkinje, connues pour leur forte dépendance métabolique et leur sensibilité au stress oxydatif (McKay et al., 2005).

Sur le plan inflammatoire, il est rapporté que l'exposition à l'Al induit l'activation des macrophages pro-inflammatoires et stimule la voie de l'inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3) dans plusieurs organes (Franchi & Núñez, 2008 ; Assmann et al., 2024 ; Elhessy et al., 2025). Ce modèle est soutenu par des travaux démontrant que le stress oxydatif induit par les métaux active la voie de signalisation NF- κ B, laquelle contribue à l'expression de NLRP3 et à l'assemblage de l'inflammasome (Huang et al., 2023). Cette activation inflammatoire systémique pourrait ainsi expliquer l'infiltrat périportal hépatique, la gliose réactionnelle cérébrale ainsi que l'hyperplasie lymphoïde splénique. Il convient également de rappeler que l'Al est utilisé comme adjuvant immunologique capable d'activer les cellules présentatrices d'antigènes, notamment les cellules dendritiques, et de stimuler la prolifération lymphocytaire ainsi que la production d'anticorps (Gupta, 1998 ; Kool et al., 2008).

Sur le plan vasculaire, les ROS générées dans le contexte du stress oxydatif aluminique favorisent une atteinte endothéliale par augmentation de la perméabilité vasculaire, consécutive à l'ouverture des jonctions interendothéliales et à la migration des cellules inflammatoires à travers la barrière vasculaire (Mittal et al., 2014). Par ailleurs, l'Al perturbe la voie du monoxyde d'azote (NO) en induisant l'activation de la NO synthase, entraînant ainsi une production excessive de NO (de Sautu et al., 2024). Le NO ainsi généré favorise la relaxation du muscle lisse vasculaire et induit une vasodilatation (Pacher et al., 2007 ; Förstermann & Sessa, 2012 ; Kumar et al., 2021). Dès lors, la combinaison du stress oxydatif et du stress nitrosatif contribue à une altération de l'intégrité endothéliale, à une vasodilatation inappropriée et à une augmentation de la perméabilité capillaire, rendant compte de la congestion sinusoïdale hépatique, de la congestion rénale et splénique, ainsi que des infiltrats périvasculaires cérébraux observés.

Dans cette perspective, et au regard des mécanismes impliqués dans la toxicité aluminique l'administration des extraits de C.a et O.a a été envisagée afin de moduler ces mécanismes physiopathologiques et à atténuer les lésions histopathologiques induites par l'Al, dans une démarche visant à restaurer l'homéostasie redox, à limiter l'activation inflammatoire et à préserver l'intégrité tissulaire.

Dans l'ensemble, l'administration des extraits de O.a et de C.a a permis d'atténuer, à des degrés variables, les altérations histopathologiques induites par l'Al dans les différents organes étudiés, bien que selon des profils distincts.

Au niveau hépatique, O.a se caractérise par une réaction inflammatoire granulomateuse organisée, associée à une fibrose périphérique modérée, traduisant une organisation macrophagique structurée compatible avec une tentative de confinement d'un stimulus inflammatoire persistant (**Shah et al., 2017**). À l'inverse, C.a présente une inflammation capsulo-portale intense à composante plasmocytaire, associée à une fibrose débutante, évoquant une activation immunitaire chronique à prédominance humorale et un remodelage fibreux précoce (**Koyama & Brenner, 2017**).

Au niveau rénal, O.a montre une protection partielle du compartiment glomérulaire avec une architecture cortico-médullaire conservée, suggérant une modulation de l'activation inflammatoire et une atténuation partielle des mécanismes hémodynamiques et oxydatifs induits par l'aluminium. Toutefois, la persistance de lésions tubulaires, possiblement liée à la courte durée du traitement, souligne la vulnérabilité du compartiment tubulaire aux perturbations aluminiques. En revanche, C.a se distingue par une préservation notable des glomérules associée à une congestion vasculaire légère, traduisant une stabilisation relative du compartiment vasculaire, possiblement liée à une modulation de la perméabilité endothéliale et du stress oxydatif systémique.

Les modifications spléniques observées suggèrent que O.a induit une activation immunitaire fonctionnelle avec une stimulation hématopoïétique compatible avec une hyperplasie mixte de la pulpe blanche et rouge, tandis que C.a semble exercer un effet immunomodulateur distinct, possiblement orienté vers une réduction de l'activation lymphoïde excessive et une atténuation de la stimulation lymphocytaire.

Sur le plan cérébral, les deux extraits montrent une préservation globale de l'architecture malgré la persistance d'une souffrance neuronale discrète. Toutefois, C.a paraît légèrement mieux préserver l'organisation structurelle, notamment au niveau cérébelleux, contrairement à O.a où subsistent des signes légers de stress neuronal.

Globalement, ces observations anatomopathologiques suggèrent que les deux plantes contribuent à atténuer la cascade lésionnelle induite par l'Al sans toutefois permettre une normalisation complète. Les extraits de O.a et de C.a semblent exercer leurs effets correcteurs principalement

par une modulation des voies redox et inflammatoires impliquées dans cette toxicité. Cette action est probablement liée à leur richesse en composés phénoliques et flavonoïdes, susceptibles de restaurer partiellement l'homéostasie cellulaire en réduisant la souffrance tissulaire par une activité antioxydante et une atténuation de l'activation inflammatoire systémique (Süntar et al., 2011 ; Tigrine et al., 2013 ; Mezrag et al., 2017 ; Allagui et al., 2022 ; El Khiat et al., 2024 ; Chouman et al., 2025 ; Haj-Khlifa et al., 2025).

Par ailleurs, les différences observées entre les deux extraits suggèrent des profils d'action distincts : O.a semble davantage orientée vers une modulation immuno-inflammatoire équilibrée, tandis que C.a pourrait intervenir plus spécifiquement dans les processus de réparation et de remodelage tissulaire, avec une influence partielle sur la composante vasculaire.

Chez les animaux contrôles traités, les extraits de O.a et de C.a n'induisent pas d'altérations histologiques majeures ; les modifications observées, essentiellement des congestions vasculaires légères au niveau hépatique, rénal, splénique et cérébral, demeurent limitées.

Sous le traitement par O.a, la présence d'une congestion modérée associée à un infiltrat inflammatoire discret pourrait traduire une stimulation immunitaire légère et probablement transitoire. En revanche, C.a présente un profil globalement plus neutre, avec une architecture tissulaire préservée et seulement des signes minimes de congestion ou de chromatolyse légère, compatibles avec une réponse adaptative réversible.

Dans l'ensemble, les modifications observées chez les lots contrôles traités restent d'intensité minimale à légère, sans désorganisation architecturale ni lésions destructrices, suggérant ainsi une bonne tolérance histologique globale des extraits.



Conclusion et perspectives

La présente étude s'inscrit dans une problématique de santé publique majeure liée à l'exposition environnementale aux métaux, particulièrement délétère durant les périodes critiques du développement. En adoptant une approche multidisciplinaire intégrant des investigations ethnopharmacologiques, phytochimiques, biologiques et expérimentales, ce travail a permis également d'évaluer *in vivo* et de manière approfondie le potentiel thérapeutique de plantes médicinales soit *Cleome arabica* (Mekhinza) et *Ononis angustissima* (Hannat libal) dans un modèle de toxicité développementale induite par l'aluminium. À cet égard, cette étude démontre que l'articulation entre ethnopharmacologie et validation expérimentale constitue une démarche scientifique pertinente pour la valorisation rationnelle des ressources végétales locales.

Tout d'abords, l'enquête ethnopharmacologique menée dans le sud-ouest algérien a confirmé l'ancrage traditionnel de ces deux espèces dans la pharmacopée locale. *Ononis angustissima* est principalement associée aux troubles métaboliques, tandis que *Cleome arabica* est utilisée dans la prise en charge des affections inflammatoires et ostéoarticulaires. Ces données ont fourni un cadre empirique solide orientant les investigations expérimentales et renforçant la pertinence de leur exploration scientifique.

Ensuite, les analyses phytochimiques ont mis en évidence une richesse notable en métabolites secondaires, notamment en polyphénols, flavonoïdes, tanins et alcaloïdes, particulièrement concentrés dans les extraits hydro-méthanoliques. Les essais biologiques *in vitro* ont confirmé des activités antioxydantes et anti-inflammatoires significatives, en cohérence avec cette composition. L'analyse par HPLC a révélé des profils distincts entre les deux espèces : une prédominance de flavonoïdes glycosylés chez *Ononis angustissima* et de composés phénoliques majoritairement aglycones chez *Cleome arabica*, suggérant des mécanismes d'action différenciés mais potentiellement complémentaires.

Sur le plan toxicologique, le modèle expérimental d'intoxication développementale par l'aluminium s'est avéré pertinent et reproductible, mettant en évidence un ensemble cohérent d'altérations systémiques : perturbations pondérales, troubles neurocomportementaux (hypoactivité locomotrice et exploratoire, anxiété, comportements dépressifs et déficit cognitif), désordres biochimiques (hypoglycémie, dyslipidémie, fluctuations des transaminases, hyperurémie, hyperprotéïnémie), atteintes hématologiques affectant l'ensemble des lignées sanguines, ainsi que des lésions histopathologiques multisystémiques.

L'administration des extraits végétaux a permis une atténuation significative de ces perturbations. *Cleome arabica* s'est distinguée par un effet anxiolytique et antidépresseur marqué, associé à une restauration robuste de l'homéostasie métabolique, hématologique et tissulaire. *Ononis angustissima*, quant à elle, a présenté des effets correcteurs plus ciblés, notamment sur les fonctions cognitives et certains paramètres métaboliques, avec une modulation partielle mais significative des altérations induites par l'aluminium. Ces différences interspécifiques traduisent probablement des mécanismes d'action distincts, en lien avec la spécificité de leurs profils phytochimiques respectifs.

Bien que certaines études aient exploré les propriétés biologiques du genre *Ononis* et *Cleome*, les données relatives aux effets des plantes dans ce modèle de toxicité développementale aluminique restent limitées, soulignant l'apport original de la présente étude, de ce fait, cette étude propose également une approche comparative interspécifique permettant de mettre en évidence des mécanismes complémentaires entre les deux espèces étudiées.

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* représentent des sources prometteuses de composés bioactifs capables de moduler les cascades physiopathologiques impliquées dans la toxicité développementale induite par les métaux lourds, notamment via des mécanismes antioxydants, anti-inflammatoires et cytoprotecteurs.

Ces travaux ouvrent plusieurs axes de recherche :

- Le développement de stratégies de phytothérapie rationnelle fondées sur des bases expérimentales solides, contribuant à la valorisation scientifique du patrimoine phytothérapeutique traditionnel.
- L'approfondissement des analyses phytochimiques par des techniques avancées (LC-MS/MS, RMN, métabolomique) afin d'établir des relations structure-activité précises.
- Des investigations moléculaires ciblées visant à élucider les voies impliquées dans la neuroprotection, la régulation du stress oxydatif, l'inflammation et la signalisation mitochondriale.
- L'évaluation préclinique de la toxicité chronique, de la biodisponibilité et du profil pharmacocinétique des extraits avant toute extrapolation thérapeutique.
- À plus long terme, l'exploration translationnelle vers des études cliniques contrôlées.

Au-delà de l'évaluation expérimentale, ce travail illustre la convergence possible entre médecine traditionnelle et recherche biomédicale moderne dans la compréhension des mécanismes

de toxicité et leur modulation par les ressources naturelles, ouvrant ainsi la voie à une phytothérapie fondée sur des bases mécanistiques rigoureuses.



Références bibliographiques

A

- Abbas, F., Eladl, M. A., El-Sherbiny, M., Abozied, N., Nabil, A., Mahmoud, S. M., ... Ibrahim, D.** (2022). Celastrol and thymoquinone alleviate aluminum chloride-induced neurotoxicity: Behavioral psychomotor performance, neurotransmitter level, oxidative-inflammatory markers, and BDNF expression in rat brain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113072. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113072>
- Abdelkhalek, S. T., Shi, J.-H., Jin, M.-X., Abdelgayed, S. S., & Wang, M.-Q.** (2024). Classification of phytochemicals in plants with herbal value. In S. C. Izah et al. (Eds.), *Herbal medicine phytochemistry (Reference series in phytochemistry)*. Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-43199-9_12
- Abdenbi, A., Abdelwahed, D., Bouaaza, M., & Touati, B.** (2014). Screening phytochimique et activite antibacterienne de l'huile essentielle de *Cotula cinerea* (Gartoufa) dans la region de Bechar. *International Journal of Research in Engineering & Technology*, 2(2), 49-54.
- Abdou, K. A.** (2004). Efficacy of cyclohexane-diamine-tetraacetic acid (CDTA) in treatment of aluminum chloride toxicity in rabbits. *Beni-Suef Veterinary Medical Journal*, 14(1), 101–121.
- Abdullahi, G., & Zailani, U.** (2023). Ameliorative Effect of Ethanolic Extract of Tigernut on Aluminium Chloride Induced Pancreatic Histomorphological Changes on Adult Wistar Rats. *Advances in Surgical Sciences*, 11(1), 17-21.
- Aboelsoud, N. H.** (2010). Herbal medicine in ancient Egypt. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), 082-086.
- Abu-Taweel, G. M., Ajarem, J. S., & Ahmad, M.** (2012). Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the developmental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101(1), 49-56.
- Abu-Taweel, G. M., & Al-Mutary, M. G.** (2021). Pomegranate juice moderates anxiety- and depression-like behaviors in AlCl₃-treated male mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68, 126842. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126842>
- Abu-Taweel, G. M., & Al-Mutary, M. G.** (2021). Pomegranate juice rescues developmental, neurobehavioral and biochemical disorders in aluminum chloride-treated male mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 63, 126655.
- Abubakar, A. R., & Haque, M.** (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12(1), 1-10.
- Adegbaju, O. D., Otunola, G. A., & Afolayan, A. J.** (2020). Effects of growth stage and seasons on the phytochemical content and antioxidant activities of crude extracts of *Celosia argentea* L. *Heliyon*, 6(6).

- Afrokh, M.** (2021). L'étude ethnobotanique, phytochimique, chimique et du potentiel antioxydant de cinquante plantes (Thèse de doctorat, Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat, Maroc).
https://toubkal.imist.ma/bitstream/handle/123456789/33495/Version%20du%2012_04_21%2Bversion%20finale.pdf?sequence=1
- Agarwal, S., Chauhan, A., Anand, J., Abate, L., & Rai, N.** (2023). Medicinal plant-based alkaloids: A suitable precursor for nanoparticle synthesis and their various applications. *Secondary Metabolites from Medicinal Plants*, 111-132.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry.** (2008). Toxicological profile for aluminum. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>
- Agize, M., Asfaw, Z., Nemomissa, S., & Gebre, T.** (2022). Ethnobotany of traditional medicinal plants and associated indigenous knowledge in Dawuro Zone of Southwestern Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 18(1), 48.
- Agrahari, S., Kesharwani, V., & Kushwaha, N.** (2021). A review on modern extraction techniques of herbal plants. *International Journal of Pharmacognosy*, 8(5), 177–188.
[https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.8\(5\).177-88](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.8(5).177-88)
- Agudelo-Morales, C. E., Lerma, T. A., Martínez, J. M., Palencia, M., & Combatt, E. M.** (2021). Phytohormones and plant growth regulators: A review. *Journal of Science and Technology Applications*, 10, 27–65. <https://doi.org/10.34294/j.jsta.21.10.66>
- Ahmed HH, Shousha WG, Hussien RM and Farrag AH** (2011) Potential role of some nutraceuticals in the regression of Alzheimer's disease in an experimental animal model. *Turkish Journal of Medical Sciences* 41(3): 455–466.
- Ahmed, N. S., Lopes-Pires, M., & Pugh, N.** (2021). Zinc: an endogenous and exogenous regulator of platelet function during hemostasis and thrombosis. *Platelets*, 32(7), 880-887.
- Aïdoud, A., Le Floc'h, É., & Le Houérou, H. N.** (2006). Les steppes arides du nord de l'Afrique. *Sécheresse*, 17(1-2), 19-30.
- AISSANI, F.** (2022). Caractérisation phytochimique, valorisation biologique et toxicologique des différents extraits d'une espèce Algérienne *Sonchus oleraceus* L (Doctoral dissertation).
- Akpanyung, E. O., Nwaokonko, D. U., Ekong, M. B., & Ekpo, M. M.** (2018). Evaluation of the protective effect of *Moringa oleifera* leaf extract against aluminium induced liver damage in male albino Wistar rats. *International Journal of Sciences*, 7(2), 20-30.
- Akyüz, A., Tekin, İ., Aksoy, Z., & Ersus, S.** (2024). Plant protein resources, novel extraction and precipitation methods: A review. *Journal of Food Process Engineering*, 47(10), e14758.
<https://doi.org/10.1111/jfpe.14758>
- Al Dera, H. S.** (2016). Protective effect of resveratrol against aluminum chloride induced nephrotoxicity in rats. *Saudi Medical Journal*, 37(4), 369–378.
<https://doi.org/10.15537/smj.2016.4.13611>

- Al-Hashem, F.** (2009). Camel's milk protects against aluminum chloride-induced toxicity in the liver and kidney of white albino rats. *Am J Biochem Biotechnol*, 5(3), 98-109.
- Al-Hazmi, M. A., Rawi, S. M., & Hamza, R. Z.** (2021). Biochemical, histological, and neurophysiological effects of long-term aluminum chloride exposure in rats. *Metabolic Brain Disease*, 36(3), 429–436. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00664-6>
- Al-Thani, H., Koç, M., & Isaifan, R. J.** (2018). A review on the direct effect of particulate atmospheric pollution on materials and its mitigation for sustainable cities and societies. *Environmental science and pollution research*, 25(28), 27839-27857.
- Alabi, O. A., Unuigboje, M. A., Olagoke, D. O., & Adeoluwa, Y. M.** (2021). Toxicity associated with long term use of aluminum cookware in mice: A systemic, genetic and reproductive perspective. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 861, 503296.
- Alamgir, A. N. M.** (2018). Methods of qualitative and quantitative analysis of plant constituents. In *Therapeutic Use of Medicinal Plants and their Extracts: Volume 2: Phytochemistry and Bioactive Compounds* (pp. 721-804). Cham: Springer International Publishing.
- Alara, O. R., Abdurahman, N. H., & Ukaegbu, C. I.** (2021). Extraction of phenolic compounds: A review. *Current Research in Food Science*, 4, 200–214. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2021.03.011>
- Alasfar, R. H., & Isaifan, R. J.** (2021). Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(33), 44587-44597.
- Alemu, M., Asfaw, Z., Lulekal, E., Warkineh, B., Debella, A., Sisay, B., & Debebe, E.** (2024). Ethnobotanical study of traditional medicinal plants used by the local people in Habru District, North Wollo Zone, Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 20(1), 4.
- Alghriany, A. A., Omar, H. E. D. M., Mahmoud, A. M., & Atia, M. M.** (2022). Assessment of the toxicity of aluminum oxide and its nanoparticles in the bone marrow and liver of Male mice: Ameliorative efficacy of curcumin nanoparticles. *ACS omega*, 7(16), 13841-13852.
- Ali, A. A.** (2013). Studies on fate and toxicity of nanoalumina in male albino rats (Doctoral dissertation, PhD Thesis, Cairo University, Faculty of Science, Zoology Department, Cairo, Egypt).
- Ali, F. E., Badran, K. S., Baraka, M. A., Althagafy, H. S., & Hassanein, E. H.** (2024). Mechanism and impact of heavy metal-aluminum (Al) toxicity on male reproduction: Therapeutic approaches with some phytochemicals. *Life Sciences*, 122461.
- ALKAYA, G. B., DEMİRCİ, Ç., & ŞEVİK, H.** (2022). Aluminum in food and potential role on Alzheimer's disease of aluminum. *Turkish Journal of Engineering*, 6(2), 118-127.
- Alkhatib, R. Q., Almasarweh, A. B., Abdo, N. M., Mayyas, A. S., Al-Qudah, M. A., & Abu-Orabi, S. T.** (2022). Chromatographic analysis (LC-MS and GC-MS), antioxidant activity, antibacterial activity, total phenol, and total flavonoid determination of *Cleome arabica* L.

- growing in Jordan. *International Journal of Food Properties*, 25(1), 1920–1933. <https://doi.org/10.1080/10942912.2022.2115063>
- Allagui, I., Hcini, K., Msalbi, D., Saoudi, M., El Feki, A., Jordan, M. J., Alwasel, S., Harrath, A. H., & Allagui, M. S.** (2022). Phytochemical screening, antioxidant properties, anti-apoptotic effects and molecular docking study of Tunisian cleome (*Cleome arabica* L.) fruits extract under optimized extraction conditions. *International Journal of Food Properties*, 25(1), 2107–2120. <https://doi.org/10.1080/10942912.2022.2125009>
- Allagui, I., Horchani, M., Zammel, N., Jalouli, M., Elfeki, A., Kallel, C., ... & Hcini, K.** (2022). Phytochemical characterization, antioxidant and anti-inflammatory effects of *Cleome arabica* L. fruits extract against formalin induced chronic inflammation in female wistar rats: Biochemical, histological, and in silico studies. *Molecules*, 28(1), 26.
- Allagui, I., Horchani, M., Zammel, N., Jalouli, M., Elfeki, A., Kallel, C., Mansour, L., Alwasel, S., Harrath, A. H., Ben Jannet, H., Allagui, M. S., & Hcini, K.** (2023). Phytochemical characterization, antioxidant and anti-inflammatory effects of *Cleome arabica* L. fruits extract against formalin induced chronic inflammation in female Wistar rat: Biochemical, histological, and in silico studies. *Molecules*, 28(1), 26. <https://doi.org/10.3390/molecules28010026>
- Allagui, I., Sdayria, J., Athmouni, K., Zammel, N., Guesmi, F., Saoudi, M., Giuffrè, A. M., Allagui, M. S., Nahdi, S., & Harrath, A. H.** (2025). *Cleome arabica* L mitigates bisphenol A-induced ovarian dysfunction and inflammation in Wistar rats: Biochemical, histopathological, pharmacokinetic, and in silico studies. *3 Biotech*, 15, 21. <https://doi.org/10.1007/s13205-024-04169-2>
- Alsobh, A., Zin, M. M., Vatai, G., & Bánvölgyi, S.** (2022). The application of membrane technology in the concentration and purification of plant extracts: A review. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 66(3), 394–408. <https://doi.org/10.3311/PPch.19487>
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., & Lightfoot, D. A.** (2017). Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*, 6(4), 42.
- Alves, C., Tamagno, W. A., Vanin, A. P., Pompermaier, A., & Barcellos, L. J. G.** (2023). Cannabis sativa-based oils against aluminum-induced neurotoxicity. *Scientific Reports*, 13(1), 9813.
- Alwan SF, Hadi AA and Shokr AE** (2009) Alterations in haematological parameters of fresh water fish; *Tilapia zillii*, exposed to aluminium. *Journal of Applied Sciences* 3(1): 12–19.
- Amine, D., Lamiae, B., Mohamed, B., Jamal, I., & Laila, N.** (2015). Etude ethnobotanique au moyen atlas central. *European Scientific Journal*, 11(24).
- Amini, E., Baharvand, Z., Niknejad, A., Tabari, Y., & Shemshadi, S.** (2024). The Protective Effect of Crocin on Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Exposed to Aluminum Chloride as an Endocrine Disruptor. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 16(2), 81.

- Amrose, S. E., Cherukumilli, K., & Wright, N. C. (2020). Chemical contamination of drinking water in resource-constrained settings: Global prevalence and piloted mitigation strategies. *Annual Review of Environment and Resources*, 45(1), 195-226.
- Amssayef, A., & Eddouks, M. (2021). Acute toxicity analysis and antidiabetic effect of *Cleome arabica* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 21, 1423-1430. <https://doi.org/10.2174/1871530320666201007150438>
- Amssayef, A., & Eddouks, M. (2021). Acute toxicity analysis and antidiabetic effect of the moroccan spider flower (cleome arabica l.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 21(8), 1423-1430.
- Amssayef, A., & Eddouks, M. (2022). Antidyslipidemic capacity of *Cleome arabica* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 20, 52-59. <https://doi.org/10.2174/1871525719666210219141618>
- Amssayef, A., & Eddouks, M. (2022). Antidyslipidemic capacity of *Cleome arabica* (L.) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly, 20(1), 52-59.*
- Andersen, Ø. M., & Markham, K. R. (Eds.). (2006). *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis. ISBN 978-0849320217.
- Angiosperm Phylogeny Group. (2016). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 181, 1-20. <https://doi.org/10.1111/boj.12385>
- Ansari, M. K. A., Turkeyilmaz Unal, B., Ozturk, M., & Owens, G. (Eds.). (2023). *Plants as medicine and aromatics: Pharmacognosy, ecology and conservation*. CRC Press.
- Ansari, P., Reberio, A. D., Ansari, N. J., Kumar, S., Khan, J. T., Chowdhury, S., Abd El-Mordy, F. M., Hannan, J. M. A., Flatt, P. R., Abdel-Wahab, Y. H. A., et al. (2025). Therapeutic potential of medicinal plants and their phytoconstituents in diabetes, cancer, infections, cardiovascular diseases, inflammation and gastrointestinal disorders. *Biomedicines*, 13(2), 454. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020454>
- Aschner, M., Skalny, A. V., Lu, R., Santamaria, A., Paoliello, M. M. B., Tsatsakis, A., Kirichuk, A. A., Li, Y.-F., Domingo, J. L., & Tinkov, A. A. (2025). Toxic effects of aluminum nanoparticles: A review. *Nanotoxicology*, 19(4), 413-452. <https://doi.org/10.1080/17435390.2025.2511694>
- Aschner, M., Skalny, A. V., Santamaria, A., Rocha, J. B. T., Mansouri, B., Tizabi, Y., Madeddu, R., Lu, R., Lee, E., & Tinkov, A. A. (2024). Epigenetic mechanisms of aluminum-induced neurotoxicity and Alzheimer's disease: A focus on non-coding RNAs. *Neurochemical Research*, 49(11), 2988-3005. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04214-9>

- Asgary, S., Naderi, G. H., & Askari, N.** (2005). Protective effect of flavonoids against red blood cell hemolysis by free radicals. *Experimental & Clinical Cardiology*, 10(2), 88–90.
- Assmann, C. E., Reichert, K. P., Dressler, V. L., Schetinger, M. R. C., & Morsch, V. M.** (2024). Toxicity of Aluminum: Analytical, Environmental and Biochemical Aspects. In *Toxicology of Essential and Xenobiotic Metals* (pp. 135-159). CRC Press.
- ATSDR** (1992) Toxicological profile for aluminium. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (TP-91/01)
- ATSDR** (2003) - Toxicological Profiles for aluminium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services.
- Azab, A.** (2025). Cleome plants of Israel and Palestine: Smelly, beautiful and medicinally active. A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4), 1–37. <https://doi.org/10.20959/wjpr20254-35653>
- Azad, M.** (2013). Why are Early Life Stages of Aquatic Organisms more Sensitive to Toxicants than Adults? New Insights into Toxicity and Drug Testing. <https://doi.org/10.5772/55187>
- Azani, N., Babineau, M., Bailey, C. D., Banks, H., Barbosa, A., Pinto, R. B., Boatwright, J., Borges, L., Brown, G., Bruneau, A., Candido, E., Cardoso, D., Chung, K., Clark, R., Conceição, A. D., Crisp, M., Cubas, P., Delgado-salinas, A., Dexter, K., ... Zimmerman, E.** (2017). A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny – The Legume Phylogeny Working Group (LPWG). *Taxon*, 66(1), 44-77. <https://doi.org/10.12705/661.3>
- Aziz, I. A., & Zabut, B. M.** (2011). Determination of blood indices of albino rats treated with aluminum chloride and investigation of antioxidant effects of vitamin E and C. *Egyptian Journal of Biology*, 13, 1-7.
- Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., ... & Omar, A. K.** (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of food engineering*, 117(4), 426-436.
- Azwanida, N. N.** (2015). A review on the extraction methods used in medicinal plants: Principles, strengths and limitations. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4, 196. <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196>
- Azzahra, V. O., Mardiana, S., Suharyadi, S., Sianipar, R. J., & Ramadhan, D. S.** (2025). Effect of solvent polarity on extraction yield, phytochemical composition, and antioxidant activity of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and *Moringa oleifera* Lam. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 14(2), 1273–1284. <https://doi.org/10.14421/biomedich.2025.142.1273-1284>

B

- Baba Aissa, F.** (2000). Encyclopédie des plantes utiles, Flore d'Algérie et du Maghreb. Edition Librairie Moderne Rouiba (Alger), 368.
- Baba Aissa, F.,** Encyclopédie des plantes utiles, Flore d'Algérie et du Maghreb. Edition Librairie Moderne Rouiba (Alger), 2000, 368p.
- Babar, S. S., Jawad, Z., Ayub, F., & Khan, M. I.** (2025). Principles of drug discovery from plants. In K. Sharma, K. Ravi, S. Kumar, & S. Qureshi (Eds.), Herbal pharmacopeia (pp. 65–88). CRC Press.
- Babenko, L. M., Smirnov, O. E., Romanenko, K. O., Trunova, O. K., & Kosakivska, I. V.** (2019). Phenolic compounds in plants: Biogenesis and functions. Ukrainian Biochemical Journal, 91(3), 5–18. <https://doi.org/10.15407/ubj91.03.005>
- Bachheti, R. K., & Bachheti, A. (Eds.).** (2023). Secondary metabolites from medicinal plants: Nanoparticles synthesis and their applications (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003213727>
- Bain, B. J., Bates, I., Laffan, M. A., & Lewis, S. M.** (2017). Dacie and Lewis practical haematology (12^e éd.). Elsevier.
- Bakhouch, I., Aliat, T., Boubellouta, T., Gali, L., Şen, A., & Bellik, Y.** (2021). Phenolic contents and *in vitro* antioxidant, anti-tyrosinase, and anti-inflammatory effects of leaves and roots extracts of the halophyte *Limonium delicatulum*. South African Journal of Botany, 139, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.01.030>
- Bakouka, F., & Abass, A.** (2021). Inventaire et étude ethnobotanique des plantes médicinales spontanées poussant dans la région de Djelfa (cas de Ain Maâbed : massif de Sehari) (Mémoire de Master, Université Ziane Achour de Djelfa, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biologie).
- Bakour, M., Al-Waili, N. S., El Menyiy, N., Imtara, H., Figuira, A. C., Al-Waili, T., & Lyoussi, B.** (2017). Antioxidant activity and protective effect of bee bread (honey and pollen) in aluminum-induced anemia, elevation of inflammatory makers and hepato-renal toxicity. Journal of food science and technology, 54, 4205-4212.
- Balakrishnan, R., Azam, S., Cho, D.-Y., Su-Kim, I., & Choi, D.-K.** (2021). Natural phytochemicals as novel therapeutic strategies to prevent and treat Parkinson's disease: Current knowledge and future perspectives. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, Article 6680935. <https://doi.org/10.1155/2021/6680935>
- Banjo, T. T., Akinduti, P. A., Banjo, T. O., & Kumar, V.** (2018). Phytochemical Extraction, Isolation, and Detection Techniques. In Phytochemistry (pp. 247-260). Apple Academic Press.
- Barabasz W, Albinska D, Jaskowska M, Lipiec J** (2002) Ecotoxicology of Aluminium. Pol J Environ Stud 11(3):199–203
- Batisse, E.** (2014). L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique: mythe ou réalité? (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

- Baydyuk, M., & Xu, B.** (2014). BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 254. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00254>
- Baziz, K., Maougal, R. T., & Amroune, A.** (2020). An ethnobotanical survey of spontaneous plants used in traditional medicine in the region of Aures, Algeria. *European Journal of Ecology*, 6(2).
- Beck, A. G., Muhoberac, M., Randolph, C. E., Beveridge, C. H., Wijewardhane, P. R., Kenttamaa, H. I., & Chopra, G.** (2024). Recent developments in machine learning for mass spectrometry. *ACS Measurement Science Au*, 4(3), 233-246.
- Bekhedda, H.** (2020). Contribution à l'étude de l'impact de l'acide alpha lipoïque chez les rats wistar intoxiqués par l'aluminium (Doctoral dissertation).
- Belaroui, K., Djedjai, H., & Megdad, H.** (2014). The influence of soil, hydrology, vegetation and climate on desertification in El-Bayadh region (Algeria). *Desalination and Water Treatment*, 52(10-12), 2144-2150.
- Benabderahmane, W., Mezrag, A., Bouheroum, M., Benayache, F., & Mosset, P.** (2014). The chemical investigation of the chloroformic extract of *Ononis angustissima* Lam. var. species. *Der Pharmacia Lettre*, 6(3), 88–91. Scholars Research Library. <http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>
- Benabderrahmane, W.** (2013). Recherche et détermination structurale de métabolites secondaires d'*Ononis angustissima* (Fabaceae) : Étude de la phase chloroforme de l'extrait hydroalcoolique [Mémoire de Magister inédit]. Université Mentouri Constantine, Faculté des Sciences Exactes, Département de Chimie, Constantine, Algérie.
- Benamara R.N, M. Khader, K. Hadjadj, K. Righi, B. Benarba** 2022. Spontaneous medicinal plants used by the population of Ain Sefra province (Southwest Algeria): An ethnobotanical study. *South Asian Journal of Experimental Biology* 12 (6): 937–949.
- Benaradj, A., & Boucherit, H.** (2014). Gestion intégrée des ressources pastorales dans la région de Naâma (Algérie) Integrated management of pastoral resources in the area of Naama (Algeria). *Revue algérien de développement économique N*.
- Benaradj, A., Boucherit, H., Bouazza, M., & Hasnaoui, O.** (2015). Ethnobotanique du pistachier de l'atlas (*Pistacia atlantica*) auprès la population de Béchar (Algérie occidentale). *Journal of Advanced Research in Science and Technology*, 2(1), 139-146.
- Benaradj, A., Boucherit, H., Bouderbala, A., & Hasnaoui, O.** (2021). Biophysical Effects of Evapotranspiration on Steppe Areas: A Case Study in Naâma Region (Algeria). In *Climate Issues in Asia and Africa-Examining Climate, Its Flux, the Consequences, and Society's Responses*. IntechOpen.
- Benaradj, A., Boucherit, H., Hasnaoui, O. & Babali, B.** (2021). Phytoécologie de la formation steppique à Drinn (*Stipagrostis pungens*) dans la région de Naâma (ouest Algérien). — *Fl. Medit.* 31: 159-171— <https://doi.org/10.7320/FlMedit31.159>

- Benaradj, A., Mederbal, K., & Benabdeli, K.** (2010). Remontée biologique du parcours steppique à *Lygeum spartum* après une durée de Mise en défens dans la steppe sud-oranaise de Naâma (cas de la station de Touadjeur).
- Benbettaïeb, N., Karbowiak, T., Brachais, C. H., & Debeaufort, F.** (2015). Coupling tyrosol, quercetin or ferulic acid and electron beam irradiation to cross-link chitosan–gelatin films: A structure–function approach. *European polymer journal*, 67, 113-127.
- Bencheikh, N., Elbouzidi, A., Baraich, A., Bouhrim, M., Azeroual, A., Addi, M., Mothana, R. A., Al-Yousef, H. M., Eto, B., & Elachouri, M.** (2024). Ethnobotanical survey and scientific validation of liver-healing plants in northeastern Morocco. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1414190. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1414190>
- Benkhnigue, O., Khamar, H., Bussmann, R. W., Chaachouay, N., & Zidane, L.** (2023). Ethnobotanical and ethnopharmacological study of medicinal plants used in treating some liver diseases in the Al-Haouz Rehamna region (Morocco). *Ethnobotany Research and Applications*, 25, 1–32. <https://doi.org/10.32859/era.25.34.1-32> ethnobotanyjournal.org+1
- Benlarbi, F., Mimoune, N., Chaachouay, N., Souttou, K., Saidi, R., Mokhtar, M. R., ... & Benaissa, M. H.** (2023). Ethnobotanical survey of the traditional antiparasitic use of medicinal plants in humans and animals in Laghouat (Southern Algeria). *Veterinary World*, 16(2), 357.
- Benmeddour, T.** (2016). Étude de l'activité biologique de quelques espèces végétales dans la région des Aurès et au nord du Sahara algérien (Thèse de doctorat). Université Ferhat Abbas Sétif 1. <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/handle/123456789/1578>
- Benmeddour, T.** (2016). Étude de l'activité biologique de quelques espèces végétales dans la région des Aurès et au nord du Sahara algérien (Thèse de doctorat en biologie et physiologie végétale). Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie.
- Benmeddour, T., Messaoudi, K., & Flamini, G.** (2025). First investigation of the chemical composition, antioxidant, antimicrobial and larvicidal activities of the essential oil of the subspecies *Ononis angustissima* Lam. subsp. *filifolia* Murb. *Natural Product Research*, 39(10), 2663-2678.
- Benmerzoug, A.** (2022). Therapeutic valorization of *Ononis angustissima* and *Genista saharae*: Biological activities (Doctoral dissertation).
- Benmerzoug, A.** (2022). Therapeutic valorization of *Ononis angustissima* and *Genista saharae*: Biological activities (Doctoral dissertation, Ferhat Abbas University Sétif-1, Faculty of Natural Sciences, Department of Microbiology, Algeria).
- Benmoussa, M. T., Chérif, R. A., Lekhel, S., Boudjemaa, S., Harkat, H., & Hadeif, Y.** (2021). Screening phytochimique et activités antioxydantes de deux plantes sahraouies algériennes [Phytochemical screening and antioxidant activities of two Algerian Sahrawi plants]. *Revue Aurassienne du Laboratoire*, 2(5), 39. ISSN 2716-7879.

- Bensaïd, A.** (2006). SIG ET TÉLÉDÉTECTION POUR L'ÉTUDE DE L'ENSABLEMENT DANS UNE ZONE ARIDE: LE CAS DE LA WILAYA DE NAÂMA (ALGÉRIE) (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- Bensimon, N., Ménager, M. T., Clavel, J., Larroque, B., Pluquet, E., & Hémon, D.** (1998). Scalp hair as an indicator of aluminium exposure: Comparison to bone and plasma. *Clinical Chemistry*, 44(3), 536-541.
- Bentabet, N., Rahal, R., & Sakina, N.** (2022). Enquête ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales utilisées dans le traitement des maladies dermatologiques dans la ville d'Aïn-Temouchent. *Journal of Applied Biosciences*, 170, 17704–17719. <https://doi.org/10.35759/JABs.170.4>
- Bernardi, P., Gerle, C., Halestrap, A. P., Jonas, E. A., Karch, J., Mnatsakanyan, N., ... & Soukas, A. A.** (2023). Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death & Differentiation*, 30(8), 1869-1885.
- Bernuzzi, V.** (1988). Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxication aluminiques chez le rat: développement physique, maturation neuromotrice, comportement en situations d'apprentissage (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).
- Bhagwant S and Bhikajee M** (2000) Induction of hypochromic macrocytic anaemia in *Oreochromis hybrid* (cichlidae) exposed to 100 mg/l (sublethal dose) of aluminium. *Science and Technology Research Journal* 5: 9–20.
- Bhattacharya, S.** (2018). Medicinal plants and natural products can play a significant role in mitigation of mercury toxicity. *Interdisciplinary Toxicology*, 11(4), 247-254.
- Birhan, Y. S., Kitaw, S. L., Alemayehu, Y. A., & Mengesha, N. M.** (2018). Ethnoveterinary medicinal plants and practices in Enarj Enawga District, East Gojjam Zone, Amhara Region, Ethiopia. *International Journal of Animal Science*, 2(1), Article 1014.
- Bishop, N. J., Morley, R., Day, J. P., & Lucas, A.** (1997). Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *New England Journal of Medicine*, 336(22), 1557-1562.
- Bitwell, C., Indra, S. S., Luke, C., & Kakoma, M. K.** (2023). A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*, 21, e01585. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01585>
- Bojanić, N., Milenković, J., Stojanović, D., Milojković, M., Djindjić, N., & Gmijović, M.** (2020). Pathophysiological mechanisms of aluminum toxicity. *Acta Medica Medianae*, 59(1).
- Bondy, S. C.** (2016). Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. *NeuroToxicology*, 52, 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.002>
- Bone, K., & Mills, S.** (2013). Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine. Elsevier Health Sciences.

- Bonora, M., Giorgi, C., & Pinton, P.** (2022). Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition. *Nature reviews Molecular cell biology*, 23(4), 266-285.
- Botosoa, J. A.** (2010). Purification et caractérisation chimique et biologique partielles des principes actifs des extraits de feuilles de *Pechia madagascariensis* (Apocynaceae) [Mémoire de DEA, Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Département de Biochimie Fondamentale et Appliquée]. Mémoire Online.
- Bouabdallah, I. A., Adjal, F., Zaabar, A., Benchikh, A., Guerniche, D., Ramdane-Terbouche, C. A., Piedade, A. P., Ibrahim, M. Z., Nasrallah, N., & Abdi, A.** (2024). *Cleome arabica* L. extract as a green corrosion inhibitor for AISI 1045 steel. *RSC Advances*, 14, 36423–36436. <https://doi.org/10.1039/d4ra06477a>
- Bouafia, M., Amamou, F., Gherib, M., Benaissa, M., Azzi, R., & Nemmiche, S.** (2021). Ethnobotanical and ethnomedicinal analysis of wild medicinal plants traditionally used in Naâma, southwest Algeria. *Vegetos*, 34(3), 654-662.
- Bouarfa, S., Farhi, Y., Youb, O., Boultf, M., Djoudi, W., & Faci, M.** (2022). Spatio-temporal assessment of drought in the semi-arid region of Algerian steppe through index and remote sensing. *Journal of Water and Land Development*, 210-218.
- Boublata, N. E. I., Bekhakheche, M., Habbachi, S., Saadane, F., Bouzar, A., Habbachi, W., Rebbas, K., & Tahraoui, A.** (2021). Undesired effects of bioinsecticide molecules in Wistar rats: Case of spirotetramat, *Citrullus colocynthis* and *Cleome arabica* extracts. *Journal of Bioresource Management*, 8(4), 27–54. <https://doi.org/10.35691/JBM.0212.0211>
- Boublata, N. E. I., Bekhakheche, M., Habbachi, S., Saadane, F. Z., Bouzar, A., Habbachi, W., Khellaf, R., & Tahraoui, A.** (2021). Undesired effects of bioinsecticides molecules in Wistar rats: Case of spirotetramat, *Citrus colocynthis* and *Cleome arabica* extracts. *Journal of Bioresource Management*, 8(4). <https://doi.org/10.35691/JBM.1202.0201>
- Boublata, N. E. I., Habbachi, W., Habbachi, S., Saadane, F. Z., Benhissen, S., & Tahraoui, A.** (2020). Effects of *Cleome arabica* aqueous extracts in Wistar rat's behavior, biochemistry parameters and ACTH hormone. *Current Trends in Natural Sciences*, 9(18), 202–209. <https://doi.org/10.47068/ctns.2020.v9i18.028>
- Boublata, N., Habbachi, S., Saadane, F. Z., Bouzar, A., & Habbachi, W.** (2021). Effects of *Cleome arabica* extract on sexual behavior in Wistar rats. *Journal of Animal Behaviour and Biometeorology*, 9, 2135. <https://doi.org/10.31893/jabb.21035>
- Boublata, N., Habbachi, S., Saadane, F. Z., & Tahraoui, A.** (2021). Behavioral effects of *Cleome arabica* aqueous extract in Wistar rats. *Studia Universitatis*, 31, 122–128.
- Bouchent, H., Benabdeli, K., & Benaradj, A.** (2017). Contribution to the phytotherapy against scorpion sting envenomation in the Naama region (Algeria)/Contribucion a la fitoterapia para el tratamiento de picadura por escorpion en la provincia de Naama (Argelia). *Lazaroa*, 38(1), 75-83.

- Boucherit, H., Benabdeli, K., Benaradj, A., & Boughalem, M.** (2018). Phytoecologie de Hammada scoparia dans la region de Naama (Algerie occidentale)/Phytoecology of Hammada scoparia in the region of Naama (Western Algeria). *Botanica Complutensis*, 93-100.
- Boucherit, H., Benaradj, A., & Bouderbala, A.** (2021). Conservatory Management of Natural Resources in the Naâma Region (Southwest Algeria). *Water Conservation Science and Engineering*, 6(4), 249-262.
- Bouheroum, M.** (2007). Étude phytochimique des plantes médicinales algériennes *Rhanterium depressum* et *Ononis angustissima* [Thèse de doctorat d'État, Université Mentouri de Constantine].
- Bouheroum, M., Zaiter, L., Benayache, S., Benayache, F., Bermejo, J. B., León, F., & García, V.** (2009). Four flavonoids from the aerial part of *Ononis angustissima* species. *Chemistry of Natural Compounds*, 45(6), 874–875.
- Boukerker¹, H., Salemkour¹, N., Nouasria¹, D., Benyakhlef¹, B., Nacereddine¹, S., Chalabi¹, K., ... & Belhamra, M.** (2016). La végétation steppique au profit de la phytothérapie dans la région d'El Bayadh. *Journal Algérien des Régions Arides (JARA)* No, 13, 1.
- Boukezoula, F., Huchon, I., Smaali, S., Boughanbouz, I., & Soualmia, D.** (2022). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of gastrointestinal disorders in a region of eastern Algeria (Tebessa). *Phytothérapie*, 20(1-2), 72-79.
- Bouopda Tamo Sylvain Parfait, & Mundene-Timothee Junior Lawrence.** (2023). Pharmacognosy, phytotherapy and modern medicine. *International Journal on Infectious Disease and Epidemiology*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.51626/ijide.2023.04.00041>
- Bouriche, H., & Arnhold, J.** (2010). Effect of *Cleome arabica* leaf extract treated by naringinase on human neutrophil chemotaxis. *Natural Product Communications*, 5(3), 365–368. <https://doi.org/10.1177/1934578X1000500315>
- Bouriche, H., & Arnhold, J.** (2010). Effect of *Cleome arabica* leaf extract treated by naringinase on neutrophil degranulation. *Acta Horticulturae*, 854, 15-22.
- Bouriche, H., Miles, E. A., Selloum, L., & Calder, P. C.** (2005). Effect of *Cleome arabica* leaf extract, rutin and quercetin on soybean lipoxygenase activity and on generation of inflammatory eicosanoids by human neutrophils. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 72, 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.10.018>
- Bouriche, H., Selloum, L., Tigrine, C., & Boudoukha, C.** (2003). Effect of *Cleome arabica* leaf extract on rat paw edema and human neutrophil migration. *Pharmaceutical Biology*, 41(1), 10–15. <https://doi.org/10.1076/phbi.41.1.10.14698>
- Boutlelis, D. A., Sabrina, C., Mounia, B., Salah, B., Ibtissam, L., & Chaima, B.** (2023). Therapeutic potential of traditional medicinal plants from Algeria for treatment of liver diseases. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 529–540. <https://doi.org/10.35516/jjps.v16i3.685>

- Bouzabata, A.** (2017). Les médicaments à base de plantes en Algérie : réglementation et enregistrement. *Phytothérapie*, 15(6), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s10298-016-1089-5>
- Bouzabata, A., & Yavuz, M.** (2019). Médecine traditionnelle et ethnopharmacologie en Algérie: de l'histoire à la modernité. *Ethnopharmacologia*, (62).
- Boyce, B. F., Byars, J., McWilliams, S., Mocan, M. Z., Elder, H. Y., Boyle, I. T., & Junor, B. J.** (1992). Histological and electron microprobe studies of mineralisation in aluminium-related osteomalacia. *Journal of Clinical Pathology*, 45(6), 502–508. <https://doi.org/10.1136/jcp.45.6.502>
- Brault-Vattier, T. P. A.** (2015). L'aluminium au XXe et XXIe siècles. Étude d'économie industrielle (Doctoral dissertation, Pau).
- Bryliński, Ł., Kostelecka, K., Woliński, F., Duda, P., Góra, J., Granat, M., Flieger, J., Teresiński, G., Buszewicz, G., Sitarz, R., & Baj, J.** (2023). Aluminium in the human brain: Routes of penetration, toxicity, and resulting complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), Article 7228. <https://doi.org/10.3390/ijms24087228>
- Bukar, A. M., Abdullah Jesse, F. F., Che Abdullah, C. A., M. Noordin, M., Z. Kyari, M., Norman, A., & Mohd-Lila, M. A.** (2024). *In vitro* cytotoxicity evaluation of green synthesized alumina nanoscales on different mammalian cell lines. *Scientific Reports*, 14(1), 22826.

C

- Cádiz-Gurrea, M., Zengin, G., Kayacık, Ö., Lobine, D., Mahomoodally, F., Leyva-Jiménez, F., & Segura Carretero, A.** (2019). Innovative perspectives on *Pulicaria dysenterica* extracts: Phyto-pharmaceutical properties, chemical characterization and multivariate analysis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9875>
- Caesar, L. K., & Cech, N. B.** (2019). Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. *Natural Product Reports*, 36(6), 869–888. <https://doi.org/10.1039/C9NP00011A>
- Câmara, J. S., Perestrelo, R., Ferreira, R., Berenguer, C. V., Pereira, J. A., & Castilho, P. C.** (2024). Plant-derived terpenoids: A plethora of bioactive compounds with several health functions and industrial applications—A comprehensive overview. *Molecules*, 29(16), 3861.
- Campos-Cardoso, R., Godoy, L. D., Lazarini-Lopes, W., Novaes, L. S., Dos Santos, N. B., Perfetti, J. G., ... & Padovan, C. M.** (2023). Exploring the light/dark box test: Protocols and implications for neuroscience research. *Journal of Neuroscience Methods*, 384, 109748.
- Cani, P. D., & Delzenne, N. M.** (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current pharmaceutical design*, 15(13), 1546-1558.

- Cao, C., Liu, Y., Yang, Z., Ouyang, H., Fu, Q., & Li, X. (2023). The mechanisms of aluminum-induced immunotoxicity in chicks. *Poultry Science*, 102(1), Article 102251. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.102251>
- Cao, S., Liang, J., Chen, M., Xu, C., Wang, X., Qiu, L., Zhao, X., & Hu, W. (2025). Comparative analysis of extraction technologies for plant extracts and absolutes. *Frontiers in Chemistry*, 13, 1536590. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1536590>
- Casciaro, B., Mangiardi, L., Cappiello, F., Romeo, I., Loffredo, M. R., Iazzetti, A., Calcaterra, A., Goggiamani, A., Ghirga, F., Mangoni, M. L., Botta, B., & Quaglio, D. (2020). Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials against antibiotic-resistant infections. *Molecules*, 25(15), 3619. <https://doi.org/10.3390/molecules25153619>
- Castillo, D. LES SELS D'ALUMINIUM. (2014)
- Ceramella, J., De Maio, A. C., Basile, G., Facente, A., Scali, E., Andreu, I., ... & Catalano, A. (2024). Phytochemicals involved in mitigating silent toxicity induced by heavy metals. *Foods*, 13(7), 978.
- Chaachouay, N. (2025). Synergy, additive effects, and antagonism of drugs with plant bioactive compounds: A systematic review. *Drugs and Drug Candidates*, 4(1), Article 4. <https://doi.org/10.3390/ddc4010004>
- Chalane, F. (2017). Inventaire et analyse de la phytodiversité des steppes à *Stipa tenacissima* L. dans la région de Saida (Algérie occidentale) (Doctoral dissertation). Chauhan P, Wadhwa K, Sachdeva H, Singh G. Exploring the combined protective effect of *Rosa damascena* and *Commiphora wightii* in alleviating aluminum-induced neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*: Insights from behavioural, synaptic, mitochondrial, and oxidative dysfunction. *J Herbmед Pharmacol*. 2026;15(1):51-65. doi: 10.34172/jhp.2025.53202.
- Chand, J., Panda, S. R., Jain, S., Murty, U. S. N., Das, A. M., Kumar, G. J., & Naidu, V. G. M. (2022). Phytochemistry and polypharmacology of cleome species: A comprehensive Ethnopharmacological review of the medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 282, 114600.
- Chappuis, P., de Vernejoul, M. C., Paolaggi, F., & Rousselet, F. (1989). Relationship between hair, serum and bone aluminium in hemodialyzed patients. *Clinica Chimica Acta*, 179(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(89\)90089-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(89)90089-2)
- Chary, R. P., Eerike, M., Konda, V. R., Arunachalam, R., Yeddula, V. R., Meti, V., & Devi, T. S. (2017). Effect of aluminum chloride on blood glucose level and lipid profile in normal, diabetic and treated diabetic rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 49(5), 357–365. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_786_16
- Chen, J., Xia, Y., Ben, Y., Lu, X., Dou, K., Ding, Y., Han, X., Yang, F., Wang, J., & Li, D. (2024). Embryonic exposure to aluminum chloride blocks the onset of spermatogenesis through disturbing the dynamics of testicular tight junctions via upregulating *Slc25a5* in

- p>offspring. Science of the Total Environment, 915, Article 170128.
-
- <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170128>
- Chen, X., Zhang, M., Ahmed, M., Surapaneni, K. M., Veeraraghavan, V. P., & Arulselvan, P.** (2021). Neuroprotective effects of ononin against the aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in rats. Saudi Journal of Biological Sciences, 28(9), 5158–5167.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.031>
- Cherair, O., & Guirara, K.** (2021). Contribution des espèces endémiques dans le système médicinal traditionnel de la région de Ghardaïa (commune de Ghardaïa et Guerrara) (Mémoire de master académique, Université de Ghardaïa). Université de Ghardaïa. <https://dspace.univ-ghardaia.edu.dz/xmlui/bitstream/handle/123456789/618/570.4.94.pdf>
- Cherroret, G.** (1992). Effets de l'aluminium sur l'activité de la cholineacétyltransférase cérébrale et sur la nutrition chez le rat en développement (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).
- Chmielnicka J, Nasiadek M, Pi ńkowski R and Paradowski M** (1994) Disturbances of morphological parameters in blood of rats orally exposed to aluminium chloride. Biological Trace Element Research 42(3): 191–199.
- Chouikh, A.** (2020). Effects of extraction methods on total polyphenols, free radical scavenging and antibacterial activity of crude extracts of *Cleome arabica* L. growing in Oued Souf region. Algerian journal of Biosciences, 1(1), 14-17.
- Chouikh, A., Rebiai, A., Aref, M., Heded, M., Adjal, E. H., & Alia, F.** (2020). Effects of extraction methods on total polyphenols, free radical scavenging and antibacterial activity of crude extracts of *Cleome arabica* L. growing in Oued Souf region. Algerian journal of Biosciences, 1(1), 14-17.
- Chouman, A., El-lakany, A., Aboul-ela, M., & Hijazi, M. A.** (2025). Review on phenolic constituents and pharmacological activities of genus Ononis. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 15(7), 027-036.
- Chuchu N, Patel B, Sebastian B, Exley C** (2013) The Aluminium content of infant formulas remains too high. BMC Pediatr 13(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-162>
- Ciocan, A. G., Tecuceanu, V., Enache-Preoteasa, C., Mitoi, E. M., Helepciuc, F. E., Dimov, T. V., ... & Cogălniceanu, G. C.** (2023). Phenological and Environmental Factors' Impact on Secondary Metabolites in Medicinal Plant *Cotinus coggygia* Scop. Plants, 12(9), 1762.
- Ciupei, D., Colișar, A., Leopold, L., Stănilă, A., & Diaconeasa, Z. M.** (2024). Polyphenols: From classification to therapeutic potential and bioavailability. Foods, 13(24), 4131. <https://doi.org/10.3390/foods13244131>
- Clay, R. J.** (2014). Developmental Toxicity of Aluminium and Silver to *Drosophila melanogaster*. The University of Manchester (United Kingdom).
- Clément, R. P.** (2005). Aux racines de la phytothérapie: entre tradition et modernité (1re partie). Phytothérapie, 3(4), 171-175.

- Corkins, M. R., Abrams, S. A., Fuchs, G. J., Goday, P. S., Hannon, T. S., Kim, J. H., ... & Rome, E. S.** (2019). Aluminum effects in infants and children. *Pediatrics*, 144(6).
- Correia, T. G., Narcizo, A. D. M., Bianchini, A., & Moreira, R. G.** (2010). Aluminum as an endocrine disruptor in female Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 151(4), 461-466.
- Crawley, J., & Goodwin, F. K.** (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13(2), 167–170. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(80\)90067-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(80)90067-2)
- Crisponi, G., Fanni, D., Gerosa, C., Nemolato, S., Nurchi, V. M., Crespo-Alonso, M., Lachowicz, J. I., & Faa, G.** (2013). The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. *Biomolecular Concepts*, 4(1), 77–87. <https://doi.org/10.1515/bmc-2012-0045>.
- Cunat, L.** (1999). Biodisponibilité de l'aluminium dans l'intestin: études *in vitro* et *in vivo* chez le rat (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).
- Cunat, L., Membre, H., Marchal, L., Chaussidon, M., & Burnel, D.** (1998). The effects of aluminum, iron, chromium, and yttrium on rat intestinal smooth muscle *in vitro*. *Biological trace element research*, 64, 43-59.

D

- Dagni, A., Suharoschi, R., Hegheş, S. C., Vârban, R., Lelia Pop, O., Vulturar, R., ... & El Khalfi, B.** (2023). Ethnobotanical Survey on Plants Used to Manage Febrile Illnesses among Herbalists in Casablanca, Morocco. *Diversity*, 15(7), 879.
- Dapar, M. L. G., Alejandro, G. J. D., Meve, U., & Liede-Schumann, S.** (2020). Quantitative ethnopharmacological documentation and molecular confirmation of medicinal plants used by the Manobo tribe of Agusan del Sur, Philippines. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 16, 1-60.
- Dar, A., Faizi, S., Naqvi, S., Roome, T., Zikr-ur-Rehman, S., Ali, M., ... & Moin, S. T.** (2005). Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 596-600.
- Darbre, P. D.** (2005). Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(9), 1912–1919. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.06.001>
- Darney, K., Tannous, M., Belzunces, L., Nikolova-Pavageau, N., Schroeder, H., Ndaw, S., & Garnier, R.** (2024). Recommandation de valeur biologique indicative basée sur la santé pour l'aluminium et ses composés inorganiques pour les travailleurs et la population générale [Communication orale]. 58e Congrès de la Société Européenne de Toxicologie (EUROTOX 2024), Copenhague, Danemark. <https://hal.inrae.fr/hal-04682727>

- Das, A. K., Islam, M. N., Faruk, M. O., Ashaduzzaman, M., & Dungani, R.** (2020). Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *South African Journal of Botany*, 135, 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.08.008>
- Dawoud, A. D. H., Shayoub, M. E. H., & Shayoub, S. M. E. H.** (2015). Acute toxicity studies of ethanolic extract of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn leaves. *Journal of Network Communications and Emerging Technologies*, 2(2).
- De Estudios Biológicos, M. S.** (2010). *Mediterránea. Serie de Estudios Biológicos. Época II*, n. 21 (2010).
- De la Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N. T., Álvarez-Quintero, R., Velásquez-Mejía, E. P., Sierra, J. A., Corrales-Agudelo, V., ... & Escobar, J. S.** (2018). Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*, 11(1), 51.
- de Sautu, M., Saffioti, N. A., Ferreira-Gomes, M. S., Rossi, R. C., Rossi, J. P. F., & Mangialavori, I. C.** (2018). Aluminum inhibits the plasma membrane and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases by different mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1860(8), 1580-1588.
- de Sautu, M., Saffioti, N. A., & Mangialavori, I. C.** (2024). Aluminum toxicity. In J. Rocha & M. A. Badalà Nóbrega (Eds.), *Toxicology of essential and xenobiotic metals* (pp. 33–58). CRC Press.
- de Souza, A. B. F., Kozima, E. T., Castro, T. D. F., de Matos, N. A., Oliveira, M., de Souza, D. M. S., ... & Bezerra, F. S.** (2023). Chronic Oral Administration of Aluminum Hydroxide Stimulates Systemic Inflammation and Redox Imbalance in BALB/c Mice. *BioMed Research International*, 2023(1), 4499407.
- Dedvisitsakul, P., & Watla-Iad, K.** (2022). Antioxidant activity and antidiabetic activities of Northern Thai indigenous edible plant extracts and their phytochemical constituents. *Heliyon*, 8(9).
- Defossez, E., Pitteloud, C., Descombes, P., Glauser, G., Allard, P.-M., Walker, T. W. N., Fernandez-Conradi, P., Wolfender, J.-L., Pellissier, L., & Rasmann, S.** (2021). Spatial and evolutionary predictability of phytochemical diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(3), e2013344118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013344118>
- Dekali, S., Bourgois, A., & François, S.** (2022). Critical review on toxicological mechanisms triggered by inhalation of alumina nanoparticles on the lungs. *Biomedicines*, 10(10), 2664.
- del Pilar Martínez, M., Bozzini, C., Olivera, M. I., Dmytrenko, G., & Conti, M. I.** (2011). Aluminum bone toxicity in immature rats exposed to simulated high altitude. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 29, 526-534.
- Delhami, M., Boussaid, A., Chafai, B., & Nebbache, S.** (2022). Diversité et inventaire des plantes dans la région de djebel Sidi Rghis _ wilaya d'Oum El Bouaghi.

- Derbak, L., Si Mohammed, A., Rabhi, M. L., Bendif, H., Ayad, R., Rebbas, K., Demirtas, I., Chaudhary, A. A., Elfalleh, W., & Garzoli, S.** (2026). Analytical profiling of phenolic and flavonoid constituents in *Ononis angustissima* using LC–ESI–MS/MS coupled with multivariate optimization. *Food Analytical Methods*, 19, 190. <https://doi.org/10.1007/s12161-026-03089-6>
- Deshmukh, R., Jaiswal, M., Shukla, A., Patil, U., & Sharma, M.** (2025). Cognitive enhancing effect of an extract of *Swertia chirata* against memory impairment induced by aluminum chloride. *Brain Disorders*, 17, 100190. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2025.100190>
- DeVoto, E., & Yokel, R. A.** (1994). The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. *Environmental Health Perspectives*, 102(11), 940–951. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102940>
- DeVoto, E., & Yokel, R. A.** (1994). The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. In E. Yokel & M. Golub (Eds.), *Research issues in aluminum toxicity* (pp. 123–141). Taylor & Francis.
- Dey, M., & Singh, R. K.** (2022). Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer’s disease. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32(8), 616–627.
- Dey, M., & Singh, R. K.** (2022). Neurotoxic effects of aluminium exposure as a potential risk factor for Alzheimer’s disease. *Pharmacological Reports*, 74(3), 439–450. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00353-4>
- Dietrich, F.** (2017). *Doit-on douter de la sécurité des vaccins?: Exemple de l'aluminium* (Doctoral dissertation, Université de Picardie Jules Verne).
- Divya, M., Shanti, G., Amalraj, S., Amiri-Ardekani, E., Gurav, S., & Ayyanar, M.** (2023). Evaluation of *in vitro* enzyme inhibitory, anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial activities of *Oldenlandia corymbosa* L. and *Oldenlandia umbellata* L. whole plant extracts. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 8, 100286.
- Diyabalanage, T.** (2022). Plant secondary metabolites as prospective pharmaceuticals and cosmeceuticals. *Chem. Natural Prod.: Phytochem. Pharmacognosy Med. Plants*, 19, 19-39.
- Djebbouri, M., & Terras, M.** (2019). Floristic diversity with particular reference to endemic, rare or endangered flora in forest formations of Saïda (Algeria). *International Journal of Environmental Studies*, 76(6), 990-1003.
- Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen, P. L., Huynh, L. H., Soetaredjo, F. E., Ismadji, S., & Ju, Y.-H.** (2014). Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(3), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2013.11.001>
- Domingo, J. L.** (1995). Reproductive and developmental toxicity of aluminum: A review. *Neurotoxicology and Teratology*, 17(4), 515–521. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(95\)00002-9](https://doi.org/10.1016/0892-0362(95)00002-9)

- Dórea, J. G.** (2015). Exposure to mercury and aluminum in early life: developmental vulnerability as a modifying factor in neurologic and immunologic effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(2), 1295-1313.
- Douichene, S.** (2016). Effets D'un Traitement Antioxydant Sur L'intoxication Chronique À L'aluminium « Etude Expérimentale Chez La Souris » [Thèse de Doctorat, Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem]. Effets D'un Traitement Antioxydant Sur L'intoxication Chronique À L'aluminium « Etude Expérimentale Chez La Souris » [Thèse de Doctorat, Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem].
- Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., Novellino, E., & Santini, A.** (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221–2243. <https://doi.org/10.1002/ptr.6419>
- Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., ... & Santini, A.** (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221-2243.

E

- Earnshaw, A. & Greenwood, N.** *Chemistry of the Elements.* (Elsevier, 1997)
- Egbuna, C., Ifemeje, J. C., Maduako, M. C., Tijjani, H., Udedi, S. C., Nwaka, A. C., & Ifemeje, M. O.** (2018). Phytochemical test methods: qualitative, quantitative and proximate analysis. In *Phytochemistry* (pp. 381-426). Apple Academic Press.
- Ekor, M.** (2014). The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>
- El Daouk, S.** (2022). L'exposition à l'aluminium dans la population Libanaise et analyse des déterminants notamment alimentaires (Doctoral dissertation, Nantes Université).
- El-Demerdash, F. M.** (2004). Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18(1), 113-121.
- El-Demerdash, F. M., Hussien, D. M., Ghanem, N. F., & Al-Farga, A. M.** (2022). Bromelain modulates liver injury, hematological, molecular, and biochemical perturbations induced by aluminum via oxidative stress inhibition. *BioMed Research International*, 2022(1), 5342559.
- El-Ghazouani, F., Boukhanfer, R., Yacoubi, B., & Zekhnini, A.** (2024). Ethnobotanical study of medicinal plants used in the rural area of the Western High Atlas (Morocco). *Ethnobotany Research and Applications*, 29(15), 1–26. <https://doi.org/10.32859/era.29.15.1-26>
- El-Ghazouani, F., El-Ouahmani, N., Teixidor-Toneu, I., Yacoubi, B., & Zekhnini, A.** (2021). A survey of medicinal plants used in traditional medicine by women and herbalists from the city of Agadir, southwest of Morocco. *European Journal of Integrative Medicine*, 42, 101284.

- El Haci, I. A., Mazari, W., Atik-Bekkara, F., Moultas-Bendimerad, F., & Hassani, F. (2020). Bioactive compounds from the flower part of *Polygonum maritimum* L. collected from Algerian coast. *Current Bioactive Compounds*, 16(4), 543-545.
- El Khiat, A., Bouftini, K., Lafhal, K., Ait Tastift, M., El-Mansoury, B., Ait Ali, D., ... & Fdil, N. (2024). Evaluation of the Anti-hyperglycemic Activity of *Ononis natrix* aqueous extract against alloxan-induced experimental model of insulinopenic diabetes in albino Swiss mice. *Academic Journal of Health Sciences*, 39(4), 57-64.
- El-Shazly, S. A., Alhejely, A., Alghibiwi, H. K., Dawoud, S. F., Sharaf-Eldin, A. M., Mostafa, A. A., ... & El-Magd, M. A. (2024). Protective effect of magnetic water against AlCl₃-induced hepatotoxicity in rats. *Scientific Reports*, 14(1), 24999.
- El Zerey, W., Bachir Bouiadjra, S., Benslimane, M., & Mederbal, K. (2009). L'écosystème steppique face à la désertification : cas de la région d'El Bayadh, Algérie. [VertigO] La revue électronique en sciences de l'environnement, 9(2).
- Elachouri, M., & Ouasti, I. (2024). *Ononis angustissima* Lam., *Ononis natrix* L., *Ononis tournefortii* Coss. (Fabaceae). In R. W. Bussmann, M. Elachouri, & Z. Kikvidze (Eds.), *Ethnobotany of Northern Africa and Levant. Ethnobotany of Mountain Regions*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-43105-0_154
- Elhasnaoui, A., Janah, I., Amssayef, A., Haidani, A., & Lahrach, N. (2024). Medicinal plants used in the treatment of urogenital disorders in the Drâa-Tafilalet region of Southeastern Morocco: An ethnobotanical survey. *Scientific African*, 26, e02464.
- Elhessy, H. M., Khattab, B. A., Badawy, A. M., Elsayed, H. R. H., Alghamdi, M. A., Zafrah, H., Rabei, M. R., Habotta, O. A., & Lashine, N. H. (2025). Thymoquinone attenuates aluminum chloride-induced testicular injury by inhibiting NLRP3/caspase-1/IL-1 β inflammasome signaling and polarizing the macrophages toward anti-inflammatory M2 phenotype. *Cells*, 14(23), 1906. <https://doi.org/10.3390/cells14231906>
- Elkhadrawy, B., Abou-Zeid, S., El-Borai, N., El-Sabbagh, H., & El-Bialy, B. E. S. (2021). Potential toxic effects of aluminum nanoparticles: an overview. *Journal of Current Veterinary Research*, 3(2), 94-106.
- ElNaker, N. A., Daou, M., Ochsenkühn, M. A., Amin, S. A., Yousef, A. F., & Yousef, L. F. (2021). A metabolomics approach to evaluate the effect of lyophilization versus oven drying on the chemical composition of plant extracts. *Scientific Reports*, 11, 16864. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96384->
- Erazi Hasna, Wafa Sansar, Samir Ahboucha, & Halima Gamrani. (2010)., Wafa Sansar, Samir Ahboucha, & Halima Gamrani. (2010). Aluminum affects glial system and behavior of rats. *Comptes Rendus Biologies*, 333(1), 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2009.09.016>
- Erhirhie, E. O., Ekene, N. E., & Ajaghaku, D. L. (2014). Guidelines on dosage calculation and stock solution preparation in experimental animals' studies.

- Esquerre, N.** (2016). L'aluminium, facteur de risque environnemental impliqué dans la physiopathologie des maladies intestinales (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
- Etzel, R. A., Landrigan, P. J., Landrigan, P. J., & Etzel, R. A.** (2014). Children's exquisite vulnerability to environmental exposures. *Textbook of Children's Environmental Health*, 18-27.
- Exley, C.** (1996). Aluminum toxicokinetics. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48(6), 569-584. <https://doi.org/10.1080/009841096161078>
- Exley, C.** (1996). The coordination chemistry of aluminium in neurodegenerative disease. *Coordination Chemistry Reviews*, 149, 241-256. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(96\)90005-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(96)90005-3)
- Exley, C.** (2004). The pro-oxidant activity of aluminum. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(3), 380-387. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.017>
- Exley, C.** (2012). The coordination chemistry of aluminium in neurodegenerative disease. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(19-20), 2142-2146. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.020>
- Exley, C.** (2013). Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 15(10), 1807-1816. <https://doi.org/10.1039/C3EM00374D>
- Exposure to Aluminum Oxide Nanoparticles and its Effects on Wistar Rats as Opposed to the Micro-sized Chemical Analog.** *Pharmaceutical Nanotechnology*, 12(5), 438-448.

F

- Faisal, S., Badshah, S. L., Kubra, B., Emwas, A. H., & Jaremko, M.** (2023). Alkaloids as potential antivirals. A comprehensive review. *Natural Products and Bioprospecting*, 13(1), 4.
- Faraz, M., Ahmad, I., Javed, R., Ahmad, S., Farid, A., & Selim, S.** (2025). Pharmacological properties of herbal drugs. In K. Sharma, R. K. Ravi, S. Kumar, & S. Qureshi (Eds.), *Herbal Pharmacopeia* (pp. 122-144). CRC Press.
- Fathima, A., Bagang, N., Kumar, N., Ghosh Dastidar, S., & Shenoy, S.** (2024). Role of SIRT1 in potentially toxic trace elements (lead, fluoride, aluminum and cadmium) associated neurodevelopmental toxicity. *Biological Trace Element Research*, 202, 5395-5412. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04116-5>
- Faugere, M. C., & Malluche, H. H.** (1986). Stainable aluminum and not aluminum content reflects bone histology in dialyzed patients. *Kidney International*, 30(5), 717-722. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.246>
- Fechner, C., Greiner, M., Hesecker, H., & Lindtner, O.** (2019). Dietary exposure assessment of aluminium and cadmium from cocoa in relation to cocoa origin. *PloS one*, 14(6), e0217990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217990>

- Ferguson, G.** (2018). Systematic review of occupational aluminum exposure and adverse health conditions.
- Fermo, P., Soddu, G., Miani, A., & Comite, V.** (2020). Quantification of the aluminum content leached into foods baked using aluminum foil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8357.
- Fetni, S., & Bertella, N.** (2020). Étude *in vitro* des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique des fruits de *Rosa canina* L. (Rosacées). *Nutr. Santé*, 9(2), 117–125. <https://doi.org/10.30952/ns.9.2.7>
- Flaten, T. P., Alfrey, A. C., Birchall, J. D., Savory, J., & Yokel, R. A.** (1996). Status and future concerns of clinical and environmental aluminum toxicology. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 48(6), 527-542.
- Förstermann, U., & Sessa, W. C.** (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829-837.
- Franchi, L., & Núñez, G.** (2008). The Nlrp3 inflammasome is critical for aluminium hydroxide-mediated IL-1 β secretion but dispensable for adjuvant activity. *European journal of immunology*, 38(8), 2085-2089.
- Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H. P., & Becker, K.** (2002). The biological action of saponins in animal systems: a review. *British journal of Nutrition*, 88(6), 587-605.

G

- Galic, L., Lončarić, Z., & Lisjak, M.** (2025). A review of phenolic compounds: From biosynthesis and ecological roles to human health and nutrition. *Phyton*. <https://doi.org/10.32604/phyton.2025.072504>
- Gampe, N., Dávid, D. N., Takács-Novák, K., Backlund, A., & Béni, S.** (2022). *In vitro* and in silico evaluation of Ononis isoflavonoids as molecules targeting the central nervous system. *PLOS ONE*, 17(3), e0265639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265639>
- Gampe, N., Szakács, Z., Darcsi, A., Boldizsár, I., Szőke, É., Kuzovkina, I., ... & Béni, S.** (2021). Qualitative and quantitative phytochemical analysis of Ononis hairy root cultures. *Frontiers in Plant Science*, 11, 622585.
- Ganrot, P. O.** (1986). Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental Health Perspectives*, 65, 363–441. <https://doi.org/10.1289/ehp.8665363>
- Gao, X., Wang, X., Zheng, X., Zhao, Y., Wang, N., Chang, S., & Yang, L.** (2025). Chemical pollutant exposure in neurodevelopmental disorders: Integrating toxicogenomic and transcriptomic evidence to elucidate shared biological mechanisms and developmental signatures. *Toxics*, 13(4), Article 282. <https://doi.org/10.3390/toxics13040282>

- Garrosa, M., Llanes, F., & Gayoso, M. J.** (2011). Histopathological changes in gerbil liver and kidney after aluminum subchronic intoxication. *Histology and Histopathology*, 26(7), 883–892. <https://doi.org/10.14670/HH-26.883>
- Gaur, A., Nayak, P., Ghosh, S., Sengupta, T., & Sakthivadivel, V.** (2023). Aluminum as a possible cause toward dyslipidemia. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 27(2), 112–119. https://doi.org/10.4103/ijoem.ijoem_349_21
- Geyikoglu, F., Türkez, H., Bakir, T. O., & Cicek, M.** (2013). The genotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, haematotoxic and histopathological effects in rats after aluminium chronic intoxication. *Toxicology and Industrial Health*, 29(9), 780–791. <https://doi.org/10.1177/0748233712440140>
- Ghenabzia, I., Hemmami, H., Ben Amor, I., Zeghoud, S., Ben Seghir, B., & Hammoudi, R.** (2023). Different methods of extraction of bioactive compounds and their effect on biological activity: A review. *International Journal of Secondary Metabolite*, 10(4), 469–494. <https://doi.org/10.21448/ijsm.1225936>
- Ghorbel, I., Maktouf, S., Kallel, C., Chaabouni, S. E., Boudawara, T., & Zeghal, N.** (2015). Disruption of erythrocyte antioxidant defense system, hematological parameters, induction of pro-inflammatory cytokines and DNA damage in liver of co-exposed rats to aluminum and acrylamide. *Chemico-Biological Interactions*, 236, 31-40.
- Ghosh, S., Gaur, A., Sengupta, T., Banerjee, M., & Nayak, P.** (2023). Effect of aluminium on lipid profile and atherogenic index in prepubertal and young adult female rats: a pilot study. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(2), 92-99.
- Ghribi, L., Ben Nejma, A., Besbes, M., Harzalla-Skhiri, F., Flamini, G., & Ben Jannet, H.** (2016). Chemical composition, cytotoxic and antibacterial activities of the essential oil from the Tunisian *Ononis angustissima* L. (Fabaceae). *Journal of Oleo Science*, 65(4), 339–345. <https://doi.org/10.5650/jos.ess15242>
- Ghribi, L., Nejma, A. B., Besbes, M., Harzalla-Skhiri, F., Flamini, G., & Jannet, H. B.** (2016). Chemical composition, cytotoxic and antibacterial activities of the essential oil from the Tunisian *Ononis angustissima* L.(Fabaceae). *Journal of oleo science*, 65(4), 339-345.
- Ghribi, L., Waffo-Téguo, P., Cluzet, S., Marchal, A., Marques, J., Mérillon, J.-M., & Ben Jannet, H.** (2015). Isolation and structure elucidation of bioactive compounds from the roots of the Tunisian *Ononis angustissima* L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(18), 3825–3830. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.076>
- Ginko, E., & Alajmovic Demirović, E., & Šarić-Kundalić, B.** (2022). Ethnobotanical study of traditionally used plants in the municipality of Zavidovići, BiH. *Journal of Ethnopharmacology* , 302, 115888. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115888>
- Gökmen, S., & Gül, B.** (2023). Aluminum and toxicity. *Veterinary Journal of Kastamonu University*, 2(1), 52-64.
- Goljan, E. F.** (2019). *Rapid review pathology* (5th ed.). Elsevier.

- González Mera, I. F., González Falconí, D. E., & Morera Córdova, V.** (2019). Secondary metabolites in plants: Main classes, phytochemical analysis and pharmacological activities. *Revista Bionatura*, 4(4). <https://doi.org/10.21931/RB/2019.04.04.11>
- González-Weller D, Gutiérrez ÁJ, Rubio C, Revert C, Hardisson A** (2010) Dietary intake of aluminum in a Spanish population (Canary Islands). *J Agric Food Chem* 58(19):10452–10457
- Gourier-Fréry, C., Fréry, N.,** 2004. Aluminium. *Toxicol. Pathol.* 1, 74–95
- Gourier-Fréry, C., Fréry, N., Berr, C., Cordier, S., Garnier, R., & Isnard, H.** (2003). Aluminium : Quels risques pour la santé? Synthèse des études épidémiologiques. Volet épidémiologique de l'expertise collective INVS-Afssa-Afssaps. Institut de Veille Sanitaire.
- Gourier-Fréry, C., Fréry, N., Berr, C., Cordier, S., Garnier, R., Isnard, H., ... & Renaudeau, C.** (2003). Quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques.
- Gourier-Fréry, C., Fréry, N., Berr, C., Cordier, S., Garnier, R., Isnard, H., ... & Renaudeau, C.** (2003). Quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques, Institut des Veilles Sanitaire.
- Greenwood, N. N., & Earnshaw, A.** (1997). *Chemistry of the Elements* (2nd ed.). Butterworth-Heinemann.
- Grinberg, I., & Mioche, P.** (2017). L'aluminium objet d'histoire. *Entreprises et histoire*, (4), 6-8.
- Guedim, T.** (2024). History of epidemics and preventive medicine in Algeria during the modern and contemporary period: Infectious diseases and quarantine as a model. *International Journal of Health Sciences*, 8(S1), 376–386. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v8nS1.14783>
- Guerine, L., Belgourari, M., & Guerinik, H.** (2020). Cartography and diachronic study of the naama sabkha (Southwestern Algeria) remotely sensed vegetation index and soil properties. *Journal of Rangeland Science*, 10(2), 172-187.
- Guettaf, S., Abidli, N., Kariche, S., Bellebcir, L., & Bouriche, H.** (2016). Extraction yield of aqueous decoction of *Ononis angustissima* aerial parts. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(3), 1793–1815.
- Guler, K.** (1949). L'aluminium et ses alliages: fabrication-emploi. *Bulletin de la Murithienne*, (66), 61-72.
- Gumisiriza, H., Olet, E. A., Mwikali, L., Akatuhebwa, R., Omara, T., Lejju, J. B., & Sesaazi, D. C.** (2024). Antibacterial and antioxidant activities of flavonoids, phenolic and flavonoid glycosides from *Gouania longispicata* leaves. *Microbiological Research*, 15, 2085–2101. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15040140>
- Güngördü, N., Kurtul, S., & Harbiyeli, D.** (2021). Aluminum-associated lung disease: A Case Report. *The Anatolian Journal of Family Medicine*, 98-101.
- Guo, C., Peng, J., Cheng, P., Yang, C., Gong, S., Zhang, L., Zhang, T., & Peng, J.** (2024). Mechanistic elucidation of ferroptosis and ferritinophagy: Implications for advancing our understanding of arthritis. *Frontiers in Physiology*, 15, 1290234. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1290234>

- Gupta, R. K.** (1998). Aluminum compounds as vaccine adjuvants. *Advanced drug delivery reviews*, 32(3), 155-172.
- Gutiérrez-Grijalva, E. P., López-Martínez, L. X., Contreras-Angulo, L. A., Elizalde-Romero, C. A., & Heredia, J. B.** (2020). Plant alkaloids: Structures and bioactive properties. In *Plant-derived bioactives: chemistry and mode of action* (pp. 85-117). Singapore: Springer Singapore.

H

- Habbachi, S., Amri, N., Habbachi, W., Benhissen, S., Tahraoui, A., & Rebbas, K.** (2019). Toxic effects of *Cleome arabica* L. (Capparidaceae) aqueous extracts on mortality and sexual behavior of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Journal of Animal Behaviour and Biometeorology*, 7(4), 137-143.
- Habibou, H. H., Idrissa, M., Ikhiri Khalid, P., & Benjamin, O.** (2019). Activité Antioxydante des extraits méthanoliques de différents organes de *Detarium microcarpum* Guill. & Perr. *Eur. Sci. J*, 15, 1857-7881.
- Haddouche, I., Saidi, S., & Toutain, B.** (2009). La télédétection et la dynamique des paysages en milieu aride en Algérie: le cas de la région de Naâma.
- Haddouche, I., Toutain, B., Saidi, S., & Mederbal, K.** (2008). Comment concilier développement des populations steppiques et lutte contre la désertification ? cas de la wilaya de Nâama (Algérie).
- Hadj-Seyd, A., Kemassi, A., Hadj Kouider, Y., & Harma, A.** (2015). Traitement de l'infertilité : plantes spontanées du Sahara septentrional [Infertility treatment: Spontaneous plants of Northern Sahara]. *Phytothérapie*, 13, 1-? <https://doi.org/10.1007/s10298-015-1000-9>
- Hadjer, B., Norredine, M., Abbassia, D., Abdelaziz, G., & Hicham, M.** (2011). Histological study of the effects of aluminum chloride exposure on the brain of wistar rats female.
- Hadrup, N., Sørli, J. B., Jenssen, B. M., Vogel, U., & Sharma, A. K.** (2024). Toxicity and biokinetics following pulmonary exposure to aluminium (aluminum): A review. *Toxicology*, 506, Article 153874. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153874>
- Hafez HHA, Abd El-Salam HM, Huseen GH** (2018) Studies on the effect of aluminum, aluminum foil and silicon baked cups on aluminum and silicon migration in cakes. *Egypt J Agric Res* 96(2):565-575
- Haj-Khlifa, A., Aziz, F., Ait Tastift, M., Sellami, S., Rais, H., Hammoud, M., Fdil, N., Kissani, N., Gamrani, H., & Bouyatas, M. M.** (2025). Ameliorative effect of *Ononis natrix* against chronic lead poisoning in mice: Neurobehavioral, biochemical, and histological study. *Biological Trace Element Research*, 203, 229-242. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04142-3>

- Halder, M., & Jha, S.** (2023). Medicinal plants and bioactive phytochemical diversity: A fountainhead of potential drugs against human diseases. In S. Jha & M. Halder (Eds.), *Medicinal plants: Biodiversity, biotechnology and conservation* (pp. 39–93). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9936-9_2
- Hall, C. S.** (1934). Emotional behavior in the rat. *Journal of Comparative Psychology*, 18(3), 385–403. <https://doi.org/10.1037/h0071362>
- Hall, J. C., Sytsma, K. J., & Iltis, H. H.** (2002). Phylogeny of Capparaceae and Brassicaceae based on chloroplast sequence data. *American Journal of Botany*, 89(11), 1826–1842.
- Hall JC, Sytsma, K. J., & Iltis, H. H.** (2002). Phylogeny of Capparaceae and Brassicaceae based on chloroplast sequence data. *American Journal of Botany*, 89(11), 1826–1842.
- Hammiche, V.** (2013). Plantes toxiques réputées nocives pour la grossesse. In *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen (Collection Phytothérapie pratique)*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0375-3_35
- Hammiche, V., Merad, R., Azzouz, M., & GOETZ, P.** (2013). *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen (Vol. 8)*. Springer Paris.
- Handa, S. S.** (2008). An overview of extraction techniques for medicinal and aromatic plants. *Extraction technologies for medicinal and aromatic plants*, 1(1), 21-40.
- Hao, W., Hao, C., Wu, C., Xu, Y., & Jin, C.** (2022). Aluminum induced intestinal dysfunction via mechanical, immune, chemical and biological barriers. *Chemosphere*, 288, 132556.
- Hao, W., Hao, C., Wu, C., Xu, Y., Wu, S., Lu, X., Yang, J., & Jin, C.** (2021). Aluminum impairs cognitive function by activating DDX3X-NLRP3-mediated pyroptosis signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 157, Article 112591. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112591>
- Hardisson A, Revert C, González-Weller D, Gutiérrez Á, Paz S, Rubio C** (2017) Aluminium exposure through the diet. *Food Sci Nutr* 3(1):1–10. <https://doi.org/10.24966/fns-1076/100020>
- Hardy, K., Buckley, S., & Huffman, M.** (2013). Neanderthal self-medication in context. *Antiquity*, 87(337), 873-878.
- Harris, W. R., Berthon, G., Day, J. P., Exley, C., Flaten, T. P., Forbes, W. F., Kiss, T., Orvig, C., & Zatta, P. F.** (1996). Speciation of aluminum in biological systems. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48(6), 543–568. <https://doi.org/10.1080/009841096161069>
- Hartani, A.** (2017). *Appréciation des Risques et Potentielle d'érosion Hydrique dans la Région de Naama*. [Mémoire de fin d'études, Université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem].
- Hasan, Z., Rolle-McFarland, D., Liu, Y., Zhou, J., Mostafaei, F., Li, Y., Fan, Q., Zhou, Y., Zheng, W., Nie, L. H., & Wells, E. M.** (2020). Characterization of bone aluminum, a potential biomarker of cumulative exposure, within an occupational population from Zunyi,

- China. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 59, Article 126469. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126469>
- Hassan, N. M., Soliman, N. M. M., Abdelfattah, M. M. M., Abdelaal, M. S., Mahmoud, A. M., & Ibrahim, F. (2025).** Hepatorenal toxicity induced by aluminum chloride and the possible protective effects of ellagic acid in adult male albino rats. Egyptian Society of Clinical Toxicology Journal, 13(2), 151–167.
- Hassanpour S, Maheri-Sis N, Eshratkhah B, Mehmandar F B (2011).** Plants and secondary metabolites (Tannins): A Review, International Journal of Forest, Soil and Erosion, 1 (1):47-53
- Hava, M., & Hurwitz, A. (1973).** The relaxing effect of aluminum and lanthanum on rat and human gastric smooth muscle *in vitro*. European Journal of Pharmacology, 22(2), 156-161.
- He, L., Su, Z., & Wang, S. (2024).** The anti-obesity effects of polyphenols: A comprehensive review of molecular mechanisms and signal pathways in regulating adipocytes. Frontiers in Nutrition, 11, 1393575. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1393575>
- Health Canada. (2019).** Aluminum in drinking water: Guideline technical document for public consultation.
- Hedidi, D., Zemmar, N., Belabass, M., Hamdani, F. Z., Belhacini, F., & Abaidia, S. (2024).** Valorization of local ethnobotanical knowledge in Ouled Ben Abdelkader region, Northwest of Algeria. Ethnobotany Research and Applications, 28, 1-20.
- Heinrich, M., Barnes, J., Prieto-García, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2023).** Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy (4th ed.). Elsevier.
- Heinrich, M., Barnes, J., Prieto Garcia, J. M., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2018).** Methods in natural product analytical chemistry. In Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy (3rd ed., pp. 108–109). Elsevier.
- Hethey, J., Verstraeten, S. V., & Oteiza, P. I. (2021).** Aluminum and neurotoxicity: A review of cellular mechanisms and impacts on the nervous system. Archives of Toxicology, 95(9), 2749–2772.
- Heyer, D. B., & Meredith, R. M. (2017).** Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. NeuroToxicology, 58, 23–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.10.017> <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00830>
- Hu, H., Wei, G., Lan, H., Feng, Y., Luo, S., Pang, Y., ... & Chen, W. (2025).** Oxidative stress and iron homeostasis imbalance mediate AlCl₃-induced liver damage in mice. Journal of Environmental Sciences.
- Hu, W., Wang, Z., Wang, R., Kong, F., Pei, Z., Zhang, F., Huang, G., & Pan, B. (2026).** Advances in neural mechanisms and magnetic resonance imaging biomarkers of aluminum exposure causing cognitive impairment. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 94, 127834. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2026.127834>

- Huang, J., Zaynab, M., Sharif, Y., Khan, J., Al-Yahyai, R., Sadder, M., Ali, M., Alarab, S. R., & Li, S. (2024).** Tannins as antimicrobial agents: Understanding toxic effects on pathogens. *Toxicon*, 247, 107812. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107812>
- Huang, W., Zhang, Z., Qiu, Y., Gao, Y., Fan, Y., Wang, Q., & Zhou, Q. (2023).** NLRP3 inflammasome activation in response to metals. *Frontiers in Immunology*, 14, 1055788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1055788>
- Huang, Y., Gao, S., Chen, J., Albrecht, E., Zhao, R., & Yang, X. (2016).** Maternal butyrate supplementation induces insulin resistance associated with enhanced intramuscular fat deposition in the offspring. *Oncotarget*, 8(8), 13073.

I

- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012).** Occupational exposures during aluminium production. In *Chemical agents and related occupations (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100F, pp. 215–224).* International Agency for Research on Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304404/>
- Ibrahim, C., Kammouni, Z., Barake, M., Kassir, M., Al-Jawaldeh, A., Matta, J., ... & Hoteit, M. (2022).** Pediatric Health Risk Assessment for Exposure to Aluminum from Infant Formulas and Children under the Age of Five's Food Products among Arab Infants: Experience from Lebanon. *Foods*, 11(16), 2503.
- Ibrahim, M. N., Toama, F. N., & Hussein, R. A. (2025).** Adverse effects of aluminum chloride on histopathological and physiological changes in the liver and kidneys of male Swiss albino mice (*Mus musculus*). *Opera Medica et Physiologica*, 12(3), 13–27.
- IDUGBOE, S., TAWARI-FUFEYIN, P., & JIMOH, O. (2013).** Hematological and histological study of aluminium toxicity on albino rat. *Nigerian Journal of Life Sciences*, 3(2), 185-193.
- Igbokwe, I. O., Igwenagu, E., & Igbokwe, N. A. (2019).** Aluminium toxicosis: A review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, 12(2), 45–70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
- Ignat, I., Volf, I., & Popa, V. I. (2011).** A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*, 126(4), 1821-1835.
- Igwenagu, E., Igbokwe, I. O., & Egbe-Nwiyi, T. N. (2020).** Fasting hyperglycaemia, glucose intolerance and pancreatic islet necrosis in albino rats associated with subchronic oral aluminium chloride exposure. *Comparative Clinical Pathology*, 29(1), 75-81.
- Ingle, K. P., Deshmukh, A. G., Padole, D. A., Dudhare, M. S., Moharil, M. P., & Khelurkar, V. C. (2017).** Phytochemicals: Extraction methods, identification and detection of bioactive compounds from plant extracts. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(1), 32-36.

- Inohana, M., Eguchi, A., Nakamura, M., Nagahara, R., Onda, N., Nakajima, K., ... & Shibutani, M.** (2018). Developmental exposure to aluminum chloride irreversibly affects postnatal hippocampal neurogenesis involving multiple functions in mice. *Toxicological Sciences*, 164(1), 264-277.
- Ismail, I. S., Ito, H., Selloum, L., Hammama, B., & Yoshida, T.** (2005). Constituents of *Cleome arabica* leaves and twigs. *Natural Medicines*, 59(1), 53.
- Izzo, A. A., & Ernst, E.** (2009). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: An updated systematic review. *Drugs*, 69(13), 1777–1798. <https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000>

J

- Jabeen, K., Rehman, K., Awan, F. R., Aslam, B., & Qureshi, A. S.** (2022). Comparative biochemical profiling of aluminum chloride and sodium azide induced neuroinflammation and cardiometabolic disturbance. *ACS omega*, 7(44), 40432-40445.
- Jackson, J. S., & Rout, P.** (2024). Aluminum toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609094/>
- Jaeger, R., & Cuny, E.** (2016). Terpenoids with special pharmacological significance: A review. *Natural product communications*, 11(9), 1934578X1601100946.
- Jahantab, E., Hosseini, S. H., & Sadeghi, Z.** (2023). Ethnobotanical study of medicinal plants, Fasa County, Iran. *Journal of Medicinal Plants*, 22(86), 88–112. <https://doi.org/10.61186/jmp.22.86.88>
- Javaria, S., Zareef, M., & Nadeem, M.** (2025). Modern Techniques in Herbal Extraction and Analysis. In *Herbal Pharmacopeia* (pp. 36-64). CRC Press.
- Javed, R., Faraz, M., Farid, A., & Selim, S.** (2025). Historical development of herbal medicine. In A. Farid (Ed.), *Herbal pharmacopeia: Nanotechnology and advancing drug discovery*. CRC Press.
- Jibhkate, Y., Awachat, A., Lohiya, R., Umekar, M., Hemke, A., & Gupta, K.** (2023). Extraction: An important tool in the pharmaceutical field. *International Journal of Science and Research Archive*, 10, 555–568. <https://doi.org/10.30574/ijsra.2023.10.1.0768>
- Jorite, S.** (2015). La Phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel.
- Joshi, D. G., Jat, R. K., & Patil, S. B.** (2021). *In vitro* protein denaturation and membrane stabilising anti-arthritis activity of aqueous extracts of bark of *Ficus benghalensis* L. against methotrexate. *The Pharma Innovation Journal*, 10(4), 689-692.
- Juang, Y.-P., & Liang, P.-H.** (2020). Biological and pharmacological effects of synthetic saponins. *Molecules*, 25(21), 4974. <https://doi.org/10.3390/molecules25214974>

- Juárez-Vázquez, M. del C., & Jiménez-Arellanes, M. A.** (2019). Phytochemical investigation, anti-inflammatory and antinociceptive activities from some species of Cleomaceae family: A systematic review. *Advances in Medicinal Plant Research*, 7(4), 107–128.
- Jung, H. J., Sung, W. S., Yeo, S. H., Kim, H. S., Lee, I. S., Woo, E. R., & Lee, D. G.** (2006). Antifungal effect of amentoflavone derived from *Selaginella tamariscina*. *Archives of pharmacal research*, 29(9), 746-751.
- Jung, P. H.** (1997). Etude des effets d'une intoxication au chlorure d'aluminium sur la consommation d'oxygène et les capacités d'apprentissage du rat Wistar (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).

K

- Kadhim, A., Ben Slima, A., Alneamah, G., & Makni, M.** (2024). Assessment of histopathological alterations and oxidative stress in the liver and kidney of male rats following exposure to aluminum chloride. *Journal of Toxicology*, 2024, Article 3997463. <https://doi.org/10.1155/2024/3997463>
- Kadhum, S. A. H.** (2017). Effects of aluminum chloride on some blood parameters and histological spleen in white male rats. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*, 25(5), 1886–1895.
- Kalaiselvi, A., Roopan, S. M., Madhumitha, G., Ramalingam, C., & Elango, G.** (2015). Synthesis and characterization of palladium nanoparticles using *Catharanthus roseus* leaf extract and its application in the photo-catalytic degradation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 135, 116-119.
- Kamil Hussain, M., Saquib, M., & Faheem Khan, M.** (2019). Techniques for extraction, isolation, and standardization of bio-active compounds from medicinal plants. In *Natural bio-active compounds: volume 2: chemistry, pharmacology and health care practices* (pp. 179-200). Singapore: Springer Singapore.
- Kapp, R. W.** (2022). Book Review: Reproductive and Developmental Toxicology Third Edition.
- Karak, P.** (2019). Biological activities of flavonoids: An overview. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 10(4), 1567-1574.
- Karak, P.** (2019). Biological activities of flavonoids: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(4), 1567–1574. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(4\).1567-74](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(4).1567-74)
- Karbouj, R.** (2008). Transfert d'aluminium: cas des matériaux pour contact alimentaire (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Grenoble-INPG).
- Kawatra, A., Gupta, S., Dhankhar, R., Singh, P., & Gulati, P.** (2023). Application of phytochemicals in therapeutic, food, flavor, and cosmetic industries. In *Phytochemical*

- genomics: plant metabolomics and medicinal plant genomics (pp. 85-108). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Kazmi, I., Afzal, M., Imam, F., Alzarea, S. I., Patil, S., Mhaskar, A., & Almalki, W. H. (2024).** Barbaloin's chemical intervention in aluminum chloride-induced cognitive deficits and changes in rats through modulation of oxidative stress, cytokines, and BDNF expression. *ACS Omega*, 9(6), 6976–6985. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08791>
- Kechar, K., Hellal, B., Ayad, N., & Benahmed Djilali, A. (2016).** Enquête ethnobotanique sur la *Ballota hirsuta* Benth à Sidi Bel Abbes (Algérie). *Phytothérapie*, 14(6), 343–348. <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0972-9>
- Kefifa, A., Saidi, A., Hachem, K., & Mehalhal, O. (2020).** An ethnobotanical survey and quantitative study of indigenous medicinal plants used in the Algerian semi-arid region. *Phytothérapie*, 18(3-4), 204-219.
- Keith S, Jones D, Rosemond Z, Ingerman L, Chappell L (2008)** Potential for human exposure. *Toxicological Profile for Aluminum*:175–227
- Kemassi, A. (2008).** Toxicité comparée des extraits de quelques plantes acridifuges du Sahara septentrional est algérien sur les larves du cinquième stade et les adultes de *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775) (Mémoire de magister, Université Kasdi Merbah-Ouargla).
- Kemassi, A., Boual, Z., Hadjseyd, A., Bouziane, N., Herouini, A., Mensouri, K., & Bouras, N. (2018).** Effets biotoxiques des extraits de *Cleome arabica* L. (Capparidaceae) sur le criquet pèlerin *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775) (Orthoptera, Acrididae). *Algerian Journal of Arid Environment*, 8(2), 79–98.
- Kemassi, A., Boual, Z., Hadjseyd, A., Bouziane, N., Herouini, A., Mensouri, K., Bouras, N., Ould El Hadj-Kelil, A., & Ould El Hadj, M. D. (2018).** Effets biotoxiques des extraits de *Cleome arabica* L. (Capparidaceae) sur le criquet pèlerin *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775) (Orthoptera, Acrididae).
- Kemassi, A., Boual, Z., Lebbouz, I., Daddi Bouhoun, M., Saker, M. L., Ould El Hadj-Khelil, A., & Ould El Hadj, M. D. (2012).** Étude de l'activité biologique des extraits foliaires de *Cleome arabica* (Capparidaceae). *Lebanese science journal*, 13(2), 81-97.
- Kemassi, A., Boual, Z., Lebbouz, I., Daddi Bouhoun, M., Saker, M. L., Ould El Hadj-Khelil, A., & Ould El Hadj, M. D. (2012).** Étude de l'activité biologique des extraits foliaires de *Cleome arabica* L. (Capparidaceae). *Lebanese Science Journal*, 13(2), 81–[dernier numéro de page si connu]. <https://lsj.cnrs.edu.lb/wp-content/uploads/2015/12/kemassi.pdf>
- Kemassi, A., Bouziane, N., Boual, Z., & Ould El Hadj, M. D. (2014).** Activité biologique des huiles essentielles de *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) et de *Cleome arabica* L. (Capparidaceae) sur *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775). *Phytothérapie*, 12(6), 348–353. <https://doi.org/10.1007/s10298-014-0864-3>
- Kerna, N. A., Holets, H. M., Anderson II, J., Flores, J. V., Pruitt, K. D., McKee, D., ... & Ikkoku, O. D. (2024).** Heavy Metals and Human Health: From Neurological Disorders to

- Developmental Delays. *European Journal of Ecology, Biology and Agriculture*, 1(3), 152-184.
- Kerrache, G., Labani, A., Benabdeli, K., & Chafai, C.** (2019). Dynamique de la végétation forestière et impact des travaux du preaménagement forestier dans les monts de daïa-Saïda (ouest algerien). *Lebanese Science Journal*, 20(2), 230-247.
- Khacheba, I., Djeridane, A., & Yousfi, M.** (2014). Twenty traditional Algerian plants used in diabetes therapy as strong inhibitors of α -amylase activity. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2014, Article 287281. <https://doi.org/10.1155/2014/287281>
- Khalafallah, A. K., Abou-El-Hamd, H. M., Yousof, A. H., Hussien, T. A., Mohamed-Elamir, F. H., & Shinji, O.** (2009). Damarane triterpene from *Cleome arabica*. *Pharmacognosy Research*, 1(4), 162.
- Khan, H., Javaid, S., Ashraf, W., Siddique, F., Bibi, M., Ahmad, T., Gill, M. S. A., Abrar, A., Alqahtani, F., & Imran, I.** (2025). Erqember Mitigates Neurotoxic Effects of Aluminum Chloride in Mice: Phytochemical Insights With Neurobehavioral and In Silico Approaches. *Journal of Toxicology*, 2025(1). <https://doi.org/10.1155/jt/3997995>
- Khan, S. S., Sharma, A., & Flora, S. J.** (2022). Phytochemicals in the management of arsenic toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 35(6), 916-934.
- Khetar, Y.** (2010). Etude préliminaire du régime alimentaire de la loutre d'Europe *Lutra lutra* (Linné, 1758) dans le barrage de Djorf Torba à Béchar (Doctoral dissertation, ENSA).
- Khiati, M.** (2023). Histoire de la phytothérapie en Algérie. *Medical Focus Journal*, 1(1).
- Khelifi, A., Pecio, L., Lobo, J. C., Melo, D., Ayache, S. B., Flamini, G., ... & Achour, L.** (2021). Leaves of *Cleome amblyocarpa* Barr. And Murb. And *Cleome arabica* L.: Assessment of nutritional composition and chemical profile (LC-ESI-MS/MS), anti-inflammatory and analgesic effects of their extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 113739.
- Khelifi, A., Pecio, L., Lobo, J. C., Melo, D., Ben Ayache, S., Flamini, G., Oliveira, M. B. P. P., Oleszek, W., & Achour, L.** (2021). Leaves of *Cleome amblyocarpa* Barr. & Murb. and *Cleome arabica* L.: Assessment of nutritional composition and chemical profile (LC-ESI-MS/MS), anti-inflammatory and analgesic effects of their extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 113739. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113739>
- Khoe, S., & Madadi, M.** (2023). Medicinal plant-based terpenoids in nanoparticles synthesis, characterization, and their applications. In *Secondary Metabolites from Medicinal Plants* (pp. 53-86). CRC Press.
- Khouni, L.** (2016). Métabolites secondaires de *Ononis pusilla* L. (Leguminosae) (Thèse de doctorat, Université Hadj Lakhdar-Batna, Algérie).
- Khuntia, A., Martorell, M., Ilango, K., Bungau, S. G., Radu, A.-F., Behl, T., & Sharifi-Rad, J.** (2022). Theoretical evaluation of *Cleome* species' bioactive compounds and therapeutic potential: A literature review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113161. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113161>

- Kim, K. W., Smith, C. A., Daily, M. D., Cort, J. R., Davin, L. B., & Lewis, N. G. (2015).** Trimeric structure of (+)-pinoselinol-forming dirigent protein at 1.95 Å resolution with three isolated active sites. *Journal of Biological Chemistry*, 290(3), 1308-1318.
- Kim, S., Nam, J., & Kim, K. (2007).** Aluminum exposure decreases dopamine D1 and D2 receptor expression in mouse brain. *Human & Experimental Toxicology*, 26(9), 741–746. <https://doi.org/10.1177/0960327107083973>
- Kinawy, A. A. (2019).** Synergistic oxidative impact of aluminum chloride and sodium fluoride exposure during early stages of brain development in the rat. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26(11), 10951–10960. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04491-w>
- King, J. R. (2001).** The aluminium industry. Elsevier.
- Kiran Gotru, S., van Geffen, J. P., Nagy, M., Mammadova-Bach, E., Eilenberger, J., Volz, J., ... & Braun, A. (2019).** Defective Zn²⁺ homeostasis in mouse and human platelets with α - and δ -storage pool diseases. *Scientific reports*, 9(1), 8333.
- Klotz, K., Weistenhöfer, W., Neff, F., Hartwig, A., van Thriel, C., & Drexler, H. (2017).** The Health Effects of Aluminum Exposure. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(39), 653–659. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0653>
- Kool, M., Soullié, T., Van Nimwegen, M., Willart, M. A., Muskens, F., Jung, S., ... & Lambrecht, B. N. (2008).** Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *The Journal of experimental medicine*, 205(4), 869-882.
- Korichi-Almi, A., Bissati-Bouafia, S., Bensalah, K., & Korichi, R. (2016).** Effets de l'extrait aqueux de *Cleome arabica* sur les larves de premier stade d'Ectomyelois ceratoniae Zeller (Lepidoptera, Pyralidae). *Revue des BioRessources*, 6(2), 62–69.
- Kothapalli, C. R. (2021).** Differential impact of heavy metals on neurotoxicity during development and in aging central nervous system. *Current Opinion in Toxicology*, 26, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.04.003>
- Kowalska, M. A., Juliano, D., Trybulec, M., Lu, W., & Niewiarowski, S. (1994).** Zinc ions potentiate adenosine diphosphate-induced platelet aggregation by activation of protein kinase C. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 123(1), 102-109.
- Koyama, Y., & Brenner, D. A. (2017).** Liver inflammation and fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
- Shah, K. K., Pritt, B. S., & Alexander, M. P. (2017).** Histopathologic review of granulomatous inflammation. *Journal of clinical tuberculosis and other Mycobacterial Diseases*, 7, 1-12.
- Krewski, D., Yokel, R. A., Nieboer, E., Borchelt, D., Cohen, J., Harry, J., Kacew, S., Lindsay, J., Mahfouz, A. M., & Rondeau, V. (2007).** Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental*

- Health, Part B: Critical Reviews, 10(Suppl. 1), 1–269. <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>
- Kruger, P. C., Schell, L. M., Stark, A. D., & Parsons, P. J.** (2010). A study of the distribution of aluminium in human placental tissues based on alkaline solubilization with determination by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Metallomics*, 2(9), 621–627.
- Kuete, V., Wiench, B., Alsaid, M. S., Alyahya, M. A., Fankam, A. G., Shahat, A. A., et al.** (2013). Cytotoxicity, mode of action and antibacterial activities of selected Saudi Arabian medicinal plants. *BMC Complement. Altern. Med.* 13:354. doi: 10.1186/1472-6882-13-354
- Kumar, A., Debarati Rakshit, Nilotpal Saharia, Tiwari, P., Mugale, M. N., & Mishra, A.** (2026). Dietary Isoflavone Biochanin A Attenuates Aluminium Chloride-Induced Sporadic Alzheimer's Disease and Associated Neurobehavioral Alterations Through NRF2-HO1 Pathway Activation and NLRP3 Inflammasome Suppression. *Molecular Neurobiology*, 63(1), 359–359. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05630-w>
- Kumar, A., P. N., Kumar, M., Jose, A., Tomer, V., Oz, E., Proestos, C., Zeng, M., Elobeid, T., K, S., et al.** (2023). Major phytochemicals: Recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules*, 28, 887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C.** (2021). *Robbins & Cotran pathologic basis of disease* (10th ed.). Elsevier.
- Kumar, V., Singh, S., Singh, S., Datta, S., Dhanjal, D. S., & Singh, J.** (2020). Methods and techniques for the chemical profiling and quality control of natural products and natural product-derived drugs. In *Bioactive natural products in drug discovery* (pp. 585–598). Singapore: Springer Singapore.
- Kuzawa, C. W., Chugani, H. T., Grossman, L. I., Lipovich, L., Muzik, O., Hof, P. R., Wildman, D. E., Sherwood, C. C., Leonard, W. R., & Lange, N.** (2014). Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(36), 13010–13015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323099111>

L

- Labhar, A., El-Mernissi, Y., Ahidar, N., Benamari, O., Salhi, A., Ahari, M., Abdellah, E., & Amhamdi, H.** (2024). An ethnobotanical investigation of medicinal and aromatic plants used in Al Hoceima National Park. *BIO Web of Conferences*, 109, 01001. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410901001>
- Ladhari, A., Andolfi, A., & DellaGreca, M.** (2020). Physiological and oxidative stress responses of lettuce to cleomoside A: A thiohydroximate as a new allelochemical from *Cleome arabica* L. *Molecules*, 25(19), 4461. <https://doi.org/10.3390/molecules25194461>
- Ladhari, A., Andolfi, A., & DellaGreca, M.** (2020). Physiological and oxidative stress responses of lettuce to cleomoside A: A thiohydroximate, as a new allelochemical from *Cleome arabica* L. *Molecules*, 25(19), 4461.

- Ladhari, A., Haouala, R., & DellaGreca, M.** (2014). A new dammarane triterpene from *Cleome arabica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 50, 684–686. <https://doi.org/10.1007/s10600-014-1052-3>
- Ladhari, A., Laarif, A., Omezzine, F., & Haouala, R.** (2013). Effect of *Cleome arabica* on feeding and survival of *Spodoptera littoralis*. *Journal of Insect Science*, 13, 61. <https://doi.org/10.1673/031.013.6101>
- Ladhari, A., Laarif, A., Omezzine, F., & Haouala, R.** (2013). Effect of the extracts of the spiderflower, *Cleome arabica*, on feeding and survival of larvae of the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis*. *Journal of Insect Science*, 13(1), 61.
- Ladhari, A., Omezzine, F., DellaGreca, M., Zarrelli, A., Zuppolini, S., & Haouala, R.** (2013). Phytotoxic activity of *Cleome arabica* L. and its principal discovered active compounds. *South African Journal of Botany*, 88, 341–351. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2013.08.016>
- Ladhari, A., Omezzine, F., & Haouala, R.** (2014). The impact of Tunisian Capparidaceae species on cytological, physiological and biochemical mechanisms in lettuce. *South African Journal of Botany*, 93, 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2014.04.012>
- Ladhari, A., Tufano, I., & DellaGreca, M.** (2018). Influence of new effective allelochemicals on the distribution of *Cleome arabica* L. community in nature. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1501688>
- Lahlou, M.** (2004). Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 18(6), 435-448.
- Landrigan, P. J., & Fuller, R.** (2015). Global health and environmental pollution. *International Journal of Public Health*, 60, 761-762.
- Lane, J.** (1992). *Aluminium in Building* (1st ed.). Routledge <https://doi.org/10.4324/9780429463372>
- Lang, Y., Gao, N., Zang, Z., Meng, X., Lin, Y., Yang, S., Yang, Y., Jin, Z., & Li, B.** (2024). Classification and antioxidant assays of polyphenols: A review. *Journal of Future Foods*, 4(3), 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2023.07.002>
- Laoufi, H., Benariba, N., Adjdir, S., & Djaziri, R.** (2017). *In vitro* α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity of *Ononis angustissima* extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(2), 191–198. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70227>
- Larousse.** (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins*. Larousse.
- Latif, R., & Nawaz, T.** (2026). Medicinal plants and human health: A comprehensive review of bioactive compounds, therapeutic effects, and applications. *Phytochemistry Reviews*, 25, 2299–2342. <https://doi.org/10.1007/s11101-025-10194-7>

- Lauricella, A. M., Garbossa, G., & Nesse, A.** (2001). Dissimilar behavior of lymph cells in response to the action of aluminum. *In vitro* and *in vivo* studies. *International immunopharmacology*, 1(9-10), 1725-1732.
- Layadi, I., Laiche, A. T., & Tlili, M. L.** (2024). Medicinal plants used by traditional healers in the treatment of gastrointestinal disorders in Oued Souf Region (southeast of Algeria). *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(2), 225–240. <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i2.1783>
- Lebbouz, I.** (2010). Activité biologique des extraits foliaires de *Cleome arabica* L. (Capparidaceae) chez *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775) (Orthoptera, Acrididae) (Mémoire de magister en biologie, Université Mohamed Khider – Biskra). Université de Biskra. <http://thesis.univ-biskra.dz/5369/1/MMB-25.pdf>
- Lebbouz, I.** (2010). Activité biologique des extraits foliaires de *Cleome arabica* L. (Capparidaceae) chez *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775) (Orthoptera, Acrididae) (Mémoire de magister, Université Mohamed Khider-Biskra).
- Lee, J.-E., Jayakody, J. T. M., Kim, J.-I., Jeong, J.-W., Choi, K.-M., Kim, T.-S., Seo, C., Azimi, I., Hyun, J., & Ryu, B.** (2024). The influence of solvent choice on the extraction of bioactive compounds from Asteraceae: A comparative review. *Foods*, 13(19), 3151. <https://doi.org/10.3390/foods13193151>
- Lee, Y. H., & Suk, C.** (2023). Effects of self-perceived psychological stress on clinical symptoms, cortisol, and cortisol/ACTH ratio in patients with burning mouth syndrome. *BMC Oral Health*, 23, 513. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03235-0>
- Lenox LE, Shi L, Hegde S and Paulson RF** (2009) Extramedullary erythropoiesis in the adult liver requires BMP-4/ Smad5_ dependent signalling. *Experimental Hematology* 37: 549–558
- Lewinsohn, E., & Gijzen, M.** (2009). Phytochemical diversity: The sounds of silent metabolism. *Plant Science*, 176(2), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2008.09.018>
- Li GenLai, L. G., Yao Wen, Y. W., & Jiang HongLin, J. H.** (2014). Short-chain fatty acids enhance adipocyte differentiation in the stromal vascular fraction of porcine adipose tissue.
- Li, H., Huang, T., Wang, Y., Pan, B., Zhang, L., Zhang, Q., & Niu, Q.** (2020). Toxicity of alumina nanoparticles in the immune system of mice. *Nanomedicine*, 15(9), 927-946.
- Li, P., Luo, W., Zhang, H., Zheng, X., Liu, C., & Ouyang, H.** (2016). Effects of aluminum exposure on the bone stimulatory growth factors in rats. *Biological Trace Element Research*, 172, 166-171.
- Li, X., Zhang, C., Bian, Q., Gao, N., Zhang, X., Meng, Q., ... & Chen, R.** (2016). Integrative functional transcriptomic analyses implicate specific molecular pathways in pulmonary toxicity from exposure to aluminum oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 10(7), 957-969.
- Liaquat, L., Sadir, S., Batool, Z., Tabassum, S., Shahzad, S., Afzal, A., & Haider, S.** (2018). Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. *Life Sciences*, 217, 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.009>

- Limonier, A.-S.** (2018). La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie [Thèse de doctorat, Sciences pharmaceutiques]. Aix-Marseille Université. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01840619>
- Liu, H., Zhang, W., Fang, Y., Yang, H., Tian, L., Li, K., Lai, W., Bian, L., Lin, B., Liu, X., & Xi, Z.** (2020). Neurotoxicity of aluminum oxide nanoparticles and their mechanistic role in dopaminergic neuron injury involving p53-related pathways. *Journal of Hazardous Materials*, 392, 122312. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122312>
- Liu, J., Wang, Q., Sun, X., Yang, X., Zhuang, C., Xu, F., Cao, Z., & Li, Y.** (2016). The toxicity of aluminum chloride on kidney of rats. *Biological Trace Element Research*, 173(2), 339–344. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0648-9>
- Liu, J., Wang, Q., Sun, X., Yang, X., Zhuang, C., Xu, F., ... & Li, Y.** (2016). The toxicity of aluminum chloride on kidney of rats. *Biological Trace Element Research*, 173, 339–344.
- Lokman, M., Ashraf, E., Kassab, R. B., Abdel Moneim, A. E., & El-Yamany, N. A.** (2022). Aluminum chloride-induced reproductive toxicity in rats: The protective role of zinc oxide nanoparticles. *Biological Trace Element Research*, 200(9), 4035–4044. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-03010-8>
- López-López, E., & Castillo Ortega, L. S.** (2025). Comparative analysis of extraction methods for bioactive compounds in aromatic and medicinal plants. *Agroindustrial Science*, 15(3), 323–329.
- LPWG.** 2017. A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny. *Taxon*, 66: 44–77.
- Lulesa, F., Alemu, S., Kassa, Z., & Awoke, A.** (2025). Ethnobotanical investigation of medicinal plants utilized by indigenous communities in the Fofa and Toaba sub districts of the Yem Zone, Central Ethiopian Region. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 21, 14. <https://doi.org/10.1186/s13002-025-00768-2>

M

- Ma, J., Zheng, Y., Tang, W., Yan, W., Nie, H., Fang, J., & Liu, G.** (2020). Dietary polyphenols in lipid metabolism: A role of gut microbiome. *Animal Nutrition*, 6(4), 404–409. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.08.002>
- Ma, R., Yang, K., Chen, C., Mao, X., Shen, X., Jiang, L., ... & Shanghai Birth Cohort.** (2021). Early-life exposure to aluminum and fine motor performance in infants: a longitudinal study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 31(2), 248–256.
- Mabou, F. D., & Yossa, I. B. N.** (2021). TERPENES: Structural classification and biological activities. *IOSR J Pharm Biol Sci*, 16(3), 25–40.

- Mabou, F. D., & Yossa, I. B. N.** (2021). Terpenes: Structural classification and biological activities. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 16(3), 25–40. <https://doi.org/10.9790/3008-1603012540>
- Mabry, T. J., Markham, K. R., & Thomas, M. B.** (1970). *The Systematic Identification of Flavonoids*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. ISBN 978-3-540-05105-3; eISBN 978-3-642-88458-0
- Madi, A.** (2018). Caractérisation phytochimique et évaluation des activités biologiques de *Cleome arabica* (Thèse de doctorat, Université des Frères Mentouri – Constantine 1). Département de Biologie et Écologie Végétale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- Madi, A., & Belkhiri, A.** (2018). Caractérisation phytochimique et évaluation des activités biologiques de *Cleome arabica* (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- Madi, A., Zaghed, N., Halmi, S., & Belkhiri, A.** (2017). Antioxidant activity and phenolic compounds contents of spider flower (*Cleome arabica* ssp. *arabica*), a well acclimated species in the Algerian desert areas. *European Scientific Journal*, 13(12), 102–115. <https://doi.org/10.19044/esj.2017.v13n12p102>
- Madi, M., Hafnaoui, M. A., Hachemi, A. H., Said, M. B. S., Noui, A., Chaa, A. M., ... & Farhi, Y.** (2020). Flood Risk Assessment in Saharan Regions. A Case Study (Bechar Region, Algeria)| *JBES. Journal of Biodiversity and Environmental Sciences (JBES)*, 16(1), 42-60.
- Maheshwaran, L., Nadarajah, L., Senadeera, S. P. N. N., Ranaweera, C. B., Chandana, A. K., & Pathirana, R. N.** (2024). Phytochemical testing methodologies and principles for preliminary screening/qualitative testing. *Asian Plant Research Journal*, 12(5), 11-38.
- Mahieu, S., Millen, N., González, M., del Carmen Contini, M., & Elías, M. M.** (2005). Alterations of the renal function and oxidative stress in renal tissue from rats chronically treated with aluminium during the initial phase of hepatic regeneration. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(9), 1858-1864.
- Mailloux, R. J., Lemire, J., & Appanna, V. D.** (2011). Hepatic response to aluminum toxicity: Dyslipidemia and liver diseases. *Experimental Cell Research*, 317(16), 2231–2238.
- Mailloux, R., Lemire, J., & Appanna, V.** (2007). Aluminum-induced mitochondrial dysfunction leads to lipid accumulation in human hepatocytes: a link to obesity. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 20(5), 627-638.
- Makarska-Bialokoz, M.** (2020). History and significance of phytotherapy in human history: Phytotherapy in ancient Greece and ancient Rome. *Archives of Physiotherapy and Global Researches*, 24(1), 21–23.
- Makhdoomi, S., Ariaifar, S., Mirzaei, F., & Mohammadi, M.** (2023). Aluminum neurotoxicity and autophagy: A mechanistic view. *Neurological Research*, 45(3), 216–225. <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2132727>

- Malik, M. S., Azam, M., & Basra, M. A. R.** (2020). Impact of natural antioxidants on biological systems. *Life Sci*, 4, 139-162.
- Malluche, H. H., & Faugere, M. C.** (1988). Aluminum-related bone disease. *Blood Purification*, 6(1), 1–15. <https://doi.org/10.1159/000169479>
- Mansour, F. R., Nabiuni, M., & Amini, E.** (2022). Ovarian toxicity induced by aluminum chloride: Alteration of Cyp19a1, Pcna, Puma, and Map1lc3b gene expression. *Toxicology*, 466, Article 153084. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153084>
- Mansouri, A., Kouider, H., Yacoub, F. Z., & Behilil, K.** (2025). Connaissances relatives à l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des maladies digestives chez la population de Mecchria et Naama (sud-ouest algérien). *Annuaire Roumain d'Anthropologie*, 62.
- Mansouri, A., Kouider, H., Yacoub, F. Z., & Behilil, K.** (2025). Connaissances relatives à l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des maladies digestives chez la population de Mecheria et Naâma (sud-ouest algérien). *Annuaire Roumain d'Anthropologie*, 62.
- Martinez, C. S., Alterman, C. D., Vera, G., Márquez, A., Uranga, J. A., Peçanha, F. M., ... & Wiggers, G. A.** (2019). Egg White Hydrolysate as a functional food ingredient to prevent cognitive dysfunction in rats following long-term exposure to aluminum. *Scientific Reports*, 9(1), 1868.
- Martinez-Morata, I., Sobel, M., Tellez-Plaza, M., Navas-Acien, A., Howe, C. G., & Sanchez, T. R.** (2023). A state-of-the-science review on metal biomarkers. *Current Environmental Health Reports*, 10(3), 215–249. <https://doi.org/10.1007/s40572-023-00402-x>
- Massand, A., Rai, R., Rai, A. R., & Joy, T.** (2026). Ficus religiosa leaf extract mitigates the neurofibrillary tangles and amyloid plaques in aluminium chloride exposed Wistar rat brain. *3 Biotech*, 16(1), 54. <https://doi.org/10.1007/s13205-025-04647-1>
- Maya, S., Prakash, T., Madhu, K. D., & Goli, D.** (2016). Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 746–754. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.035>
- McKay, B. E., & Turner, R. W.** (2005). Physiological and morphological development of the rat cerebellar Purkinje cell. *The Journal of physiology*, 567(3), 829-850.
- Mebkhouti, S.** (2012). Mise au point d'une méthodologie d'étude pour l'établissement d'un bilan écologique des reboisements réalisés dans le cadre du barrage vert (Doctoral dissertation, Université des Sciences et de la Technologie d'Alger, Houari Boumediène).
- Mehpara Farhat, S., Mahboob, A., & Ahmed, T.** (2021). Oral exposure to aluminum leads to reduced nicotinic acetylcholine receptor gene expression, severe neurodegeneration and impaired hippocampus dependent learning in mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 44(3), 310-318.

- Mengstu, A., Esubalew, S., Abate, L., Husen, R. K. B. A., & Bachheti, A.** (2023). Medicinal plant-based flavonoid-mediated nanoparticles synthesis, characterization, and applications. In Secondary metabolites from medicinal plants (pp. 35-52). CRC Press.
- Merouane, A., Fellag, S., Touaibia, M., & Beldi, A.** (2022). A ethnobotanical survey of medicinal plants consumed during holy month of Ramadan in Chlef region, Algeria. *Ethnobotany Research and Applications*, 23, 1-14.
- Messafri, N., Biara, R. W., & Farhi, A.** (2021). Urban and Environmental Quality of Subdivisions: A Case of Bechar city, Algeria. *Environmental Research, Engineering and Management*, 77(2), 87-98.
- Messaoudi, K.** (2025). Evaluation of the biological activities of extracts from selected plant species used in herbal medicine in Algeria (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- Mezrag, A., Malafronte, N., Bouheroum, M., Travaglino, C., Russo, D., Milella, L., & Dal Piaz, F.** (2017). Phytochemical and antioxidant activity studies on *Ononis angustissima* L. aerial parts: Isolation of two new flavonoids. *Natural Product Research*, 31(5), 507–514. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1207070>
- Mezrag, A., Malafronte, N., Bouheroum, M., Travaglino, C., Russo, D., Milella, L., et al.** (2017). Phytochemical and antioxidant activity studies on *Ononis angustissima* L. aerial parts: Isolation of two new flavonoids. *Natural Product Research*, 31(5), 507–514. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1219869>
- Mezrag, A., Malafronte, N., Bouheroum, M., Travaglino, C., Russo, D., Milella, L., Severino, L., De Tommasi, N., Braca, A., & Dal Piaz, F.** (2015). Phytochemical and antioxidant activity studies on *Ononis angustissima* L. aerial parts: isolation of two new flavonoids. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.981188>
- Mezrag, A., Malafronte, N., Bouheroum, M., Travaglino, C., Russo, D., Milella, L., Severino, L., De Tommasi, N., Braca, A., & Dal Piaz, F.** (2017). Phytochemical and antioxidant activity studies on *Ononis angustissima* L. aerial parts: Isolation of two new flavonoids. *Natural Product Research*, 31(5), 507–514. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1195381>
- Miara, M. D., Bendif, H., Ouabed, A., Rebbas, K., Hammou, M. A., Amirat, M., ... & Teixidor-Toneu, I.** (2019). Ethnoveterinary remedies used in the Algerian steppe: Exploring the relationship with traditional human herbal medicine. *Journal of ethnopharmacology*, 244, 112164.
- Milovanovic' J, Milovanovic' A, Milovanovic' A, Jes'ic' S, Jotic' A, C' emerikic' D, et al.** (2012) Effect of acute experimental aluminium poisoning on hematologic parameters. *Acta Veterinaria (Beograd)* 62(2–3): 183–192.
- Mirza A, King A, Troakes C, Exley C** (2017) Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer' disease. *J Trace Elem Med Biol* 40:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.12.001>

- Mitra, S., Chakraborty, A. J., Tareq, A. M., Emran, T. B., Nainu, F., Khusro, A., ... & Simal-Gandara, J.** (2022). Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. *Journal of King Saud University-Science*, 34(3), 101865.
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B.** (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- Miu, A. C., Andreescu, C. E., Vasiiu, R., & Olteanu, A. I.** (2003). A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum. *International Journal of Neuroscience*, 113(9), 1197-1211.
- Miyazawa, H., & Aulehla, A.** (2018). Revisiting the role of metabolism during development. *Development*, 145, dev131110. <https://doi.org/10.1242/dev.131110>
- Moghimpour, E., & Handali, S.** (2015). Saponin: properties, methods of evaluation and applications. *Annual Research & Review in Biology*, 5(3), 207-220.
- Mohamed, G., Hirche, A., Ondoño, E. F., Peinado, F. M., Salamani, M., & Belala, F.** (2017). Land degradation and sand dynamics in a steppe region (Nâama, south-western Algeria). *Spanish Journal of Soil Science: SJSS*, 7(3), 164-178.
- Mohammad FS, Al Zubaidy IAH, Bassioni G** (2014) A comparison of aluminum leaching processes in tap and drinking water. *Int J Electrochem Sci* 9:3118–3129
- Mohammadbaghban, E., Taravati, A., Najafzadehvarzi, H., Khaleghzadeh-Ahangar, H., & Tohidi, F.** (2024). Oral administration of encapsulated catechin in chitosan–alginate nanoparticles improves cognitive function and neurodegeneration in an aluminum chloride-induced rat model of Alzheimer’s disease. *Physiological Reports*, 12, e16095. <https://doi.org/10.14814/phy2.16095>
- Mohammadi-Cheraghabadi, M., & Hazrati, S.** (2023). Terpenoids, steroids, and phenolic compounds of medicinal plants. *Phytochemicals in medicinal plants: biodiversity, bioactivity and drug discovery*, 105, 1-005.
- Mohammed, A., Mayyas, I., Elbetieha, A., Shoter, A., Khamas, W., & Elnasser, Z.** (2008). Toxicity evaluation of aluminium chloride on adult female mice.
- Mohammed, H. H., Abd Ali, I. K., & Reshag, A. F.** (2017). Histological changes in the liver, kidney and spleen of white albino rat after aluminum chloride administration. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 41(2), 1–6.
- Mondal, S., Das, M., Debnath, S., Sarkar, B. K., & Babu, G.** (2026). An overview of extraction, isolation and characterization techniques of phytocompounds from medicinal plants. *Natural Product Research*, 40(7), 1939–1961. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2426059>
- Monintja, K. C., & Ilyas, M.** (2021). Bone aluminum as a biological monitoring of occupational exposure to aluminum. *The Indonesian Journal of Public Health*, 16(1SP), 34–44. <https://doi.org/10.20473/ijph.v16i1SP.2021.34-44>

- Morris, R. G. M.** (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12(2), 239–260. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5)
- Morsy, G. M., El-Ala, K. S. A., & Ali, A. A.** (2016). Studies on fate and toxicity of nanoalumina in male albino rats: Some haematological, biochemical and histological aspects. *Toxicology and industrial health*, 32(4), 634-655.
- Moses, T., Papadopoulou, K. K., & Osbourn, A.** (2014). Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 49(6), 439-462.
- Mouro, V. G. S., Menezes, T. P., Lima, G. D. A., Domingues, R. R., Souza, A. C. F., Oliveira, J. A., Matta, S. L. P., & Machado-Neves, M.** (2018). How bad is aluminum exposure to reproductive parameters in rats? *Biological Trace Element Research*, 183(2), 314–324. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1139-3>
- Muhamad, N., Muhmed, S. A., Yusoff, M. M., & Gim bun, J.** (2014). Influence of solvent polarity and conditions on extraction of antioxidant, flavonoids and phenolic content from *Averrhoa bilimbi*. *Journal of Food Science and Engineering*, 4, 255–260. <https://doi.org/10.17265/2159-5828/2014.05.006>

N

- Naegelé, A.** (1958). Contributions à l'étude de la flore et des groupements végétaux de la Mauritanie. II. Plantes recueillies par Mlle Odette du Puigau deau en 1950. *Bulletin de l'Institut français d'Afrique Noire (I.F.A.N.), série A*, 20(3), 876–908.
- Nahar, L., Charoensup, R., Kalieva, K., Habibi, E., Guo, M., Wang, D., Kvasnica, M., Onder, A., & Sarker, S. D.** (2025). Natural products in neurodegenerative diseases: Recent advances and future outlook. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1529194. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1529194>
- Napagoda, M., & Wijesundara, D.** (2022). Medicinal plants as sources of novel therapeutics: The history, present, and future. In M. Napagoda & L. Jayasinghe (Eds.), *Chemistry of natural products: Phytochemistry and pharmacognosy of medicinal plants* (pp. 3–18). Walter de Gruyter.
- Nasrallah, Y., Aouadj, S. A., & Khatir, H.** (2020). Impact of the exploitation of medicinal plants on biodiversity conservation in Saida and El Bayadh regions, Algeria. *Biodiversity Research and Conservation*, 60(1), 11-22.
- Navarro-Baez, J. E., Martínez, L. M., Welti-Chanes, J., Buitimea-Cantúa, G. V., & Escobedo-Avellaneda, Z.** (2022). High hydrostatic pressure to increase the biosynthesis and extraction of phenolic compounds in food: A review. *Molecules*, 27(5), 1502. <https://doi.org/10.3390/molecules27051502>

- Nawaz, H., Shad, M. A., & Rauf, A.** (2018). Optimization of extraction yield and antioxidant properties of *Brassica oleracea* convar. capitata var. L. leaf extracts. *Food Chemistry*, 242, 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.09.041>
- Nayak, P., & Chatterjee, A.** (2007). Impact of aluminum on protein malnourished rat brain. *The Internet Journal of Toxicology*, 5(1).
- Ndhlovu, P. T., Asong, J. A., Omotayo, A. O., Otang-Mbeng, W., & Aremu, A. O.** (2023). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by indigenous knowledge holders to manage healthcare needs in children. *PloS one*, 18(3), e0282113.
- Nega, S., & Girma, Z.** (2022). Ethnobotanical study of medicinal plants in Kore District, Southeastern Ethiopia. *Journal of Basic and Applied Research International*, 28(3), 17–32. <https://doi.org/10.56557/JOBARI/2022/v28i37770>
- Nehru, B., & Anand, P.** (2005). Oxidative damage following chronic aluminium exposure in adult and pup rat brains. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(2-3), 203–208.
- Neiva, T. J. C., Fries, D. M., Monteiro, H. P., D'Amico, E. A., & Chamone, D. A. F.** (1997). Aluminum induces lipid peroxidation and aggregation of human blood platelets. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30, 599–604.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M.** (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of natural products*, 83(3), 770–803.
- Ng, Z. X., Samsuri, S. N., & Yong, P. H.** (2020). The antioxidant index and chemometric analysis of tannin, flavonoid, and total phenolic extracted from medicinal plant foods with the solvents of different polarities. *Journal of Food Processing and Preservation*, 44(9), e14680. <https://doi.org/10.1111/jfpp.14680>
- Niu, Q.** (2023). Overview of the relationship between aluminum exposure and Human Health. In *Neurotoxicity of Aluminum* (pp. 1–32). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Nnadozie, N. T., Adeniran, O., & Okhale, S.** (2023). Medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities of cleome species (Cleomaceae): A review. *African Journal of Biological, Chemical and Physical Sciences*, 2(1), 1–10.

O

- Ogueche, P. N., Maduka, I. C., & Onah, B. E.** (2017). Morphometric and biochemical evaluation of aluminum intoxicated rats. *International Journal of Research Studies in Biosciences (IJRSB)*, 5(7), 25–29. <https://doi.org/10.20431/2349-0365.0507004>
- Okail, H. A., Ibrahim, A. S., & Badr, A. H.** (2020). The protective effect of propolis against aluminum chloride-induced hepatorenal toxicity in albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 81, 1–11.

- Oladeji, O. S., Odelade, K. A., & Oloke, J. K.** (2020). Phytochemical screening and antimicrobial investigation of *Moringa oleifera* leaf extracts. *African Journal of Science, Technology, Innovation and Development*, 12(1), 79-84.
- Olanrewaju, A. T.** (2015). The open field and animal behaviour (Bachelor's thesis).
- Olanrewaju, J. A., Akinpade, T. G., Olatunji, S. Y., Owolabi, J. O., Enya, J. I., Adelodun, S. T., Fabiyi, S. O., & Desalu, A. B.** (2021). Observable protective activities of quercetin on aluminum chloride-induced testicular toxicity in adult male Wistar rat. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 14(2), 113–120. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_190_20
- Omran, G. A.** (2019). Hematological and immunological impairment following in-utero and postnatal exposure to aluminum sulfate in female offspring of albino rats. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 41(1), 40-47.
- Onyekere, P. F., Peculiar-Onyekere, C. O., Udodeme, H. O., Nnamani, D. O., & Ezugwu, C. O.** (2018). Biological roles of phytochemicals. In *Phytochemistry* (pp. 119-152). Apple Academic Press.
- Orabueze, I. C., & Nwafor, F. I.** (2018). Techniques in Phytochemotaxonomy. In *Phytochemistry* (pp. 261-286). Apple Academic Press.
- Osama, A., Fatma, A., Mohamed, E., & Huda, S.** (2014). Studies on the protective effects of ginger extract and in combination with ascorbic acid against aluminum toxicity induced hematological disorders, oxidative stress and hepatorenal damage in rats. *Ann Vet Anim Sci*, 1, 137-150.
- Othman, M. S., Fareid, M. A., Abdel Hameed, R. S., & Abdel Moneim, A. E.** (2020). The protective effects of melatonin on aluminum-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(1), 7375136.
- Oubadi, M., Hamou, A., Faci, M., & Farhi, Y.** (2020). Impacts des canicules sur les contraintes environnementales dans la région de Béchar. *Journal Algérien des Régions Arides*, 14, 80-101.
- Oularé, F., Diallo, A. M., Condé, N., Camara, S., Laurent, H., & Bah, H.** (2025). Evaluation des risques professionnels chez les menuisiers aluminium de la commune de Ratoma, Conakry de 2021 à 2022: étude transversale. *PAMJ-One Health*, 16(1).
- Oulbachir, K.** (2010). Ecologie microbienne des sols sous différents compartiments Granulométriques et différents étages bioclimatiques (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- Ould Belle, B. O. E., Sall, W. A. S., Mohamed Mahmoud, E. W., Abidine, M. M., Soulé, A., & Salihi, A. V.** (2024). Ethnobotanical study of some medicinal species of the Mauritanian flora. *Egyptian Journal of Botany*, 64(3), 837-854.
- Ould El Hadj, M. D., Hadj-Mahammed, M., & Zabeirou, H.** (2003). Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est). *Courrier du Savoir*, 3, 47–51. Université Mohamed Khider – Biskra.

- Ould El Hadj, M., Hadj-Mahammed, M., & Zabeirou, H.** (2014). Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est). *Courrier du Savoir scientifique et technique*, 3(3), 47-51.
- Ozenda, P.** (1991). Flore et végétation du Sahara. Edition CNRS (Paris), 662.
- Ozenda, P.** (2004). Flore et végétation du Sahara. France: CNRS.

P

- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L.** (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424.
- Pandey, A., & Tripathi, S.** (2014). Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug. *Journal of Pharmacognosy and phytochemistry*, 2(5).
- Parasuraman, S., Raveendran, R., & Kesavan, R.** (2010). Blood sample collection in small laboratory animals. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 1(2), 87-93. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.72350>
- Patchell, M. J., Roalson, E. H., & Hall, J. C.** (2014). Resolved phylogeny of Cleomaceae based on plastid and nuclear DNA. *Systematic Botany*, 39(3), 829-841.
- Patchell MJ, Roalson, E. H., & Hall, J. C.** (2014). Resolved phylogeny of Cleomaceae based on plastid and nuclear DNA. *Systematic Botany*, 39(3), 829-841.
- Patel, M., Dave, K., & Patel, P.** (2021). A review on different extraction method of plants: Innovation from ancient to modern technology. *International Journal of Bioassays (IJBPAS)*, 10(12), 511-527. <https://doi.org/10.31032/IJBPAS/2021/10.12.1044>
- Patel, S. S., & Savjani, J. K.** (2015). Systematic review of plant steroids as potential anti-inflammatory agents: Current status and future perspectives.
- Paul, R., & Firdous, S. M.** (2026). Unraveling the molecular mechanisms of aluminium chloride-induced Alzheimer's disease. *BioMetals*, 1-26. <https://doi.org/10.1007/s10534-026-00788-9>
- Peiris, S., Fernando, D. T. K., Senadeera, S. P. N. N., & Ranaweera, C. B.** (2023). Phytochemical Screening for Medicinal Plants: Guide for Extraction Method.
- Pérez San Martín, S., Bauçà, J. M., & Martínez-Morillo, E.** (2022). Determination of aluminum concentrations in biological specimens: Application in the clinical laboratory. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 3(2), 153-159. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0056>
- Pessoa, L.** (2017). A Network Model of the Emotional Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(5), 357-371. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.03.002>
- Pitaro, M., Croce, N., Gallo, V., Arienzo, A., Salvatore, G., & Antonini, G.** (2022). Coumarin-induced hepatotoxicity: A narrative review. *Molecules*, 27(24), 9063. <https://doi.org/10.3390/molecules27249063>

- PLANET, H.** (2019). GLOBAL ENVIRONMENT OUTLOOK GEO-6 HEALTHY PLANET, HEALTHY PEOPLE.
- Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M.** (1977). Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 229(2), 327–336.
- Porte, S., Joshi, V., Shah, K., & Chauhan, N. S.** (2022). Plants' steroidal saponins: A review on its pharmacological properties and analytical techniques. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 8(3), 350–385. <https://doi.org/10.4103/2311-8571.353503>
- Potrykus, M., Szymanski, M. R., Kaska, L., & Janczy, A.** (2022). Intestinal barrier disorders and metabolic endotoxemia in obesity: Current knowledge. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 76(1), 71–80. <https://doi.org/10.2478/ahem-2022-0008>
- Preziosa, O.** (2010). Élaboration par projection thermique de barrières de diffusion finement structurées dans le cadre de l'élaboration d'aluminium et étude de leurs performances.
- Priest, N. D., Talbot, R. J., Newton, D., Day, J. P., King, S. J., & Fifield, L. K.** (1998). Uptake by man of aluminium in a public water supply. *Human & Experimental Toxicology*, 17(6), 296–301.
- Prut, L., & Belzung, C.** (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 3–33. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01272-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X)
- Purwaningsih, I., Fathiah, F., Amaliyah, N., & Kuswiyanto, K.** (2023). The phenolic, flavonoid, and anthocyanin content from methanol extract of senggani fruit and its antioxidant activity. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 10(3), 195-202.

Q

- Quezel, P., Santa, S.** (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Ed Centre National de la recherche scientifique. Tome 1, 386.

R

- Rafińska, K., Pomastowski, P., Rudnicka, J., Krakowska, A., Maruška, A., Narkute, M., & Buszewski, B.** (2019). Effect of solvent and extraction technique on composition and biological activity of *Lepidium sativum* extracts. *Food Chemistry*, 289, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.03.025>
- Rahimzadeh, M. R., Rahimzadeh, M. R., Kazemi, S., Amiri, R. J., Pirzadeh, M., & Moghadamnia, A. A.** (2022). Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication. *Emergency Medicine International*, 2022(1), 1480553.

- Rahman, H., Arini, S. F., & Utomo, V.** (2020). Tannins extraction of tea leaves by ultrasonic method: comparison with the conventional method. *Jurnal Teknologi*, 8(1), 84-95.
- Rahman, M. H., Bajgai, J., Fadriquela, A., Sharma, S., Trinh, T. T., Akter, R., Jeong, Y. J., Goh, S. H., Kim, C.-S., & Lee, K.-J.** (2021). Therapeutic potential of natural products in treating neurodegenerative disorders and their future prospects and challenges. *Molecules*, 26(17), 5327. <https://doi.org/10.3390/molecules26175327>
- Rai, R., Ahmad, Z., Jain, S. K., Jat, D., & Mishra, S. K.** (2023). Naringenin suppresses aluminum-induced experimental hepato-nephrotoxicity in mice through modulation of oxidative stress and inflammation. *Toxicology Research*, 40(1), 97–110. <https://doi.org/10.1007/s43188-023-00209-w>
- Rai, S., Acharya-Siwakoti, E., Kafle, A., Devkota, H. P., & Bhattarai, A.** (2021). Plant-derived saponins: A review of their surfactant properties and applications. *Sci: Journal of Applied Sciences*. MDPI. 3(4), 44. <https://doi.org/10.3390/sci3040044>
- Rajendran, P., Althumairy, D., Bani-Ismail, M., Bekhet, G. M., & Ahmed, E. A.** (2023). Isoimperatorin therapeutic effect against aluminum induced neurotoxicity in albino mice. *Frontiers in Pharmacology*, 14, Article 1103940. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1103940>
- Rakesh, B., Bindu, K. H., & Praveen, N.** (2021). Variations in the L-DOPA content, phytochemical constituents and antioxidant activity of different germplines of *Mucuna pruriens* (L.) DC. *Asian Journal of Chemistry*, 33(8), 1881-1890.
- Ranasinghe, C.** (2019). Plant phenolic compounds. In *Chemistry of natural products: Phytochemistry and pharmacognosy of medicinal plants* (p. 43). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110595949-003>
- Rashid, R., Kumar, S., Wani, A. W., Mirza, A. A., Bhat, B. A., & Zarina.** (2025). Herbal formulation development and standardization. In A. Farid (Ed.), *Herbal pharmacopeia: Nanotechnology and advancing drug discovery*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003544418-8>
- Rasul, M. G.** (2018). Extraction, isolation and characterization of natural products from medicinal plants. *Int. J. Basic Sci. Appl. Comput*, 2(6), F0076122618.
- Rather, I. A., Koh, W. Y., Paek, W. K., & Lim, J.** (2017). The sources of chemical contaminants in food and their health implications. *Frontiers in pharmacology*, 8, 830. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00830>
- Redgrove J, Rodriguez I, Mahadevan-bava S, Exley C** (2019) Prescription infant formulas are contaminated with Aluminium. *Int J Environ Res Public Health* 16:1–7. <https://doi.org/10.3390/>
- Remini, H., Dahmoune, F., Sahraoui, Y., Madani, K., Kapranov, V. N., & Kiselev, E. F.** (2018). Recent advances on stability of anthocyanins. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*, 13(4), 257–286. <https://doi.org/10.22363/2312-797X-2018-13-4-257-286>

- Ren, Y., Bai, Y., Zhang, Z., Cai, W., & Del Rio Flores, A.** (2019). The preparation and structure analysis methods of natural polysaccharides of plants and fungi: A review of recent development. *Molecules*, 24(17), 3122. <https://doi.org/10.3390/molecules24173122>
- Renke, G., Almeida, V. B. P., Souza, E. A., Lessa, S., Teixeira, R. L., Rocha, L., Sousa, P. L., & Starling-Soares, B.** (2023). Clinical outcomes of the deleterious effects of aluminum on neuro-cognition, inflammation, and health: A review. *Nutrients*, 15(9), Article 2221. <https://doi.org/10.3390/nu15092221>
- Riihimäki, V., & Aitio, A.** (2012). Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective. *Critical Reviews in Toxicology*, 42(10), 827–853. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.725027>
- Rios, R., Sangro, B., Herrero, I., Quiroga, J., & Prieto, J.** (2005). The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 100(6), 1311-1316.
- Rivera, C. A. S., Puc, L. E. C., Salazar, M. D. C. R., Iliná, A., Cenicerós, E. P. S., Salas, L. M. S., & Belmares, S. Y. S.** (2020). Applied Techniques for Extraction, Purification, and Characterization of Medicinal Plants Active Compounds. In *Natural Products Chemistry* (pp. 155-189). Apple Academic Press.
- Rodak, K., Bęben, D., Birska, M., Siwiela, O., Kokot, I., Moreira, H., Radajewska, A., Szyjka, A., & Kratz, E. M.** (2024). Evaluating the neuroprotective potential of caffeinated coffee in the context of aluminum-induced neurotoxicity: Insights from a PC12 cell culture model. *Antioxidants*, 13(3), 342. <https://doi.org/10.3390/antiox13030342>
- Roshan DR, Koc M, Isaifan R, Shahid MZ, Fountoukis C** (2019) Aerosol optical thickness over large urban environments of the Arabian Peninsula-speciation, variability, and distributions. *Atmosphere* 10(5): 1–21. <https://doi.org/10.3390/atmos10050228>
- Rudrapal, M., Rakshit, G., Singh, R. P., Garse, S., Khan, J., & Chakraborty, S.** (2024). Dietary polyphenols: Review on chemistry/sources, bioavailability/metabolism, antioxidant effects, and their role in disease management. *Antioxidants*, 13(4), 429. <https://doi.org/10.3390/antiox13040429>

S

- Saad, A. M., Mohammed, D. M., Alkafaas, S. S., Ghosh, S., Negm, S. H., Salem, H. M., Fahmy, M. A., Semary, H. E., Ibrahim, E. H., AbuQamar, S. F., El-Tarabily, K. A., & El-Saadony, M. T.** (2025). Dietary polyphenols and human health: Sources, biological activities, nutritional and immunological aspects, and bioavailability—A comprehensive review. *Frontiers in Immunology*, 16, 1653378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1653378>
- Saad, H.-A. M., Hassieb, M. M., Oda, S. S., Tohamy, H. G., & Khafaga, A. F.** (2018). Histopathologic study on the toxic effect of aluminium chloride on the heart, liver and kidneys

- p of rabbits. Alexandria Journal of Veterinary Sciences, 56(1), 102–109.
-
- <https://doi.org/10.5455/ajvs.264783>
- Sadi, S.** (2015). Caractérisation écologique et socio-économique pour une gestion durable de la steppe d’alfa (*Stipa tenacissima* L.) de Stitten (Wilaya d’El Bayadh) (Doctoral dissertation, usthb).
- Safavi-Mirmahalleh, S.-A., Golshan, M., Gheitarani, B., Hosseini, M. S., & Salami-Kalajahi, M.** (2023). A review on applications of coumarin and its derivatives in preparation of photo-responsive polymers. European Polymer Journal, 198, 112430.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112430>
- Saha, A., Desai, B. M. A., & Biswas, P.** (2024, October). Multi-ligand simultaneous docking analysis of *Moringa oleifera* phytochemicals reveals enhanced BCL-2 inhibition via synergistic action. In 2024 5th International Conference on Biomedical Engineering (IBIOMED) (pp. 51-56). IEEE.
- Sakhri, N., Ahmad, H., Shatanawi, W., Menni, Y., Ameer, H., & Botmart, T.** (2022). Different scenarios to enhance thermal comfort by renewable-ecological techniques in hot dry environment. Case Studies in Thermal Engineering, 32, 101886.
- Salam, A. M., Lyles, J. T., & Quave, C. L.** (2018). Methods in the extraction and chemical analysis of medicinal plants. In Methods and techniques in ethnobiology and ethnoecology (pp. 257-283). New York, NY: Springer New York.
- Salama, E. E. A., El Fouhil, A. F., Alyahya, K. I., Shaheen, S. Y., Alshaarawy, S. A., & Mahmoud, S. A.** (2021). Protective effect of propolis against aluminum chloride-induced reproductive toxicity in male rats. GSC Advanced Research and Reviews, 9(2), 083-088.
- Samout, N., Bouzenna, H., Ettaya, A., Elfeki, A., & Hfaiedh, N.** (2015). Antihypercholesterolemic effect of *Cleome arabica* L. on high cholesterol diet induced damage in rats. EXCLI Journal, 14, 791–800. <https://doi.org/10.17179/excli2015-169>
- Sanajou, S., Şahin, G., & Baydar, T.** (2021). Aluminium in cosmetics and personal care products. Journal of Applied Toxicology, 41(11), 1704-1718.
- Sánchez-Aceves, L. M., Pérez-Alvarez, I., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Barceló, D.** (2021). Developmental alterations, teratogenic effects, and oxidative disruption induced by ibuprofen, aluminum, and their binary mixture on *Danio rerio*. Environmental Pollution, 291, 118078.
- Santhosam, S. D., Selvam, P., & Danodia, A.** (2023). ESTIMATION OF TOTAL ALKALOID, POLYPHENOL, FLAVONOID CONTENTS, AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SAGA-SAGA SEEDS. Tropical Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, 10(1), 22-31.
- Santoso, R., Kintoko, & Sugihartini, N.** (2026). Utilization of polyherbal extracts in the development of microparticulate systems for drug delivery. Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences, 12(1). <https://doi.org/10.36348/sjmps.2026.v12i01.002>

- Sasidharan, S., Chen, Y., Saravanan, D., Sundram, K. M., & Latha, L. Y. (2011). Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 8(1).
- Satriana, S., Zahara, L., Hafizah, Y., Maulida, A., Syamsuddin, Y., & Supardan, M. D. (2020). Comparison of oven and microwave drying on extraction of spent coffee grounds oil. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 796(1), 012046. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/796/1/012046>
- Saunders, N. R., Liddelow, S. A., & Dziegielewska, K. M. (2012). Barrier mechanisms in the developing brain. *Frontiers in Pharmacology*, 3, Article 46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00046>
- Sayari, N., Saidi, M. N., Sila, A., Ellouz-Chaabouni, S., and Bougatef, A. (2016). Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory, antioxydant and antimicrobial activities of Ononis natrix leaves extracts. *Free Radic. Antioxid.* 6:23. doi: 10.5530/fra.2016.1.3
- Sedik, A. A., Hassan, S. A., Shafey, H. I., Khalil, W. K., & Mowaad, N. A. (2023). Febuxostat attenuates aluminum chloride-induced hepatorenal injury in rats with the impact of Nrf2, Crat, Car3, and MNK-mediated apoptosis. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(35), 83356-83375.
- Seghier, M. & Djazouli, Z. (2018). Diversité écologique du peuplement de Coléoptères dans deux biotopes sahariens de la région de Béchar (Algérie).
- Seglab, F., Hamia, C., Khacheba, I., Djeridane, A., & Moyse, F. (2021). High *in vitro* antioxidant capacities of Algerian *Cleome arabica* leaves extracts. *Phytothérapie*, 19, 16–24. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0179>
- Seglab, F., Khacheba, I., Boussoussa, H., Cahoua, H., Djeridane, A., & Yousfi, M. (2018). α -Amylase inhibitory effect and antioxidant activity of *Cleome arabica* depending on seasonal variations. *Current Enzyme Inhibition*, 14(3), 217–225. <https://doi.org/10.2174/1573408014666180927101939>
- Sekar, P. K. C., Thomas, S. M., & Veerabathiran, R. (2024). An overview of the role of monoamine oxidase-B in Parkinson's disease: Implications for neurodegeneration and therapy. *Exploration of Neuroprotective Therapy*, 4(4), 308–318. <https://doi.org/10.37349/ent.2024.00085>
- Şeker Karatoprak, G., Dumlupınar, B., Celep, E., Kurt Celep, I., Küpeli Akkol, E., & Sobarzo-Sánchez, E. (2024). A comprehensive review on the potential of coumarin and related derivatives as multi-target therapeutic agents in the management of gynecological cancers. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1423480. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1423480>
- Selegato, D. M., Pilon, A. C., & Carnevale Neto, F. (2019). Plant metabolomics using NMR spectroscopy. In *NMR-Based Metabolomics: Methods and Protocols* (pp. 345-362). New York, NY: Springer New York.

- Sellaoui, N., & Bounaceur, F.** (2020). Growth and length-weight relationships of *Gambusia affinis* (Baird et Girard, 1853) population in Algeria (Cyprinodontiformes Poeciliidae). *Biodiversity Journal*, 11(4), 951-959.
- Selloum, L., Arrar, L., Medani, B., Khenchouche, A., & Bisker, H.** (1995). Effect of *Cleome arabica* leaves extract on inflammatory cell response in rat. *Biochemical Society Transactions*, 23, 609S. <https://doi.org/10.1042/bst023609s>
- Selloum, L., Sebihi, L., Mekhalfia, A., Mahdadi, R., & Senator, A.** (1997). Antioxidant activity of *Cleome arabica* leaves extract. *Biochemical Society Transactions*, 25, S608. <https://doi.org/10.1042/bst025s608>
- Shahabuddin, F., Naseem, S., Alam, T., Khan, A. A., & Khan, F.** (2024). Chronic aluminium chloride exposure induces redox imbalance, metabolic distress, DNA damage, and histopathologic alterations in Wistar rat liver. *Toxicology and Industrial Health*, 40(11). <https://doi.org/10.1177/07482337241269784>
- Shahbaz, M., Perween, A., Momal, U., Imran, M., Ul Hassan, M. H., Naeem, H., Mujtaba, A., Hussain, M., Alsagaby, S. A., Al Abdulmonem, W., Abdelgawad, M. A., El-Ghorab, A. H., Selim, S., Mostafa, E. M., & Al Jbawi, E.** (2024). Recent perspectives on anticancer potential of coumarin against different human malignancies: An updated review. *Food Science & Nutrition*, 13(1), e4696. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4696>
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P.** (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects. *Journal of Functional Foods*, 18, 820–897. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>
- Shaikh, J. R., & Patil, M. K.** (2020). Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *International Journal of Chemical Studies*, 8(2), 603–608. <https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834>
- Sharma, B. P., Rani, J. J., Vimala, Sable, P. D., Kumar, S., Marndi, S., & Das, K.** (2025). Bioactive compounds of medicinal plants: Structure, function, and bioactivity. *Journal of Biodiversity and Conservation*, 9(4), 34–50. <http://www.aprfjournal.in>
- Sharma, K., Kaur, R., Kumar, S., Saini, R. K., Sharma, S., Pawde, S. V., & Kumar, V.** (2023). Saponins: A concise review on food-related aspects, applications and health implications. *Food Chemistry Advances*, 2, 100191. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100191>
- Sharma, K., Kumar, V., Kaur, J., Tanwar, B., Goyal, A., Sharma, R., Gata, Y., & Kumar, A.** (2019). Health effects, sources, utilization and safety of tannins: A critical review. *Toxin Reviews*. <https://doi.org/10.1080/15569543.2019.1662813>
- Sharma, K., Ravi, K., Kumar, S., & Qureshi, S.** (2025). Introduction to herbal pharmacopeia. In K. Sharma, K. Ravi, S. Kumar, & S. Qureshi (Eds.), *Herbal pharmacopeia* (pp. 1–18). CRC Press.
- Shati, A. A., & Alamri, S. A.** (2010). Role of saffron (*Crocus sativus* L.) and honey syrup on aluminum-induced hepatotoxicity. *Saudi Med J*, 31(10), 1106-1113.

- Shaw, C. A., & Tomljenovic, L.** (2013). Aluminum in the central nervous system (CNS): Toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunologic Research*, 56(2–3), 304–316. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8403-1>
- Sheta, Abdelrazek.** (2023). Anatomical and Histological Evidence of Aluminum Bone Toxicity: An Experimental Study. *Journal of Umm Al-Qura University for Medical Sciences*, 9, 23-29. doi:10.54940/ms40638052.
- Shi, L., Zhao, W., Yang, Z., Subbiah, V., & Suleria, H. A. R.** (2022). Extraction and characterization of phenolic compounds and their potential antioxidant activities. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(54), 81112-81129.
- Shiosaka, S.** (2022). Kallikrein 8: A key sheddase to strengthen and stabilize neural plasticity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104774. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104774>
- Siad, O., Deghnouche, K., Andrighetto, I., Contiero, B., Marchesini, G., Bedjaoui, H., & Cortese, M.** (2022). Traits of intensive livestock systems in Algerian steppe territories. *Italian Journal of Animal Science*, 21(1), 41-50.
- Siddique, Z., Shad, N., Shah, G. M., Naeem, A., Yali, L., Hasnain, M., ... & Khan, I.** (2021). Exploration of ethnomedicinal plants and their practices in human and livestock healthcare in Haripur District, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 17, 1-22.
- Singh, H., Mishra, A., & Mishra, A. K.** (2018). The chemistry and pharmacology of Cleome genus: a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 37-48.
- Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., ... & Al-Hiary, M.** (2019). Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1397-1400.
- Sireesha, B., Reddy, B. V., Basha, S. K., Chandra, K., Anasuya, D., & Bhavani, M.** (2019). A review on pharmacological activities of alkaloids. *World Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 1(6), 230–234. <https://doi.org/10.37022/WJCMPR.2019.01068>
- Skalny, A. V., Aschner, M., Jiang, Y., Gluhcheva, Y. G., Tizabi, Y., Lobinski, R., & Tinkov, A. A.** (2021). Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies. *Advances in Neurotoxicology*, 5, 1–34. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2020.12.001>
- Skalsky, H. L., & Carchman, R. A.** (1983). Aluminum homeostasis and toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 3(4), 354–368.
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F.** (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>
- Slimani, A., Tehirichi, M., Cheriti, A., & Draoui, B.** (2010). Numéro 7 Année 2010. *Annales de l'Université de Bechar* N, 7.

- Smith, S. W. (2013). The role of chelation in the treatment of other metal poisonings. *Journal of Medical Toxicology*, 9, 355-369.
- Sofowora, A. (2010). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. Karthala.
- Song, M., Huo, H., Cao, Z., Han, Y., & Gao, L. (2017). Aluminum trichloride inhibits the rat osteoblasts mineralization *in vitro*. *Biological Trace Element Research*, 175(1), 186–193. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0761-9>
- Souilah, N., Zekri, J., Grira, A., Akkal, S., & Medjroubi, K. (2018). Ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants used by the population National Park of El Kala (north-eastern Algeria). *International Journal of Biosciences*, 12(4), 55-77.
- Souza-Monteiro, D., Ferreira, R. de O., Eiró, L. G., Lima, L. A. de O., Balbinot, G. S., da Paz, S. P. A., Albuquerque, A. R. L., Collares, F. M., Angélica, R. S., Pessanha, S., Maia, C. do S. F., & Lima, R. R. (2021). Long-term exposure to low doses of aluminum affects mineral content and microarchitecture of rats alveolar bone. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(33), 45879–45890. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13937-z>
- Spiegel, M., Kapusta, K., Kołodziejczyk, W., Saloni, J., Zbikowska, B., Hill, G. A., & Sroka, Z. (2020). Antioxidant activity of selected phenolic acids—Ferric reducing antioxidant power assay and QSAR analysis of the structural features. *Molecules*, 25(13), 3088. <https://doi.org/10.3390/molecules25133088>
- Srivastava, N., Singh, A., Kumari, P., Nishad, J. H., Gautam, V. S., Yadav, M., ... & Kharwar, R. N. (2021). Advances in extraction technologies: Isolation and purification of bioactive compounds from biological materials. In *Natural bioactive compounds* (pp. 409-433). Academic Press.
- Stahl, T., Falk, S., Rohrbeck, A. et al. **Migration of aluminum from food contact materials to food—a health risk for consumers? Part II of III: migration of aluminum from drinking bottles and moka pots made of aluminum to beverages.** *Environ Sci Eur* 29, 18 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12302-017-0118-9>
- Stahl, T., Falk, S., Rohrbeck, A. et al. **Migration of aluminum from food contact materials to food—a health risk for consumers? Part III of III: migration of aluminum to food from camping dishes and utensils made of aluminum.** *Environ Sci Eur* 29, 17 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12302-017-0117-x>
- Stahl, T., Falk, S., Rohrbeck, A., Georgii, S., Herzog, C., Wiegand, A., Hotz, S., Boschek, B., Zorn, H., & Brunn, H. (2017). Migration of aluminum from food contact materials to food—A health risk for consumers? Part I of III: Exposure to aluminum, release of aluminum, tolerable weekly intake (TWI), toxicological effects of aluminum, study design, and methods. *Environmental Sciences Europe*, 29(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12302-017-0116-y>
- Stalikas, C. D. (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268-3295.

- Sultana, H., Chetia, A., Saikia, A., & Khan, N. J.** (2023). An updated review on extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Sch. Acad. J. Pharm*, 12(07), 154-171.
- Sun, W., & Shahrajabian, M. H.** (2023). Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health. *Molecules*, 28(4), 1845. <https://doi.org/10.3390/molecules28041845>
- Sun, Y., Ni, C., Ge, Y., Qian, H., Ouyang, Q., & Li, F.** (2018). Both cellular ATP level and ATP hydrolysis free energy determine energetically the calcium oscillation in pancreatic β -cell. *arXiv preprint arXiv:1811.11341*.
- Süntar, İ., Baldemir, A., Coşkun, M., Keleş, H., and Akkol, E. K.** (2011). Wound healing acceleration effect of endemic *Ononis* species growing in Turkey. *J. Ethnopharmacol.* 135, 63–70. doi: 10.1016/j.jep.2011.02.023
- Süntar, İ., Baldemir, A., Coşkun, M., Keleş, H., & Akkol, E. K.** (2011). Wound healing acceleration effect of endemic *Ononis* species growing in Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 135(1), 63-70.
- Szöke, É., Kéry, Á., & Lemberkovics, É.** (2023). Biosynthesis of plant substances; biogenetic relationships. In É. Szöke, Á. Kéry, & É. Lemberkovics (Eds.), *From herbs to healing*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-17301-1_3

T

- Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G.** (2021). Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*, 31(2), 107–125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-004411>
- Tarkowská, D.** (2019). Plants are Capable of Synthesizing Animal Steroid Hormones. *Molecules*, 24(14), 2585. <https://doi.org/10.3390/molecules24142585>
- Tembhurne, S. V., Deo, A., Gavade, S. N., Chaudhary, S., & Garud, A.** (2025). Reversal of aluminium chloride-induced neurobehavioral deficit by selenium: Involving NLRP3 inflammasome and cholinergic innervation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 344–356. <https://doi.org/10.22037/ijps.v21i1.47768>
- The Angiosperm Phylogeny Group (APG).** 2016. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 181: 1–20.
- Thota, J. R., Maddula, R. K., Pandeti, S., & Yerra, N. V.** (2022). 11 advances in extraction and analysis of natural products. *Chem. Natural Prod.: Phytochem. Pharmacognosy Med. Plants*, 203.
- Tian-Liang, T., Huang, S., Zeng, J., Liu, S., Jin, H., Chen, Y., Tsambaa, B., Mandakh, U., Zheng, X., Mei, W., Borjigidai, A., & Dai, H.** (2025). Ethnobotanical study of traditional

- medicinal plants used by the Miao people in Hainan, China. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 21, 43. <https://doi.org/10.1186/s13002-025-00795-z>
- Tietz, T., Lenzner, A., Kolbaum, A. E., Zellmer, S., Riebeling, C., Gürtler, R., ... & Hensel, A.** (2019). Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. *Archives of toxicology*, 93(12), 3503-3521.
- Tigrine, C.** (2014). Effets anticancéreux et chimioprotecteurs de l'extrait polyphénolique riche en flavonoïdes des feuilles de *Cleome arabica* (Thèse de doctorat en sciences, spécialité biochimie). Université Ferhat Abbas Sétif 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/bitstream/123456789/1905/1/Doctorat%20Chafia%20Tigrine%202014.pdf>
- Tigrine, C., Bulzomi, P., Leone, S., Bouriche, H., Kameli, A., & Marino, M.** (2013). *Cleome arabica* leaf extract has anticancer properties in human cancer cells. *Pharmaceutical Biology*, 51(12), 1508–1514. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.796563>
- Tigrine, C., & Kameli, A.** (2021). Antioxidant activity, phenolic content and hematoprotective effects of *Cleome arabica*. *Phytothérapie*, 19, 156–162. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0206>
- Tigrine, C., & Kameli, A.** (2021). Antioxidant Activity, Phenolic Content and Hematoprotective Effects of *Cleome arabica* Polyphenolic Leaf Extract. *Phytothérapie*, 19(3), 156-162.
- Tinkov, A. A., Skalny, A. V., Domingo, J. L., Samarghandian, S., Kirichuk, A. A., & Aschner, M.** (2024). A review of the epidemiological and laboratory evidence of the role of aluminum exposure in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Environmental Research*, 242, Article 117740. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117740>
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur, H.** (2011). Phytochemical screening and extraction: a review. *Internationale pharmaceutica scientia*, 1(1), 98-106.
- Toledo, G. H., Faria, C. B. P., Prudêncio, P. H. G., & Faria, B. H. F.** (2024). Defensing intestinal dysbiosis in obesity: Exploring the phyla Bacteroidetes and Firmicutes and the role of LPS endotoxin. *Seven Editora*. <https://doi.org/10.56238/sevened2024.003-075>
- Tong, W.-Y.** (2013). Biotransformation of terpenoids and steroids. In K. G. Ramawat & J. M. Mérillon (Eds.), *Natural Products*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_122
- Toninello, A., Clari, G., Mancon, M., Tognon, G., & Zatta, P.** (2000). Aluminum as an inducer of the mitochondrial permeability transition. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 5, 612-623.
- Tounekti, T., Mahdhi, M., & Khemira, H.** (2019). Ethnobotanical study of indigenous medicinal plants of Jazan region, Saudi Arabia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019(1), 3190670.
- Tousson, E., El-Sayed, I. E., Elsharkawy, H. N., & Ahmed, A. S.** (2024). Ameliorating and Therapeutic Impact of Curcumin Nanoparticles Against Aluminum Oxide Nanoparticles

Induced Kidney Toxicity, DNA Damage, Oxidative Stress, PCNA and TNF α Alteration in Male Rats. *Environmental Toxicology*, 39(11), 5140-5149.

Tristan, C. D., Nugroho, N. A., Wijayanto, M. A., Kynaya, E. M., & Ilyas, M. F. (2025). Autopsy findings and histopathological changes in aluminum phosphide-related death: A systematic literature review and meta-analysis. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 15, 28. <https://doi.org/10.1186/s41935-025-00446-0>

Tsao, R. (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231-1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>

Tumbariski, Y., Ivanov, I., Todorova, M., Apostolova, S., Tzoneva, R., & Nikolova, K. (2025). Phenolic content, antioxidant activity and *in vitro* anti-inflammatory and antitumor potential of selected Bulgarian propolis samples. *Biomedicines*, 13, 334. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020334>

Tzanova, M., Atanasov, V., Yaneva, Z., Ivanova, D., & Dinev, T. (2020). Selectivity of current extraction techniques for flavonoids from plant materials. *Processes*, 8(10), 1222. <https://doi.org/10.3390/pr8101222>

U

Unal, G., & Canbeyli, R. (2019). Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural brain research*, 372, 112047.

University of Bristol. (2017). Blood Smear. Clinical Skills Lab, University of Bristol Veterinary School.

Upadhyay, R., Saini, R., Shukla, P. K., & Tiwari, K. N. (2025). Role of secondary metabolites in plant defense mechanisms: A molecular and biotechnological insights. *Phytochemistry Reviews*, 24, 953–983. <https://doi.org/10.1007/s11101-024-09976-2>

Upadhyay, Y., & Upadhyay, R. K. (2023). Anti-HIV natural products from medicinal plants: A review. *International Journal of Green Pharmacy*, 17(1), 27–32.

Uzun, S. P., & Şimşir-Bozdağ, R. (2020). Ethnobotanical survey of medicinal plants traded in herbal markets of Kahramanmaraş. *Plant Diversity*, 42(6), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.pld.2020.12.003>

V

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

- Vargas, F., Romecín, P., García-Guillén, A. I., Wangesteen, R., Vargas-Tendero, P., Paredes, M. D., Atucha, N. M., & García-Estañ, J. (2018).** Flavonoids in kidney health and disease. *Frontiers in Physiology*, 9, 394. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00394>
- Vasanthan, S., & Joshi, P. (2018).** Effect of aluminum toxicity and Bacopa monnieri on plasma cortisol level in Wistar albino rats. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 8(8), 1088. <https://doi.org/10.5455/njppp.2018.8.0310701042018>
- Velu, G., Palanichamy, V., & Rajan, A. P. (2018).** Phytochemical and pharmacological importance of plant secondary metabolites in modern medicine. In S. M. Roopan & G. Madhumitha (Eds.), *Bioorganic phase in natural food: An overview* (pp. 135–156). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-74210-6>
- Verdier F, Walrafen P, Hubert N, Chre'tien S, Gisselbrecht S, Lacombe C, et al. (2000)** Proteasomes regulate the duration of erythropoietin receptor activation by controlling down-regulation of cell surface receptors. *The Journal of Chemical Biology* 275: 18375–18381
- Verep, D., Ateş, S., & Karaoğul, E. (2023).** A review of extraction methods for obtaining bioactive compounds in plant-based raw materials. *Journal of Bartın Faculty of Forestry*, 25(3), 492–513. <https://doi.org/10.24011/barofd.1303285>
- Vermerris, W., & Nicholson, R. (2006).** Phenolic compound biochemistry. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5164-7>
- Vermerris, W., & Nicholson, R. (2008).** Phenolic compounds and their effects on human health. In *Phenolic compound biochemistry* (pp. 235-255). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Vignesh, A., Veerakumari, K. P., Selvakumar, S., Rakkiyappan, R., & Vasanth, K. (2021).** Nutritional assessment, antioxidant, anti-inflammatory and antidiabetic potential of traditionally used wild plant, *Berberis tinctoria* Lesch. *Trends in Phytochemical Research*, 5(2), 71-92.
- Vimal Priya, S., Ruth Sylvia, A. C., & Karthika, K. (2022).** Phytochemical screening and FTIR analysis of ethanolic stem extract of *Vincetoxicum subramanii* (A.N. Henry) Mave & Lied. *Kongunadu Research Journal*, 9(1), 30–37. <https://krjournal.com/index.php/krj/article/view/534>
- Vittori, D., Garbossa, G., Lafourcade, C., Pérez, G., & Nesse, A. (2002).** Human erythroid cells are affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1558(2), 142-150.
- Vlasak, T., Dujlovic, T., & Barth, A. (2024).** Aluminum exposure and cognitive performance: A meta-analysis. *Science of the Total Environment*, 906, Article 167453. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167453>
- Voikar, V., & Stanford, S. C. (2022).** The open field test. *Psychiatric vulnerability, mood, and anxiety disorders: tests and models in mice and rats*, 9-29.
- Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006).** Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*, 1(2), 848-858.

W

- Wakeel, A., Jan, S. A., Ullah, I., Shinwari, Z. K., & Xu, M. (2020). Solvent polarity mediates phytochemical yield and antioxidant capacity of *Isatis tinctoria*. *PeerJ*, 8, e7857. <https://doi.org/10.7717/peerj.7857>
- Wang, L. (2023). Entry and Deposit of Aluminum in the Brain. In: Niu, Q. (eds) *Neurotoxicity of Aluminum*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1592-7_3
- Wang, X., An, P., Gu, Z., Luo, Y., & Luo, J. (2021). Mitochondrial Metal Ion Transport in Cell Metabolism and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7525. <https://doi.org/10.3390/ijms22147525>
- Wani, T. A., Bhat, I. A., Guleria, K., Fayaz, M., Anju, T., Haritha, K., ... & Kaloo, Z. A. (2023). Phytochemicals: Diversity, sources and their roles. In M. K. Swamy & A. Kumar (Eds.), *Phytochemical genomics: Plant metabolomics and medicinal plant genomics* (pp. 3–33). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-19-5779-6_1
- Wei, X., Li, D., Luo, Y., & Wu, B. (2023). Role of autophagy and apoptosis in aluminum exposure-induced liver injury in rats. *Biological Trace Element Research*, 201(8), 3971-3980.
- Wesdock, J. C., & Arnold, I. M. (2014). Occupational and environmental health in the aluminum industry: key points for health practitioners. *Journal of occupational and environmental medicine*, 56(5 Suppl), S5–S11. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000071>
- WHO (2003) Aluminium in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 194).
- WHO: World Health Organization. (2010). Aluminum in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality.
- Wijesekera, K., & Dissanayake, A. S. (2022). Terpenes. *Chemistry of Natural Products: Phytochemistry and Pharmacognosy of Medicinal Plants*, 65.
- Wilhelm, M., Jäger, D. E., & Ohnesorge, F. K. (1990). Aluminum toxicokinetics. *Pharmacology & Toxicology*, 66(Suppl. 2), 4–9.
- Willhite, C. C., Ball, G. L., & McLellan, C. J. (2012). Total allowable concentrations of monomeric inorganic aluminum and hydrated aluminum silicates in drinking water. *Critical reviews in toxicology*, 42(5), 358-442.
- Willhite, C. C., Karyakina, N. A., Yokel, R. A., Yenugadhati, N., Wisniewski, T. M., Arnold, I. M. F., Momoli, F., & Krewski, D. (2014). Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Critical Reviews in Toxicology*, 44(Suppl. 4), 1–80. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.934439>
- Woodburn K, Walton R, Mccrohan C, White K (2011) Accumulation and toxicity of Aluminium-contaminated food in the freshwater crayfish, *Pacifastacus Leniusculus*. *Aquat Toxicol* 105:535–542. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.08.008>

World Health Organization. (2013). WHO traditional medicine strategy 2014–2023. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2020). Traditional medicine in the WHO South-East Asia region: Review of progress 2014–2019. WHO.

X

Xiao, B., Cui, Y., Wang, Y., Liu, M., Liu, P., Zhang, J., Zhang, X., Song, M., Han, Y., & Li, Y. (2021). Parkin-mediated mitochondrial quality control protects against aluminum-induced liver damage in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 156, Article 112485. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112485>

Xiao, Z., He, L., Hou, X., Wei, J., Ma, X., Gao, Z., Yuan, Y., Xiao, J., Li, P., & Yue, T. (2021). Relationships between structure and antioxidant capacity and activity of glycosylated flavonols. *Foods*, 10(4), 849. <https://doi.org/10.3390/foods10040849>

Xing, J., & Chen, J. D. (2004). Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obesity research*, 12(11), 1723-1732.

Xu, F., Liu, Y., Zhao, H., Yu, K., Song, M., Zhu, Y., & Li, Y. (2017). Aluminum chloride caused liver dysfunction and mitochondrial energy metabolism disorder in rat. *Journal of inorganic biochemistry*, 174, 55-62.

Xu, G., Li, T., & Huang, Y. (2022). The effects of intraoperative hypothermia on postoperative cognitive function in the rat hippocampus and its possible mechanisms. *Brain Sciences*, 12(1), 96.

Xu, Z. X., Fox, L., Melethil, S., Winberg, L., & Badr, M. (1990). Mechanism of aluminum-induced inhibition of hepatic glycolysis: inactivation of phosphofructokinase. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 254(1), 301-305.

Xue, Y., Tran, M., Diep, Y. N., Shin, S., Lee, J., Cho, H., & Kang, Y. J. (2024). Environmental aluminum oxide inducing neurodegeneration in human neurovascular unit with immunity. *Scientific Reports*, 14(1), 744.

Y

Yan, H., & Ajuwon, K. M. (2015). Mechanism of butyrate stimulation of triglyceride storage and adipokine expression during adipogenic differentiation of porcine stromovascular cells. *PloS one*, 10(12), e0145940.

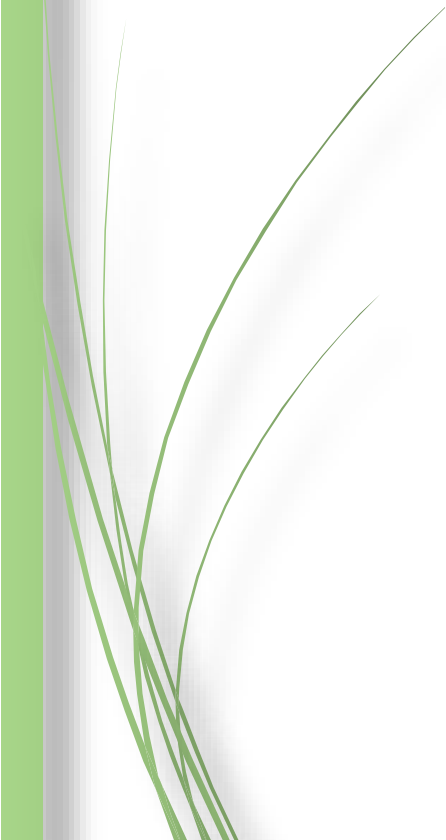
Yan, S., Li, Y., Liu, J., Si, D., & Zhang, X. (2023). Guideline for extraction, qualitative, quantitative, and stability analysis of anthocyanins. *eFood*, 4, e59. <https://doi.org/10.1002/efd2.59>

- Yan, Y., Li, X., Zhang, C., Lv, L., Gao, B., & Li, M.** (2021). Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: A review. *Antibiotics*, 10(3), 318.
- Yang, W., Chen, X., Li, Y., Guo, S., Wang, Z., & Yu, X.** (2020). Advances in pharmacological activities of terpenoids. *Natural Product Communications*, 15(3). <https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>
- Yerlikaya, P. O., Arisan, E. D., Mehdizadehtapeh, L., Uysal-Onganer, P., & Gürkan, A.** (2023). The use of plant steroids in viral disease treatments: Current status and future perspectives. *European Journal of Biology*, 82(1), 86-94.
- Yerlikaya, Ş., Zengin, G., Mollica, A., Baloglu, M. C., Altunoglu, Y. C., & Aktumsek, A.** (2017). A multidirectional perspective for novel functional products: *In vitro* pharmacological activities and in silico studies on *Ononis natrix* subsp. *hispanica*. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 600. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00600>
- Yokel, R. A.** (2012). Aluminum in food—the nature and contribution of food additives. *Food Additive, Intech*, 203-228. <http://dx.doi.org/10.5772/30847>
- Yokel, R. A.** (2020). Aluminum reproductive toxicity: A summary and interpretation of scientific reports. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(7), 551–593. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1801575>
- Yokel, R. A., Lasley, S. M., & Dorman, D. C.** (2006). The speciation of metals in mammals influences their toxicokinetics and toxicodynamics and therefore human health risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 9(1), 63–85.
- Yokel, R. A., & McNamara, P. J.** (2001). Aluminium toxicokinetics: An updated minireview. *Pharmacology & Toxicology*, 88(4), 159–167. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2001.d01-98.x>
- Yılmaz, B. S., Özbek, H., Çitoglu, G. S., Uğraş, S., Bayram, İ., and Erdogan, E.** (2006). Analgesic and hepatotoxic effects of *Ononis spinosa* L. *Phytother. Res.* 20, 500–503. doi: 10.1002/ptr.1891
- Youcef, M., Chalard, P., Figuéredó, G., Marchioni, E., Benayache, F., & Benayache, S.** (2014). Chemical composition of the essential oil of *Ononis angustissima* (Lam.) Batt. et Trab. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(3), 1307–1310.
- Yu, L., & Yang, S.** (2023). Multilayered regulation of secondary metabolism in medicinal plants. *Molecular Horticulture*, 3, 11. <https://doi.org/10.1186/s43897-023-00059-y>
- Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., & Piao, G.** (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*, 21(5), 559. <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>

Z

- Zagoskina, N. V., Zubova, M. Y., Nechaeva, T. L., Kazantseva, V. V., Goncharuk, E. A., Katanskaya, V. M., Baranova, E. N., & Aksenova, M. A. (2023).** Polyphenols in plants: Structure, biosynthesis, abiotic stress regulation, and practical applications (Review). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13874. <https://doi.org/10.3390/ijms241813874>
- Zahra, S. S., Ahmed, M., Qasim, M., Gul, B., Zia, M., Mirza, B., & Ihsan-ul-Haq. (2017).** Polarity-based characterization of biologically active extracts of *Ajuga bracteosa* Wall. ex Benth. and RP-HPLC analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17, 443. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1951-5>
- Zair, M. (2011).** Bilan Ecologique Et Socio-economique Des Reboisements Dans La Wilaya De Naama Et Perspectives D'avenir [Mémoire de Magister, Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen].
- Zakaria, S., Hasan, R. A., Mahmoud, M. F., El Fayoumi, H. M., & Mahmoud, A. A. (2020).** The concurrent exposure to aluminium and fructose induces liver injury in rats: Protection by monoammonium glycyrrhizinate. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(5), 809-820.
- Zakariapour Bahnamiri, H., Navrátilová, A., Kovář, M., Klongová, L., & Požgajová, M. (2026).** Aluminum genotoxicity in plants, mammals, and unicellular eukaryotes: The underlying mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(4), Article 1665. <https://doi.org/10.3390/ijms27041665>
- Zaman, K., Zaman, W., & Siddique, H. (1993).** Hematological and enzymatic results of aluminum intoxication in rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 105(1), 73-76.
- Zeki, N. M., & Mustafa, Y. F. (2024).** Natural linear coumarin-heterocyclic conjugates: a review of their roles in phytotherapy. *Fitoterapia*, 175, 105929.
- Zemlyanova, M. A., Zaitseva, N. V., Stepankov, M. S., & Ignatova, A. M. (2024).** Sub-acute Inhalation
- Zenasni, M. A., Meroufel, B., Amrouche, A., Naâr, F., Merzouka, F., & Difallah, F. (2012).** Phytoremédiation de Zn (II) par les racines de *Calotropis Procera* (Bechar, Algérie). *ScienceLib*, 4, 1-15.
- Zendehboodi, Z. (2018).** Cytotoxicity and genotoxicity effects of water boiled in aluminum vessels on *Allium cepa* root tip cells. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 16(2), 337-341. <https://doi.org/10.1007/s40201-018-0313-7>
- Zhabinskii, V. N., Khripach, N. B., & Khripach, V. A. (2015).** Steroid plant hormones: effects outside plant kingdom. *Steroids*, 97, 87-97.
- Zhang, H. (2023).** Aluminum-induced electrophysiological variation, synaptic plasticity impairment, and related mechanism. In Q. Niu (Ed.), *Neurotoxicity of aluminum* (pp. 189–201). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1592-7_10

- Zhang, H., Wei, M., Lu, X., Sun, Q., Wang, C., Zhang, J., & Fan, H. (2020).** Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 β /JNK signaling pathway. *Science of the Total Environment*, 715, 136942. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136942>
- Zhang, Q. (2023).** Alumina nanoparticles induced neurotoxic and neurodevelopmental toxic effects. In Q. Niu (Ed.), *Neurotoxicity of aluminum* (pp. 255–313). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1592-7_14
- Zhang, R., Wang, Y. H., Jin, J. J., Stull, G. W., Bruneau, A., Cardoso, D., De Queiroz, L. P., Moore, M. J., Zhang, S. D., Chen, S. Y., Wang, J., Li, D. Z., & Yi, T. S. (2020).** Exploration of Plastid Phylogenomic Conflict Yields New Insights into the Deep Relationships of Leguminosae. *Systematic biology*, 69(4), 613–622. <https://doi.org/10.1093/sysbio/syaa013>
- Zhao, Y., Liu, G., Yang, F., Liang, Y., Gao, Q., Xiang, C., Li, X., Yang, R., Zhang, G., Jiang, H., Zhao, Y., Dang, M., Zhang, W., Lei, Y., Ramesh, T., Priya Veeraraghavan, V., & Hou, X. (2020).** Neuroprotective effects of Syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer’s disease. *Journal of Functional Foods*, 71, 104009. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104009>
- Zhou J, Zhu L, Zhou T, Xin Z, Wu L, Luo Y, Christie P, Christie P (2020)** Aluminum toxicity decreases the Phytoextraction capability by cadmium/zinc Hyperaccumulator sedum *Plumbizincicola* in acid soils. *Sci Total Environ* 711:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134591>
- Zhou, M., Ma, J., Kang, M., Tang, W., Xia, S., Yin, J., & Yin, Y. (2024).** Flavonoids, gut microbiota, and host lipid metabolism. *Engineering in Life Sciences*, 24, 2300065. <https://doi.org/10.1002/elsc.202300065>
- Zhu, Y., Li, Y., Miao, L., Wang, Y., Liu, Y., Yan, X., ... & Li, H. (2014).** Immunotoxicity of aluminum. *Chemosphere*, 104, 1-6.
- Zhu, Y. Z., Liu, D. W., Liu, Z. Y., & Li, Y. F. (2013).** Impact of aluminum exposure on the immune system: A mini review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35(1), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.11.009>
- Zhuang, C., Liu, D., Yang, X., Wang, H., Han, L., & Li, Y. (2016).** The immunotoxicity of aluminum trichloride on rat peritoneal macrophages via β_2 -adrenoceptors/cAMP pathway acted by norepinephrine. *Chemosphere*, 149, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.084>
- Zoghbi, K. (2019).** Characterization of bone aluminum, a potential biomarker of cumulative exposure, and the association between olfactory and cognitive function tests with aluminum biomarkers in an occupationally exposed population [Thèse de doctorat, Purdue University]. Networked Digital Library of Theses and Dissertations. <http://search.ndltd.org/show.php?id=oai:union.ndltd.org:purdue.edu/oai:figshare.com:article/7406804>



Annexes

Annexe 01 :

Fiche d'enquête N° :

1. Profil de l'informateur :

Age (ans):	< 20 ☐	(20-30) ☐	(30-40) ☐	(40-50) ☐	(50-60) ☐	> 60 ☐
Sexe:	Femme ☐			Homme ☐		
Niveau d'instruction:	Analphabète ☐	Primaire ☐	Moyenne ☐	Secondaire ☐	Universitaire ☐	
Situation familiale:	Célibataire ☐	Marié ☐	Divorcé ☐	Veuf ☐		
La situation financière :	Herboriste ☐	Tradithérapeute ☐	Employer ☐	Chômeur ☐		
Expérience dans ce domaine:						
Milieu de vie:	Rural ☐			Urbain ☐		
Région:						

2. Informations botaniques de la plante 01:



Nom scientifique : <i>Ononis angustissima</i>		Nom français :	
Nom arabe :		Appellation locale :	
La famille de la plante :		Répartition géographique :	
L'origine de la plante :	Endémique ☐	Introduite ☐	
Le type de la plante :	Sauvage ☐	Cultivée ☐	Adventice ☐
Usage de la plante :	Médicinal ☐	Alimentaire ☐	Cosmétique ☐ Fourragère ☐
Période de récolte (saison):		Technique de récolte :	
		Manuel ☐	Mécanique ☐
Description de la plante:			

3. Informations botaniques de la plante 02:



Nom scientifique : <i>Cleome arabica</i>		Nom français :	
Nom arabe :		Appellation locale :	
La famille de la plante :		Répartition géographique :	
L'origine de la plante :	Endémique ☐	Introduite ☐	
Le type de la plante :	Sauvage ☐	Cultivée ☐	Adventice ☐
Usage de la plante :	Médicinal ☐	Alimentaire ☐	Cosmétique ☐ Fourragère ☐
Période de récolte (saison):		Technique de récolte :	
		Manuel ☐	Mécanique ☐
Description de la plante:			

4. Usages thérapeutiques:

	<u>Maladie traitée</u>	<u>Mode d'administration</u>	<u>Mode de préparation</u>	<u>Mode d'usage</u>	<u>Partie utilisée</u>
Plante N° 1 <i>Ononis angustissima</i>		Oral Massage Rinçage Badigeonnage Autres.....	Infusion Décoction Cataplasme Cru Cuit Autres....	Fraîche Desséché Méthode de séchage : A l'abri de la lumière Exposé à la lumière	Tige Fleurs Fruits Graine Écorce Rhizome Bulbe Feuilles Partie aérienne Plante entière
Plante N° 2 <i>Cleome arabica</i>		Oral Massage Rinçage Badigeonnage Autres.....	Infusion Décoction Cataplasme Cru Cuit Autres....	Fraîche Desséché Méthode de séchage : A l'abri de la lumière Exposé à la lumière	Tige Fleurs Fruits Graine Écorce Rhizome Bulbe Feuilles Partie aérienne Plante entière

5. Informations complémentaires :

L'origine de l'information :	<i>Lecture</i> ☐	<i>Achab</i> ☐	<i>Guérisseur</i> ☐	<i>Expériences des autres</i> ☐
La dose :	<i>Adulte</i> ☐		<i>Enfant</i> ☐	<i>Femme enceinte</i> ☐
La durée de traitement :	<i>Un jour</i> ☐	<i>Une semaine</i> ☐	<i>Un mois</i> ☐	<i>Jusqu'à la guérison</i> ☐
Résultats :	<i>Guérison</i> ☐		<i>Amélioration</i> ☐	
Le taux de satisfaction :	<i>Déçu</i> ☐	<i>Peu satisfait</i> ☐	<i>Satisfait</i> ☐	<i>Très satisfait</i> ☐
Le sexe des clients :	<i>>50 % femmes</i> ☐		<i>>50 % Hommes</i> ☐	
L'efficacité de la plante :	<i>Inefficace</i> ☐	<i>Faible efficacité</i> ☐	<i>Efficace</i> ☐	<i>Plus efficace</i> ☐
La raison de l'utilisation :	<i>Efficacité</i> ☐	<i>Moins cher</i> ☐	<i>Acquisition facile</i> ☐	<i>Meilleure que la médecine moderne</i> ☐
Les effets secondaires/toxicité :	<i>Autres</i> ☐			
Le procédé en cas d'intoxication :				

Annexe 02

❖ Protocole de préparation des réactifs selon Botosoa. (2010) :

Réactif	Composition	Procédure
Réactif de Mayer	• Chlorure de mercure : 1,36 g • Iodure de potassium : 5 g • Eau distillée : compléter à 100 mL	Dissoudre le chlorure de mercure et l'iodure de potassium dans un volume partiel d'eau distillée, puis compléter à 100 mL.
Réactif de Wagner	• Iode : 1,27 g • Iodure de potassium : 2 g • Eau distillée : compléter à 100 mL	Dissoudre l'iode et l'iodure de potassium dans un volume partiel d'eau distillée, puis compléter à 100 mL.
Réactif de Dragendorff	Solution A : • Nitrate de bismuth : 1,7 g • Acide tartrique concentré : 20 g • Eau distillée : compléter à 100 mL Solution B : • Iodure de potassium : 10 g • Eau distillée : compléter à 100 mL Solution C : • Acide tartrique : 10 g • Eau distillée : compléter à 100 mL	Mélanger les solutions A et B, puis ajouter la solution C. Homogénéiser.

Annexe 03 :

وزارة الصحة و السكان و إصلاح المستشفيات
Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

INSTITUT PASTEUR D'ALGERIE



معهد باستور بالجزائر

Département animalerie

Laboratoire des petits animaux de laboratoire

Alger le 20 JUNE 2021

Attestation d'acquisition d'animaux de laboratoire

Le service des animaux de laboratoire de l'Institut Pasteur D'Algérie (IPA) atteste par la présente que Mr/Mme **REGHAD Nawel** de la wilaya de **SADA** s'est porté acquéreur d'animaux de laboratoire de type **Rats** au nombre de **15 ♀ + 5 ♂**, et à statut **Holoxénique** ces animaux proviennent d'un élevage de **type conventionnel** et ne présentent aucun signe clinique de pathologies au moment de leurs mises à disposition ; néanmoins l'usage fait de ces animaux après avoir quittés l'enceinte des animaleries de l'IPA, leurs conditions de transport, d'hébergement, et de manipulations (devant obéir à des règles d'hygiène, de sécurité et une compétence dans ce domaine) et les possibles conséquences liées à cela relèvent de la responsabilité exclusive de l'acquéreur.

Mr/Mme

Service des animaux de laboratoire

Institut Pasteur d'Algérie
Laboratoire des petits animaux
Dr Vétérinaire R. FOURAR

Route du Petit Staouéli - Dely Ibrahim - ALGER

Standard : 021 31 26 74 / Fax : 021 36 17 48

Résumé

L'aluminium (Al), métal ubiquitaire largement utilisé dans les domaines industriel, domestique et médical, constitue un facteur de risque environnemental majeur pour la santé humaine, notamment durant les périodes critiques du développement, en raison de ses effets multisystémiques. Dans ce contexte, les plantes médicinales représentent une approche prometteuse, grâce à leur richesse phytochimique et à leurs propriétés biologiques.

La présente étude vise à évaluer les effets d'une intoxication développementale à l'aluminium et à explorer le potentiel thérapeutique de deux espèces médicinales algériennes, *Cleome arabica* (Mekhinza) (C.a) et *Ononis angustissima* (Hannat libal) (O.a), selon une approche multidisciplinaire intégrant une enquête ethnopharmacologique, une caractérisation phytochimique qualitative, quantitative et chromatographique par HPLC-PDA, des évaluations biologiques *in vitro* et une étude *in vivo* sur un modèle expérimental de toxicité développementale.

L'enquête ethno ethnopharmacologique menée auprès de 200 informateurs a révélé une utilisation prédominante de O.a dans les troubles métaboliques (42,14 %), notamment l'hypercholestérolémie (31,16 %), tandis que C.a était principalement utilisée contre les affections inflammatoires et ostéoarticulaires (31,50 %), en particulier pour ses effets antirhumatismaux (29,20 %), confirmant l'intérêt pharmacologique traditionnel de ces deux espèces.

Les extraits hydro-méthanoliques ont présenté des rendements élevés (C.a : 17,13 % ; O.a : 12,87 %) et une richesse notable en métabolites secondaires, notamment en polyphénols, flavonoïdes, tanins et alcaloïdes. Cette composition s'est traduite par une activité antioxydante marquée au test DPPH ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$), un pouvoir réducteur significatif au test FRAP (C.a : $136,08 \pm 20,41$; O.a : $91,31 \pm 13,70 \text{ mg EAA/g}$) et une activité anti-inflammatoire notable évaluée par la méthode BSA (C.a : $50,79 \pm 7,62$; O.a : $42,64 \pm 6,40 \mu\text{g/mL}$). L'analyse HPLC-PDA a confirmé la présence d'acides phénoliques, notamment les acides gallique, chlorogénique et p-coumarique, ainsi que de flavonoïdes majeurs tels que la rutine, la naringénine et la quercétine, avec une prédominance de flavonols O-glycosylés chez O.a et de formes aglycones chez C.a.

Sur le plan toxicologique, l'exposition à l'aluminium a induit un gain pondéral anormal, des altérations neurocomportementales caractérisées par une hypoactivité, une anxiété, des comportements de type dépressif et un déficit cognitif, ainsi que des perturbations biochimiques (hypoglycémie, dyslipidémie, variations enzymatiques hépatiques, hyperurémie, hyperprotéinémie), hématologiques et histopathologiques multi-organes.

L'administration des extraits a significativement atténué ces altérations. C.a a montré un effet protecteur global, notamment sur les paramètres métaboliques, hématologiques et tissulaires, tandis que O.a a exercé des effets plus marqués sur les performances cognitives. Ces effets semblent liés, au moins en partie, à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cytoprotectrices.

En conclusion, *Cleome arabica* et *Ononis angustissima* présentent des effets thérapeutiques complémentaires et constituent des sources prometteuses de composés bioactifs capables de moduler les altérations induites par l'aluminium. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour la recherche biomédicale et la valorisation pharmacologique des plantes médicinales locales.

Mots-clés : Aluminium ; toxicité développementale ; *Ononis angustissima* ; *Cleome arabica* ; activité antioxydante ; altérations neurocomportementales ; hématotoxicité ; histopathologie.
