

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 الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيوكيمياء و بيولوجيا الخلية والجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Activités biologiques de trois plantes médicinales : *Marrubium vulgare*,
Nigella sativa L. et *Trigonilla foenum-graecum L.***

Présenté par : CHADI Fatima Zohra
LETKESSES Hadjer

Le 26/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : KANDOULI Chouaib (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 : BOUSEBA Bachir (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 : MOUELLEF Adra (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022

Remerciements

C'est avec l'aide de Dieu tout puissant que ce modeste mémoire peut être réalisé, Dieu qui nous a donné foi raison et lucidité.

Nous avons l'honneur de formuler notre grande gratitude à l'égard de mon promoteur **Monsieur Kandouli Chouaib**, pour ses conseils et de nous avoir guidés dans cette étude.

Nous remercions également **Dr. CHADI Nor Elhouda**, pour ces conseils et aide qu'il nous a donné pour compléter ce mini projet.

Nous sommes très heureuses et honorées que **Monsieur BOUSEBA Bachir**, Maître de conférences à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, **Madame MOULLEF Adra** Maître de conférences à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, aient accepté de juger ces travaux de recherche. Nous les remercions sincèrement de l'intérêt qu'ils y ont porté.

DEDICACE

Un travail de mémoire n'est jamais le fruit d'une seule personne, il est le résultat de nombreuses interactions et discussions, que ce soit dans un cadre professionnel ou personnel. A ce titre, je souhaite dédier ce travail à :

- ✓ Mes parents en témoignage de mon affection et mon admiration, pour leur courage et leur patience et pour qui je ne trouverai jamais assez de mots pour les qualifier et je ne saurai jamais exprimer toute ma reconnaissance....,
- ✓ Mes chers frères zaki et chamsou, pour leurs aides, leurs sympathies et leurs encouragements,
- ✓ Ma chère sœur Dr. Nor Elhouda et Dr. Sabrina pour son encouragement permanent, et son soutien moral,
- ✓ Mes chères amies et mes collègues qui m'ont aidé d'une façon directe ou indirecte, en particulier, Berguella Fadoua, Abdelaziz Rania, Dr. Tourache Zeineb, Menacer Rayenne.

Un merci très particulier à BENHAMOUCHE Sabrina, qui a su partager au jour le jour les joies, les peines, les colères et les sautes d'humeur inhérentes et pour son aide.

DEDICACE

Un travail de mémoire n'est jamais le fruit d'une seule personne, il est le résultat de nombreuses interactions et discussions, que ce soit dans un cadre professionnel ou personnel. A ce titre, je souhaite dédier ce travail à :

- ✓ Mes parents en témoignage de mon affection et mon admiration, pour leur courage et leur patience et pour qui je ne trouverai jamais assez de mots pour les qualifier et je ne saurai jamais exprimer toute ma reconnaissance...
- ✓ Mes chers frères Sid Ali et Mohammed, pour leurs aides, leurs sympathies et leurs encouragements,
- ✓ Ma chère sœur Nour Elhouda et Halima pour son encouragement permanent, et son soutien moral,
- ✓ Mes chères amies et mes collègues qui m'ont aidé d'une façon directe ou indirecte, en particulier, Moussa Anfel, Boutabakh Abir Alachwak ,Mafteh Imane

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale

Revue bibliographique

Chapitre I. La phytothérapie	3
1.1. Définition.....	3
1.3. La phytothérapie en Algérie	4
1.5. Méthodes d'extraction	5
1.5.1. Méthodes d'Extraction Traditionnelles	5
1.6. Différentes types de phytothérapie	8
1.6.1. Aromathérapie	8
1.6.2. Gemmothérapie.....	8
1.6.3. Herboristerie	9
1.6.4. Homéopathie.....	9
1.7. Phytothérapie pharmaceutique	9
1.8. Ethnopharmacologie.....	10
1.8.1. Définition	10
1.9. Les avantages et les inconvénients de la médecine traditionnelle.....	10
II. Généralités sur les métabolites secondaires	11
2.1. Les composés phénoliques	11
2.2. Classifications des polyphénols.....	11
2.2.1. Les phénols simples (C ₆)	12
2.2.2. Les phénols complexes	14
2.3. Les terpènes	16
2.4. Les alcaloïdes	17
Chapitre II : Activites biologiques des plantes médicinales	
I. Marrubium vulgare	18
1.1. Famille des Lamiacées	18
1.2. Espèce de Marrubium vulgare L	18

1.2.1. Description botanique.....	18
1.2.2. Classification botanique	18
1.2.3. Répartition géographique	19
1.2.4. La médecine traditionnelle et les connaissances locales	19
1.2.5. Constituants	19
2. Activités biologiques.....	20
2.1. Activité antioxydante.....	20
2.2. Activité anti-inflammatoire	21
2.3. Activité antidiabétique.....	22
2.4. Activité antimicrobienne	22
2.5. Activité antiproliférative	23
II. Nigella L.....	25
1. Espèce de Nigella sativa L	25
1.1. Description botanique.....	25
1.2. Classification botanique	26
1.3. Répartition géographique	26
1.4. La médecine traditionnelle et les connaissances locales	27
1.5. Constituants	27
2. Activités biologique	28
2.1. Activité antioxydante.....	28
2.2. Activité anti-inflammatoire	29
2.3. Activité antidiabétique.....	29
2.4. Activité antimicrobienne	30
2.5. Activité antiproliférative	31
III. Trigonilla foenum-graecum.....	32
1. Espèce de trigonilla foenum-graecum l	32
1.1. Description botanique.....	32
1.2. Classification botanique	33
1.3. Répartition géographique	33
1.4. La médecine traditionnelle et les connaissances locales	33
1.5. Constituants	33
2. Activités biologique	34
2.1. Activité antioxydante.....	34
2.2. Activité anti-inflammatoire	35
2.3. Activité antidiabétique.....	36

2. 4. Activité antimicrobienne	37
2.5. Activité antiproliférative	38
Conclusion générale.....	39

Résumés

LISTE D'ABREVIATION

OMS	Organisation mondiale de la santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
IC₅₀	Concentration inhibitrice demi-maximale
PLC	Photochimiluminescence
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
TNF-α	Tumor necrosis factor- α
COX	Cyclooxygénase
CMI	Concentrations minimales inhibitrices
K562	Cellules de la leucémie myéloïde
K562R	Cellules de leucémie myéloïde humaine
5-LO	5-lipoxygénase
TXB2	Thromboxane B2
LTB4	Leukotriène B4
CMIs	Concentration minimal inhibitrice
IL-1a	Interleukine 1 alpha

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1. Infusion des feuilles	6
2. Décoction des tiges et feuilles	6
3. Préparation des macérât	7
4. Distillation traditionnelle des fleurs de roses (<i>Rosa damascenna</i>) Pratiquée à ce jour à Constantine.....	7
5. Aspect générale des huiles essentielles utilisées dans la phytothérapie	8
6. Aspect générale des bourgeons utilisée la phytothérapie.....	8
7. Image d'un herboristerie	9
8. Le médicament d'origine végétal	9
9. Structure de polyphénol	12
10. Structure des acides hydroxy benzoïque.....	12
11. Structure des acides hydroxy cinnamique.....	13
12. Structure d'une molécule de coumarine	13
13. La structure de base d'un flavonoïde	14
14. Principales classes de flavonoïdes	15
15. Structure des terpènes	17
16. Structure des alcaloïdes.....	17
17. Marrube blanc (<i>Marrubium vulgare L.</i>).....	18
18. Métabolites secondaires isolés à partir de <i>M. vulgare</i>	20
19. Fleur et fruit de <i>Nigella sativa</i>	25
20. Graine de <i>Nigelle sativa L</i>	26
21. Structures chimiques de certains constituants majeurs des graines de <i>Nigella sativa</i> ...	28
22. Feuilles et les graines de <i>Trigonella foenum-graecum l</i>	32
23. Structures chimiques de certains constituants majeurs des graines de <i>Trigonella foenum-graecum l</i>	34

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Dans la communauté scientifique, si la médecine par les plantes connaît un engouement extraordinaire à travers le monde. Ont suscité ces dernières décennies un intérêt croissant en raison de leurs précieuses propriétés biologiques. Bien sûr, notre époque est profondément marquée par la recherche d'une vie plus saine, d'un retour à la nature, aux valeurs essentielles. Mais le succès de la médecine traditionnelle « la phytothérapie » est très répandue et revêt une importance sanitaire et économique graduelle. Dans les pays en voie de développement, l'usage de cette médecine est accessible et abordable particulièrement pour les patients les plus démunis, vu le coût élevé de certains médicaments ainsi que leur indisponibilité sur le marché (Ghedadba Nabil, 2018).

Par son action en douceur et en profondeur, la Phytothérapie apparaît d'autre part comme la réponse idéale aux "maladies du siècle" qui caractérisent nos sociétés, comme le stress, la perte du sommeil ou la prise de poids, les maux de tête, la grippe, la toux, mais aussi de très nombreuses maladies chroniques parmi lesquelles on cite le diabète, les rhumatisme ect. (Jean-Yves Chabrier, 2018).

La phytothérapie correspond à l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. Sont utilisées les feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières par des méthodes d'extraction veut dire la séparation des parties actives de tissus végétaux, des composants inactifs ou inertes à l'aide des solvants sélectifs traditionnellement l'eau ou bien les huiles végétales (Rashama *et al.*, 2013). Peuvent être utilisées des plantes spontanées ou cultivées mais les condition réglementaires de culture propre doivent être exigées (Rashama *et al.*, 2013). En effet, le règne végétal est une source jugée inépuisable des molécules bioactives pouvant présenter un intérêt thérapeutique. Dans ce contexte, une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude des métabolites secondaires (diterpènes labdanes, polyphénols, flavonoïdes...), qui constituent souvent des principes actifs des plantes médicinales et l'évaluation de la valeur thérapeutique de ces métabolites sur laquelle l'industrie pharmaceutique s'appuie pour le développement des nouveaux médicaments aux différentes formes galéniques (Ghedadba Nabil, 2018).

L'Algérie est un pays riche en plantes aromatiques et médicinales dont plusieurs sont utilisés depuis longtemps et jusqu'à présent dans la phytothérapie. Le pouvoir thérapeutique des plantes était connu par nos ancêtres de façon empirique. Ainsi, on ignorait tout de la

composition chimique des remèdes utilisés tous les jours par de nombreuses populations, pour les soins de santé. Dans les pays en voie de développement, entre 70 et 95% de la population a recours aux plantes médicinales pour les soins primaires par manque d'accès aux médicaments prescrits mais aussi parce que les plantes ont pu démontrer une réelle efficacité. Il est estimé qu'au moins 25% de tous les médicaments modernes sont dérivés, directement ou indirectement, à partir des plantes médicinales, principalement grâce à l'application des technologies modernes aux connaissances traditionnelle. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques (Kandouli Chouaib, 2018).

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à des espèces végétale *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*, qui est largement utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement des troubles digestifs, la perte de l'appétit et la dyspepsie. Elle est également employée comme Anti nociceptif, antihypertenseur, antispasmodique, antioedematogénique, insecticide, anti-inflammatoire, antimicrobien, antioxydant, antifongique, anti leucémique et dans des nombreuses autres activités biologiques.

Cette mémoire est subdivisée en deux grandes chapitres :

Le premier chapitre se présente en deux parties: la première partie passe en revue la phytothérapie et les méthodes d'extraction des plantes médicinales (Infusion, décoction, macération, distillation), les avantages et les inconvénients de la médecine traditionnelle, tandis que la deuxième partie discute l'activité biologiques de différents types des métabolites secondaires.

Le deuxième chapitre couvrir l'ensemble de cinq activités biologiques (Activité antioxydante, activité anti-inflammatoire, activité antidiabétique, activité antimicrobienne ,activité antiproliférative) de trois plantes (*Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*).

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I. La phytothérapie

I. La phytothérapie

1.1. Définition

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques: phuton et therapeia qui signifient respectivement "plante" et "traitement". La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une branche allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen des plantes, ou des préparations à base des plantes (Jean-Yves Chabrier, 2018), qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe.

Il est important de ne pas confondre cette discipline avec la phytopharmacie qui, utilisées l'ensemble des substances pour traiter les plantes, à savoir les pesticides, fongicides, herbicides, ou encore insecticides (Jean-Yves Chabrier, 2018).

1.2. La phytothérapie dans le monde

La médecine traditionnelle est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour développer les remèdes destinés à améliorer le bien-être général et à soigner. Nombre des plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Au contraire de l'allopathie qui utilise des principes actifs purs pour produire des médicaments, la phytothérapie utilise la plante ou ses extraits. Les plantes médicinales sont faciles à utiliser, efficaces et peu coûteuses (Kandouli Chouaib, 2018).

Actuellement, selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 80 % de la population mondiale, surtout dans les pays sous-développés, ont recours aux traitements traditionnels pour satisfaire leurs besoins en matière de santé et de soins primaires. Il est aujourd'hui largement reconnu que le monde végétal la source majeure de médicaments, grâce à la richesse des produits dits du métabolisme secondaire. Les plantes sont la principale source des substances biochimiques: tanins, glucosides, polyphénols, flavonoïdes, saponines, etc., et qui dnnée des propriétés curatives (Kandouli Chouaib, 2018).

L'échec des traitements pharmaceutiques conventionnels, surtout dans les maladies chroniques, la forte incidence des effets indésirables qui leur sont associés et l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les pays en voie de développement font qu'une large tranche de la population mondiale dépend essentiellement de la médecine naturelle, complémentaire ou parallèle pour se soigner (Tableau.1) (Eddouks *et al.*, 2007).

Tableau 1.1 : Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde (Eddouks *et al.*, 2007).

Pays ou région	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle
Afrique	Utilisée par 80 % de la population locale pour les soins primaires.
Australie	Utilisée par 49 % d'adultes
Chine	Intervient pour 30 à 50 % dans les systèmes de santé. Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 95 % des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
Inde	Largement utilisée. 2 860 hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
Indonésie	Utilisée par 40 % de la population totale et 70 % de la population rurale.
Japon	72 % des médecins pratiquent la médecine traditionnelle.
Thaïlande	Intégrée dans 1 120 centres hospitaliers.
Vietnam	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 30 % de la population se soignent par la médecine traditionnelle.
Pays occidentaux	<p>La médecine traditionnelle ou complémentaire n'est pas intégrée dans les systèmes de soin moderne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • France: 75 % de la population a recours à la médecine traditionnelle au moins une fois. • Allemagne: 77 % des cliniques pratiquent l'acupuncture. • Etats-Unis: de 29 à 42 % de la population utilisent la médecine complémentaire.

1.3. La phytothérapie en Algérie

l'Algérie est le plus grand pays riverain de la Méditerranée. Il est reconnu par sa diversité variétale en plantes médicinales et aromatiques, ainsi que leurs diverses utilisations

populaires dans l'ensemble des terroirs du pays. Ce sont des savoir-faire ancestraux transmis de génération en génération chez les populations, le plus souvent rurales. C'est un héritage familial oral, dominant en particulier chez les femmes âgées et illettrées. La richesse de la flore algérienne est incontestable, avec environ 4300 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires (Kouider *et al.*, 2019).

1.4. Définition des plantes médicinales

Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle car il possède des propriétés médicamenteuses. Leur acte provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la combinaison entre les différents composés présents (Salah Eddine, 2018). Ces dernières sont utilisées pour leurs propriétés particulières intéressée par la santé humaine. En effet, elles sont utilisées de différentes façons, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille, fleur (Salah Eddine, 2018).

1.5. Méthodes d'extraction

1.5.1. Méthodes d'Extraction Traditionnelles

L'extraction veut dire la séparation des parties actives de tissus végétaux ou animaux à l'aide des solvants sélectifs, traditionnellement l'eau, les huiles végétales ou les graisses animales. Les produits ainsi obtenus sous forme liquides, semi-solides ou poudres exclusivement destinés à un usage oral ou externe. Il s'agit de préparations connues comme les tisanes et les huiles médicinales (Benzeggouta Naïrouz, 2015).

La tisane, que ce soit infusion, décoction ou macération est une manière d'extraction de constituants actifs des plantes médicinales. L'utilisation de la plante en tisane est retrouvée parmi les méthodes les plus anciennes à côté des fumigations, des inhalations de vapeur, de l'application d'une solution sur le corps. L'eau chaude permet ainsi de récupérer certains constituants actifs hydrosolubles. D'autres techniques traditionnelles étaient aussi utilisées pour la récupération des principes liposolubles et aromatiques comme les huiles infusées. La présence d'un composé ou d'un autre dépend de sa solubilité dans le solvant utilisé, la température et la durée d'extraction et la fragmentation de la plante (Benzeggouta Naïrouz, 2015).

a) Infusion

C'est la forme de préparation la plus simple, elle se prépare en versant de l'eau bouillante sur les parties de plantes fraîches ou séchées pour obtenir leurs principes médicinaux. Elle convient pour l'extraction des parties délicates ou finement hachées des plantes: feuilles, fleurs, graines, écorces et racines, qui possèdent des constituants volatils ou thermolabiles comme les huiles essentielles (Karin Kraft and Christopher Hobbs, 2004).



Figure 1. Infusion des feuilles (Karin Kraft and Christopher Hobbs, 2004).

b) Décoction

Elle convient pour l'extraction de matières végétales dures comme: bois, écorce, racines, ou des plantes avec des constituants peu solubles (ex: l'acide silicique). Elle consiste à faire bouillir les plantes fraîches ou séchées dans de l'eau pendant 10 à 30 min, pour avoir les principes médicinaux (Karin Kraft and Christopher Hobbs, 2004).



Figure 2. Décoction des tiges et feuilles (Karin Kraft and Christopher Hobbs, 2004).

c) Macération

Elle consiste à mettre une plante ou partie de plante, dans l'eau froide (macération aqueuse) ou une huile végétale (macération huileuse), pendant plusieurs heures, pour diffuser les constituants actifs. Elle convient pour l'extraction de plantes contenant du mucilage, comme les graines de lin. Egalement utilisée pour empêcher l'extraction de constituants indésirables qui se dissolvent dans l'eau chaude (Karin Kraft and Christopher Hobbs, 2004). Elle concerne aussi les plantes qui contiennent les substances actives qui peuvent se dégrader sous l'effet de la chaleur par ébullition.



Figure 3. Préparation des macérats (Karin Kraft and Christopher Hobbs, 2004).

d) Distillation

Est une méthode pratique très ancienne utilisant la vapeur d'eau pour récupérer les principes volatiles. Développée par Jabir Ibn Hayyan. Les eaux distillées ou hydrolats, sont obtenues par distillation de la plante (feuilles, tiges...), alors que les eaux florales sont obtenues de la même manière mais à partir des fleurs. Cette technique traditionnelle est encore utilisée à Constantine pour l'extraction de certaines plantes aromatiques (Benzeggouta Nairouz, 2015).



Figure 4. Distillation traditionnelle des fleurs de roses (*Rosa damascena*)

Pratiquée à ce jour à Constantine (Benzeggouta Nairouz, 2015).

1.6. Différentes types de phytothérapie

1.6.1. Aromathérapie

L'aromathérapie correspond donc à l'utilisation des composés aromatiques secrétés par de nombreuses familles de plantes, ces composés extraits des plantes peuvent être des huiles essentielles, des essences ou bien des hydrolats. Ces huiles à des fins thérapeutiques, préventives ou curatives. Celles-ci sont utilisées soit par voie interne ou cutanée, soit par inhalation (Danièle Festy, 2016).

Ce terme a été cité pour la première fois en 1935 par le chimiste René Maurice Gattefossé. Mais c'est au docteur Jean Valnet que l'on doit les connaissances et les recherches médicales en aromathérapie (Danièle Festy, 2016).



Figure 5. Aspect générale des huiles essentielles utilisées dans la phytothérapie (Danièle Festy, 2016).

1.6.2. Gemmothérapie

D'une manière plus large, la gemmothérapie correspond à l'utilisation des tissus embryonnaires végétaux (bourgeons, radicules, jeunes pousses), toujours en élévation mis en macération dans différents solvants et permettant l'obtention d'un extrait que l'on appelle macérât glycéric (Daniele Festy, 2011).



Figure 6. Aspect générale des bourgeons utilisés dans la phytothérapie (Danièle Festy, 2016).

1.6.3. Herboristerie

L'herboristerie correspond à la méthode de la médecine traditionnelle la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée, elle utilise soit la plante complète, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau: décoction, infusion et macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche (Chabrier, 2010).



Figure 7. Image d'un herboristerie (Chabrier, 2010).

1.6.4. Homéopathie

L'homéopathie est l'utilisation des plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive: les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale (Chabrier, 2010).



Figure 8. Le médicament d'origine végétal (Chabrier, 2010).

1.7. Phytothérapie pharmaceutique

La phytothérapie pharmaceutique utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans une solution alcoolique éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantité suffisantes pour avoir une action continue et rapide. Ils

sont présentés sous forme de sirop, des gouttes, des gélules et des lyophilisats (Boiteux *et al.*, 2017).

1.8. Ethnopharmacologie

1.8.1. Définition

Le terme d'ethnopharmacologie provient du grec "ethnos" et "pharmakon" qui signifient respectivement "peuple" et "remède". L'ethnopharmacologie consiste donc en l'étude des remèdes anciens dans les différentes sociétés. Elle met en relation les savoirs des médecines traditionnelles et les connaissances scientifiques actuelles. La dénomination « ethnopharmacologie » est relativement récente. En effet, ce terme a été défini en 1983 comme « l'exploration interdisciplinaire des agents biologiquement actifs traditionnellement employés ou observés par l'homme » (Jan G.Bruhn and Rivier, 2019).

L'approche ethnopharmacologique, qui vise l'évaluation scientifique de l'ensemble des pratiques traditionnelles relatives à la médication par les plantes et les substances d'origine naturelle et la mise en évidence de leurs propriétés curatives, constitue la principale voie de découverte des nouvelles molécules candidates à servir de médicaments (Jan G.Bruhn and Rivier, 2019).

1.9. Les avantages et les inconvénients de la médecine traditionnelle

a) Avantages

A l'exception du siècle passé, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou malaria. Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques décroît. Les bactéries et virus sont adaptés aux médicaments et devenus résistants (Gueye Faty, 2019).

La phytothérapie qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques (Shchérazade *et al.*, 2015).

De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers les soins les moins agressifs pour l'organisme. Et on estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques (Perotto, 2013).

b) Inconvénients

Le manque des preuves scientifiques n'est pas en faveur de l'efficacité de phytothérapie, la plupart des déclarations concernant les effets thérapeutiques sont faites par des praticiens eux mêmes. Beaucoup d'entre eux n'ont pas été vérifiées scientifiquement. Le diagnostic souvent imprécis, le moyen de diagnostic connu est l'odorat, apparition des symptômes, tests d'efficacité non connus, interrogation des esprits et ancêtres chez certaines religions. Ainsi que, le dosage des produits est arbitraire et imprécis. De même les méthodes de préparation sont non hygiéniques (Abayomi Sofowora, 2010).

II. Généralités sur les métabolites secondaires

Les plantes possèdent des métabolites dits « secondaire » par opposition aux métabolites primaires qui sont les protéines, les glucides et les lipides. Les métabolites secondaire sont très dispersés dans la plante et très différents selon les espèces. Ils se trouvent dans des compartiments particuliers de la plante et/ou à des moments précis de sa vie. Certaines de ces métabolites secondaires servent de défense pour la plante contre des prédateurs (herbivores, virus, champignons....), au contraire d'autre permettent d'attirer certaines espèces ayant des rôles bénéfique. Les métabolites secondaires dépassant actuellement 100 000 substances identifiées (Krief, 2003), appartiennent à trois classes principales: les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes.

2.1. Les composés phénoliques

Les polyphénols sont des composés organiques ayant la caractéristique d'avoir un groupement aromatique porteur de plusieurs fonctions hydroxyles. Les substances phénoliques ont tendance à être solubles dans l'eau, ils sont le plus souvent combinés avec des sucres et ils sont généralement situés dans la vacuole des cellules végétales (Harborne, 1967). Ils jouent un rôle d'antioxydants qui leurs confèrent un intérêt médicinal pour le traitement de certaines maladies telles que, les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires et certains cancers (Achat, 2014).

Aussi, d'autre activité des polyphénols parmi lesquelles: les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés pour le traitement de la douleur, de l'inflammation, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose.

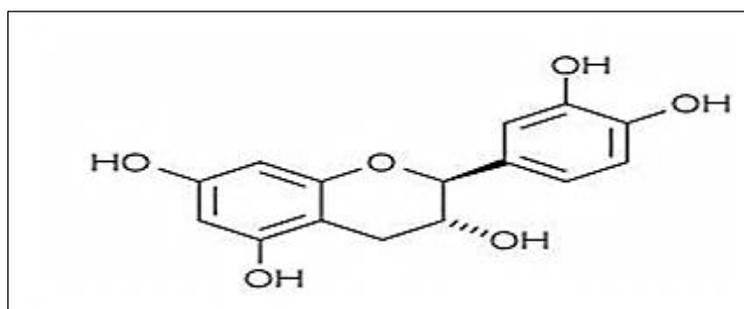


Figure 9. Structure de polyphénol (Achat, 2014).

2.2. Classifications des polyphénols

Les composés phénoliques peuvent-être répartis selon, la complexité de leur squelette de base, le degré de modification de ce squelette et les liaisons possibles de ces composés avec d'autres molécules, en une dizaine de classes différentes (Achat, 2014). Ils ont pour structure de base, plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. Ils vont de la simple structure avec un anneau aromatique à des substances polymériques hautement complexes tels que les tanins et les lignines. Les phénols sont des constituants importants de certaines plantes médicinales et sont utilisés dans l'industrie alimentaire (Achat, 2014). On peut distinguer deux grands groupes: les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes.

2.2.1. Les phénols simples (C₆)

a) Acides hydroxy benzoïque

Les acides phénoliques en C₆-C₁, dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque, sont très communs, aussi bien sous forme libre que combinés à l'état d'ester ou d'hétéroside (Bruneton, 1999). Les principaux acides hydroxybenzoïques retrouvés dans les végétaux sont les acides p- hydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique, gallique et syringique.

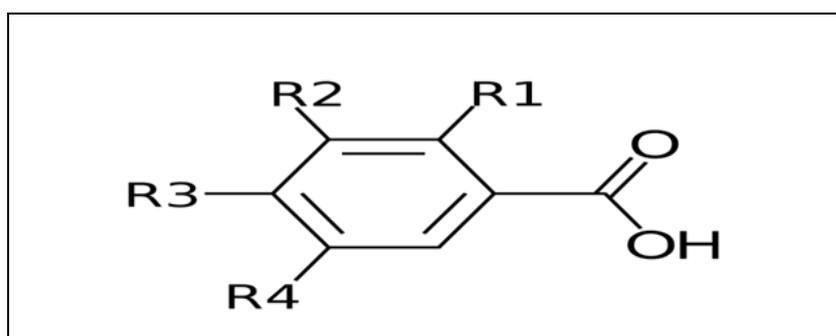


Figure 10. Structure des acides hydroxy benzoïque (Achat, 2014).

a) Acides hydroxy cinnamique

Les acides hydroxycinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base (C₆-C₃) dérive de celle de l'acide cinnamique. Le degré d'hydroxylation du cycle benzénique et son éventuelle modification par des réactions secondaires sont un des éléments importants de la réactivité chimique de ces molécules. Les acides cinnamiques sont retrouvés dans les plantes sous forme d'esters d'acides quiniques, acide shikimique et acide tartrique. Par exemple, l'acide chlorogénique est l'ester de l'acide caféique et l'acide quinique (Achat, 2014).

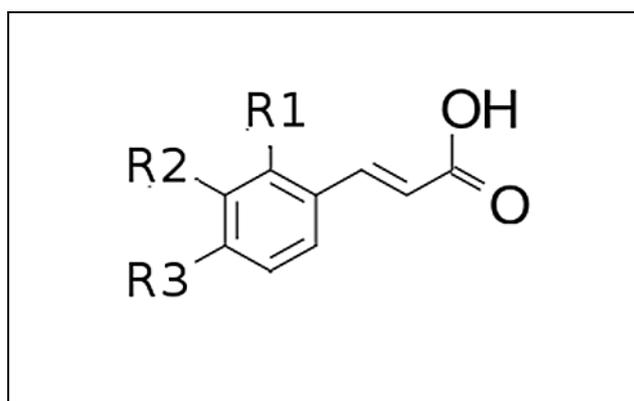


Figure 11. Structure des acides hydroxy cinnamique (Achat, 2014).

b) Coumarines

Les coumarines dérivent des acides hydroxycinnamiques par cyclisation interne de la chaîne latérale. Les coumarines ont fréquemment un rôle écologique ou biologique. Elles se trouvent dans la nature soit à l'état libre ou bien combinées avec des sucres. Elles sont responsables de l'odeur caractéristique du foin (Bruneton Jean, 2016).

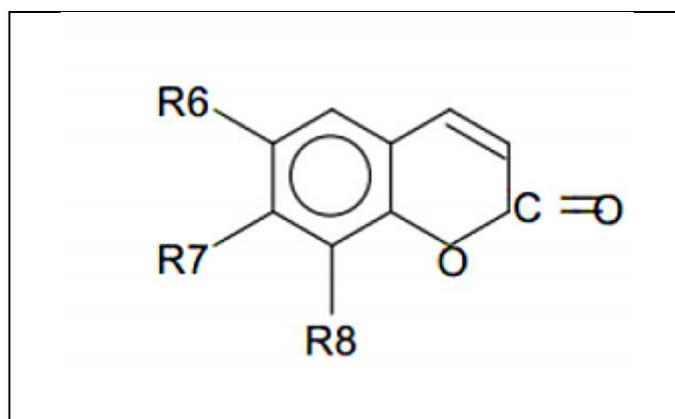


Figure 12. Structure d'une molécule de coumarine (Bruneton Jean, 2016).

2.2.2. Les phénols complexes

a) Les flavonoïdes

Ce sont des pigments permettant la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Quand ils ne sont pas directement visibles, ils contribuent à la coloration par leur rôle de co-pigments. Ce sont des polyphénols ayant une structure de base en C₆-C₃-C₆, constituée de deux noyaux aromatiques, que désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, que désigne la lettre C (François Nsemi Muanda, 2018).

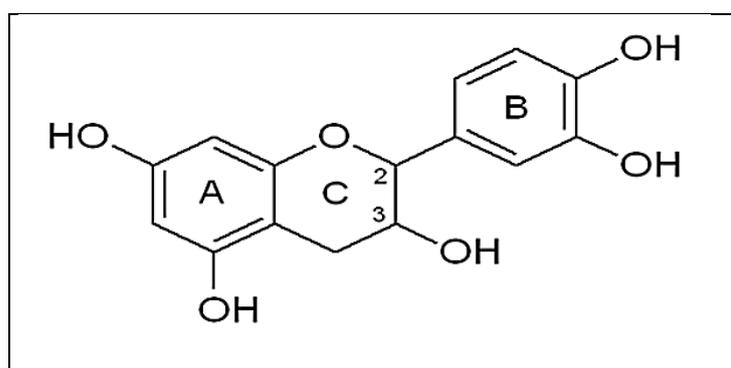


Figure 13. La structure de base d'un flavonoïde (François Nsemi Muanda, 2018).

On les classe en fonction du degré d'oxydation du noyau pyranique central. On les distingue aussi par le nombre et la position des groupements hydroxyles, par l'existence ou non des substituants sur la génine (Bruneton Jean, 2016). Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et de ce fait possèdent le même élément structural de base. Ils peuvent être regroupés en différentes classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central, le noyau B relié à l'hétérocycle C dans les positions 2 ou 3 (Bruneton Jean, 2016).

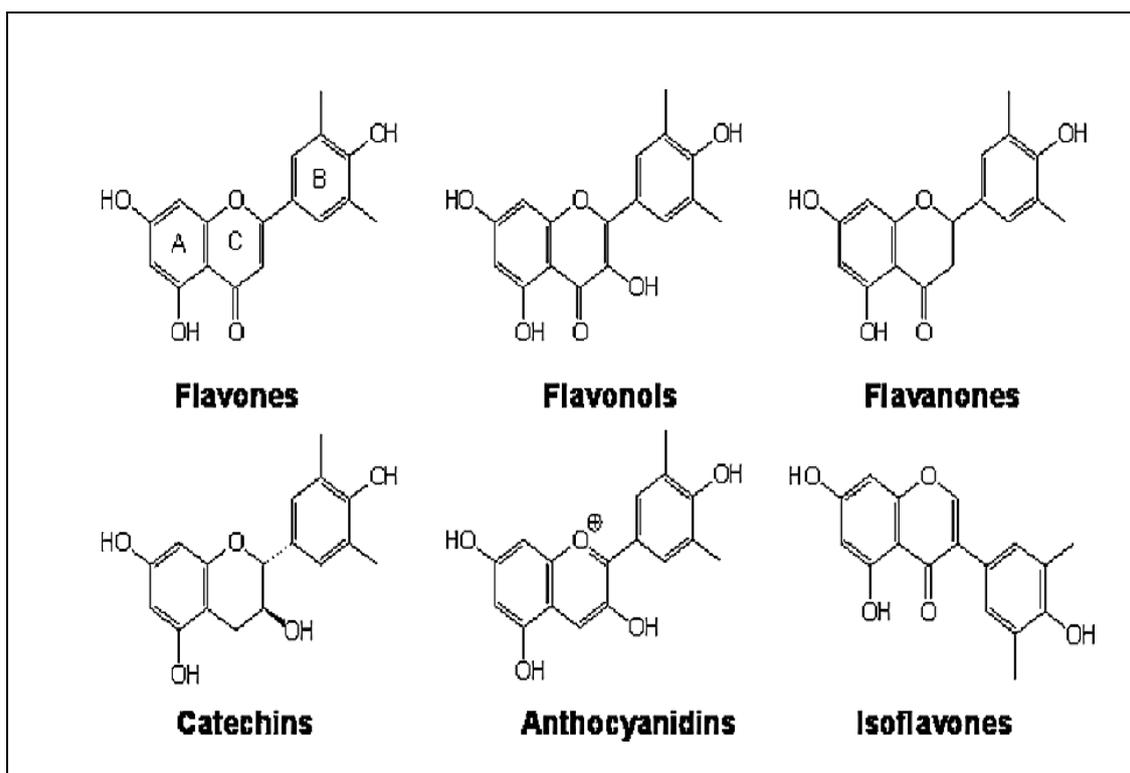


Figure 14. Principales classes de flavonoïdes (Bruneton Jean, 2016).

La principale propriété biologique reconnue des flavonoïdes est d'être « veino-actifs » (veinotrope, vitaminique « P ») c'est-à-dire qu'ils permettent de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance (Bruneton Jean, 2016). Par ailleurs, on attribue aux flavonoïdes de potentielles activités biologiques telles qu'anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti-oxydantes et anti-cancérigènes. Les flavonoïdes montrent d'autres propriétés intéressantes dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant d'une manière complexe avec diverses hormones végétales de croissance. Certains d'entre eux jouent également un rôle de phytoalexines, c'est-à-dire des métabolites que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre une infection causée par des champignons ou par des bactéries (Abdelghafour Marfak, 2003).

b) Les tanins

Les tanins sont des composés phénoliques très abondants chez les gymnospermes et les dicotylédones (Fouad, 2015). Ils ont la capacité de se combiner et de précipiter les protéines. Ces combinaisons varient d'une protéine à une autre selon les degrés d'affinités (Ann E. Hagerman, 1998). De nombreux tannins présentent des propriétés anti-oxydantes par le piégeage des radicaux libres ou encore par l'inactivation des ions pro-oxydants (Abiodoun

Pascal Olounlade, 2011). Grâce à leurs fonctions phénoliques, qui ont un fort caractère nucléophile, les tannins sont d'excellents piègeurs de radicaux libres. Les radicaux libres, tels le fer et le cuivre sous forme libre, sont des espèces chimiques instables et très réactives. Ils s'attaquent à l'ADN induisant des mutations cancérogènes. Ainsi, des activités antimutagènes et anticancéreux ont été attribuées à certains tannins en raison de leur propriété anti-oxydante(Noudjoud Houas, 2022). Les tannins ont une activité antiseptique (Abiodoun Pascal Olounlade, 2011). Certaines drogues à tannins présenteraient des effets antimicrobiens (Noudjoud Houas, 2022), antifongiques (Hagerman, 1998),ou antiviraux

Les tanins sont des macromolécules qui se divisent selon leur structure en deux groupes distincts. les tanins hydrolysables, sont des phénols liés a un résidu sucré par un lien ester et les tanins condensés qui sont des polymères dérivés de résidus flavonols (Fouad, 2015).

2.3. Les terpènes

Les terpènes constituent un large groupe des métabolites secondaires issus de la condensation d'un nombre variable d'unités isoprène. Les monoterpènes et les sesquiterpènes sont les constituants habituels des huiles essentielles. Il sont largement distribués chez les végétaux supérieurs, surtout dans certaines familles ou ordres, chez les plantes dites « à huile essentielle »: Lamiales, Astérales, Laurales, ect.

Les triterpènes sont des composants bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue. Un triterpénoïde saponine a un effet « insuline-like » responsable de l'activité hypoglycémiant notamment dans le diabète de type 2 *in vitro* (Roni Koneri and Meis J. Nangoy, 2017). L'andrographolide (diterpénoïde lactone) isolé à partir d'andrographis paniculata exerce *in vitro* également une activité hypoglycémiant significative (Roni Koneri and Meis J. Nangoy, 2017). Les cucurbitanes glycosides (momordicosides Q, R, S, et T) pourraient augmenter l'activité d'AMP-Kinase, une voie clé qui favorise l'absorption du glucose (Roni Koneri and Meis J. Nangoy, 2017).

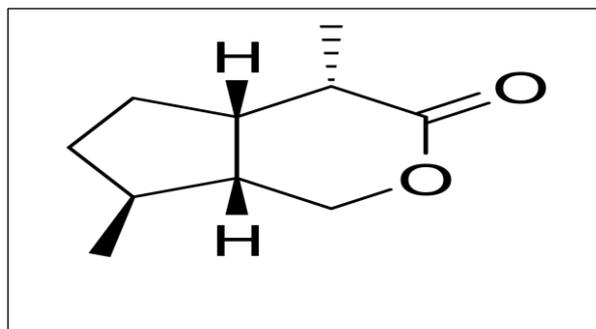


Figure 15. Structure des terpènes (Noudjoud Houas, 2022).

2.4. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes représentent le groupe de substances naturelles d'intérêt thérapeutique le plus important, en terme de nombre, de diversité structurale et de leurs activités pharmacologiques (Fouad, 2015). Ils sont au cœur des phénomènes d'adaptation et de défense face aux pressions biotiques (herbivore microorganisme). Ils ont été particulièrement étudiés, du fait des intérêts thérapeutiques et économiques qui y sont associés. On retrouve des molécules exploitées par l'industrie pharmaceutique comme la quinine, des stupéfiants (la morphine, la cocaïne), des anticancéreux (la colchicine, la vincristine, la camptothécine, le taxol,...), des molécules utilisées comme poisons (la strychnine..) ou des stimulants (la caféine..) (Abdelghafour Marfak, 2003). Les alcaloïdes possèdent un large éventail d'activités pharmacologiques parmi lesquelles: anticancéreux (Abiodoun Pascal Olounlade, 2011), antibactérien. La berbérine (isoquinoléines) exerce une activité antibactérienne, elle est active contre un certain nombre de bactéries Gram+ positif et Gram-négatif (Noudjoud Houas, 2022).

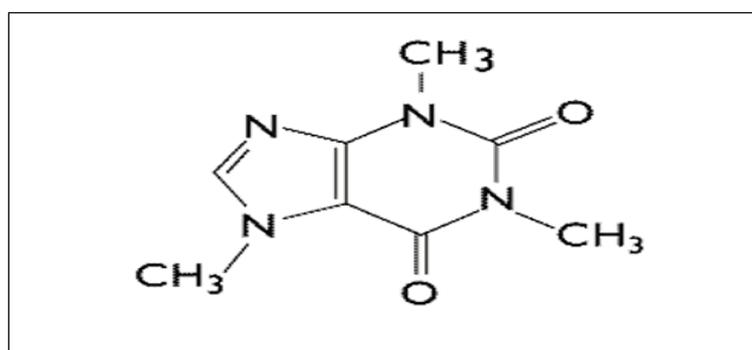


Figure 16. Structure des alcaloïdes (Noudjoud Houas, 2022).

*CHAPITRE II : Activites
biologiques des plantes médicinales*

I. *Marrubium vulgare*

1.1. Famille des Lamiacées

La famille des *Lamiaceae*, dénommée aussi *Labiées*, regroupe des plantes herbacées et sous-arbustes répartis dans le monde entier. Cette famille compte 6500 espèces, et quelques 200 genres très diversifiés qui caractérisent les climats de type méditerranéen. C'est une famille très homogène: une *Lamiaceae* est facile à reconnaître (Dupont, 2012).

Selon Judd *et al.* (2002), Cette famille comporte des nombreuses plantes exploitées pour les essences ou cultivées pour l'ornementation et la plupart de ces espèces sont aussi bien utilisées dans la phytothérapie que dans la médecine moderne (Judd *et al.*, 2002).

Un très grand nombre des genres de la famille des *Lamiaceae* sont des sources riches en terpénoides et flavonoïdes. Le genre *Marrubium* (Marrube) qui est l'objectif de notre recherche comprend près de 30 espèces qui peuvent se trouver dans de nombreux pays du globe (Naghibi *et al.*, 2005).

1.2. Espèce de *Marrubium vulgare* L

1.2.1. Description botanique

Le marrube blanc ou Marrube Commun (*Marrubium vulgare*) est une plante herbacée vivace pouvant atteindre 80 cm de hauteur, à tige quadrangulaire cotonneuse.



Figure 17 . Marrube blanc (*Marrubium vulgare* L.).

Les feuilles pétiolées, ovales ou arrondies, à limbe crénelé sur les bords, sont blanchâtres et duveteux sur la face inférieure. Les fleurs petites, blanches, avec un calice à dents crochues, sont groupées en verticilles globuleux à l'aisselle des feuilles, elles apparaissent du mois de Mai jusqu'au mois de Septembre et parfois encore en hiver (Jean Bruneton, 2016).

1.2.2. Classification botanique

D'après l'APG III la classification complète de *Marrubium vulgare* est donnée comme suit (Chase *et al.*, 2009) :

Règne :	Plantae
Embranchement :	Spermatophytes
Classe :	Magnoliopsida
Sous-classe :	Asteridae
Ordre :	Lamiales
Famille :	Lamiacées
Genre :	Marrubium
Espèce :	<i>Marrubium vulgare</i>

1.2.3. Répartition géographique

Le marrube est répandue sur tout le continent américain, l'Asie, l'Europe et l'Afrique du Nord (Elbali Wahiban, 2021). Il est particulièrement abondant dans la région méditerranéenne (Delongueville and Scaillet, 2017).

Le marrube blanc est généralement dispersé sur des sols calcaires dans des lieux incultes, terrains vagues, garrigues, prairies chaudes et sèches (Elbali Wahiba, 2021).

1.2.4. La médecine traditionnelle et les connaissances locales

Le Marrube blanc fut traditionnellement employé dans la fabrication des remèdes contre la toux et au cours des infections bronchiques aiguës et bénignes. Il donne des résultats satisfaisants dans le cas des bronchites et des inflammations de la gorge (Hseini and Kahouadji, 2007).

La décoction de marrube soulage les gastralgies. Les feuilles de cette plante sont utilisées sous forme de cataplasme sur le front en cas de migraines et fièvre, ainsi contre les otites sur les tempes (Tahri *et al.*, 2012). En Allemagne, étude par la commission E du FIDMD (Fédéral Institute for Drugs and Medical Devices) précise que le Marrube est utilisé en cas de perte de l'appétit et de trouble dyspeptiques (Hseini and Kahouadji, 2007).

1.2.5. Constituants

M. vulgare a fait l'objet de quelques études phytochimiques et pharmacologiques. En (2012), Djahra et son équipe ont isolé à partir de la partie aérienne du *M. vulgare* contient

plusieurs métabolites tels que: les flavonoïdes, alcaloïdes, stachydrine, bétonicine, les stérols, les phénylétanoïdes glucosidiques (acteoside et forsythoside B), les dérivés de phénylpropanoïdes (acide caféique), les sesquiterpènes, les diterpènes (marrubénol et marrubiine), les triterpènes, les tanins, les saponosides et mucilages, les minéraux (potassium et surtout beaucoup de fer), les composés azotés (choline et stachydrine) (Djahra *et al.*, 2012).

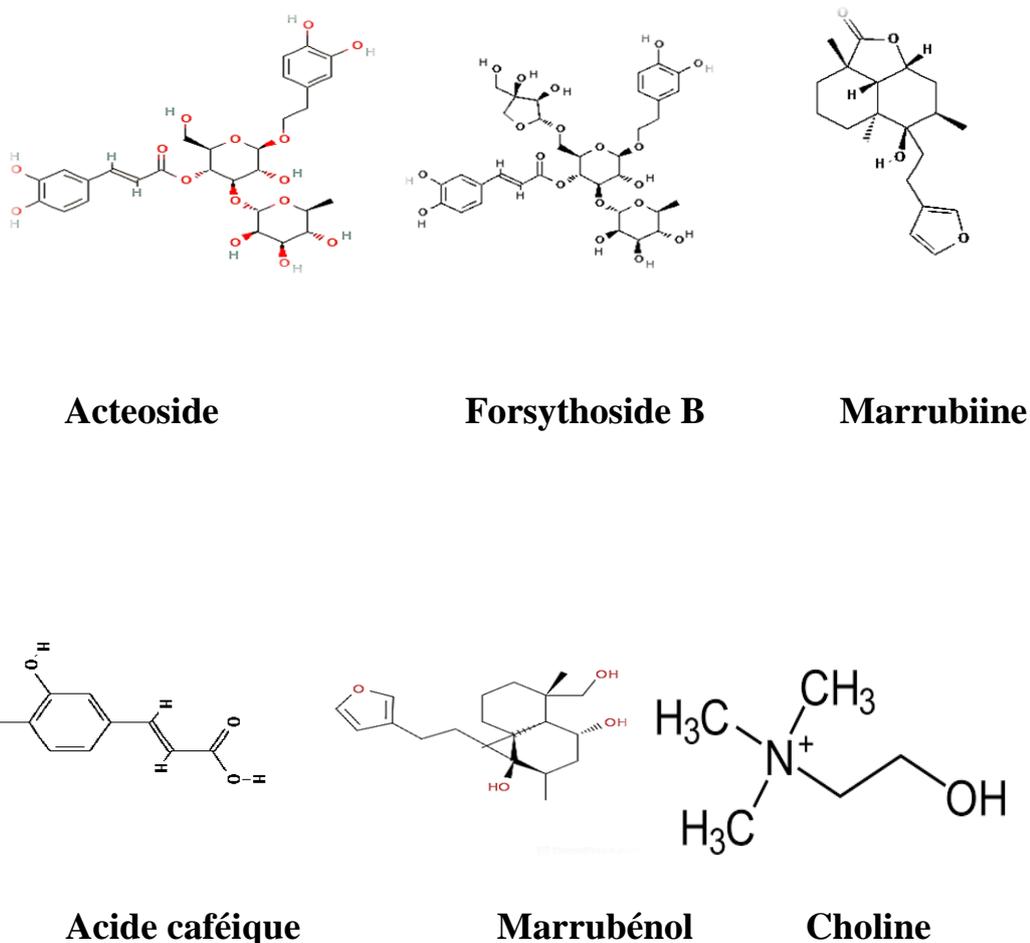


Figure 18. Métabolites secondaires isolés à partir de *M. vulgare* (Djahra *et al.*, 2012).

2. Activités biologiques

2.1. Activité antioxydante

Le déséquilibre des processus homéostatiques entre les oxydants et les anti-oxydants dans l'organisme, qui est causé par les radicaux libres, conduit au stress oxydatif. Le stress oxydatif est considéré comme la principale cause du vieillissement et d'une grande variété des maladies humaines, telles que les cancers, le diabète, les troubles neurodégénératifs, l'athérosclérose, l'ischémie cérébrale etc. Les antioxydants sont des substances qui retardent, empêchent ou inhibent de manière significative les dommages oxydatifs causés aux molécules cibles (Lee *et al.*, 2020)

Les propriétés antioxydantes *in vitro* des extraits méthanoliques de *M. vulgare* ont été déterminées en utilisant le test de piégeage des radicaux libres DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) et les résultats ont révélé une forte activité avec la valeur de la concentration inhibitrice demi-maximale (IC₅₀) de 8,24-12,42 µg/MI (Keyvan *et al.*, 2016). Le test de photochimiluminescence (PLC), évaluant l'activité antioxydante du composé en présence du radical anion superoxyde, espèces réactives de l'oxygène (ROS), également générées dans le corps humain, a déterminé le fort effet antioxydant des extraits de méthanol et d'acétone de *M. vulgare* (261,41 et 272,90 µmol TE/g respectivement) a été réalisée par M. Rezgui *et al* (Rezgui *et al.*, 2020).

2.2. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est un ensemble des phénomènes réactionnels se produisant au point irrité par un agent pathogène, elle se traduit par quatre symptômes cardinaux: chaleur, douleur, rougeur et œdème. Une étude a démontré que les extraits de *M. vulgare* ont des forts effets protecteurs contre l'infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol, et il semble possible que cette protection soit le résultat de ses propriétés anti-inflammatoires. En outre, la 11-oxomarrubiine, le vulgarcoside A et la 3-hydroxyapigénine-4-O-(600 -O-p-coumaroyl)-β-d-glucopyranoside provenant de l'extrait méthanolique de *M. vulgare* ont montré des niveaux modérés à faibles d'inhibition de la production de NO, tandis que le vulgarcoside A a également montré un effet d'inhibition modéré sur la cytokinine pro-inflammatoire TNF-α (Shaheen *et al.*, 2014). Les esters glycosidiques de phénylpropanoïdes de *M. vulgare* ont montré une activité inhibitrice de l'enzyme cyclooxygénase (COX), qui joue un rôle clé dans la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines pro-inflammatoires est associée à l'inflammation (Sahpaz *et al.*, 2002).

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a montré que l'administration orale de l'extrait méthanolique de *M. vulgare* à la dose de 200 mg/kg chez des rats traités par la carraghénine entraîne une diminution (87,30%) de l'inflammation par rapport au contrôle

positif standard (diclofénac), qui a montré une protection de (85,52%) dans ce test (Ghedadba et al. 2016). Une étude *in vitro* de l'effet anti-inflammatoire de six composés de *M. vulgare* (lutéoline-7-O- β -glucopyranoside, apigénine-7-O- β -glucopyranoside, acide oléanolique, β sitostérol, luteolin-7-O-rutinoside, et l'acide rosmarinique) ont sur la COX ont montré que ces composés inhibent la formation des hormones, telles que les prostaglandines et la peroxasalandine, qui contribuent à la production d'intermédiaires inflammatoires (Shamil *et al.*, 2019).

2.3. Activité antidiabétique

Marrubium vulgare a une réputation ethnomédicale d'agent antidiabétique (Hamzaa *et al.*, 2019). Certains efforts ont été faits pour obtenir des preuves scientifiques soutenant son utilisation traditionnelle dans le contrôle du diabète sucré (Javier Rodríguez Villanueva and Villanueva, 2017). Hellal *et al* en (2020), ont effectué une recherche *in vitro* de l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase de six plantes médicinales traditionnelles algériennes, dont les extraits éthanoliques à 80 % de *M. vulgare* ont exercé un effet modéré ($IC_{50} = 12,66 \mu\text{g/mL}$) (Hellal *et al.*, 2020). L'administration orale de l'extrait aqueux de *M. vulgare* a induit des effets antidiabétiques et antihyperlipidémiques significatifs, une dose de 100 mg/kg a réduit la glycémie de (50 %), tandis que les doses de 200 et 300 mg/kg ont montré une réduction de plus de (60 %) du même paramètre. Une diminution des lipides totaux, des triglycérides et de cholestérol a été observée chez les animaux traités avec *M. vulgare* par rapport au groupe témoin diabétique. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les flavonoïdes et les dérivés de verbascoside présents dans l'extrait d'examen étaient à l'origine des effets observés (Boudjelal *et al.*, 2012). Rhallab *et al* ont montré que l'administration orale des extraits méthaniques de *M. vulgare* a entraîné une baisse significative du taux de glucose dans le sang, de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine dans le sérum, ainsi une amélioration des profils lipidiques par rapport au rats diabétiques (Rhallab *et al.*, 2015).

2.4. Activité antimicrobienne

Le potentiel antibactérien des différents extraits de *M. vulgare* (acétate d'éthyle, éther diéthylique, et 1-butanol) a été testé sur quatre souches des bactéries: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, et *Pseudomonas aeruginosa*. L'extrait méthanolique de *M. vulgare* a montré une activité antimicrobienne importante contre

Escherichia coli, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* et *Candida albicans* (Kanyonga *et al.*, 2011).

De plus, une étude a déterminé l'activité antifongique des flavonoïdes (flavans et flavanols) extraits des feuilles de *M. vulgare* contre deux souches fongiques : *Aspergillus niger* et *Candida albicans*, en utilisant la méthode de diffusion sur milieu solide. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues se situent entre (6,25 et 100 µg/mL) ont entraîné une forte inhibition antifongique, qui dépasse souvent l'effet des antifongiques commercialisés (amphotéricine, fluconazole, terbinafine et nitrate d'éconazole), qui a marqué que les flavonoïdes de *M. vulgare* ont un potentiel antifongique puissant (Bouterfas *et al.*, 2016).

L'huile essentielle de *M. vulgare* a un effet significatif sur les micro-organismes, en particulier les bactéries Gram+ avec des zones d'inhibition et des valeurs CMI comprises entre (6,6 et 25,2 mm)et(1120 à 2600 µg/mL) respectivement, tandis que les bactéries Gram- présentent une résistance plus élevée. Quant à l'activité antifongique, parmi les quatre souches testées, *Botrytis cinerea* a montré la plus forte réponse à l'huile essentielle de *M. vulgare*, avec des zones d'inhibition de (12,6 mm). Cependant, *Fusarium solani*, *Penicillium digitatum*, et *Aspergillus niger* ont été moins sensibles à cette huile essentielle (Zarai *et al.*, 2011).

2.5. Activité antiproliférative

M. vulgare est souvent utilisé traditionnellement dans le traitement du cancer, mais les mécanismes exacts de l'action et la validité scientifique de leur utilisation restent à découvrir (Bourhia *et al.*, 2019). Zarai *et al* (2011), ont rapporté que la capacité de l'huile essentielle de *M. vulgare* à inhiber la prolifération du cancer du col de l'utérus (Zarai *et al.*, 2011). Les extraits éthanol-eau de *M. vulgare* (70:30, v/v) ont réduit la viabilité du mélanome (B16) et du gliome (U251) de manière dose-dépendante. Les résultats suggèrent que cette plante pourrait être un bon candidat pour des applications thérapeutiques anti-mélanome et anti-gliome (Milica Aćimović *et al.* 2020). En outre, l'extrait méthanolique de *M. vulgare* a été évalué pour sa cytotoxicité *in vitro* en mesurant le pourcentage de viabilité cellulaire des glioblastomes multiformes (U87, LN229 et T98G) en utilisant un système de luminescence. Après avoir évalué l'impact de cytotoxicité que *M. vulgare* a sur U87 (IC₅₀: 270.3 µM), LN229 (IC₅₀: 343 µM), et T98G (IC₅₀: 336,6 µM) des lignées cellulaires de glioblastome

multiforme, il a été conclu que l'extrait méthanolique est plus efficace sur deux lignées cellulaires, U87 (69,9 %) et LN229 (71 %) (Mehmet Evren *et al.*, 2019).

L'activité anticancéreuse *in vitro* des extraits éthanol-eau de *M. vulgare* (90:10, v/v) et des six composés purs (acétine, acétine-7-rhamnoseide, apigénine, diosmétine, diosmétine-7-glucoside, et lutéoline-7-rhamnoside) ont également été testés contre des lignées cellulaires de tumeurs d'Ehrlich, des lignées cellulaires de tumeurs humaines U251 (tumeur cérébrale) et MCF7 (lignées de cellules mammaires) (Ahvazi *et al.*, 2018). Les extraits alcooliques, l'acétine, l'apigénine et l'acétine-7-rhamnoside ont montré une activité anticancéreuse élevée contre le carcinome du sein, tandis que tous les composés testés avaient une activité anticancéreuse contre les lignées cellulaires de la tumeur d'Ehrlich. Une autre étude a montré que la labdanéine (flavone méthoxylée) de *M. vulgare* avait un effet modéré sur les cellules de la leucémie myéloïde (K562) et les cellules de leucémie myéloïde humaine résistantes à l'imatinib (K562R), ainsi que sur les lignées cellulaires de leucémie précurseur de cellules B humaines (Alkhatib *et al.*, 2010).

M. vulgare possède le plus grand nombre d'interactions entre les gènes cibles et les constituants des plantes indiquant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose en plus de l'inhibition de la prolifération cellulaire comme mécanisme possible. Suggérant que cette plante pourrait être une source potentielle pour le traitement d'appoint du cancer (Shawky, 2019).

II. *Nigella L*

Nigelle ou *Nigella L* est un petit genre des plantes herbacées de la famille des Renonculaceae, qui comprend environ 14 espèces tell que *Nigella arvensis L*, *Nigella damascena L*, *Nigella hispanica L*, *Nigella sativa L* et *Nigella orientalis L*, *Nigella ciliaris*, *Nigella glandulifera*, sont les espèces les plus réponsues du genre *Nigella*. Certaines d'entre elles étant d'importance économique, elles sont employées comme épices, plantes médicinales et plantes décoratives. Dans notre étude en s'intéresse au genre *Nigella sativa L*.

1. Espèce de *Nigella sativa L*

1.1. Description botanique

La nigella est une plante herbacée annuelle érigée, atteignant 60 cm de hauteur, avec une végétation bien développée. C'est une plante hermaphrodite, elle est constituée d'une tige dressée ramifiée de 30 à 40 cm d'hauteur et de couleur vert clair, des feuilles sont plumeuses et normalement d'une couleur verte, mais deviennent brun ou rouge avec l'âge elles sont finement divisées en petites lanières. Les feuilles inférieures sont courtes et pétaloïdes et les feuilles supérieures sont longues, les fleurs de *la Nigella sativa* ont la particularité d'être composées de cinq pétales de couleur blanche ou bleu. Leur diamètre varie de 20 à 35 mm elles sont solitaires terminales. Les fleurs sont vert pâle quand elles sont jeunes, bleu clair à maturité, d'un fruit a la forme d'une capsule globuleuse formée de 3 à 6 carpelles, soudés entre eux jusqu'à la base. Chaque capsule contient plusieurs graines triangulaires blanchâtres qui noircissent à maturité, après exposition à l'air, et des graines sont ovoïdes et mesurent de 2 à 3,5 mm. Elles présentent 3 à 4 angles avec une face supérieure finement granuleuse et réticulée (Ghedira, 2006).



Figure 19 . Fleur et Fruit de *Nigella sativa*(Ghedira, 2006).



Figure 20. Graine de *Nigelle* (K. Ghedira, 2006).

1.2. Classification botanique

D'après Negre, R. La classification de *Nigella sativa L* complète est donnée comme suit (Robert Negre, 1995):

Règne :	Plantae
Embranchement :	Spermaphytes
sous-embranchement :	Angiosperme
Classe :	Endicotylédne
Sous-classe :	Audicots arachaique
Ordre :	Ranales
Famille :	Ranunculaceae
Genre :	<i>Nigella</i>
Espèce :	<i>Nigella sativa L</i>

1.3. Répartition géographique

N. sativa est originaire de l'Asie occidentale. Sa culture s'est propagée depuis l'Asie jusqu'en Afrique et en Amérique. Elle se trouve très répandue en Inde, en Iraq et dans certains pays de la méditerranée, notamment la Syrie, la Turquie et les pays d'Afrique du nord. Les principaux pays producteurs de *N. sativa* sont les États-Unis, l'Inde, le Pakistan, l'Iran, l'Iraq, la Syrie et l'Égypte. Dans les pays de l'Afrique du nord, la nigelle est cultivée dans les régions côtières. Elle fleurit au mois de Mai et les graines sont récoltées au mois de Juillet (Ali Benhaddou, 2009).

1.4. La médecine traditionnelle et les connaissances locales

Selon l'organisation Mondiale de la Santé, la nigella occupe une place importante dans la médecine traditionnelle parmi les herbes médicinales les plus utilisées depuis plus que 2000 ans. Elle est citée dans les papyrus des anciens égyptiens comme un médicament pour les maladies pulmonaires et la toux, certaines sources d'huile de *Nigella* était utilisée comme produit de beauté par Cléopâtre et Néfertiti. C'était aussi l'un des précieux remèdes montrés par les médecins personnels des pharaons qu'ils exploitaient pour son action digestive après les repas riches et aussi contre les maux de tête, de dents, les infections diverses, les inflammations et allergies en tous genres (Ali Benhaddou, 2009). Les graines de *N. sativa* en poudre utilisées en cataplasme avec du vinaigre auraient une action résolutive dans les pustules et la gale surinfectée et auraient une action verrucide, si on lui ajoute du miel (Ali Benhaddou, 2009).

1.5. Constituants

Les recherches phytochimiques réalisées pour déterminer la composition chimique et les principes actifs des graines de *Nigella sativa* ont montré qu'elles sont riches en plusieurs substances tel que les métabolites secondaires et primaires qui sont variés selon les conditions géographiques, climatiques, des méthodes d'extraction et de détection.

Selon Fabienne (2013), les graines de *Nigella sativa* contiennent (36%-38%) d'huiles essentielles, des protéines, des alcaloïdes, de la saponine et de (0,4% à 2,5%) d'huile. L'huile essentielle est composée principalement d'acides gras saturés (arachidique et eicosadiénoïque) (Fabienne Orsi-Illinares, 2013).

L'huile essentielle a été analysée par Burits et Bucar (2000) en utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. De nombreux composants ont été caractérisés, mais les principaux étaient la thymoquinone (27,8%-57,0%), le p-cymène (7,1%-15,5%) le carvacrol (5,8%-11,6%), t-anéthole (0,25%-2,3%), terpinéol (2,0 %-6,6 %) et la longifoline (1,0 %-8,0 %). Quatre alcaloïdes ont été signalés comme constituants des graines de *N. sativa*. Deux, la nigellicine et la nigellidine ont un noyau indazole la nigellimine et son N-oxyde sont des isoquinolines (Burits and Bucar, 2000).

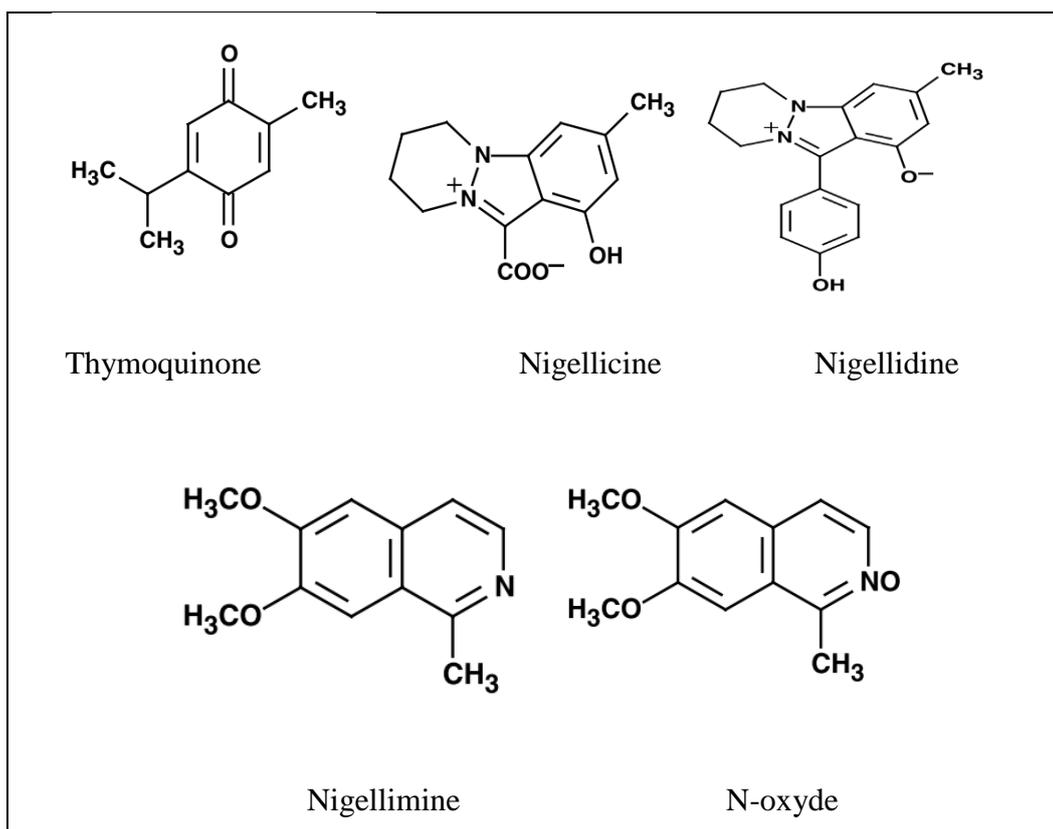


Figure 21 .Structures chimiques de certains constituants majeurs des graines de *Nigella sativa* (Burits and Bucar, 2000).

2. Activités biologique

2.1. Activité antioxydante

Les dommages oxydatifs aux structures biologiques ont été impliqués dans la physiopathologie de plusieurs maladies induites par la toxicité de plusieurs maladies, en particulier les maladies cardiovasculaires et le cancer (Maxwell, 1999). Il a été démontré que la thymoquinone (le principal composé de l'huile essentielle), inhibent la peroxydation lipidique non enzymatique dans les liposomes. En 2000, les deux chercheurs Burtis et Buca ont été également démontrés par la méthode de la chromatographie en couche mince que les composés isolés de *Nigella sativa* (dont le thymoquinone, carvacol, t-anéthole et 4-terpinéol) ont des propriétés importantes de piégeage des radicaux libres. Cela montre l'importance de l'utilisation d'huile entière (ou l'extrait brut) des graines dans les études pharmacologiques. Bien que la propriété antioxydante de *Nigella sativa* soit multifactorielle (Burits and Bucar ,2000).

La génération des radicaux libres peut être, au moins partiellement, la base de nombreuses maladies et affections humaines. Par conséquent, l'action antioxydante de

Nigella sativa peut expliquer son utilité déclarée en médecine populaire. Cette propriété antioxydante expliquerait son action contre l'hépatotoxicité du CCl₄, la fibrose et la cirrhose du foie et les dommages hépatiques induits par l'infection par *Schistosoma mansoni* (Abdallahi *et al.*, 1999).

2.2. Activité anti-inflammatoire

Les réactions inflammatoires sont des processus biologiques de protection par des médiateurs endogènes pour éliminer les stimuli nocifs. Les médiateurs inflammatoires les plus courants sont les eicosanoïdes, les oxydants, les cytokines, les chimiokines et les enzymes lytiques (Mansour and Tornhamre, 2004). Plusieurs auteurs ont étudié l'éventuelle activité analgésique et anti-inflammatoire d'extraits ou des composés purs issus de *Nigella sativa* L. Houghton et ses collègues ont montré que l'huile essentiel de *N sativa* inhibe de manière significative les voies de la cyclooxygénase (COX) et de la 5-lipoxygénase (5-LO) voies du métabolisme de l'arachidonate dans les leucocytes péritonéaux de rat en raison de l'inhibition de la formation des métabolites du thromboxane B2 (TXB2) et du leukotriène B4 (LTB4). De la même manière, le traitement à l'huile de *N sativa* est accompagné d'une inhibition de la production des produits 5-LO et de l'acide 5-hydroxyleicosa-tétra-énoïque (5-HETE) dans les leucocytes polymorphonucléaires des rats à une concentration inhibitrice demi-maximale (IC₅₀) de 25 ± 1 µg/ml et de 24 ± 1 µg/ml respectivement (Houghton *et al.*, 1994).

L'huile et/ou la thymoquinone ont été administrés par voie orale ou par injection (intrapéritonéale ou intracérébroventriculaire). Le mécanisme de l'analgésie a été examiné par l'utilisation de la naloxone, un antagoniste opioïde général. Ces expériences suggèrent que l'huile de *N. sativa* et la thymoquinone produisent un effet antinociceptif par l'activation indirecte des récepteurs mu et kappa supraspinaux (Beyazcicek *et al.*, 2016).

2.3. Activité antidiabétique

L'effet de *Nigella sativa* sur certaines complications du diabète sucré expérimental chez les lapins a été étudié par un certain nombre de chercheurs. Al-Hader *et al* (1993), ont rapporté que l'administration intrapéritonéale de l'huile volatile des graines de *N. sativa* 50 mg /kg réduit de manière significative d'environ environ (15%-23%) la concentration de glucose dans le sang à jeun chez des lapins normo et hyperglycémiques, (4-6 heures) après l'administration (Zeitlinger *et al.*, 2008). La concentration d'insuline n'a pas été affectée par les traitements, ce qui indique peut-être que l'effet hypoglycémique était médié par un

mécanisme (encore non identifié) qui n'implique pas l'insuline. Ghedira.k (2006), ont suggéré que le traitement avec l'extrait était efficace pour restaurer l'intégrité structurelle du pancréas chez les rats diabétiques (Ghedira, 2006).

Meral *et al* (2001), ont étudié chez des lapins diabétiques, l'influence de l'extrait de la plante sur les peroxydations lipidiques et le glutathion, la céruloplasmine et le glucose, ainsi que l'histologie du foie et du pancréas (Meral and Yener, 2001). Les résultats indiquent que le traitement avec l'extrait pendant deux mois réduit significativement la concentration élevée de glucose et de peroxydation lipidiques, et diminuait celle de glutathion et de la céruloplasmine, et à améliorer les signes biochimiques et histologiques des lésions hépatiques. Ces résultats sont en contrastent avec les rapports antérieurs du Koweït, qui semble suggérer que les graines de *Nigella sativa* étaient sans effet dans diabète induit par la streptozotocine chez les rats (Farida and awadi, 1987).

2.4. Activité antimicrobienne

Un certain nombre des rapports ont été publiés sur les actions des extraits de *Nigella sativa* ou de son huile sur différents types des bactéries. L'extrait et l'huile ont été indiqués comme ayant ont un large spectre d'activité contre un certain nombre de microbes. Par exemple, les effets antibactériens *in vitro* de l'huile essentielle a montré une activité élevée même dans des dilutions de 1:100 contre plusieurs organismes, notamment *Staphylococcus albus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella niger* et *Vibrio cholera* (Alam *et al.*, 1999). De manière générale, l'huile était plus efficace contre les organismes à Gram+ positif que ceux à Gram- négatif. On a également constaté que l'huile avait une excellente activité antifongique, en particulier contre les espèces d'*Aspergillus* (Agrawal *et al.*, 1979). Entre autres El-Kamali *et al* (1998), en utilisant la méthode de diffusion sur plaque, ont confirmé le rapport ci-dessus et ont indiqué que l'huile essentielle de *N. sativa* était efficace contre les bactéries Gram+ positives (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) et Gram-négatives (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*). L'effet antibactérien était maximal lorsque *Bacillus subtilis* était utilisé (Hatil Hashim and Omer Yousif ,2009).

L'huile de *N. sativa*, administrée par voie intrapéritonéale, s'est montrée une action puissante contre l'infection par le cytomégalo virus murin chez la souris. Il a été suggéré que cette action était liée à l'action potentialisatrice de l'huile sur l'immunité (Mohamed Labib Salema, 2000).

2.5. Activité antiproliférative

Plusieurs chercheurs ont étudié l'éventuelle activité antitumorale de certains composants bruts et purifiés de *N. sativa*. Afzal *et al* (2016), ont montré qu'un extrait méthanolique des graines de cette plante présentait une forte action cytotoxique sur le carcinome d'ascite d'Erlich le lymphome ascite de Dalton et le sarcome 180, tout en exerçant une cytotoxicité minime. Les mêmes auteurs ont confirmé la propriété cytotoxique des graines *in vivo* en inhibant la croissance du carcinome d'ascite d'Erlich chez des souris recevant 2 mg de l'extrait d'extrait/souris/jour pendant 10 jours (Afzal, 2016). Il a aussi été montré que l'exposition à l'huile volatile de *N. sativa* modifiait l'expression cellulaire de polypeptides spécifiques dans les cellules de lymphome T Jukart, suggérant que les changements dans l'expression des polypeptides pourraient jouer un rôle dans les activités biologiques attribuées à *N. sativa* (Hailat *et al.*, 1995). Les graines de *N. sativa* ou les composés isolés de celles-ci se sont révélés capables de prévenir le cancer et/ou de réduire la cytotoxicité des médicaments antinéoplasiques standard. Par exemple, il a été démontré que l'application topique d'un extrait de *T. sativa* a inhibé l'initiation en deux étapes-promotion du cancer de la peau par l'huile de diméthylbenzo[a]anthracène huile de croton chez les souris (Afzal, 2016).

En utilisant le caryotypage, l'extrait de graines de *N. sativa* et la thymoquinone ont récemment montré qu'ils protégeaient les cellules de la moelle osseuse et de la rate de souris infectées par la schistosomiase des aberrations chromosomiques (Aboul-ela, 2002). Il s'agit probablement du premier et du seul rapport qui suggère, *in vivo* et *in vitro*, que *N. sativa* et son principal constituant sont dotés ont des propriétés antimicrobiennes.

III. *Trigonilla foenum-graecum*

Plante *Trigonella foenum-graecum* dont le nom commun est Fenugreek et le nom vernaculaire Helba, synonymes : *Trigonella gladiata* Ldb. Appartient à la famille des Fabaceae. C'est une plante légumineuse commune utilisée comme condiment et à des fins médicinales (Mohammed *et al.*, 2021).

1. Espèce de *trigonilla foenum-graecum l*

1.1. Description botanique

Le fenugrec est une plante herbacée, annuelle, velue ou glabre selon les variétés, qui peut atteindre 50 cm de hauteur. Elle possède une racine principale bien développée et une tige rameuse, cylindrique, légèrement pubescente, souvent de couleur rose (Lehmann, 2014). Les feuilles sont alternes, à long pétiole avec deux stipules, composées de trois folioles, ovales et denticulées. L'inflorescence présente des fleurs axillaires, groupées par deux, rarement solitaires (Mohammed *et al.*, 2021). La fleur du fenugrec est sessile, dite papilionacée, assez grande, de couleur jaune pâle à violet clair, composée d'un calice à cinq tépales non divisés, d'une corolle à cinq pétales libres de forme triangulaire (d'où le nom de trigonelle) et dix étamines et d'un ovaire pluriovulé. Le fruit, qui contient 10 à 20 graines, est une gousse linéaire, glabre, avec de fines nervures longitudinales, se terminant par un bec (Nabila *et al.*, 2021). Partie utilisée Les graines sont très dures, rhomboïdales, de couleur jaune brunâtre, marquées par un sillon les divisant en deux parties inégales (Nabila *et al.*, 2021).



Figure 22. Feuilles et les graines de *Trigonella foenum-graecum l* (Nabila *et al.*, 2021).

1.2. Classification botanique

D'après Lehmann la classification qu'occupe *trigonella foenum graecum* est la suivante (Lehmann, 2014).

Règne :	Plantae
Embranchement :	Magnoliophyta
Sous-Embranchement :	Magnoliophytina
Classe :	Magnoliopsida
Sous-Classe :	Rosidae
Ordre :	Fabales
Famille :	Fabace
Genre:	Trigonella L
Espèce :	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.

1.3. Répartition géographique

Originaire des pays de la rive orientale de la Méditerranée, le fenugrec est largement cultivé en Inde, en Égypte, en Éthiopie et au Maroc, et occasionnellement en Angleterre. *T foenum- graecum* est largement cultivé dans les régions tropicales et subtropicales de l'inde (Nabila *et al.*, 2021).

1.4. La médecine traditionnelle et les connaissances locales

Les graines de *T. foenum-graecum* sont responsables de la plupart des propriétés médicinales. Elles sont utilisées depuis des milliers d'années dans la médecine traditionnelle arabo-islamique, chinoise et indienne (Bashar Saad, 2011). En effet, on utilisait cette plante dans le traitement du diabète, des plaies, arthrites, désordres digestives, bronchites, amaigrissement, et favoriser la prise de poids, et elles sont également données pendant la convalescence, ainsi que pour traiter les œdèmes des jambes, les problèmes rénaux et les troubles du système reproducteur masculin (Lehmann, 2014). En Inde, il existe des nombreuses autres utilisations traditionnelles du fenugrec: les graines moulues sont couramment consommées comme stimulant de la lactation.

1.5. Constituants

Les actes biologiques et pharmacologiques du fenugrec sont attribués à la variété de ses constituants, il comprend des substances polyphénoliques, des constituants volatils, des

acides aminés ...etc. Les graines de fenugrec sont riches en hydrates de carbone (45 à 60%), principalement des fibres mucilagineuses, (20-30%) de protéines (riches en lysine et tryptophane), (5 à 10%) d'huiles essentielles (lipides), les alcaloïdes (pyridine principalement trigonelline) (0,2-0,38%), la choline (0,5%), les flavonoïdes (apigénine, lutéoline, orientine, quercétine, vitexine et isovitexine), des acides aminés libres tels que la 4-hydroxy-isoleucine (0,09%), le calcium et le fer, les saponines (0.6- 1.7%), les vitamines A, B1, C et (0,015%) d'huiles volatiles (les sesquiterpènes) (Nabila *et al.*, 2021).

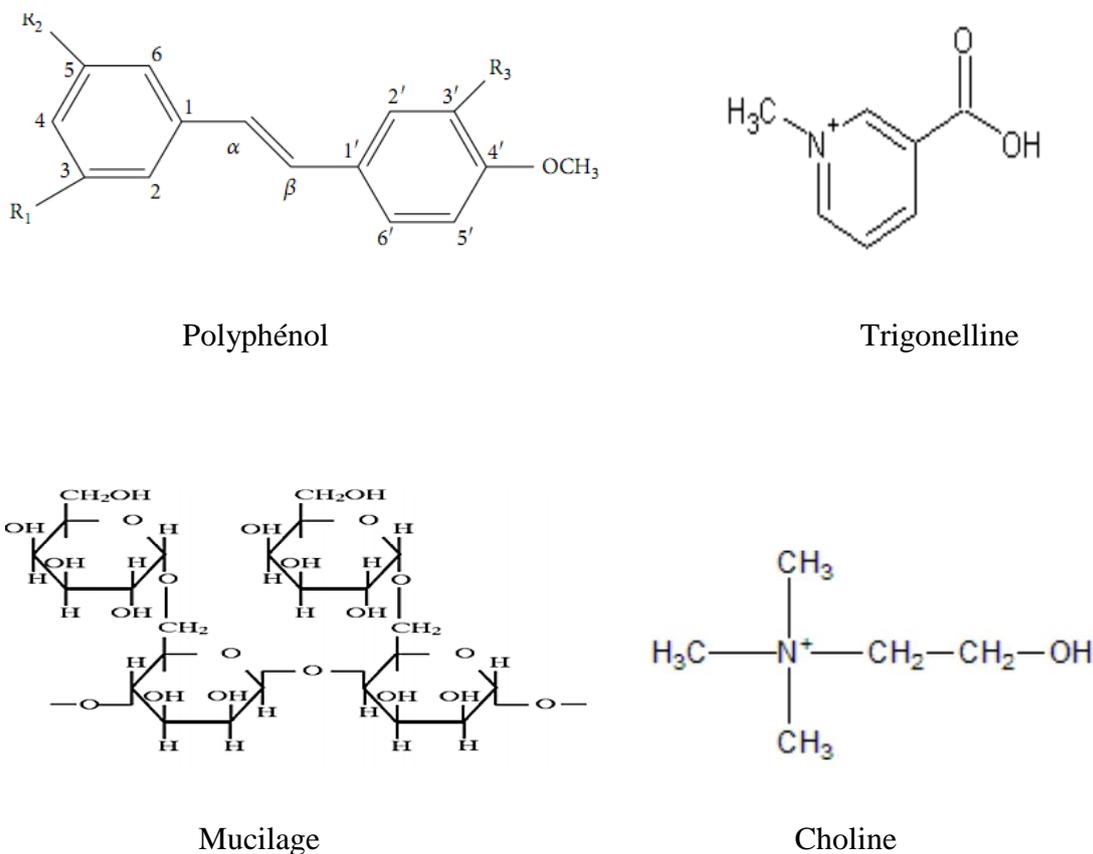


Figure 23 .Structures chimiques de certains constituants majeurs des graines de *Trigonella foenum-graecum l* (Nabila *et al.*, 2021).

2. Activités biologique

2.1. Activité antioxydante

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé ont été attribués à la consommation de fenugrec, ces effets ont été mis en évidence lors d'essais effectués aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Un extrait éthanolique des graines de fenugrec a montré une forte activité

antioxydante (activité de piégeage du radical DPPH) qui peut être reliée avec les constituants polyphénoliques (des composés phénoliques et flavonoïdes) présents dans l'extrait (Bukhari *et al.*, 2008). L'administration de graines de fenugrec à des rats diabétiques a normalisé la peroxydation lipidique élevée ainsi que la sensibilité accrue au stress oxydatif associé à l'épuisement des antioxydants présents dans le foie, les reins et le pancréas et de manière dose-dépendante (Helmy, 2011).

L'extrait aqueux des graines de fenugrec a montré des effets protecteurs importants en soulageant l'ulcère gastrique et la gastrite. Il est probable que l'activité anti-oxydante pourrait être liée à l'effet gastroprotecteur des graines. Les polysaccharides et/ou les flavonoïdes seraient responsables de la gastroprotection et de l'activité antisécrétoire des graines de fenugrec. Ces graines pourraient ainsi avoir la capacité de traiter l'ulcère gastrique chez le rat. Des études expérimentales sur des rats ont montré que l'administration de 33, 37,5 ou 333 mg/kg de poids corporel par jour d'un extrait de graines de fenugrec enrichi en stéroïdes renforce l'activité des enzymes digestives et donc un effet bénéfique du fenugrec sur la digestion (Helmy, 2011).

Des extraits bruts de fenugrec ont été préparés avec différents solvants tels que le méthanol, l'éthanol, le dichlorométhane, l'acétone, l'hexane et l'acétate, d'éthyleacétate d'éthyle les résultats ont confirmé que tous les extraits du fenugrec présentent une activité antioxydante. Cette étude révèle une activité antioxydante substantielle dans les graines germées de fenugrec qui pourrait être due en partie à la présence des flavonoïdes et des polyphénols (Dixit *et al.*, 2005).

2.2. Activité anti-inflammatoire

Les activités anti-inflammatoires et anti-arthritiques des graines de fenugrec ont été examinées. Les résultats ont révélé qu'avec un traitement à l'extrait d'éther de pétrole de graines de fenugrec de 0,5 mL/kg, il y avait une réduction de (37 % et de 85 %) de l'inflammation (Kilambi *et al.*, 2016).

De nombreux chercheurs ont démontré le potentiel anti-inflammatoire de la trigonelle dans des modèles expérimentaux. Dans un modèle *in vitro*, un extrait méthanolique de graines de fenugrec a inhibé la production de cytokines inflammatoires induites par le phorbol-12-myristate-13-acétate, comme le facteur de nécrose tumorale TNF- α , dans des cellules THP-1 en culture. Dans une arthrite induite par un adjuvant chez des rats albinos, Suresh *et al* (2012), ont montré qu'un extrait éthanolique de *Trigonella* a

significativement diminuait l'œdème des pattes et réduisait les niveaux de IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6 et TNF- α (Suresh *et al.*, 2012).

Vyas *et al.* (2008), ont examiné les effets analgésiques et anti-inflammatoires d'une fraction partiellement purifiée de l'extrait de graines de *Trigonella* dans un modèle murin de douleur induite chimiquement (acide acétique) et thermiquement (plaque chauffante), par rapport au groupe non traité. Le groupe traité par l'extrait de trigonelle a montré une activité analgésique dose-dépendante significative contre la douleur induite chimiquement et thermiquement (Savita *et al.*, 2008).

En outre, l'extrait de graines de *Trigonella* a montré une activité analgésique et anti-inflammatoire significative dans l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine, en comparaison avec le diclofénac sodique, bien connu. Les auteurs ont suggéré que les composants flavonoïdes des graines de fenugrec dans les fractions aqueuses et chloroformées acidifiées pourraient avoir des effets anti-inflammatoires car il inhibe de manière significative l'œdème de la patte induit par la carragénine (Mandegary *et al.*, 2012).

2.3. Activité antidiabétique

Dans les essais sur les animaux et les humains, les graines de fenugrec se sont avérées de réduire le taux de glucose sérique à jeun. Le fenugrec peut également être utilisé comme remède antidiabétique pour le diabète de type 1 et 2 (Rahmani *et al.*, 2015). Les saponines et la diosgénine présentes dans le fenugrec sont responsables de l'action hypolipidémique et antidiabétique, le fenugrec est décrit comme une antihyperglycémique chez les humains et les animaux de laboratoire (Kaviarasan *et al.*, 2007).

D'après P Sowmya *et al* (1999), à partir de ses graines, feuilles et d'extraits dans différents systèmes environ 25-50 g de graines de fenugrec ont été donnés quotidiennement aux patients diabétiques dans régime alimentaire pour prévenir et de gérer les complications à long terme du diabète. Des études ont été faites sur l'indice glycémique de recettes de fenugrec qui ont montré que la fibre soluble de fenugrec a réduit de manière significative l'indice glycémique. D'autre part, l'extrait aqueux des graines de fenugrec possède un potentiel hypoglycémique et antihyperglycémique plus élevé et pour cette raison, il peut être utilisé comme complément pour traiter la population diabétique en réduisant de manière significative la dose des médicaments standards (Sowmya, 1999).

Les graines de fenugrec étant une source de protéines, elles peuvent remplacer les légumineuses dans le régime des diabétiques. 25-50 g peut être une thérapie de soutien

efficace dans la gestion du diabète (Kaviarasan *et al.*, 2007). Les composés bioactifs, vis-à-vis des états diabétiques, comprennent la fraction des fibres solubles riche de fenugrec en galactomannane pourrait être responsable de l'activité antidiabétique des graines (Rahmani *et al.*, 2015).

2. 4. Activité antimicrobienne

L'extrait éthanolique de graines de fenugrec a présenté une activité antibactérienne contre des bactéries Gram positifs et négatifs notamment vis-à-vis de *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (Aher *et al.*, 2016). Les inhibiteurs synthétiques des α -glucosidases de synthèse tels que l'acarbose peuvent provoquer des effets secondaires sur l'abdomen tels qu'une distension abdominale en raison d'une inhibition excessive des enzymes pancréatiques, ce qui entraîne une fermentation bactérienne anormale des glucides non digérés dans le côlon. Par conséquent, la recherche sur le développement et l'utilisation de plantes antidiabétiques avec une légère inhibition des enzymes pancréatiques est bénéfique (Sharififar *et al.*, 2009). L'extrait de fenugrec contient des facteurs inhibiteurs de l' α -amylase qui interagissent probablement avec les sites actifs de l'enzyme de manière spécifique au substrat. Pour inhiber la croissance de *Pseudomonas spp*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, et de *Salmonella typhi*, le fenugrec est efficace (Patrick and Kalidas, 2004).

Cependant, le rôle antibactérien et antifongique de *Trigonella* est récemment mis en évidence. Haouala *et al* (2008), ont préparé des extraits aqueux de diverses parties de fenugrec (feuilles, tiges, racines, de graines moulues et non moulues) dans des fractions d'éther de pétrole, d'acétate d'éthyle et de méthanol et de déterminer leur potentiel antifongique contre des souches fongiques, dont *Botrytis cinerea*, *Fusarium graminearum*, *Alternaria sp*, *graminearum*, *Alternaria sp*, *Pythium aphanidermatum* et *Rhizoctonia solani*. (Haouala *et al.*, 2008). Ils ont constaté que toutes les parties de la plante fenugrec présentent un potentiel antifongique et l'ampleur de l'effet dépend de l'espèce fongique et des parties de la plante. Ils ont en outre identifié que la fraction méthanol a la principale activité antifongique, qui inhibe totalement la croissance de *R. solani* et *Alternaria sp*. Cette étude suggère que le fenugrec pourrait être une source importante de composés biologiquement actifs utiles pour le développement de nouveaux médicaments antifongiques. La fraction soluble dans le méthanol de l'extrait de *Trigonella* a montré une activité nématocide et a provoqué des mortalité des larves de *Meloidogyne javanica* (492 %), ce qui suggère une utilisation potentielle contre les nématodes (T.K. Lim, 2012).

2.5. Activité antiproliférative

Le fenugrec est une herbe médicinale prometteuse pour une thérapie complémentaire chez les patients cancéreux sous chimiothérapie interventions chimiothérapeutiques, car l'extrait de fenugrec montre un effet protecteur en modifiant l'apoptose induite par la cyclophosphamide et la peroxydation lipidique induite par les radicaux libres dans la vessie de souris. Diosgénine est une saponine stéroïde cristalline que l'on trouve dans le fenugrec est utilisée comme matière première pour la synthèse d'hormones stéroïdes telles que la cortisone et la progestérone, il a été potentiellement important dans le traitement du cancer. La Diosgénine possède des capacités de prévenir l'invasion, de supprimer la prolifération et l'ostéoclastogenèse par l'inhibition de l'expression génétique régulée par le facteur de nécrose NF-kappa B et de renforcer l'apoptose induite par les cytokines et les agents chimiothérapeutiques (Shishodia, 2006).

La poudre de graines dans le régime alimentaire en raison de la présence de fibres, de flavonoïdes et de saponines a diminué l'activité de la β -glucuronidase de manière significative et a empêché les carcinogènes libres d'agir sur les colonocytes tandis que la mucinase aide à hydrolyser la mucine protectrice (Leukemia *et al.*, 2009). L'administration intrapéritonéale de l'extrait de graines d'alcool avant et après l'inoculation de cellules de carcinome ascite d'Ehrlich chez la souris a empêché la croissance des cellules tumorales et ce traitement augmente le nombre de cellules macrophages (P Sur *et al.*, 2001).

L'extrait de fenugrec montre un effet protecteur en modifiant l'apoptose induite par la cyclophosphamide et la peroxydation lipidique médiée par les radicaux libres dans la vessie des souris. Il a été démontré pour la première fois que les flavonoïdes et les catéchines étaient apoptotiques dans les cellules de carcinome humain. La diosgénine présente dans le fenugrec empêche la croissance cellulaire et induit l'apoptose dans la lignée cellulaire H-29 de cancer du côlon (Thirunavukkarasu and Anuradha, 2003). On a découvert que les graines de fenugrec ont des propriétés hépatoprotectrices. L'extrait polyphénolique de graines de fenugrec agit comme un agent protecteur contre les anomalies induites par l'éthanol dans le foie (Kaviarasan, 2007).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

L'importance des plantes médicinales s'est accru en raison de l'efficacité accrue des nouveaux médicaments d'origine végétale et de l'intérêt croissant pour les produits naturels. En raison des préoccupations concernant les effets secondaires de la médecine conventionnelle, l'utilisation de produits naturels comme alternative aux traitements conventionnels dans la guérison et le traitement de diverses maladies est en hausse depuis quelques décennies. *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*, sont utilisés comme complément alimentaire et sont très utiles dans la gestion de diverses maladies grâce à leurs propriétés: antioxydant, antiproliférative, anti-inflammatoire, antidiabétique et antimicrobienne. En outre, ces plantes sont de riches sources de divers composés essentiels et ces composants jouent un rôle important dans l'inhibition et la prévention de divers cancers. Dans ce contexte, la présente étude vise à fournir une vue d'ensemble étendue pour *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*, implication thérapeutique chez les sujets humains. Une étude détaillée basée sur des essais cliniques devrait être justifiée afin d'explorer le rôle du *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*, dans la gestion de diverses maladies.

Références bibliographique

Références

- Abayomi Sofowora (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique, karthala. amazon, france.
- Abdallahi S, Dessein H, Reggi M De (1999). Development of eosinophil peroxidase activity and concomitant alteration of the antioxidant defenses in the liver of mice infested with *Schistosoma mansoni*. *Hepatology* 30:594-602.
- Abdelghafour Marfak (2003). Leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : formation de depsides . limoges école.
- Abdeljalil Rhallab Said Chakir, Khalid Elbadaoui T Imolek A (2015). Antidiabetic Activities of Methanolic Extracts of *Marrubium vulgare* Leaves in Rats. *Pharm Phytopharm Res* 4:258-263.
- Abiodoun Pascal Olounlade (2011) Analyse phytochimique et propriétés anthelminthiques de *Newbouldia laevis* (P. Beauv.) Seeman ex Bureau et de *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Zepernick et Timler sur des Nématodes gastro-intestinaux animaux et humains. D'Abomey-calavi.
- Aboul-ela EI (2002). Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Elsevier* 516:11-17.
- Achat S (2014). Polyphénols de l'alimentation : extraction , pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. A. mira-Bejaia.
- Afzal Makm (2016). Chemical composition of *Nigella sativa* Linn : Part 2 recent advances. *Inflammopharmacology* 24:13.
- Aher, , Belge SA , Kadam SR , Kharade SS MA and YP (2016). Therapeutic Importance of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L .): A Review. *Plant Sci Res* 3:1-4.
- Ahvazi M , Balali GR , Jamzad Z SH (2018). A Taxonomical , Morphological and Pharmacological Review of *Marrubium vulgare* L. An Old Medicinal Plant in Iran. *researchgate* 17:23.
- Alam K, Nagi MN, Badary OA, et al (1999). The protective Action of thymol against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Res* 40:2-6.
- Ali benhaddou andaloussi (2009). Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* :

sites d'action cellulaires et moléculaires. Montréal.

Alkhatib R, Joha S, Cheok M, et al (2010). Activity of Ladanein on Leukemia Cell Lines and Its Occurrence in *Marrubium vulgare*. *Planta Med* 562:86-87.

Ann E. Hagerman (1998). Chemistry of Tannin-Protein Complexation, Richard W. Springer New York.

Bashar Saad OS (2011). Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine: Traditional System, Ethics, Safety, Efficacy, and Regulatory Issues, Wiley. Amazon France.

Benzeggouta Naïrouz (2015). Evaluation des Effets Biologiques des Extraits Aqueux de Plantes Médicinales Seules et Combinées. Université Mentouri-Constantine.

Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, et al (2016). Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosci* 21:131-137.

Boudjelal A, Henchiri C, Siracusa L, et al (2012). Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubium vulgare* L . infusion. *Fitoterapia* 83:286-292.

Bourhia M, Shahat AA, Almarfadi OM, et al (2019). Ethnopharmacological Survey of Herbal Remedies Used for the Treatment of Cancer in the Greater Casablanca-Morocco. *Hindawi* 2019:9.

Bouterfas K, Mehdadi Z, Aouad L, et al (2016). La localité d'échantillonnage influence-t-elle l'activité antifongique des flavonoïdes de *Marrubium vulgare* vis-à-vis de *Aspergillus niger* et *Candida albicans*? Does the sampling locality influence on the antifungal activity of. *J Mycol Med* 26:11.

Bruneton Jean (2016). Phytochimie - Plantes médicinales, Lavoisier. Amazon, Paris.

Bukhari SB, Bhanger MI, Memon S (2008). Antioxidative Activity of Extracts from Fenugreek Seeds (*Trigonella foenum-graecum*). *Pak J Anal Environ Chem* 9:78-83.

Burits M, Bucar F (2000). Antioxidant Activity of *Nigella sativa* Essential Oil. *Phyther Res* 328:323-328.

Chabrier J (2010). Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Henri Poincare - Nancy 1.

- Chase MW, Fay MF, Reveal JL, et al (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III. 161:105-121.
- Daniele Festy (2011). Ma bible, © 2020 Led. Paris – France.
- Delongueville C, Scaillet R (2017). Les espèces invasives de mollusques en Méditerranée. *researchgate* 2:70.
- Dixit P, Ghaskadbi S, Mohan H, Devasagayam TPA (2005). Antioxidant Properties of Germinated Fenugreek Seeds. *Phyther Res* 983:977-983.
- Djahra AB, Bordjiba O, Benkherara S (2012). Activité antibactérienne des flavonoïdes d'une plante médicinale spontanée *Marrubium vulgare* L. de la région d'El Tarf (Nord-Est Algérien). *Rev des Sci la Technol* 37:29-37.
- Eddouks M, Ouahidi ML, Farid O, et al (2007). Article original Pharmacognosie des médicinales dans le traitement de l'utilisation des plantes médicinales au Maroc du diabète. 194-203.
- Elbali Wahiba (2021). Étude phytochimique et biologique de *Marrubium vulgare* L. et *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters. Des sciences et de la technologie houari boumediene.
- F.dupont J-LG (2012). Botanique Les familles de plantes, Elsevier M. Issy-les-Moulineaux Cedex, France.
- Fabienne Orsi-Ilinares (2013). La nigelle, une épice d'intérêt médicinal. Joseph Fourier.
- Farida m. al-awadi kag (1987). Studies on the activity of individual plants of an. *diabetologica* 24:37-41.
- Farzana Shaheen, Shagufta Rasoola, Zafar Ali Shaha, Samreen Soomro, Almas Jabeen, M. Ahmed Mesaikb and MIC (2014). Chemical Constituents of *Marrubium vulgare* as Potential Inhibitors of Nitric Oxide and Respiratory Burst. *Nat Prod Commun* 9:5-8.
- Fouad M (2015). Contribution à l'étude phytochimique et biologique de l'érigeron, du fenouil commun, de la lavande et du genévrier. Ecole nationale supérieure agronomique el-harrach –Alger.
- François Nsemi Muanda (2018). Identification de polyphénols, évaluation de leur activité

antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques François Muanda Nsemi To cite this version : Hal id : tel-01752680 soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la Contact : ddoc-these. Paul Verlaine - Metz.

Ghedadba N, Hambaba L, Bousselsela H, et al (2016). Evaluation of In Vitro Antioxidant and In Vivo Anti-inflammatory Potential of White Horehound (*Marrubium vulgare* L) Leaves. *Int J Pharm Sci Rev* 41:252-259.

Ghedadba Nabil (2018). Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé in vitro et in vivo. Batna 2.

Gueye Faty (2019). Médecine traditionnelle du Sénégal exemples de quelques plantes médicinales de la pharmacopée sénégalaise traditionnelle. Aix Marseille.

Hailat N, Bataineh Z, Lafi S, et al (1995). Effect of *nigella sativa* volatile oil on Jurkat T cell. *pharmacognosy* 33:16-20.

Hatil Hashim EL-Kamali, Mohammed Omer Yousif OIA and SSS (2009). Phytochemical Analysis of the Essential Oil from Aerial parts of *Pulicaria undulata* (L.) Kostel from Sudan. *Ethnobot Leaflet* 13:5.

Hellal K, Maulidiani M, Ismail IS, Tan CP (2020). Antioxidant, α -Glucosidase, and Nitric Oxide Inhibitory Activities of Six Algerian Traditional Medicinal Plant Extracts and 1H-NMR-Based Metabolomics Study of the Active Extract. *MDPI* 25:18.

Helmy HM (2011). Study the Effect of Fenugreek Seeds on Gastric Ulcer in Experimental Rats. *Dairy Food Sci* 6:152-158.

Houghton PI, Zarka R, Heras B De, Hoult IBS (1994). Fixed Oil of *Nigella sativa* and Derived Thymoquinone Inhibit Ficosanoid Generation in Leukocytes and Membrane Lipid Peroxidation. *Planta Med* 33:33-36.

Hseini S, Kahouadji A (2007). Étude ethnobotanique de la flore médicinale dans la région de Rabat (Maroc occidental). *Lazaroa* 28:79-93.

I. Meral ,Z. Yener TK and NM (2001). Effect of *Nigella sativa* on Glucose Concentration , Lipid Peroxidation , Anti-Oxidant Defence System and Liver Damage in Experimentally-Induced Diabetic Rabbits. *Vet Med* 599:593-599.

Jan G.Bruhn, Rivier L (2019). Ethnopharmacology – A journal , a definition and a society.

J Ethnopharmacol 242:6.

Javier Rodríguez Villanueva, Villanueva JME and LR (2017). A Reassessment of the Marrubium Vulgare L . Herb ' s Potential Role in Diabetes Mellitus Type 2 : First Results Guide the Investigation toward New Horizons. *MDPI* 4:2-7.

Jean-Yves Chabrier (2018). Plantes médicinales et formes d ' utilisation en phytothérapie. Henry Poincare-Nancy1.

Jean Bruneton (2016). Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales, Lavoisier. Amazon, Paris.

Judd Walter S, Campbell Christopher S., Kellogg Elizabeth A. SP (2002). Botanique systématique: Une perspective phylogénétique, De Boeck U. Amazon.

K. Ghedira (2006). La nigelle cuite:vee : Nigella sativa L. (Ranunculaceae). *Pharmacognosie* 5:220-226.

Kandouli Chouaib (2018). Etude des propriétés antidiabétiques, antioxydantes et anti-inflammatoires des extraits hydrosolubles d'Anvillea radiata Coss. & Dur. sur le diabète de type 2 expérimental induit par le régime (high fat) chez la souris C57/BL6J. Frères Mentouri Constantine.

Karin Kraft; Christopher Hobbs (2004). Pocket guide to herbal medicine, Thieme, ©2.

Kaviarasan S, Naik GH, Gangabthagirathi R, et al (2007). Food Chemistry In vitro studies on antiradical and antioxidant activities of fenugreek (Trigonella foenum graecum) seeds. *Food Chem* 103:31-37.

Keyvan Yousefi, Sanaz Hamedeyazdan, Mohammadali Torbati FF (2016). Chromatographic Fingerprint Analysis of Marrubiin in Marrubium vulgare L . Chromatographic Fingerprint Analysis of Marrubiin in Marrubium vulgare L . via Hptlc Technique. *Adv Pharm Bull* 6:131-136.

Kilambi Pundarikakshudu, Deepak H. Shah, Aashish H. Panchal and GCB (2016). Anti-inflammatory activity of fenugreek (Trigonella foenum-graecum Linn) seed petroleum ether extract. *Indian J Pharmacol* 48:444.

Kouider H, Mohammed B, Mahammedi Mohammed O, et al (2019). Nouvelle série N° 199 Décembre 2019. *Lejeunia* 11.

- Krief S (2003). Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda . Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées To cite th. Ouganda.
- Lee SY, Lee DY, Kim OY, et al (2020). Overview of Studies on the Use of Natural Antioxidative Materials in Meat Products. *Food Sci Anim Resour* 40:863-880.
- Lehmann H (2014). Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles. *Sciences Pharmaceutiques*.
- Leukemia M, Line C, Alizadeh S, et al (2009). Antineoplastic Effect of Fenugreek (*Trigonella Foenum Graecum*) Seed Extract against Acute. *Elsevier* 1:139-146.
- M. Boiteux-Jurain, B.Gérard, S. Perrin-Bonnot, C. Fagnoni-Legat, A. Clairet SL (2017). Interactions entre la phytothérapie et les anticancerreux oraux : réalisation d'un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique. *Le Pharm Hosp Clin* 52:24.
- Mandegary A, Pournamdari M, Sharififar F, et al (2012). Alkaloid and flavonoid rich fractions of fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum* L .) with antinociceptive and anti-inflammatory effects. *Food Chem Toxicol* 50:2503-2507.
- Mansour M, Tornhamre S (2004). Inhibition of 5-lipoxygenase and Leukotriene C 4 Synthase in Human Blood Cells by Thymoquinone. *Enzym Inhib Med Chem* 19:431-436.
- Maxwell SRJ (1999). Antioxidant Vitamin Supplements Update of Their Potential Benefits and Possible Risks. *Lead Artic* 21:253-266.
- Mehmet Evren Okur Fatih Demirci, , Nihal Karakaş , Ayşe Esra Karadağ Ry (2019). In vitro cytotoxicity evaluation of *Marrubium vulgare* L . methanol extract. *Res Pharm* 23:711-718.
- Milica Aćimović, , Katarina Jeremić NS, Zeremski VS and T (2020). *Marrubium vulgare* L .: A Phytochemical and Pharmacological. *Media Digit Preserv Initiat* 25:24.
- Mohamed Labib Salema MSH (2000). Protective ect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Immunopharmacology* 22:729-740.
- Mohammed T, Ishag M, Abd H (2021). Effect of Nitrogen Levels on Growth and Yield of

- Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) Grown Under Zalingei Situation. *Adv Technol Sci Res* 02:211-216.
- Nabila O, Benhissen S, Hamdi B, Rebbas K (2021). Etude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales de la région de Dréat (M ' Sila , Algérie). *researchgate* 4.
- Naghibi F, Mosaddegh M, Motamed SM (2005). Labiatae Family in folk Medicine in Iran : from Ethnobotany to Pharmacology. *Iran J Pharm Res* 2:63-79.
- Nawel Hamzaa,b, Bénédicte Berkea, Anwar Umara, Catherine Chezea, Henri Gind NM (2019). A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *J Ethnopharmacol* 238:111841.
- Noudjoud Houas (2022). Synthèse, caractérisation, calculs quantiques et étude comparative de l'activité biologique d'un acide α -aminophosphonique et une base de Schiff. Ferhat Abbas Sétif-1.
- P. M. Kanyonga, M. A. Faouzi, B. Meddah, M. Mpona EME and YC (2011). Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. *researchgate* 3:202.
- P Sowmya PR (1999). Hypocholesterolemic effect of germinated fenugreek seeds in human subjects. *Hum Nutr* 4:65.
- P Sur , M Das, A Gomes, J R Vedasiromoni, N P Sahu, S Banerjee, R M Sharma DKG (2001). *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed extract as an antineoplastic agent. *Phytother Res* 3:9.
- Patrick, Kalidas S (2004). Inhibitory effects of rosmarinic acid extracts on porcine pancreatic amylase in vitro. *Asia Pacific J Clin Nutr* 13:101-106.
- Perotto C (2013). L ' utilisation des plantes et de leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde . Limoges.
- R Haouala , S Hawala, A El-Ayeb, R Khanfir NB (2008). Aqueous and organic extracts of *Trigonella foenum-graecum* L. inhibit the mycelia growth of fungi. *J Env Sci* 12:46.
- Rahmani M, Toumi F, Hamel L, Dif MM (2015). Aperçu ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Trigonella foenum-*. *Ethnopharmacologie* 5:10-12.
- Rashama C, Mungwena W, Damba T (2013). Electronic Commerce Technology Adoption at the Scientific and Industrial Research and Development Centre. *Sci Res* 2013:45-52.

- Rezgui M, Majdoub N, Mabrouk B, et al (2020). Antioxidant and antifungal activities of marrubiin, extracts and essential oil from *Marrubium vulgare* L. against pathogenic dermatophyte strains. *J Mycol Med* 30:100927.
- Robert Negre (1995). *Petite flore des regions arides du Maroc occidental*, CRNS. Amazon, paris.
- Roni Koneri, Meis J. Nangoy S and TET (2017). Diversity and community composition of dragonfly (Insecta: Odonata) in Tangkoko, Nature Reserve, North Sulawesi, Indonesia. *Biosci Res* 14:8.
- S Kaviarasan CVA (2007). Fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) seed polyphenols protect liver from alcohol toxicity: a role on hepatic detoxification system and apoptosis. *Pharmazie* 4:304.
- S Shishodia BBA (2006). Diosgenin inhibits osteoclastogenesis, invasion, and proliferation through the downregulation of Akt, I kappa B kinase activation and NF-kappa B-regulated gene expression. *Oncogene* 10:25.
- Sahpaz S, Garbacki N, Tits M (2002). Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium Vulgare*. *Ethnopharmacology* 79:389-392.
- Salah Eddine A (2018). *Phytotherapie et plantes medicinales*. Université des Frères Mentouri Constantine.
- Savita Vyas , Rajendra Prasad Agrawal, Pooja Solanki PT (2008). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Trigonella foenum-graecum* (seed) extract. *ACTA Pol Pharm* 65:472.
- Shamil I. Neamah¹, Ismail A. Sarhan ONA-S (2019). Extraction and evaluation of the anti-inflammatory activity of six compounds of *marrubium vulgare* L. *researchgate* 15.
- Sharififar F, Dehghn-nudeh G, Mirtajaldini M (2009). Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Elsevier* 112:885-888.
- Shawky E (2019). Prediction of potential cancer-related molecular targets of North African plants constituents using network pharmacology-based analysis. *J Ethnopharmacol* 238:111826.
- Shchérázade OF, Jules AKA, Pierre Z (2015). Effets pharmacologiques de *Ageratum*

conyoïdes sur la glycémie chez le lapin. *J Anim & Plant Sci* 24:3691-3699.

Suresh P, Kavitha CN, Babu SM, et al (2012). Effect of Ethanol Extract of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) Seeds on Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Albino Rats. *Inflammation* 35:1314-1321.

T.K. Lim (2012). *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*. Springer Dordr Heidelb 2:12.

Tahri N, Basti AEL, Zidane L, et al (2012). Etude Ethnobotanique Des Plantes Medicinales Dans La Province De Settat (Maroc). *For Fac* 12:192-208.

V Thirunavukkarasu , C V Anuradha PV (2003). Protective effect of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) seeds in experimental ethanol toxicity. *Phytother Res* 7:43.

Zarai Z, Kadri A, Chobba I Ben, et al (2011). The in-vitro evaluation of antibacterial , antifungal and cytotoxic properties of *Marrubium vulgare* L . essential oil grown in Tunisia. *Lipids Heal Dis* 2011 10:1-8.

Zeitlinger QS, Aqelb M, Hasan Z (2008). Hypoglycemic Effects of the Volatile Oil of *Nigellu sutiva* Seeds. *J Pharmacog* 31:96-100.

Résumés

Résumé

Un grand nombre de plantes médicinales et leurs constituants purifiés ont montré un potentiel thérapeutique bénéfique. *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*, sont utilisés depuis des milliers d'années comme épice et en médecine traditionnelle. Les constituants de l'huile de *Marrubium vulgare* et des graines de *Nigella sativa L* et de *trigonilla foenum-graecum L*, ont montré des propriétés médicinales potentielles en médecine traditionnelle.

Au vu de la littérature récente, ce mémoire recense et discute les différentes activités biologiques de ces plantes et ses principes actifs tels que: marrubiine, thymoquinone et trigonelline. Les résultats publiés fournissent des preuves évidentes que les composés actifs de ces trois plantes possèdent des effets antioxydants reproductibles en renforçant le système d'élimination des oxydants, qui par conséquent, entraînent des effets antitoxiques induits par plusieurs agressions. Les composés actifs, en particulier marrubiine, thymoquinone et trigonelline ont également montré des effets anti-inflammatoires puissants sur plusieurs modèles d'inflammation par la suppression des médiateurs inflammatoires comme les prostaglandines et le TNF α . Plus important encore, ces plantes et leurs ingrédients actifs ont exprimé des propriétés antimicrobiennes et anti-tumorales. En associant ces effets bénéfiques à son utilisation en médecine populaire, les graine de *Nigella*, de *trigonella* et l'huile de marrubim vulgare ont une source prometteuse de principes actifs qui pourraient constituer des modalités thérapeutiques potentielles dans différents contextes cliniques. L'efficacité des principes actifs doit toutefois être mesurée en fonction de la nature de la maladie. Les résultats de ces études améliorant considérablement l'application thérapeutique de la marrubiine, thymoquinone et trigonelline en milieu clinique.

Mots clés : *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* et *trigonilla foenum-graecum L*, Antioxydant, Antiproliférative, Anti-inflammatoire, Antidiabétique, Antimicrobienne.

Abstract

A larger number of medicinal plants and their purified constituents have been shown beneficial therapeutic potentials. *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa L* and *trigonilla foenum-graecum L*, have been employed for thousands of years as a spice and folk medicine. The oil of *Marrubium vulgare* and seed constituents of *Nigella sativa L* and *trigonilla foenum-graecum L*, have shown potential medicinal properties in traditional medicine.

In view of the recent literature, this article lists and discusses different biologic effects for the crude of these plants and its active constitute such as thymoquinine, marrubiin and trigonella. The published findings provide clear evidence that ;the active ingredients possess reproducible anti-oxidant effects through enhancing the oxidant scavenger system, which as a consequence lead to antitoxic effects induced by several insults. The active compounds, in particular thymoquinine, marrubiin and trigonella have shown also potent anti-inflammatory effects on several inflammation-based models through suppression of the inflammatory mediators like prostaglandins and TNF α . Most importantly, these plants and its active ingredients expressed anti-microbial and anti-tumor properties toward different microbes and cancers. Coupling these beneficial effects with its use in folk medicine, *Nigella* seed, *trigonella* seeds and *marrubiin* oil are a promising source for active ingredients that would be with potential therapeutic modalities in different clinical settings. The efficacy of the active ingredients, however, should be measured by the nature of the disease.

Ultimately, results emerging from such studies will substantially improve the therapeutic application of thymoquinine, marrubiin and trigonella in clinical settings.

Keywords: *Marrubium vulgare*, *Nigella sativa*, *Trigonella Foenum-Graecum*, Anti-diabetic ,Anti-oxidant, Anti-inflammatory, Anti-microbial, Anti-proliferative .

المخلص

أظهرت العديد من النباتات الطبية ومكوناتها المستخلصة إمكانات علاجية مفيدة. تستعمل هذه النباتات منذ آلاف السنين: *Nigella sativa L*, *Trigonilla foenum-graecum L*, *Marrubium vulgare* في الطب التقليدي وكتوابل غذائية.

أظهرت مكونات زيت *Marrubium* وبذور *Nigella* و *Trigonilla* خصائص طبية عديدة في الطب التقليدي. تحدد هذه المذكرة و تناقش مختلف الأنشطة البيولوجية لهذه النباتات وخصائصها الناشطة. تقدم النتائج المنشورة دليلاً واضحاً على أن المركبات النشطة لهذه النباتات لها آثار مضاد للأكسدة عن طريق تقوية نظام المضاد للاجهاد التوكسدي ونتيجة لذلك تكون لها نشاطات مضادة للسموم ناجمة عن عدة اعتداءات.

أظهرت المركبات النشطة على وجه الخصوص *marrubiine*, *thymoquinone*, *trigonelline* تأثيرات قوية مضادة للالتهابات على العديد من نماذج الالتهاب عن طريق تثبيط كل من *prostaglandines*, *TNF α* من الأهم من ذلك أن هذه النباتات ومكوناتها النشطة أظهرت خصائص مضادة للميكروبات والأورام. من خلال الجمع بين هذه التأثيرات المفيدة واستخدامها في الطب الشعبي يمكن أن تكون بذور *Nigella* و *trigonella* و زيت *marrubiine* مصدر واعد للمكونات النشطة التي يمكن أن تكون طرائق علاجية محتملة في أماكن سريرية مختلفة. ومع ذلك، يجب قياس فعالية المكونات النشطة من حيث طبيعة المرض. في النهاية تعطي نتائج هذه الدراسات إمكانية استعمال كل من *marrubiine* و *trigonelline*, *thymoquinone* في العلاجات الطبية.

الكلمات المفتاحية

Marrubium vulgare, *Nigella sativa L*, *trigonilla foenum-graecum L*, مضادات الأكسدة, مضادات السرطان, مضادات الالتهابات, مضادات السكري, مضادات الميكروبات.

<p align="center">Année universitaire : 2021-2022</p>	<p align="center">Présenté par : CHADI Fatima Zohra</p> <p align="center">LETKESSSES Hadjer</p>
<p align="center">Thème : Activités biologiques de trois plantes médicinales : <i>Marrubium vulgare</i>, <i>Nigella sativa L</i> et <i>Trigonilla foenum-graecum L</i></p>	
<p align="center">Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée</p>	
<p>Résumé : Un grand nombre de plantes médicinales et leurs constituants purifiés ont montré un potentiel thérapeutique bénéfique. <i>Marrubium vulgare</i>, <i>Nigella sativa L</i> et <i>trigonilla foenum-graecum L</i>, sont utilisés depuis des milliers d'années comme épice et en médecine traditionnelle. Les constituants de l'huile de <i>Marrubium vulgare</i> et des graines de <i>Nigella sativa L</i> et de <i>trigonilla foenum-graecum L</i>, ont montré des propriétés médicinales potentielles en médecine traditionnelle.</p> <p>Au vu de la littérature récente, ce mémoire recense et discute les différentes activités biologiques de ces plantes et ses principes actifs tels que : marrubiine, thymoquinone et trigonelline. Les résultats publiés fournissent des preuves évidentes que les composés actifs de ces trois plantes possèdent des effets antioxydants reproductibles en renforçant le système d'élimination des oxydants, qui par conséquent, entraînent des effets antitoxiques induits par plusieurs agressions. Les composés actifs, en particulier marrubiine, thymoquinone et trigonelline ont également montré des effets anti-inflammatoires puissants sur plusieurs modèles d'inflammation par la suppression des médiateurs inflammatoires comme les prostaglandines et le TNF α. Plus important encore, ces plantes et leurs ingrédients actifs ont exprimé des propriétés antimicrobiennes et anti-tumorales. En associant ces effets bénéfiques à son utilisation en médecine populaire, les graine de <i>Nigella</i>.de <i>trigonella</i> et l'huile de marrubim vulgare ont une source prometteuse de principes actifs qui pourraient constituer des modalités thérapeutiques potentielles dans différents contextes cliniques. L'efficacité des principes actifs doit toutefois être mesurée en fonction de la nature de la maladie. Les résultats de ces études améliorant considérablement l'application thérapeutique de la marrubiine, thymoquinone et trigonelline en milieu clinique.</p>	
<p>Mots-clefs : <i>Marrubium vulgare</i>, <i>Nigella sativa L</i> et <i>trigonilla foenum-graecum L</i>, Antioxydant, Antiproliférative, Anti-inflammatoire, Antidiabétique, Antimicrobienne</p>	
<p>Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie et Environnement (Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	
<p>Encadreur : KANDOULI Chouaib (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1). Examineur 1 : BOUSEBA Bachir (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1). Examineur 2 : MOUELLEF Adra (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	