

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
en
Médecine vétérinaire

**Dosage des polyphénols totaux et étude de l'activité
antioxydante de l'extrait hydro-méthanolique de
*Globularia alypum***

Présenté par :

**AMROUNE Nacera
BENABDERRAHMANE Celina**

Soutenu publiquement, le **18 juillet 2021** devant le jury :

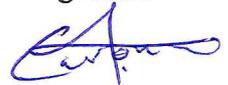
Mr ZAOUANI. M	Maitre de conférences A (ENSV)	Président
Mme ZENAD. W	Maitre assistante A (ENSV)	Examinatrice
Mme YAHIAOUI. F	Maitre de conférences A (ENSV)	Promotrice

Année universitaire : 2020/2021

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée, **AMROUNE Nacera**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature



Déclaration sur l'honneur

Je soussignée, **BENABDERRAHMANE Celina**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Beny', written over a horizontal line.

Remerciement

Avant tout nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers notre **Dieu** , le tout puissant de nous avoir donné la force et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Nos remerciements iront tout d'abord à notre promotrice **Dr YAHIAOUI Fatima**, pour nous avoir encadrées durant ce mémoire, pour ses conseils et ses orientations.

Nous remercions également **Dr ZAOUANI M.** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury et nous espérons qu'il appréciera ce modeste travail.

Nous remercions également notre examinatrice: **Dr ZENAD W.** d'avoir accepté de prendre en charge l'examen de ce travail.

Merci également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce projet.

Dédicace 1

Je dédie ce modeste travail:

*A mon très **cher** père,*

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail, de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours et surtout merci pour ton aide continu pour l'achèvement de ce travail.

je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

*A ma très **chère** maman,*

Honorable, aimable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucun dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

*A mes très chères grandes sœurs, **Wahida, Faiza, Lamia** et leurs enfants, **Yanis, Yasmine, Manil, Samy, Maria, Salah, Aya.***

*A mes petites sœurs jumelles adorées, **Rjma et Narimane.***

*A ma chère sœur **Sara** qui a été toujours à mes côtés, je te remercie pour ton soutien, ton aide et ton encouragement tout au long de mes études.*

*A mes frères, **Tarik et Hamou.***

*A ma binôme **Celina**, ma meilleure amie durant toutes ces années universitaires, merci d'être toujours à mes cotés et de partager avec moi les bons et les moins bons moments, j'espère que notre amitié durera longtemps et je te souhaite tout le bonheur du monde.*

*A mes amies, **Lina, Celina, Magui, Massilia mens, Massilia hlt, Tiziri, Liza** avec qui j'ai passé des bons moments et à toute ma promotion 2016.*

A tous ceux que j'aime, et à toutes les personnes qui m'aiment et croient en moi et en mes capacités.

Nacera

Dédicaces 2

Je dédie ce travail

*A MES CHERS PARENTS, **MAMA SAMIRA et PAPA HAMID**, mes sources de bonheur,*

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, et de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder la santé, le bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

*A MES CHERS FRERES, **HOCINE ET HAMZA** qui eux aussi ont œuvré et m'ont accompagnés dans mes choix et mes réussites.*

*A MON GRAND-PERE **YOUCEF**, A MES TANTES en particulier, ma tante **RABIA** et son mari tonton **AMAR**, ma tante **GHANIA** et son mari **RACHID** et **MES ONCLES** tonton **LARBI** et tonton **MOUMOUH**.*

*A mon chère binôme **NASSIRA**, ma sœur du cœur, une personne de confiance, une amitié inconditionnel, qui ma beaucoup aidée et soutenue dans tous les moments difficiles je te remercie infiniment et je regrette jamais d'être ton amie.*

*A mon meilleur ami **NASSIM**, mes chères **KATIA** et **LYDIA** merci d'être toujours à mes cotés.*

*A mes camarades, **LINA, MAGUI, THIZIRI, LIZA, MASSILIA et MASSILIA** avec lesquelles on a passée des moments inoubliables et aussi le groupe 2.*

Celina

Table des illustrations

Liste des figures

PARTIE BIBLIOGRAPHIE

Figure 01: Illustration de <i>Globularia alupum</i>	16
Figure 02: Photo réelle de <i>Globularia alypum</i>	17
Figure 03 : Structure générale des Flavonoïdes	19
Figure 04: Structure générale des saponosides triterpéniques	20
Figure 05: Structure générale d'un alcaloïde (la morphine)	20
Figure 06: Structure générale des phénols	20
Figure 07: Structure générale d'un tanin (acide gallique)	21
Figure 08: Structure générale d'une coumarine.....	22
Figure 09: Structure générale d'un anthocyane (la cyanidine)	22

PARTIE EXPERIMENTALE

Figure 01 : Spécimen de <i>Globularia alypum</i> conservé dans l'herbier de laboratoire de recherche santé et production animale à ENSV	30
Figure 02 : <i>Globularia alypum</i> sèche utilisée pour notre expérimentation.....	31
Figure 03: Différentes étapes de l'extraction.....	32
Figure 04: Extrait obtenu après évaporation	34
Figure 05: Calcul du poids de l'extrait	34
Figure 06: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.....	36
Figure 07: Gamme d'étalon d'acide gallique	36
Figure 08: Microplaque montrant l'activité anti-oxydante de l'extrait de <i>Globularia alypum</i>	38
Figure 09: Courbe représentant les pourcentages de piégeage des radicaux libres du DPPH par la quercétine selon différentes concentrations	38
Figure 10: Courbe représentant les pourcentages de piégeage des radicaux libres du DPPH par l'extrait hydro-méthanolique de <i>Globularia alypum</i> selon différentes concentrations .	39

Table des illustrations

Liste des tableaux

PARTIE BIBLIOGRAPHIE

Tableau 01 : Exemples sur l'utilisation allopathique et homéopathique de certaines plantes en médecine vétérinaire.....	10
Tableau 02 : Plantes contenant des métabolites toxiques dont l'utilisation en phytothérapie doit être prohibée ou faire l'objet d'une surveillance étroite	13
Tableau 03 : Classification botanique de <i>Globularia alypum</i>	15
Tableau 04 : Composés chimiques des différentes parties (feuille, tige, racine) de <i>Globularia alypum</i>	18
Tableau 05 : Effets de quelques métabolites secondaires	22

PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau 01 : Matériels et réactifs de laboratoire.....	31
Tableau 02 : Rendements obtenus par différentes méthodes d'extraction rapportées par différents auteurs	35
Tableau 03 : IC50 de l'extrait et de la quercétine.....	39

Liste des abréviations

%: Pourcent.

-: Négatif.

+: Positif.

°C: Degré celsius.

6^e éd: 6ème édition.

cm: centimètre.

DL50: Dose létale médiane.

DPPH: 2-2 Diphényl-1-Picrylhydrazyl.

EAG: Equivalent acide gallique.

ENSA: Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie.

ENSV: Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire.

ERA: Espèce Réactive d'Azote.

ERO: Espèce Réactive d'Oxygène.

etc: Excrétera.

g: Gramme.

GA: *Globularia alypum*.

h: Heure.

HE: Huile Essentiel.

IC50: Concentration inhibitrice médiane.

kg: Kilogramme.

LC-ESI-QTOF-MS: Liquid Chromatography coupled with electrospray ionization-quadrupole-time of flight-mass spectrometry.

mg: Milligramme.

min: Minute.

ml: Millilitres.

mm: Millimètres.

Na₂CO₃: Carbonate de sodium.

nm: Nanomètre.

O₂•-: Oxygène.

OMS: Organisation Mondiale de Santé.

Ph: Potentiel hydrogène.

PPT: Polyphénols Totaux.

ROS: Reactive Oxygen Species.

SO: Superoxyde Dismutase.

UV: Ultra-violet.

XIX: 19.

α : Alpha.

γ : Gamma.

δ : Sigma.

μ l: Microlitre.

Sommaire

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Partie bibliographique

Chapitre 01: La phytothérapie et les plantes médicinales

I. La phytothérapie	3
1. Définition	3
2. Les avantages de la phytothérapie.....	3
3. La phytothérapie en Algérie.....	3
II. Les plantes médicinales	4
1. L'origine des plantes médicinales	4
2. Les aspects préparatoires à l'usage médical	5
2.1 .Les tisanes.....	5
2.1.1 L'infusion	5
2.1.2 La decoction	5
2.1.3 La macération.....	5
2.1.4 La digestion.....	6
2.2 Les Poudres	6
2.3 Les Extraits.....	6
2.4 Les teintures.....	6
2.5 Les alcoolatures	6
2.6 .Les alcoolats.....	7
2.7 Les huiles essentielles (HE).....	7
3. Domaines d'application des plantes médicinales	7
3.1 En médecine	7
3.2 .En agriculture.....	8
3.3 En alimentation.....	8
3.4 .En cosmétique.....	8
III. Zoopharmacognosie et phytothérapie en médecine vétérinaire	8
1. Zoopharmacognosie	8
2. La phytothérapie en médecine vétérinaire	9

2.1 . Introduction.....	9
2.2 .Les principes de la phytothérapie et l'application en médecine vétérinaire.....	9
2.3 .La toxicité des plantes en médecine vétérinaire	12

Chapitre 02: Généralité sur *Globularia alypum*

I. Classification classique.....	15
II. Dénomination et étymologie	15
III. Description botanique	15
IV. Répartition géographique et écologie.....	17

Chapitre 03: La phytochimie et l'utilisation thérapeutique de *Globularia alypum*

I. La composition chimique de <i>Globularia alypum</i>	18
II. Les métabolites secondaires de <i>Globularia alypum</i>	19
1. Les flavonoïdes	19
2. Les saponosides.....	19
3. Les alcaloïdes	20
4. Les phénols.....	20
5. Les tanins	21
6. Les coumarines.....	21
7. Les anthocyanes	22
8. Les huiles essentielles	22
III.L'utilisation thérapeutique de <i>Globularia alypum</i>	23
1. L'utilisation traditionnelle et actuel	23
2. L'effets toxicologiques	24

Chapitre 04: Le stress oxydant et l'activité antioxydante

I. Le stress oxydant	25
1. Définition	25
2. Les types des radicaux libres.....	25
3. Les sources des radicaux libres	25
3.1 Sources exogènes.....	25
3.2. Sources endogènes.....	26
4. Les rôles des radicaux libres	26
4.1 Rôle physiologique	26

4.2 Rôle pathologique.....	26
II. L'activité antioxydante.....	27
1. Définition	27
2. Les antioxydants.....	27
2.1 Les antioxydants enzymatiques	27
2.2 Les antioxydants non enzymatiques	27

Partie expérimentale

I. Problématique et objectifs	29
II. Matériel.....	30
1. Matière végétale	30
2. Matériels et réactifs de laboratoire	31
III. Méthode.....	32
1. Extraction hydro-méthanolique.....	32
2. Dosage des polyphénols totaux.....	33
3. Etude de l'activité anti-oxydante	33
IV. Résultat et Discussions.....	34
1. Rendement.....	34
2. Dosage des polyphénols totaux	36
3. Activité antioxydante	38
Conclusion.....	40

Introduction

Introduction

Depuis son apparition sur terre, l'homme a entretenu d'étroits rapports avec le monde végétal afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies. En effet, les plantes représentent un réservoir immense de métabolites secondaires, qui de par leur grande diversité structurale, constituent la plus grande réserve de substances actives aux différents effets biologiques et pharmacologiques.

Durant le dernier siècle, les médicaments d'origine chimique ont permis de sauver des millions de vies humaines mais cette efficacité s'est accompagné de nombreux incidents. Le meilleur exemple c'est les antibiotiques qui ont longtemps été considérés comme des armes efficaces pouvant éradiquer toute maladie infectieuse d'origine bactérienne. Toutefois, leur utilisation abusive a provoqué l'apparition d'une antibiorésistance chez la plupart des microorganismes.

Selon l'OMS, dans certains pays en voie de développement d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine, 80% de la population dépend de la médecine traditionnelle, surtout en milieu rural, du fait de la proximité et de l'accessibilité de ce type de soins, au coût abordable et surtout en raison du manque d'accès à la médecine moderne de ces populations **(Zeggwagh et al, 2013)**.

La médecine traditionnelle constitue certainement une part intégrale de la culture de la population algérienne. En Algérie, on a longtemps eu recours à la médecine traditionnelle grâce à la richesse et la diversité de sa flore, qui constitue un véritable réservoir phytogénétique, avec environ 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques **(Bouزيد et al, 2017)**.

Selon une enquête réalisée dans nos régions, *Globularia alypum*, couramment appelée "tasselgha" par les populations locales Algériennes, est parmi les plantes les plus utilisées traditionnellement pour notamment ses divers effets thérapeutiques (hypoglycémiant, laxatif et stomachique).

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail, dont le but est la mise en évidence des composés phénoliques de l'extrait hydro-méthanolique de la plante *Globularia alypum* et l'étude de son activité antioxydante.

Ce manuscrit est divisé en deux parties:

Une partie bibliographique qui reprendra en revue la phytothérapie et plantes médicinales dans un premier temps, la présentation botanique de *Globularia alypum* et ses composants dans un second temps, et enfin seront présentés le stress oxydant et les antioxydants.

Une partie expérimentale axée sur l'étude phytochimique de *Globularia alypum*, dont le principal objectif est de mettre en évidence sa composition en polyphénols totaux et l'évaluation de son activité antioxydante.

Partie bibliographique

Chapitre 01: La phytothérapie et les plantes médicinales

I. La phytothérapie

1. Définition

La phytothérapie (du grec « phytos » = plante, et « therapiea » = thérapie) est l'art de soigner par les plantes. C'est l'utilisation thérapeutique des plantes médicinales ou de leurs extraits solubles dans l'eau ou dans l'alcool (**Grosmond, 2012**).

Nous pouvons la répartir en trois types de pratiques :

- Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement.
- Une pratique basée sur les avancées et les preuves scientifiques, qui recherchent des principes actifs extraits des plantes.
- Une pratique de prophylaxie, déjà utilisée dans l'antiquité. L'homme est déjà phytothérapeute sans le savoir : c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage d'Ail, du Thym, du Gingembre ou simplement du Thé vert ; une alimentation équilibrée et contenant certains éléments actifs étant une phytothérapie prophylactique (**Clément, 2005**).

2. Les avantages de la phytothérapie

Certains de ces avantages sont en relation avec les plantes elles même nous citons, parmi eux:

- Le degré de la toxicité qui est faible ou absent surtout quand il s'agit de plante comestibles.
- La diversité thérapeutique des plantes : une plante peut traiter plusieurs pathologies par utilisation des graines, racines, feuilles et fruits.
- Les autres avantages de la phytothérapie sont, par contre liés aux conditions socio-économiques, à causes de :
 - La bonne réputation que se sont forgés les phytothérapeutes tout le long de leur existence.
 - La place forte considérable, qu'occupe la phytothérapie dans la culture populaire.
 - Le cout des plantes médicinales relativement très bas et qui rend leur achat accessible (**Bruneton, 1993**).

3. La phytothérapie en Algérie

En Algérie, les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de santé. Des publications anciennes et récentes révèlent qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement de nombreuses maladies (**Hammiche et Maiza, 2006**).

L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels, qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (**Beloued, 1998**).

Des chiffres recueillis auprès du Centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin 2009, l'Algérie comptait 1.926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1.393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins (**Mpondo et al, 2012**).

II. Les plantes médicinales

1. L'origine des plantes médicinales

Une définition des plantes médicinales devrait inclure les cas suivants:

- Plantes ou parties de plantes à usage médicinal dans des préparations galéniques (décoction, infusion, etc.).
- Plantes utilisées pour l'extraction de substances pures soit pour usage médicinal direct ou pour l'hémisynthèse de composés médicinaux (par exemple l'hémisynthèse d'hormones sexuelles à partir de la diosgénine obtenue de tubercules de *Dioscorea*).
- Plantes microscopiques (champignons, actinomycètes) employées pour l'isolement de produits pharmaceutiques, en particulier d'antibiotique. On peut citer l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) ou *Streptomyces griseus*.
- Aliments, épices et plantes de parfumeries à usage médicinal, comme le gingembre.
- Plantes à fibres, comme le coton, le lin, le jute, utilisées pour la préparation de pansements chirurgicaux (**Sofowora, 2010**).

L'utilisation des plantes est très ancienne, et pendant très longtemps elle a représenté pratiquement le seul moyen de soigner, basé sur l'empirisme. Depuis la fin du XIXème siècle grâce aux progrès scientifiques considérables enregistrés (essor de la chimie, technique d'analyse et l'extraction etc.) la thérapeutique a beaucoup évolué pour arriver à sa forme actuelle qui utilise certaines plantes comme matières premières (**Catier et Roux, 2007**).

2. Les aspects préparatoires à l'usage médical

2.1. Les tisanes

Elles résultent de l'action de l'eau sur des parties de plantes sèches. On a recours à divers procédés de fabrication (infusion, décoction, macération et digestion) (**Catier et Roux, 2007**).

L'utilisation en phytothérapie vétérinaire des tisanes requiert des concentrations élevées en matières premières. Un à deux litre d'eau seront nécessaires pour infuser 50 g de plantes sèches pour l'administration chez les bovins adultes, 30 à 50 g pour les chevaux et 5 à 10 g pour les veaux et petits ruminants (**Labre, 2007**).

Une tisane a aussi un intérêt lorsque l'on recherche une augmentation de la fréquence des émissions d'urine, c'est le cas lorsque la maladie en question produit des toxines que l'on souhaite éliminer par les urines. Les maladies concernées sont multiples, comme :

- les troubles par déséquilibre des apports alimentaires (acidose, alcalose, excès d'urée ...),
- les infections toxigènes (mammites colibacillaires etc...) et les suites d'intoxications.
- les maladies accompagnées de déshydratation comme les diarrhées (**Labre, 2007**).

2.1.1 L'infusion

On verse l'eau bouillante sur la drogue puis on couvre et après contacte de 5 à 10 minutes, on filtre (procédé utilisé pour les parties fragiles: fleurs, feuilles...).

On obtient un infusé (**Catier et Roux, 2007**).

2.1.2 La décoction

On met la drogue dans l'eau froide puis on fait bouillir 5 à 10 minutes. On couvre 5 minutes, puis on filtre. Cette technique est employée pour les parties dures de la plante (bois, écorce, racine, rhizome...).

On obtient un décocté (**Catier et Roux, 2007**).

2.1.3 La macération

On laisse la plante au contact de l'eau froide à température ambiante. Opération réservée aux drogues à principes actifs pouvant être altérés par la chaleur et très solubles à froid.

On obtient un macéré (**Catier et Roux, 2007**).

2.1.4 La digestion

L'extraction est aussi réalisée à chaud mais la température du solvant reste toujours inférieure à la température d'ébullition (c'est donc macération à chaud). Elle s'applique donc à des drogues dans les principes actifs sont très peu solubles à froid.

On obtient un digesté (**Catier et Roux, 2007**).

2.2. Les poudres

Après élimination des corps étrangers et parties inertes (mondage) les drogues sèches sont réduites en poudre au moyen de moulins, broyeurs, concasseurs... Puis le produit de broyage est tamisé. Certaines poudres sont titrées en principes actifs.

Remarque: il faut conserver dans des bocaux bien fermés à l'abri de la lumière (**Catier et Roux, 2007**).

2.3. Les Extraits

Les extraits sont obtenus en traitant la plante dans une solution vaporisable (éther, alcool...) par divers procédés d'extraction (macération, digestion, infusion, lixiviation) puis en évaporant ces solutions jusqu'à obtenir une consistance fluide, molle ou sèche.

On les classe donc selon leurs consistances (**Catier et Roux, 2007**).

2.4. Les teintures

Les teintures sont des préparations alcooliques résultant d'un traitement extractif exercé par l'alcool éthylique sur les drogues sèches. On les prépare par macération (drogue + solvant à froid); par lixiviation (passage plus ou moins rapide du solvant froid au chaud à travers la poudre végétale) (**Catier et Roux, 2007**).

2.5. Les alcoolatures

Ce sont des préparations résultant de l'épuisement par l'alcool des drogues fraîches. Les proportions employées sont à parties égales en poids de plantes fraîches et d'alcool à titre élevé. Les plantes fraîches contuses sont mises à macérer pendant huit jours avec l'alcool dans un récipient clos, on passe avec expression et on filtre. Les alcoolatures sont moins utilisées (**Catier et Roux, 2007**).

2.6. Les alcoolats

Sont obtenus par distillation de l'alcool sur les drogues fraîches (distillation précédée d'une macération) (**Catier et Roux, 2007**).

2.7. Les huiles essentielles (HE)

Ce sont des produits de composition complexe renfermant des principes actifs volatils contenus dans les végétaux. Pour les obtenir deux méthodes sont reconnues par la pharmacopée Française: l'expression à froid et l'entraînement à la vapeur d'eau (**Catier et Roux, 2007**).

3. Les domaines d'application des plantes médicinales

Les substances naturelles issues de végétaux ont des intérêts multiples mis à profit dans: l'industrie, en alimentation, en cosmétologie et en pharmacie. Parmi ces composés on retrouve dans une grande mesure les métabolites secondaires qui se sont surtout illustrés en thérapeutique. La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes de nouvelles molécules actives, ou des matières premières pour la semi- synthèse (**Bahorun, 1997**).

3.1 En médecine

En tant que médicament pour l'homme :

- En urologie, dermatologie, gastrites aiguës, toux, ulcères d'estomac, comme laxatifs, sommeil et désordre nerveux (**Svoboda et Hampson, 1999**).
- Système cardiovasculaire, exemple : Flavocce est un médicament constitué par la flavone en combinaison avec la rutine et l'isoquercétine, il constitue un traitement efficace contre l'athérosclérose (**Narayana, 2000**).
- Contre le diabète, exemple : *Allium sativum*, *Azadirachta indica* (**Dastidar et al, 2004**).
- Les maladies de stress : Les plantes ont des activités antioxydantes, exemple : Le thé noir, le thé vert et le cacao sont riches en composés phénoliques (**Narayana, 2000**).
- Activité antimicrobienne, antivirale, antiparasitaire : depuis longtemps, les produits naturels des plantes ont joué un rôle important dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques exemple : La quinine obtenue à partir du quinquina "*Cinchona pubescens*" a été employée avec succès pour traiter la malaria (**Dastidar et al, 2004**).

3.2 En agriculture

Les plantes médicinales jouent aussi un rôle très important dans l'agriculture mondiale, ainsi que l'agriculture biologique là où on procède à une utilisation bio sans en utilisant ces dernières sans recourir à l'emploi de pesticides. Les huiles des plantes médicinales peuvent aussi avoir un contrôle sur divers insectes et nématodes (**Amjad Hossain, 2005**).

3.3 En alimentation

Certaines plantes médicinales contiennent certaines substances végétales dans des concentrations relativement élevées et contrôlées, c'est-à-dire standardisées. Ainsi, telle ou telle plante est connue pour sa forte teneur en vitamines, en phytohormones, en sel minéraux, en enzymes... Ces substances sont extraites et/ou conditionnées afin de pouvoir être utilisées par le phytothérapeute aux soins du patient (**Bahorun, 1997**).

3.4 En cosmétique

A cause des dernières soupçons et ombrages qui tournent autour de la suspicion des produits chimiques et leurs dangers sur le corps humain, la tendance de l'utilisation des plantes médicinales dans les produits de beauté, parfums et articles de toilette ainsi que les produits d'hygiène s'est accélérée. N'empêche que cette tendance existe depuis longtemps, les produits cosmétiques ont utilisé les vertus associées aux plantes. Aujourd'hui, des plantes de plus en plus nombreuses entrent dans la composition de produits destinés à améliorer l'apparence physique (**Porter, 2001**).

III. Zoopharmacognosie et phytothérapie en médecine vétérinaire

1. Zoopharmacognosie

Déjà très tôt dans l'histoire de l'humanité, l'observation du comportement des animaux révèle leur capacité à se soigner par eux-mêmes ce qu'on appelle "l'automédication". Tout d'abord, l'animal montre des signes de maladie, puis recherche et consomme une substance qui ne fait pas partie de son régime alimentaire normale et enfin sa santé s'améliore dans un délai raisonnable en rapport avec la pharmacologie connue de la substance (**Wynn et Fougère, 2007**).

Les singes et primates sont des experts en automédication, ils préfèrent les aliments sucrés aux aliments amers comme l'homme. Cependant, les chimpanzés souffrant d'infestation

parasitaire se soignaient par une plante « *Vernonia amygdalina* », qui est réputé pour sa grande toxicité et dont les feuilles sont d'une très grande amertume, un jour après ce traitement le chimpanzé semblait être guéri et en pleine forme. Cette plante contient des substances chimiques bioactives qui tuent les parasites responsables de la schistosomiase, le paludisme et la leishmaniose, mais aussi ont une action antihelminthique, anti-ambiose, antimicrobien et anti tumeur (Wynn et Fougère, 2007).

Les cerfs et les agneaux parasités sélectionnent l'amer et le chicorée Puna qui est riche en tanins, réduisant ainsi leur charge en parasite (Wynn et Fougère, 2007).

Le rhinocéros à deux cornes consomme une plante riche en tanins présente dans les mangroves : « *Cerriopscandolleana* », les plantes riches en tanins sont des plantes souvent utilisées dans le traitement des diarrhées et des dysenteries puisque les tanins sont considérés comme étant des astringents (Wynn et Fougère, 2007).

2. La phytothérapie en médecine vétérinaire

2.1. Introduction

L'histoire de la phytothérapie vétérinaire suit le même chemin que celle de la phytothérapie humaine. Les hommes ont en effet toujours utilisé leurs plantes traditionnelles pour soigner leurs propres animaux (Wynn et Fougère, 2007).

Limiter la médecine vétérinaire à la seule phytothérapie est une gageure sans intérêt. Elle ne peut être qu'un des éléments de l'art de guérir. L'allopathie, avec ses médications performantes habituelles, antibiotique, neuroleptiques, cardiotonique etc., ne peut être sous-utilisée. Cependant, ces performances sont indissociables d'une certaine agressivité vis-à-vis de l'organisme receveur. Si cet aspect à considérer pour nos carnivores domestiques, de même que pour la médecine de l'homme, il l'est également pour les volailles et les ruminants. En ce qui concerne les élevages de rente, un autre problème se pose : celui des résidus tant dans le lait, les œufs que dans la viande. Cet aspect favorise l'utilisation de la médecine douce (Cabaret, 1986).

2.2. Les principes de la phytothérapie et l'application en médecine vétérinaire

Deux modes thérapeutiques sont employés en médecine vétérinaire, l'allopathie et l'homéopathie :

-L'allopathie

L'allopathie (du grec « állos » = autre, et « páthos » = maladie) est, au sens strict, une méthode de traitement qui repose sur l'administration de substances visant à « produire les effets contraires à ceux de la maladie à combattre » (**Dictionnaire Larousse**). Historiquement, le terme « allopathie » a été créé par le médecin allemand Hahnemann (1755-1843) pour désigner la méthode thérapeutique opposée à l'homéopathie dont il fut le créateur (**Dor, 2017**).

-L'homéopathie :

L'homéopathie (du grec « hómoïos » = semblable et « páthos » = maladie) s'oppose à l'allopathie, car elle consiste à traiter le patient à l'aide de substances qui provoqueraient chez l'individu sain et à dose pondérale, des troubles semblables à ceux que présente le malade. Les dilutions infinitésimales n'interviennent que pour atténuer les effets de la maladie iatrogène ainsi créée (**Grosmond, 2012**).

Elle connaît un regain d'intérêt pour deux raisons : l'aspect non agressif de cette médecine et surtout l'absence de résidus dans les produits d'origine animale (**Cabaret, 1986**).

Tableau 01 : Exemples sur l'utilisation allopathique et homéopathique de certaines plantes en médecine vétérinaire.

Plante	Usage allopathique	Usage homéopathique
<i>Aconitum napellus</i>	un amer, un émétique, un purgatif, un vermifuge (Gerard et al, 1633 dans Millemann, 1999), analgésique, sédatif, diurétique, diaphorétique et de sa grande utilité dans les épanchements liquidiens, la consommation et la dilatation cardiaque; en usage externe on l'utilisait dans les rhumatismes, les lumbagos et les névralgies (Robinson	-agit sur le système nerveux sympathique, également sur la régulation vasomotrice et la régulation thermique -engendre une fièvre sthénique et continue -Propriété antiphlogistique et antipyrétique (Millemann, 1999).

	et al, 1863 dans Millemann, 1999).	
Arnica	En applications externes, il favorise la reconstruction des tissus et fait disparaître, mieux que tout autre médicament, les amas de sang qui accompagnent les contusions, les foulures ou entorses. La phytothérapie moderne utilise Arnica à des doses pondérales dans les pathologies relevant de sa double polarité d'action: Cardiovasculaire, Neuromusculaire et Articulaire (Millemann, 1999).	-Action sur la peau et tissu sous cutanés: ecchymoses, furoncles petits et douloureux ou de l'acné a disposition symétrique et une hyperesthésie très marqué surtout chez le chien - Action sur le muscle: les lumbagos, les douleurs de la paroi thoracique, les meurtrissures des parois abdominales et de l'utérus après le traumatisme que constitue l'accouchement et elle a une indication précieuse dans l'hypertrophie du cœur notamment des chevaux de course et des chiens courants (Millemann, 1999).

<p><i>Trifolium repens</i> (trèfle blanc, trèfle rampant)</p>	<p>Les inflorescences sont dépuratives, diurétiques et cholagogues, le trèfle blanc a été préconisé en tisane contre bronchites, toux et enrrouement. Ses tiges sont utilisées en tisane ou décoction contre la diarrhée. En bains ou en compresses, il a été prescrit comme anti-inflammatoire aussi bien dans certaines dermatoses et que dans certaines affections buccales ou pharyngées (Millemann, 1999).</p>	<p>-Des symptômes sur l'appareil digestive: douleur et sensation de congestion des glandes salivaires, surtout les sous maxillaires qui sont durs et tendus à la palpation, la bouche est pleine de salive aqueuse. Gout de sang dans la bouche "vermeulin" (Millemann, 1999).</p>
<p><i>Chamomilla</i> (Matricaria chamomilla)</p>	<p>L'effet spasmolytique des flavones a été mis a profit dans les catarrhes gastro-intestinaux, les gastrites, les entérites et notamment lors de coliques spastiques chez le cheval (Fröhner, 1921 dans Millemann, 1999).</p>	<p>Agit comme antispasmodique sur l'ensemble de la musculature, et très puissamment sur les nerfs et un peu moins fortement sur les organes abdominaux (Millemann, 1999).</p>

2.3. La toxicité des plantes en médecine vétérinaire

La phytothérapie est une discipline qui doit être utilisée de façon réfléchie car les principes actifs des plantes médicinales peuvent s'avérer toxiques pour les animaux. Quelques exemples permettent d'illustrer ces propos. Parmi les plantes à phénols simples, la busserole (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) a été citée ci-avant pour ses propriétés diurétiques et anti-oxydantes. Cependant, il faut prendre garde à la toxicité (propriétés mutagènes et cancérogènes) de cette plante dont la dose létale médiane (DL50) de la solution à 2% est de 0,07g/kg chez le chat et de 0,3g/kg chez le chien, respectivement (Grases et al, 2009).

La majorité des terpènes simples (monoterpènes et sesquiterpènes) constituent une grande partie des huiles essentielles. En effet, ces hydrocarbures naturels sont de faible poids moléculaire et très volatils. Leur absorption par voie cutanéomuqueuse étant importante et rapide, ils doivent être administrés à faible dose par voie cutanée pour ne pas être toxiques (Yarnell, 2007).

Les alcaloïdes sont des molécules beaucoup trop actives à faibles doses pour être utilisées en phytothérapie mais leur toxicité doit être connue de tous. Une des plantes comprenant les alcaloïdes connus comme étant les plus toxiques, est la consoude officinale (*Symphytum officinale* L.). Elle contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques insaturés. La sensibilité à cette toxicité dépend de la flore digestive de l'animal concerné, du métabolisme hépatique et des doses ingérées. Ainsi certaines espèces comme le hamster ou le mouton n'y sont pas sensibles mais les chevaux ou les vaches le sont (Huan et al, 1998). L'utilisation de tanins à ce moment-là peut être intéressante car ils précipitent les alcaloïdes et en empêchent l'absorption au niveau intestinal.

Tableau 02: Plantes contenant des métabolites toxiques dont l'utilisation en phytothérapie doit être prohibée ou faire l'objet d'une surveillance étroite (Dor, 2017).

Plantes	Encienne utilisation en phytothérapie	Nom du toxique	Effets toxiques
Aconit (<i>Aconitum spp</i>)	Analgésie, asthme, cardiopathies.	Alcaloïdes, aconitine, aconine.	Arythmies, troubles gastro-intestinaux.
Belladone, <i>Atropa belladonna</i> L.	Antispasmodique des muscles lisses, analgésiques, pathologie cardiaque.	Alcaloïdes: atropine, hyosyamine.	Tachycardie, troubles gastro-intestinaux, troubles de la vision...
Sené, <i>Senna alexandrina</i> L. (et toutes les plantes du genre <i>Cassia</i>)	Laxatif	Glycosides anthracéniques	Irritation du tractus digestif, constipation atonique, rhabdomyolyse voire insuffisance rénale.
Guarana (graines),	amélioration des	Caféine	Hyperactivité,

<i>paulliniacupanakuntz</i>	performances		trémulations, troubles gastro- intestinaux, tachycardie, hyperthermie.
Ecorce de yohimbé, pausinystalia yohimbe pierre	Aphrodisiaque	alcaloïdes: yohimbine	Hypotension Troubles gastro- intestinaux.

Chapitre 02: Généralité sur Globularia alypum

I. Classification classique

La classification botanique de *Globularia alypum* est présentée dans le tableau ci dessous:

Tableau 03 : Classification botanique de *Globularia alypum* (Quezel et Santa, 1963).

Règne	Plantae
Classe	Dicotyledone
Sous classe	Asteridae
Ordre	Scrophlariales
Famille	Globulariaceae
Genre	Globularia
Espèce	<i>Globularia alypum</i>

II. Dénomination et étymologie:

La plante *Globularia alypum* autrement appelée Globulaire est une plante classique appartenant à la famille des Globulariacées comprend deux genres dont *Globularia* et *Poskea* et d'environ trente espèces répartis en Europe et en Afrique du nord (Quezel et Santa, 1963).

Globularia alypum appelée communément Tasselgha (Benistonet Beniston, 1984) ; « Chebra », « Chelr'a », « Zerga », « zeriga », « zoutna », « alk », « haselra », « oulbarda » (Chograniet al, 2011). Au Maroc elle est appelée Ein larneb (Jouadet al, 2002).

Noms berbères: Aselgha, Tasselra, Taselga, Aselga, Selgha (Ait Youssef, 2006; Boukef, 1986).

Noms français: Globulaire, Globulaire buissonnante, Globulaire turbith, Turbith, Turbith blanc, Séné de Provence, Alypon, Herbe terrible (Ait Youssef, 2006; Fournier, 2010; Couplan, 2012).

Du latin *globulus* "petit boule" allusion aux fleurs en tête globuleuse. *globularia* signifie: "composé de globule" ou " qui a la forme d'un globe" Le nom français globulaire est la simple traduction du latin scientifique attestée en emploi courant dès 1694, le terme *alypum* vient du grec *alypon* qui signifie calmer la douleur (<http://www.plante-mediterraneenne.fr/genres/globulaire/>, consulter le 27/03/2020 à 10h).

III. Description botanique

Globularia alypum est une plante vivace, sous arbrisseau de 30-60cm très rameux en buisson étalé ou tapissant ou élané colonnaire ou ordinaire dressé. Les feuilles toutes éparses sur les rameaux, coriace, persistante, oblongues ou aborales, atténuées en court pétiole, entières ou bi-

tridentés, mucorinées, uni nervées. Les fleurs d'un beau bleu, odorantes en tête subsessiles, terminales et latérales, larges de 15-20mm. Les folioles de l'involucre ovales, ciliés au bord. Réceptacle et paillettes hérissés. Calice longuement barbu, à division profondes presque égales. Corolle à lèvre supérieure presque nulle, inférieure à 3 lobes ovales – aigus. Inflorescence est de type capitule simple, le fruit est akènes. La période de floraison se situe en hiver au début du printemps (janvier à mars /avril)(https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&module=fiche&action=fiche&num_nom=3028&onglet=synthese, consulter le 27/03/2020 à 11:30h).

Les feuilles et les fleurs peuvent être récoltées pendant toute l'année, surtout durant l'inflorescence (Octobre/Avril) (Djerroumi et Nacef, 2004).



Figure 01: Illustration de *Globularia alypum*. (Viagallica:[https://viagallica.com/v/_planches_duhamel_du_monceau/globularia_alypum_\(globulaire_turbith\).htm](https://viagallica.com/v/_planches_duhamel_du_monceau/globularia_alypum_(globulaire_turbith).htm), consulter le 26/05/2021 à 23:30).



Figure 02: Photo réelle de *Globularia alypum* (FloreAlpes:https://www.floreAlpes.com/fiche_globulariaalypum.php, consulter le 26/05/2021 à 23:40).

IV. Répartition géographique et écologie

Cette plante originaire de sud de l'Europe sur le pourtour méditerranéen jusqu'en Grèce, Afrique du nord (Algérie, Maroc jusqu'au Sahara) et Asie (Egypte, Arabie) est répartie en forêts, dans les terrains rocailloux (**Quezel et Santa, 1963**).

Globularia alypum elle est cultivé en plein soleil avec une température chaude, en plein terre avec un sol argileux, calcaire, sableux, caillouteux, avec un PH neutre à basique mais surtout pas acide, le sol ne doit pas retenir l'eau (https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&module=fiche&action=fiche&num_nom=30285&onglet=synthese, consulter le 27/03/2020).

**Chapitre 03: La phytochimie et
l'utilisation thérapeutique de
*Globularia alypum***

Les propriétés chimiques des substances naturelles sont utilisées pour leur mise en évidence dans différents extraits des plantes. Le développement de coloration et/ou la formation de trouble (voire un précipité) témoigne d'une réaction spécifique entre les groupements chimiques et les réactifs utilisés.

I. La composition chimique de *Globularia alypum*

La littérature mentionne l'isolement et la caractérisation de plusieurs composés dans *Globularia*. Ce sont essentiellement des flavonoïdes, des polyphénols, des tannins, des anthocyanines (Khlifi et al, 2011), glucoside (globularine), résine, mucilages, tanin, choline, chlorophylle, acide-cinnamique, acide globularique (Chograni et al, 2011).

Les iridoïdes glycosides constituent également des métabolites secondaires du genre *Globularia*. Ils comprennent un cyclopentane et des cycles pyranique. Ces structures sont connues pour leurs diverses activités biologiques (Es-safi et al, 2006). l'analyse de l'extrait méthanolique de *globularia* par LC-ESI-QTOF-MS a révélé que les secoiridoïdes et phenylthanoïdes glycosides (24 iridoïdes et secoiridoïdes dont 9 composés n'ont pas été enregistrés auparavant en *globularia*, 15 glycosides phénylthanoïdes dont 9 été identifiés pour la première fois chez cette espèce) (Amessis-ouchemoukh et al, 2014).

Tableau 04 : Composés chimiques des différentes parties (feuille, tige, racine) de *Globularia alypum* : (khalifi et al, 2016).

	Extrait méthanolique			Extrait d'acétate d'éther		
	Feuille	Tige	Racines	Feuille	Tige	Racines
-Phénolique	+	+	+	+	+	+
- flavonoïdes	+	+	+	+	+	+
-tanins	+	+	+	+	+	+
-terpénoïde	+	+	+	+	+	+
-coumarine	+	+	+	+	+	+
-saponine	+	+	+	-	-	-
-alcaloïdes	-	-	-	-	-	-
-glycoside cardiaque	+	+	+	+	+	+
-acides aminés	-	-	-	-	-	-
- protéines	-	-	-	-	-	-

Généralement les extraits méthanoliques ont montré des contenants phénoliques significativement plus élevés que les extraits d'acétate d'éthyle, de plus, les extraits des racines ont montré la plus forte teneur phénolique par rapport à ceux des feuilles et des tiges (**khalifi et al, 2016**).

Les feuilles de *Globularia* avaient le contenu le plus élevé de phénols et flavonoïdes et qui présentaient la plus forte activité antioxydant en comparaison avec les fleurs (**Chograni et al, 2011**).

II. Les métabolites secondaires de *Globularia alypum*

1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes au sens large sont des pigments quasiment universels des végétaux. Presque toujours hydrosolubles, ils sont, entre autres et pour certains, responsables de la coloration des fleurs dont le pouvoir attracteur conditionne la pollinisation entomophile (**Bruneton, 2009**).

Les flavonoïdes sont classés en flavones et flavonols, flavonones et dihydroflavonols, biflavonoïdes, chalcones et aurones, hétérosides flavonoïdiques (**Bruneton, 2009**).

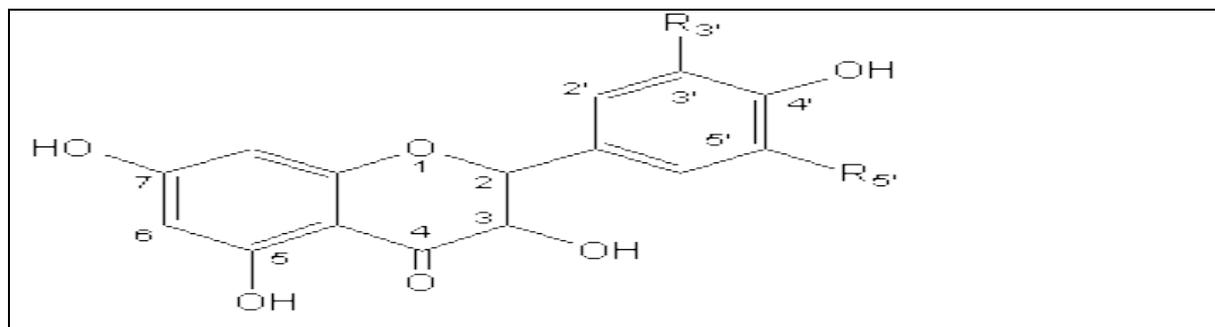


Figure 03 : Structure générale des Flavonoïdes (<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/FLAVONOIDES.html>, consulter le 25/05/2021 à 20h).

2. Les saponosides

Les saponosides constituent un vaste groupe d'hétérosides très fréquents chez les végétaux. Ils sont caractérisés par leurs propriétés tensio-actives: ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes (**Bruneton, 2009**). La plupart des saponosides sont toxiques à l'égard des animaux à sang froid, principalement les poissons (**Bruneton, 2009**).

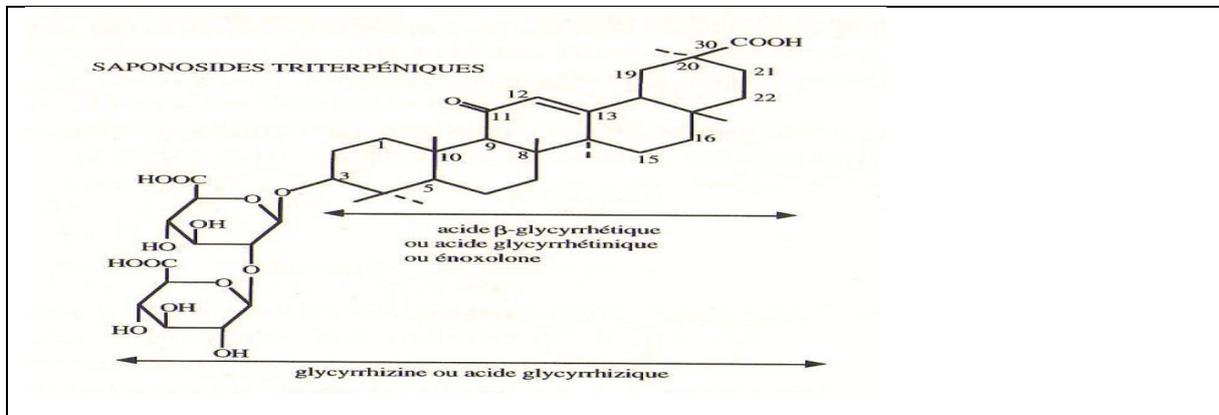


Figure 04: la structure générale des saponosides triterpéniques([UN1901 Laboratoire de Pharmacognosie Dr Sahraoui, univ.encyeducation.com](http://un1901.laboratoire.de-pharmacognosie.dr-sahraoui.univ.encyeducation.com), consulter le 20/10/2020 à 23:40).

3. Les alcaloïdes

Un alcaloïde est un composé organique d'origine naturelle (le plus souvent végétale), azoté, plus ou moins basique, de distribution restreinte et doué, à faible dose de propriétés pharmacologiques marquées (**Bruneton, 2009**).

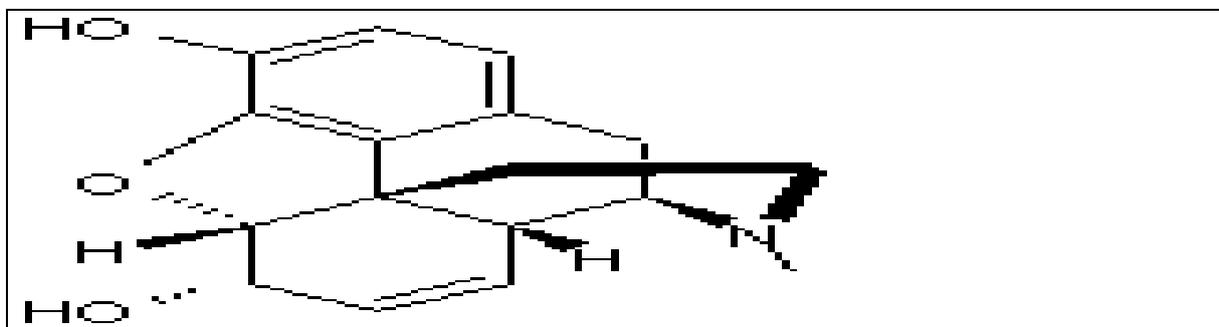
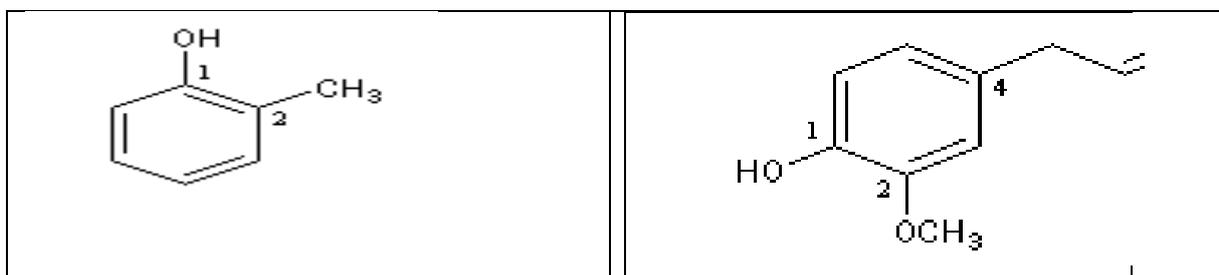


Figure 05: La structure générale d'un alcaloïde (la morphine) (<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille2/ALCALOIDES.htm>, consulter le 20/10/2020 à 23:10).

4. Les phénols

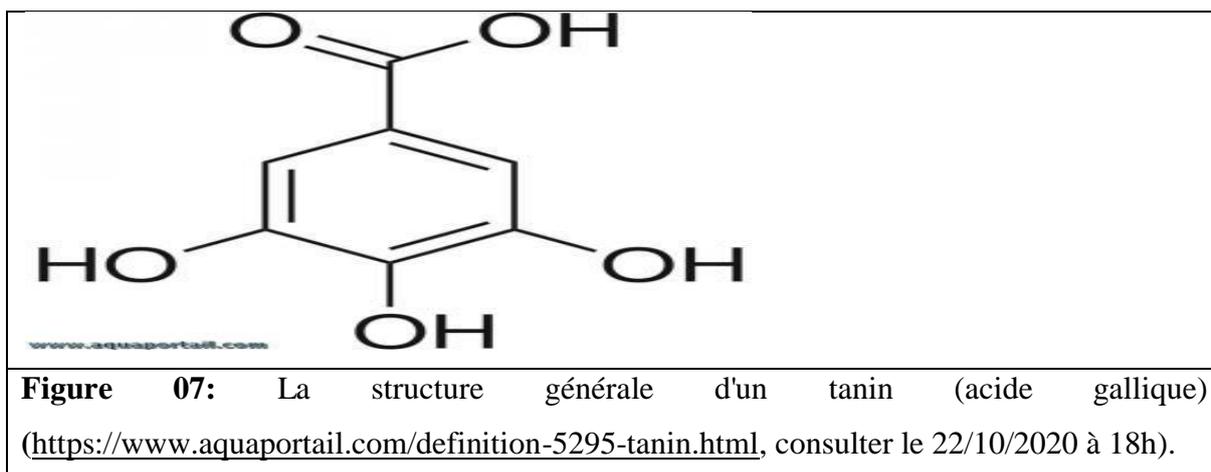
Se sont tout les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (**Bruneton, 2009**).



2-méthylphénol	2-méthoxy-4-(prop-2-ényle)-phénol
Figure 06: La structure générale des phénols https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/phenolsd.htm , consulter le 22/10/2020 à 15h.	

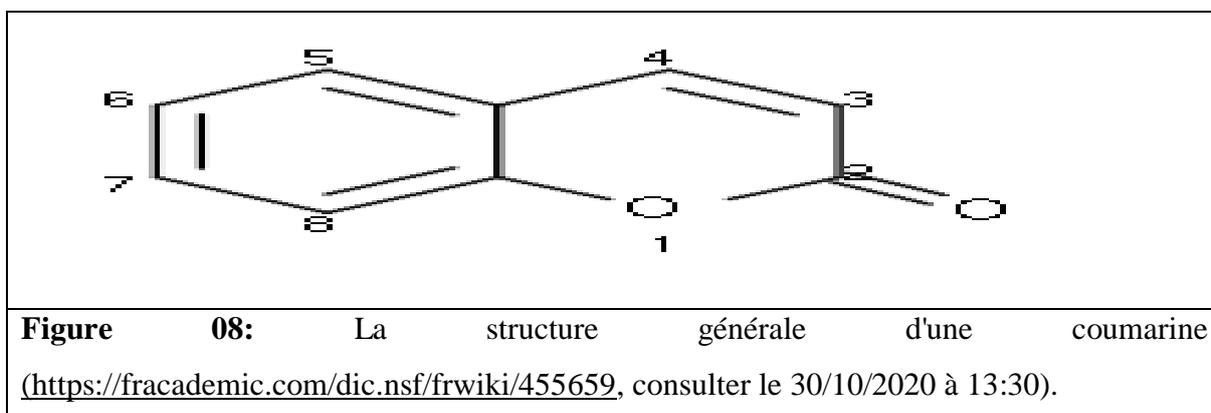
5. Les tanins

Ce sont des substances polyphénoliques de structure variée, de saveur astringente ayant en commun la propriété de tanner la peau c'est-à-dire de la rendre imputrescible, cette aptitude est liée à leur propriété de se combiner aux protéines et aux alcaloïdes dans des vacuoles (Bruneton, 2009).



6. Les coumarines

Les coumarines tirent leur nom « Coumarou » nom vernaculaire de la fève « Tonka » d'où fut isolée en 1820 la coumarine. Les coumarines sont des 2H-1-benzopyran-2-ones que l'on peut considérer en première approximation, comme étant les lactones des acides 2-hydroxy-Z-cinnamiques. Plus d'un millier de coumarines ont été décrites et les plus simples d'entre elles sont largement distribuées dans tout le règne végétal (Bruneton, 2009).



7. Les anthocyanes

Le terme d'anthocyane, initialement forgé pour désigner la substance responsable de la coloration des fleurs du bleuet, s'applique à un groupe de pigment hydrosoluble responsable de la coloration rouge, rose, mauve, pourpre, bleue ou violette de la plupart des fleurs et des fruits (**Bruneton, 2009**).

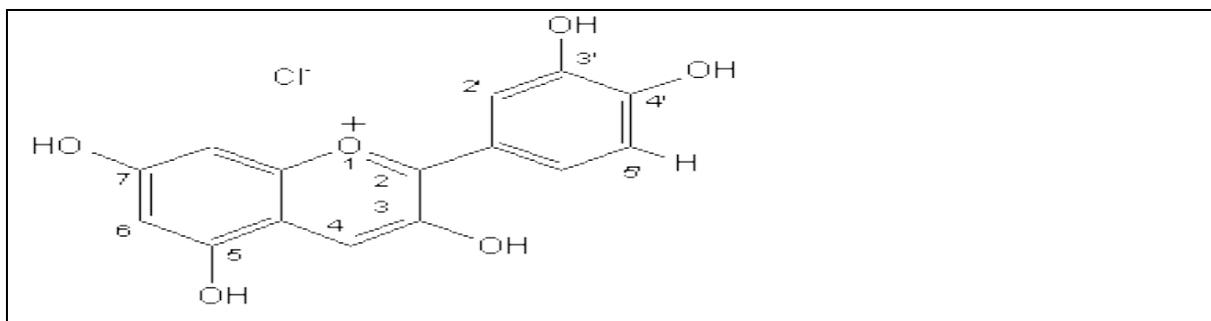


Figure 09: La structure générale d'un anthocyane (la cyanidine) (<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/ANTHOCYANES.html>, consulter le 30/10/2020 à 16h).

8. Les huiles essentielles

Pour la Pharmacopée (6^e éd.01/2008:2098) une huile essentielle est "un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par procédé mécanique sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition" (**Bruneton, 2009**).

Le tableau 05: Effets de quelques métabolites secondaires:

Composé	Effet
Flavonoïdes	Ce sont essentiellement des métabolites ayant des vertus thérapeutiques sur l'insuffisance veineuse ; leur action se situe au niveau de petites veines ou des capillaires, elles sont des protecteurs capillaires et des toniques veineux, souvent présentés comme antioxydant, anti-inflammatoire, anti cancérogènes et inhibiteurs de la croissance des cellules tumorales in vitro (Bruneton, 2009).
Anthocyanes	Propriétés antioxydante, dans le traitement de certaines maladies

	vasculaires, régénération du pourpre rétinien, certains anthocyanes sont des colorants des végétaux autorisés à usage pharmaceutique et alimentaire (Bruneton, 2009) .
Tanins	Astringents, antioxydants, anti-inflammatoires, anticancérogène, augmentation de la résistance capillaire, stabilisation de collagène (Bruneton, 2009) .
Saponosides	Propriétés tensioactives et aphrogènes (pouvoir moussant), hémolytique, antitumoraux, anti-inflammatoire (Bruneton, 2009) .
Alcaloïdes	Certains agissent au niveau de système nerveux centrale (excitants ou dépresseurs), d'autres sur le système nerveux autonome, anti-tumorale, anti-paludique, amoebicides (Bruneton, 2009) .
Phénols	Antiseptiques, antioxydant, anti inflammatoires (Bruneton, 2009) .
Coumarines	Spasmolytique et antibactérienne, traitement des affections dermatologiques (Bruneton, 2009) .
Huiles essentielles	Antiseptique, spasmolytique, sédatif, antibactérien, irritant (Bruneton, 2009) .

III. L'utilisation thérapeutique de *Globularia alypum*

1. L'utilisation traditionnelle et actuelle

Les pharmacopées traditionnelles algériennes utilisent les feuilles de la globulaire comme purgatif, cholagogue, stimulant, antiseptique, antimycosique et aussi pour traiter les coqueluches **(Mhanech, 2002)**, pourraient être utilisées comme une source potentielle d'antioxydants naturels **(Khlifi et al, 2005; Ben Mansour et al, 2012)**, elles sont utilisées aussi dans le traitement des maladies de la peau, et des troubles digestifs, y compris, l'estomac et douleur intestinales **(Ben Mansour et al, 2012)**. Ses feuilles traditionnellement utilisées comme agent hypoglycémiant, laxatif, stomachique et sudorifique **(Merghache et al, 2013)**. Elle est utilisée en médecine populaire pour le traitement des rhumatismes, la goutte, la typhoïde, la fièvre intermittente et le diabète **(Ferhi et Aïache, 2010)**. *Globularia alypum* possède une activité antibactérienne, anti inflammatoire, guérison des brûlures **(Ghliissi et al, 2016)**, activité anti coagulante **(Ghliissi et al, 2018)**, elle inhibe l'acétylcholine-estérase **(Khlifi et al, 2013)**, possède un effet myorelaxant et spasmolytique **(Chokri et al, 2010)**.

Les pharmacopées méridionales utilisent GA sous le nom de "séné de Provence" en infusion pour ces vertus astringentes, dépuratives et purgatives. Prescrite pour traiter l'arthrite et les crises de goutte, elle est mâchée pour calmer les maux de dents (**Schaneberg et al, 2011**), les troubles de transit intestinal constituent l'indication majeure sur tout le pourtour méditerranéen.

2. L'effet toxicologique

Selon certains auteurs, la consommation prolongée et à forte dose de la globulaire serait à même de provoquer une oligurie, des diarrhées, des coliques, des vertiges, des céphalées, des frissons, des douleurs des membres, une hypothermie et un ralentissement du pouls (**Hammiche et al, 2013**).

L'estimation de la dose létale médiane (DL50) à 10g/kg ainsi que les données de la toxicité chronique (paramètres biochimiques, hématologiques et examen anatomo-histopathologique) laissent à conclure sur l'absence des effets toxicologiques induits par la consommation d'un infusé préparé à partir de la partie aérienne de *Globularia alypum* (**Skim et al, 1999**). Pareillement, la DL50 de l'extrait aqueux des feuilles à été estimée à 14,5 g/kg, suggérant ainsi une toxicité aiguë pratiquement absente (**Jouad et al, 2002**).

Toutefois, les auteurs d'une étude sur le potentiel foetotoxique de la plante rapportent une action toxique sur la reproduction: l'administration orale de l'extrait éthanolique des feuilles, à raison de 800 mg/kg pendant 30 jours, s'est traduite par une résorption embryonnaire et par une réduction notable du nombre de fœtus viables (**Hammiche et al, 2013; Elbetieha et al, 2000**).

Chapitre 04: Le stress oxydant et l'activité antioxydante

I. Le stress oxydant

1. Définition

Le stress oxydatif reflète le déséquilibre entre les substances oxydantes activées et les antioxydants corporels et qui est le résultat d'une diminution des niveaux d'antioxydants et / ou d'une augmentation de la production des ERO. Des concentrations élevées d'ERO peuvent être le principal médiateur pour détruire la structure cellulaire, les acides nucléiques, les lipides et les protéines (**Pourrut, 2008**).

Un radical libre est une molécule qui existe dans certaines cellules et qui possède un seul électron à la périphérie. Les radicaux libres sont électriquement neutres ou ioniques et comprennent des atomes d'hydrogène, des groupes hydroxyle, des anions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, etc. S'il n'y a pas de substances capables de neutraliser les cellules, elles seront très toxiques pour les cellules (**Oueslati, 2017**).

2. Les types des radicaux libres

Les radicaux libres peuvent être dérivés de l'oxygène (Espèce réactive d'oxygène : ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (Espèce réactive d'azote : ERA). Il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires (**Afanas'ev, 2009**). Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. D'autres espèces dérivées de l'oxygène ou l'azote ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (**Orbanet al, 2007**).

3. Les sources des radicaux libres

3.1 Sources exogènes

L'exposition aux radiations, à la pollution de l'air et de l'eau (métaux lourds) et de la prise de certains traitements médicamenteux (ciclosporine fujimycine, gentamycine, bléomycine) (**Pham-Huy et al, 2008 ; Valko et al, 2016**).

Une large variété de xénobiotiques (toxines, pesticides, herbicides, etc...) peut contribuer à la production des ERO qui se forment comme un des produits de leur métabolisme in vivo (**Desikanet al, 2003; Lykkesfeldt et Svendsen, 2007**).

3.2. Sources endogènes

L'une des sources physiologiques majeures de $O_2^{\bullet-}$ est représentée par la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est une source permanente d'ERO (**García, 2005**).

4. Les rôles des radicaux libres

4.1 Rôle physiologique

Les radicaux libres primaires possèdent un rôle physiologique important notamment dans le processus de maturation structurale des cellules appartenant au système immunitaire. En effet, le système phagocytaire a recours à la production et l'utilisation des radicaux libres dans la destruction non spécifique des entités pathogènes (**Pham-Huy et al, 2008 ; Segal, 2007**).

Un autre rôle, attribué aux radicaux libres, est celui de leur implication dans diverses cascades de signalisation cellulaire. Cette fonction, d'importance majeure, a particulièrement été caractérisée dans les phénomènes d'apoptose, dans la prolifération des cellules musculaires lisses, dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire (**Pham-Huy et al, 2008 ; Gardès-Albert et al, 2003**).

4.2 Rôle pathologique

Les radicaux libres participent dans l'initiation de certaines pathologies, notamment, en ce qui concerne le cancer, la cataracte, le syndrome de détresse respiratoire aigu, l'œdème pulmonaire et vieillissement accéléré (**Tapiero, 2006 ; Favier et Charreyre, 2006**).

Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels que le diabète, les maladies cardiovasculaires, les rhumatismes et la maladie d'Alzheimer (**Favier et Charreyre, 2006 ; Siti et al, 2015 ; Walter et al, 2008 ; Swomley, 2014**) d'autres pathologies neuro-dégénératives sont aussi concernées, à l'exemple de la sclérose latérale amyotrophique (**Pradat et al, 2009**).

II. L'activité antioxydante

1. Définition

Un antioxydant est une espèce chimique plus ou moins complexe diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme. Il peut donc prévenir la synthèse des radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles ou désactiver directement les ERO (Desmier, 2016).

2. Les antioxydants

2.1. Les antioxydants enzymatiques

La cellule est pourvue d'enzymes antioxydantes qui sont des systèmes de défense très efficaces. Cette ligne de défense est constituée de superoxyde dismutase (SOD), de catalase et de peroxydase (glutathion et ascorbate) (Favier et Charreyre, 2006).

2.2. Les antioxydants non enzymatiques

-Vitamine C: L'acide ascorbique est un composé antioxydant hydrosoluble qui assure la protection de l'environnement intracellulaire et extracellulaire. Il peut dégrader les radicaux libres d'oxygène qui sont toxiques pour les cellules. Il piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS). L'action antioxydante de l'acide ascorbique est inversement proportionnelle à sa concentration (Misset, 2019).

-Vitamine E: est constituée de quatre isomères de tocophérol, α , β , γ et δ , avec une activité antioxydante variable (Limbach et Guillard, 2007). La forme α est la plus active, elle est liposoluble et se fixe à la membrane cellulaire et inhibe la chaîne de réactions de peroxydation des lipides en capturant un radical lipidique peroxyde (LOO°). Elle devient à son tour un radical moins actif que le LOO° et pourra alors être pris en charge par une autre molécule antioxydante (Evans, 2000 ; Zeleket al, 2010).

-vitamine A: est une vitamine liposoluble, elle existe sous deux formes : le rétinol et ses dérivés d'origine animale et les caroténoïdes d'origine végétale (Wolinsky et al, 1998). Le béta-carotène est le principal précurseur de la vitamine A. Les autres caroténoïdes peuvent être de puissants antioxydants, mais ils sont moins connus et abondants (Shils et al, 2006).

-Les polyphénols: sont des métabolites secondaires d'un poids moléculaire élevé. Ils sont largement distribués dans le règne végétal, ont des propriétés antioxydantes, et en particulier la classe des flavonoïdes. Les flavonoïdes peuvent agir de différentes façons dans les processus de régulation du stress oxydant : par capture directe des espèces réactives de

l'oxygène, par chélation de métaux de transition comme le fer (empêchant ainsi la réaction de Fenton) ou par inhibition de l'activité de certaines enzymes responsables de la production des ERO comme la xanthine oxydase (**Charles, 2013**).

Partie expérimentale

I. Problématique et objectifs

Globularia alypum est une plante médicinale appartenant à la famille des *Globulariaceae*, est connue dans certaines régions pour ses différentes vertus en médecine traditionnelle, en effet, elle peut être utilisée comme hypoglycémiant, laxatif, stomachique, il a également été rapporté qu'elle peut être mâchée pour soulager les douleurs dentaires.

L'objectif de notre travail est de contribuer à la valorisation de la flore Algérienne, par le dosage des polyphénols totaux de "*Globularia alypum*" et l'étude de son activité antioxydante, dans le but de confirmer son usage traditionnel. Cette étude a été réalisée au niveau de Laboratoire de Recherche "Santé et Production Animales", à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger.

II. Matériel

1. Matière végétale

Les parties aériennes de *Globularia alypum* ont été récoltées dans la région Azaghar (chorfa), Wilaya de Bouira à 300 m d'altitude, durant le mois d'octobre 2020 puis ont été séchées à l'air et à l'ombre à une température ambiante pendant 15 jours.

L'identification de la plante a été faite au niveau de département de botanique de l'Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie d'EL-Harrach (ENSA). Un spécimen de la plante a été conservé au sein de l'herbier de laboratoire de recherche santé et production animale de l'ENSV.



Figure 01: Spécimen de *Globularia alypum* conservé dans l'herbier de laboratoire de recherche santé et production animale de l'ENSV.



Figure 02: *Globularia alypum* sèche utilisée pour notre expérimentation.

2. Matériels et réactifs de laboratoire

Le matériel et réactifs de laboratoire utilisés durant la partie expérimentale sont indiqués dans le tableau 01.

Tableau 01: Matériels et réactifs de laboratoire

Matériels de laboratoire	Appareillages	Solvants et autres produits	Réactifs
-Bécher -Cylindre gradué de 50 et 100 ml -Entonnoir -Fiole jaugée -Micropipettes et embouts -Papier filtre -Pipettes -Porte tube -Tube à essai	-Balance analytique -Broyeur -Etuve -Réfrigérateur -Spectrophotomètre -Agitateur vortex -Lecteur de microplaques	-Eau distillée -Extrait hydro-méthanolique de <i>Globularia alypum</i> -Méthanol	-Acide gallique (C ₇ H ₆ O) -Carbonate de sodium (Na ₂ CO ₃) -DPPH (2,2-Diphényl-1-Picrylhydrazyl) -Folin-ciocalteus -Quercetine

III. Méthodes

1. Extraction hydro-méthanolique

Les parties aériennes séchées ont été réduites en poudre à l'aide d'un broyeur mécanique. L'extraction a été effectuée par macération, en utilisant un mélange d'eau et de méthanol. Pour ce faire, la poudre végétale est mise en contact avec un mélange d'eau et de méthanol (p/v 1:5/5) et laissée pour macération pendant 48h.

La phase liquide est filtrée, l'extrait est obtenu après évaporation de la phase liquide à l'étuve. Il a été conservé à 4°C à l'obscurité jusqu'à utilisation.



Figure 03: Différentes étapes de l'extraction.

2. Dosage des polyphénols totaux

La teneur totale en polyphénols de l'extrait hydro-méthanolique de *Globularia alypum* a été déterminée par spectrophotométrie par la méthode de Folin-Ciocalteu, en se référant à une courbe d'étalonnage de l'acide gallique, utilisé comme standard (**Dorman et al, 2003**).

Une solution aqueuse de 1 mg/ml d'acide gallique est préparée. Des dilutions en demi sont ensuite effectuées afin de générer une gamme de concentration de 1 mg/ml à 0,0075 mg/ml.

Par ailleurs, une suspension aqueuse de 100 µl, concentrée à 10 mg/ml d'extrait a été ajoutée à 6 ml d'eau distillée puis mélangée à 500 µl de réactif phénolique de Folin-Ciocalteu; 1,5 ml d'une solution aqueuse à 20% de Na₂CO₃ a été ajouté au mélange. Ce dernier est ensuite agité au vortex et complété avec de l'eau à 10 ml. Pour le témoin négatif, seul le réactif de Folin-Ciocalteu a été ajouté.

Après incubation dans l'obscurité, à température ambiante pendant 30 min, l'absorbance d'échantillon a été mesurée en spectrophotométrie à 765 nm (Shimadzu UV-1800).

Les polyphénols totaux (PPT) ont été estimés comme équivalents d'acide gallique (EAG) et exprimés en mg EAG/g d'extrait.

3. Etude de l'activité anti-oxydante

Une solution de DPPH d'une concentration de 0,0004 % a été préparée en dissolvant 4 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol, la solution est préservée à l'obscurité.

L'étude de l'activité anti-oxydante a consisté en la mesure du pouvoir de piégeage du radical DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl) et le calcul de l'IC₅₀. L'essai a été effectué sur microplaque tel que décrit par (**Ratshilivha et al, 2014**).

L'échantillon a été dissous dans un mélange d'eau et de méthanol et dilué en demi de façon à générer une gamme de concentration allant de 10 mg/ml à 0,15625 mg/ml pour l'extrait et de 0,4mg/ml à 0,00625 mg/ml pour la quercétine. Brièvement, 40 µl de chaque dilution ont été introduits dans une microplaque de 96. 160 µl d'une solution méthanolique de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) (0,4 mg / 100 ml) ont été ajoutés dans chaque puits et après 30 min d'incubation à température ambiante dans l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 490 nm à l'aide d'un lecteur de plaque (BiotekELx 800).

V. Résultat et Discussions

1. Rendement

75 g de poudre de matière végétale sèche de *Globularia alypum* ont permis l'obtention de 23,604g d'extrait soit un rendement de 31,47%.

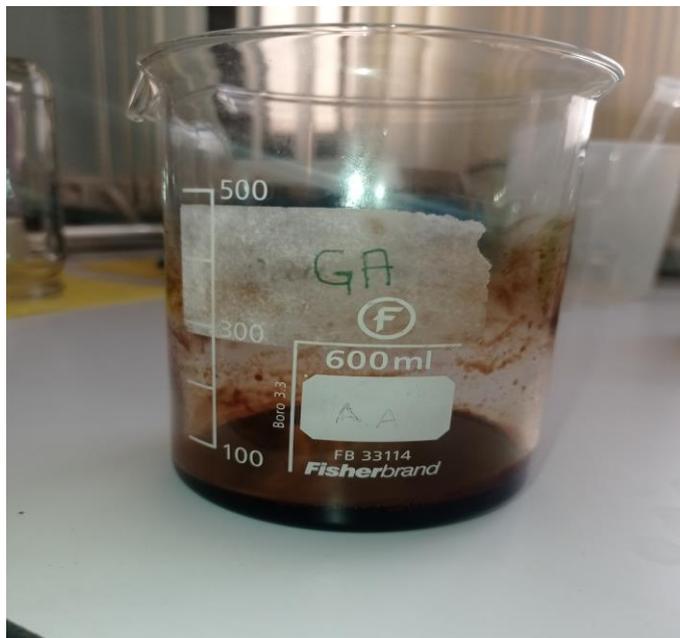


Figure 04: Extrait obtenu après évaporation



Figure 05: Calcul du poids de l'extrait

Tableau 02: Rendements obtenus par différentes méthodes d'extraction rapportées par différents auteurs.

Partie utiliser de la plante	Solvants	Rendements	Références
Feuilles	Méthanol	42,4%	(Khlifi et al, 2011)
Parties aériennes	Méthanol	35.52 ± 3.38%	(Boussoualim, 2014)
	Chloroforme	12.91 ± 1.32%	
	Ethyle d'acétate	24.77 ± 0.35%	
Feuilles	Méthanol	52,01%	(Behlouli, 2017)
	Ether	2,72%	
Inflorescences	Méthanol	45,14%	
	Ether	1,34%	

Le rendement de la méthode d'extraction dépend de plusieurs facteurs à savoir le temps de macération, la température, le solvant d'extraction et la nature chimique de l'échantillon (**Su et a., 2006**).

Le rendement de l'extrait méthanolique des parties aériennes de *Globularia alypum* (**35,52%**) (**Boussoualim, 2014**) est très proche de notre rendement (**31,47%**).

Les extraits méthanoliques (**42,4%**, **35.52 ± 3.38%**, **52,01%**, **45,14%**) présente un rendement proche de celui de l'extrait hydro-méthanolique (**31,47%**) , mais, il est très élevé par rapport au rendement de l'extrait étherique (**1,34%**, **2,72%**), extrait chloroformique (**12.91 ± 1.32%**), extrait d'ethyl d'acétate (**24.77 ± 0.35%**).

2. Dosage des polyphénols totaux

La teneur totale en polyphénols de l'extrait hydro-méthanolique de *Globularia alypuma* été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu (Dorman & al, 2003), à partir d'une courbe d'étalonnage établie utilisant l'acide gallique comme standard (figure 06). La teneur en polyphénols totaux est exprimée en milligramme d'équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g d'extrait).

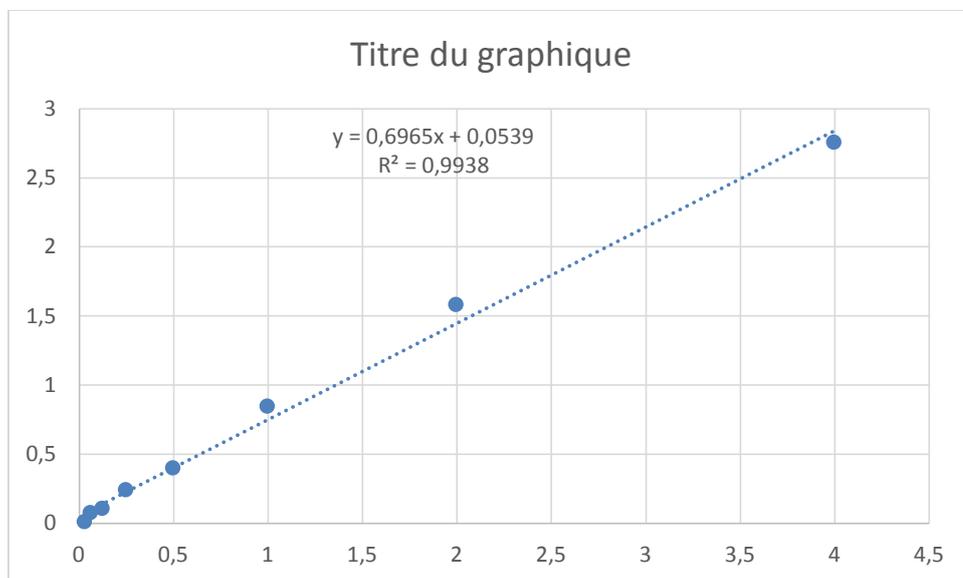


Figure 06: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.



Figure 07: Gamme d'étalon d'acide gallique.

Dans notre étude, la teneur en polyphénols totaux de l'extrait hydro-méthanolique de *Globularia alypum* est de **17,67** mg EAG/ g d'extrait.

Une étude menée par (**Asraoui et al, 2021**), montre que l'extrait d'éthyle d'acétate des feuilles de *Globularia alypum* enregistre une valeur de 56,5 µg EAG/mg d'extrait qui est très élevée par rapport à notre résultat, suivi par l'extrait chloroformique avec une teneur presque équivalente à notre résultat: 18,9 µg EAC/mg d'extrait.

En comparant aussi avec l'étude effectuée par (**Tiss et al, 2020**), en utilisant le méthanol et l'eau comme solvants d'extractions, les résultats montrent que les feuilles de *Globularia alypum* sont très riches en composés phénoliques avec des teneurs: 157 ± 5.33 mg EAG/g d'extrait, 100.8 ± 3.1 mg EAG/g d'extrait respectivement.

Une autre étude sur la composition en PPT des extraits, méthanolique, aqueux des feuilles de *Globularia alypum* a montré que ceux-ci contenaient: 180,5±2,1 mg EAG/g de la matière sèche, 150,2±1,5 mg EAG/g de la matière sèche, 144,1±1,2 mg EAG/g de la matière sèche respectivement (**Kantouche et al, 2018**).

Une étude aussi réalisée par (**Athmouni et al, 2016**) montre une faible teneur en polyphénols totaux (8,04 mg EAG/g de la matière sèche) des extraits des feuilles de *Globularia alypum*, ainsi que l'étude de (**Djeridane et al, 2006**) réalisée en Algérie a rapporté une valeur de: 21.54 mg GAE/g de la matière sèche.

Cette variation peut être expliquée que la teneur en composés phénoliques est influencée par différents paramètres telle que la période et le lieu de récolte, le climat, les conditions géographiques, la méthode et le temps d'extraction, la solubilité et le type du solvant utilisé.

3. Activité antioxydante

L'activité anti-oxydante est mesurée par la méthode du radical libre DPPH (2-2 Diphenyl-1-picrylhydrazyl) dans laquelle l'activité antioxydante de l'échantillon est déterminé par le degré de décoloration de la solution DPPH et le calcul de l'IC50. L'essai a été effectué sur microplaque tel que décrit par (Ratshilivha et al, 2014).

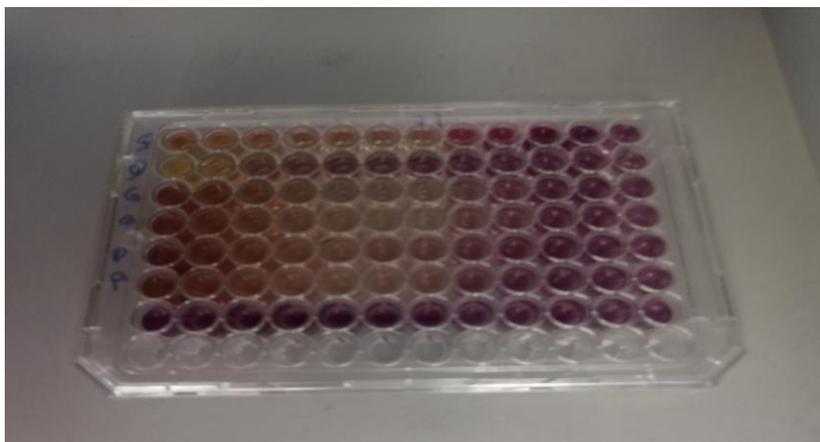


Figure 08: Microplaque montrant l'activité anti-oxydante de l'extrait de *Globularia alypum*.

L'effet de piégeage du DPPH a été calculé en utilisant l'équation suivante:

$$I\% = \left[\frac{A_{\text{blanc}} - A_{\text{échantillon}}}{A_{\text{blanc}}} \right] \times 100$$

I%: le pourcentage d'inhibition des radicaux libres du DPPH.

A blanc: est l'absorbance du DPPH à blanc.

A échantillon: est l'absorbance de la réaction (DPPH×échantillon)- absorbance de la solution de *Globularia alypum*.

Les résultats de l'IC50 obtenus sont répertoriés dans le tableau 03.

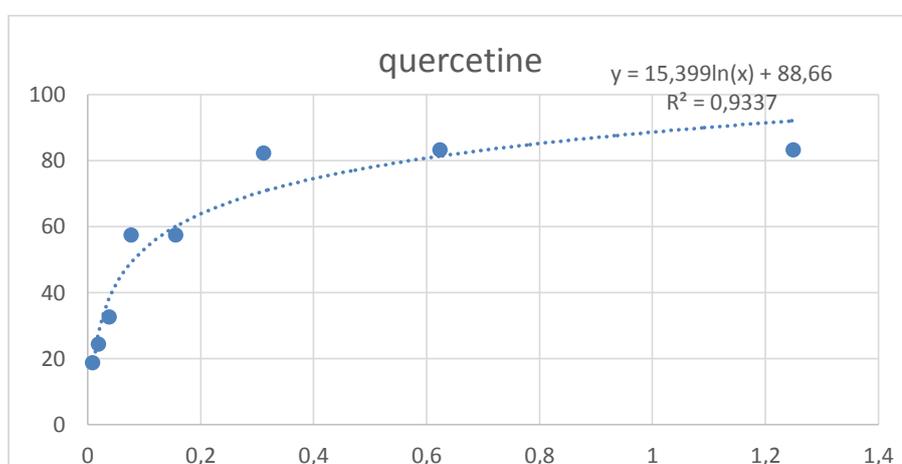


Figure 09: Courbe représentant les pourcentages de piégeage des radicaux libres du DPPH par la quercétine selon différentes concentrations.

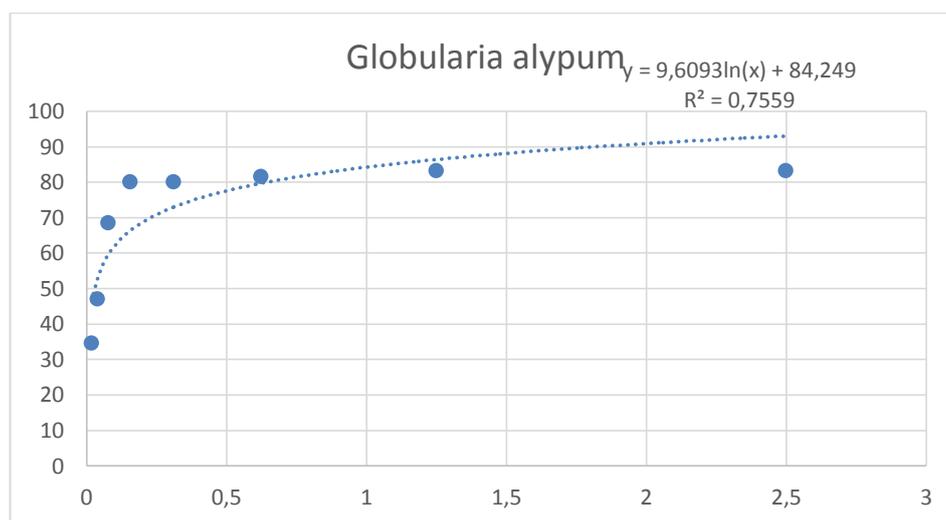


Figure 10: Courbe représentant les pourcentages de piégeage des radicaux libres du DPPH par l'extrait hydro-méthanolique de *Globularia alypum* selon différentes concentrations.

Tableau 03: IC50 de l'extrait et de la quercétine.

Echantillon	IC50 (mg/ml)
Extrait hydro-méthanolique	0,03
Quercétine	0,08

Les résultats de l'étude de l'activité anti-oxydante de l'extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne de *Globularia alypum* montrent que cette activité est très importante puisque son IC50 est de 0.03 mg/ml, il est inférieur à celui de la quercétine (0,08 mg/ml) qui sert de standard dans cette étude.

L'étude menée par (Tiss et al, 2020) sur l'extrait aqueux, méthanolique, des feuilles de GA montre une activité anti-oxydante un peu faible par rapport à notre résultat avec des IC50: 0.089 ± 0.007 mg/ml, 0.067 ± 0.003 mg/ml, respectivement.

En comparant aussi avec l'étude de (Asraoui et al, 2021), en utilisant l'éthyle d'acétate comme solvant d'extraction, les résultats montrent que les feuilles de *Globularia alypum* présentent une activité anti-oxydante très importante avec $IC_{50} = 12.3 \pm 3.83$ µg/ml et qui est un peu plus élevée par rapport à notre résultat ($IC_{50} = 0,03$ mg/ml).

Conclusion

Conclusion.

L'analyse phytochimique de l'extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne de *Globularia alypum* a permis d'identifier une quantité plus au moins importante des polyphénols totaux (17,67 mg EAG/g d'extrait).

La méthode de piégeage du DPPH a permis de mettre en évidence une activité antioxydante très importante (IC50= 0,03 mg/ml) qui peut être due à la richesse des partie aériennes de *Globularia alypum* en polyphénols.

Tous ces résultats sont en accord avec les études précédentes effectuées sur cette plante, sa richesse en polyphénols et son activité anti-oxydante très puissante prouve son efficacité sur diverses maladies, mais d'autres études sont jugées nécessaires comme par exemples:

- D'évaluer d'autres effets biologiques in vitro comme in vivo des extraits et de leurs composés actifs en utilisant différentes techniques.
- L'étude des actions pharmacologiques dans le but de confirmer leurs usages traditionnelles.
- La réalisation des études approfondies et complémentaires de l'activité antioxydante des composés phénoliques en générale et de flavonoïdes en particulier.

Références et webographie

Références bibliographiques

A

Afanas'ev, IB., 2009 ; Signaling mechanisms of oxygen and nitrogen free radicals, CPC Press. pp. 1-71.

Ait Youssef, M., 2006 ; "Plantes médicinales de Kabylie", Ibis Press, , 96 p.

Amessis Ochemoukh, N., Ibrahim, Abu-Reidah, I.M., Quirantes-piné, R., Rodriguez-Pérez, C., Madani, K., Ferandez-Gutiérrez, A., Segura-Carretero, A., 2014; Tentative characterisation of iridoids, phenylethanoid glycosides and flavonoid derivatives from *globularia alypum* L. (*globulariaceae*) leaves by LC-ESI-QTOF-MS. phytochemical analysis, 25, 389–398.

Asraoui, F., Kounnoun, A., El Cadi, H., Cacciola, F., Oulad El Majdoub, Alibrando, F., Mandolino, F., Dugo, P., Mondello, L., Louajri, A., 2021; "Phytochemical Investigation and Antioxidant Activity of *Globularia alypum* L." *Molecules*.

Athmouni, K., Belghith, T., El Fek, A., Ayadi, H., 2016; "hytochemical composition and antioxidant activity of extracts of some medicinal plants in Tunisia". *Int. J. Pharmacol. Toxicol.* 4, 159–168.

Amjad Hossain, M., 2005 ; Neem Seed oil: Bangladesh, Examples of the Development of pharmaceutical Products from Medicinal Plants. Bangladesh Council of Scientific and Industrial Research (BCSIR) 10. P: 59-63.

B

Bahorun, T., 1997 ; Substance Naturelles Actives: La Flore Mauricienne, une source d’approvisionnement potentielle. Food and agricultural research council, réduit, Mauritius.

Behlouli, R., 2017; " Etude phytochimique d'une plante médicinale: *Globularia alypum* L. Etude de quelques activités biologiques". Université Saad Dahleb de Blida, Faculté des sciences de la nature et de la vie.

Beloued, A., 1998 ; plantes médicinales d'Algérie OPV, in alger.

Beniston, N.T., Beniston, W.S.,1984 ; "Fleurs d'Algérie", Ed Entreprise nationale du livre, Alger, Algérie, 53.

Ben Mansour, R., Gargouri, B., Elloumi, N., Ben Haj, J. I., Gharbi-Gammar, Z., Lassoued, S. (2012); Investigation of antioxidant activity of alcoholic extract of *Globularia alypum* L. *Journal of Medicinal plants Research* 6(25): 4193-4199.

Boukef, M.K., 1986; "Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne", Agence de coopération culturelle et technique, 350 p.

Boussoualim, N., 2014; " Activités biologiques de plantes médicinales: *Anchusa azurea* Mill. et *Globularia alypum* L.". Thèse de doctorat en science option: Microbiologie, Université Ferhat Abbas Sétif 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

Bouzig, A., Chadli, R., Bouzig, K., 2017; Étude ethnobotanique de la plante médicinale *Arbutus unedo* L. dans la région de Sidi Bel Abbés en Algérie occidentale, *Phytothérapie* 15,373-378.

Brahmi, F., Hauchard, D., Guendouze, N., et al, 2015; Phenolic composition, in vitro antioxidant effects and tyrosinase inhibitory activity of three Algerian *Mentha* species: *Mentha spicata* (L.), *Mentha pulegium* (L.) and *Mentha rotundifolia* (L.) Huds (Lamiaceae). *Ind Crops Prod* 74:722–30.

Bruneton, J., 1993 ; Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales ; 2ème édition Technique et documentation Lavoisier, Paris.

Bruneton, J., 2009; Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 4ème édition ; édition Technique et documentation Lavoisier, Paris

C

Cabaret, J., 1986 ; 167 Plantes pour soigner les animaux: phytothérapie vétérinaire, Paris: Point Vétérinaire, 192 p.

Catier, O., Roux, D., 2007 ; Botanique Pharmacognosie Phytothérapie. 3ème édition. WOLTERS KLUWER: 13.

Charles, DJ., 2013 ; Natural Antioxidants. Chapitre 3. Dans: Antioxidant Properties of Spices, Herbs and Other Sources. New York. Springer Science+Business Media. pp. 39-64.

Chograni, H., Riahi, L., Zaouali, Y., Boussaid, M., 2011; Polyphènes, flavonoïdes, activité antioxydante dans les feuilles et les fleurs de *Globularia alypum* L. (Globulariaceae). African Journal of Ecology 51: 343-34.

Chokri, A., Doukali, R., El Abida, K., Ben Cheikh, R., 2010; Myorelaxant et effets spasmolytiques de l'extrait de *Globularia alypum* L. sur le jejunum du lapin. International journal of pharmacology 6(5): 608-615.

Clément, R.-P., 2005; Aux racines de la phytothérapie: entre tradition et modernité (1re partie), Phytothérapie, 3 (4): 171-175.

Couplan, F., 2012; "Les plantes et leurs noms: histoires insolites", QUAE, 223 p.

D

Dastidar, S.G., Manna, A., Kumar, K.A., Mazumdar, K., Dutta, N.K., Chakrabarty, A.N., Motohashi, N., Shirataki, Y., 2004 ; Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones.

International Journal of Antimicrobial Agents, 23.P: 99-102.

Desikan, R., Hancock, J.T., Neill, S.J., 2003; Oxidative stress signalling. Chapitre 5. Dans: Topics in Current Genetics, Vol. 4 Plant Responses To Abiotic Stress. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. pp. 121-149.

Desmier, T., 2016 ; Les antioxydants de nos jours: definition et applications (Doctoral dissertation, éditeur inconnu). Université De Limoges, 88P.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., Vidal, N., 2006; "Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds". Food Chem. 97, 654–660.

Djerroumi, A., Nacef, M., 2004 ; " 100 plantes médicinales Algeriennes", Edition Kasr al kitab, PP: 160 (80-81).

Dorman, H.J.D., Kosar, M., Kahlos, K., Holm, Y., Hiltunen, R., 2003; Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from Mentha species, hybrids, varieties and cultivars. J. Agric. Food Chem. ; 51: 4563-4569.

Dor, M., 2017 ; Création d'une formation continue vétérinaire en phytothérapie. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 217 p.

E

Elbetieha, A., Oran, S.A., Alkofahi, A., 2000 ; "Fetotoxic potentials of Globularia arabica and Globularia alypum (Globulariaceae) in rats", Journal of Ethnopharmacology, V. 72, n° 1, 215-219.

Es-Safi, N.E., Khlifi, S., Kollmann, A., Kerhoas, L., El Abbouyi, A., Ducrot, P.H., 2006 ; Iridoid glucosides from the aerial parts of Globularia alypum L.(Globulariaceae). Chemical and pharmaceutical bulletin, 54, 85–88.

Evans, W.J., 2000 ; Vitamin E, vitamin C, and exercise. American Journal of Clinical Nutrition 72: 647-652.

F

Favier, A., Charreyre, M.T., 2006 ; "Experimental requirements for an efficient control of free-radical polymerizations via the Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfert (RAFT) Process". *Macromolecular Rapid Communication*, V. 27, n° 9, 653-692.

Ferhi, B., Aiache, J-M., 2010; Effet of *Globulria alypum* L. on the gastrointestinal tract. *Journal of Naturel Products* 3 : 141-146.

Fournier, P.V., 2010; "Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France", Omnibus, 1047 p.

Fröhner, E., 1921 ; "Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte"; 12. Auflage; Ferrdinand Enke. Dans: **Dor, M., 2017** ; Création d'une formation continue vétérinaire en phytothérapie. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 217 p.

G

García, M.J., 2005 ; ROS Generation, Antioxidants, and Cell Death. dans: *Mitochondria and the Heart, Developments in Cardiovascular Medicine Volume 256* Springer Science +Business Media, Inc., USA. pp. 99-122.

Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., Jore, D., 2003 ; "Espèce réactives de l'oxygène", *L'Actualité Chimique*, 91-96.

Gerard, J., Johnson, T., 1633 ; "The Herbal or General History of Plants"; Dover Publ.Inc.; New York. Dans: **Dor, M., 2017** ; Création d'une formation continue vétérinaire en phytothérapie. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 217 p.

Ghissi, Z., Kallel, R., Sila, A., Harrabi, B., Atheymen, R., Zeghal, K., Bougatef, A., Sahnoun, Z., 2016; Globularia alypum methanolic extract improves burn wound healing process and inflammation in rats and possesses antibacterial and antioxidant activities. Biomedicine et pharmacotherapy.

Ghissi, Z., Krichen, F., Kallel, R., Ben Amar, I., Boudawara, T., Gargouri, J., Zeghal, K., Hakim, A., Bougatef, A., Sahnoun, Z., 2018; Sulfated polysaccharide isolated from globularia alypum L. structural characterization, in vivo and in vitro anticoagulant activity, and toxicological profile. International Journal of Biological Macromolecules.

Grases, F., Prieto, R M., Gomila, I., Sanchis, P., Costabauzá, A., 2009 ; Phytotherapy and renal stones: the role of antioxidants. A pilot study in Wistar rats. Urological Research. Vol. 37, n° 1, pp. 35-40.

Grosmond, G., 2012; Santé animale et solutions alternatives. Paris : France Agricole. 270 page. ISBN 978-2-85557-240-6.

H

Hammiche, V., Maiza, K., 2006 ; traditional médecine in central Sahara : pharmacopoeia of Tassili N'Ajjer, journal of ethnopharmacology, p : 105.

Hammiche, V., Merad, R., Azzouz, M., 2013 "Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen", Springer, 1488 p.

Huan, J.Y., Miranda, C.L., Buhler, D.R., Cheeke, P.R., 1998 ; Species differences in the hepatic microsomal enzyme metabolism of the pyrrolizidine alkaloids. Toxicology letters. 1998. Vol. 99, n° 2, pp. 127–137.

I

J

Jouad, H., Maghrani, M., Eddouks, M., 2002 ; Hypoglycaemic effet of rubus fruticosus L. and Globularia alypum L. In normal and steptozotocin-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol. (81) :351-6.

K

Khalifi Taghzoutia, O., Balouiri, M., Ouedrhiri, W., Ech-chahad, A., Abderrahmane, R., 2016; In vitro evaluation of the antioxidant and antimicrobial effects of Globularia alypum L extracts.

Khantouche, L., Guesmi, F., Motri, S., Mejri, M., Abderabba, M., 2018; "Nutritional Composition, Analysis of Secondary Metabolites and Antioxidative Effects of the Leaves of Globularia alypum L." Indian J. Pharm. Sci, 80, 274–281.

Khlifi, S., El Hachimi, Y., Khalil A., Es-Safi, N., El Abbouyi, A., 2005; In Vitro antioxidant effect of Globularia alypum L. hydromethanolic extract. Indian. J. Pharmacol 37(4): 227-23.

Khlifi, D., Hamdi, M., El Hayouni, A., Cazaux, S., Souchard, J.P., Couderc, F., Bouajila, J., 2011; Global Chemical Composition and Antioxidant and Anti-Tuberculosis Activities of Various Extracts of Globularia alypum L. (Globulariaceae) Leaves. Molecules 16: 10592-10603.

Khlifi, D., Rabiaa, M.S., Dhafer, L., Al Akrem, H., Moktar, H., Jalloul, B., 2013 ; Anti-Inflammatory and Acetylcholinesterase Inhibition Activities of Globularia Alypum. Journal of Medical and Bioengineering Vol. 2, No. 4, December 2013.

L

Labre, P., 2007; Phytothérapie et aromathérapie chez les ruminants et le cheval
Tome 2, 2ème édition, Médecines naturelles en élevage. Thônes : FEMENVET, L'élevage
autrement. 352 pages. ISBN : 9782951651524.

Limbach, S., Guiland, J.C., 2007 ; Vitamines. Dans: Traité de nutrition artificielle de
l'adulte. 2ème éd. France: Springer- Verlag. pp. 127-143.

Lykkesfeldt, J., Svendsen, O., 2007 ; Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress
in farm animals. The Veterinary Journal 173: 502-511.

M

**Merghache, S., Zerriouch, M., Merghache, D., Tabti, B., Djaziri, R., Ghalem,
S., 2013;** Evaluation of hypoglycaemic and hypolipidemic activities of Globularin
isolated from Globularia alypum L. in normal and streptozotocininduced diabetic rats,
Journal of Applied Pharmacol Science 3(04) : 001-007.

Mhanech, A.A., 2002; «Traitement par les plantes médicinales», Edition: Dar al Hoda , PP:
120(95).

Millemann, J., 1999 ; "Matière médicale homéopathique vétérinaire"; Editions SIMILIA,
Paris.FRANCE, 525p.

Misset, B., 2019 ; Evaluation du statut en vitamine C de patients vus en consultation à l'Unité
Transversale de Nutrition du CHU de Limoges et recherche de facteurs associés entre le statut
nutritionnel et la carence en vitamine C, Université de LimogesThèse d'exercice.,169p.

Mpondo, E.M., Dibong, D.S., Flora, C., Yemeda, L., Priso, R.J., Ngoye, A., 2012 ; les plantes à phénols utilisées par les populations de la ville de Douala , journal of Animal et plant sciences , p15.

N

Narayana, K.R., 2000 ; Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and therapeutic Potentiel. Indian Journal of pharmacology P: 33:2-13.

O

Orban, J.C., Sibon, S., Ichai, C., 2007 ; Ischémie/reperfusion, stress oxydant, préconditionnement et insuffisance rénale aiguë. Dans: L'insuffisance rénale aiguë, Le point sur ... Springer-Verlag France, pp. 85-105.

Oueslati, K., 2017 ; Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton en milieu mimétique de la viande (Alimentation et nutrition, Université Clermont Auvergne), Français, 239p.

P

Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008 ; "Free radicals, antioxidants in disease and health", Int. J. Biomed. Sc., V. 4, n°2, 89-96.

Porter, N., 2001 ; Essential oils and their production. Grop & food Rasearh. P: 39.

Pourrut, B., 2008 ; Implication du stress oxydatif dans la toxicité du plomb sur une plante modèle, *Vicia faba*.. Thèse de doctorat. 284p.

Pradat, P.F., Camdessanché, J.P., Carluer, L., Cintas, P., Corcia, P., Danel-Brunaud, V., Echaniz-Laguna, A., Gonzalez, J., Nicolas, G., Vandenberghe, N., Verschueren, A., 2009 ; "Actualités dans la recherche fondamentale et clinique sur la sclérose latérale amyotrophique", Revue neurologique, V. 165, n° 6, 532-541.

Q

Quezel, P., Santa, S., 1963; Nouvelle flore de l'algerie et des régions désertiques méridionales. Edition du centre national de la recherche scientifique.P :35-40.

R

Ratshilivha, N., Awouafack, M.D., Du Toit, E.S., Eloff, J.N., 2014 ; The variation in antimicrobial and antioxidant activities of acetone leaf extracts of 12 Moringa oleifera (Moringaceae) trees enables the selection of trees with additional uses, South African Journal of Botany 92 (2014) 59–64.

Robinson, M., 1863 ; "New Family Herbal and Botanic Physician"; Nicholson & Sons; Halifax.

S

Schaneberg, P., Paris, F., 2011; «Guide des plantes médicinales », Edition Délachaux & Niestlé., pp. 8-9.

Segal, A.W., 2007; "How superoxide production by neutrophil leukocytes kills microbes", "Innate Immunity to Pulmonary Infection, V. 155, 92 p.

Shils, ME., Shike, M., Ross., AC, Caballero, B., Cousins, R.J., 2006 ; Modern Nutrition in Health and Disease. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Siti, H.N., Kamisah, Y., Kamisiah, J., 2015; "The role of oxidative stress, antioxydants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review)", vascular pharmacology, V. 71, 40-56.

Skim, F., Kaaya, A., Jaouhari, J. T., Lazrek, H. B., Jana, M., El Amri, H., 1999; Hypoglycaemic activity of *Globularia alypum* leaves in rats. *Fitoterapia*,70,382-389.

Sofowora, A., 2010 ; "plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique". KARTHALA. 22-24, boulevard Arago 75013 Paris. p 23.

Su, X., Duan, J., Jian, Y., Shi, J., Kakuda, Y., 2006; Effect of soaking conditions on the antioxidant potentials of oolong tea. *J Food Composition Anal* 19: 348-353.

Svoboda, K.P., Hampson, J.B. (1999); Bioactivity of essential oils of selected temperate aromatic Plants: antibacterial, antioxidant, antiinflammatory and other pharmacological activities Plant Biology Department, SAC Auchincruive, Ayr,Scotland, UK, KA65HW.

Swomley, A.M., Förster, S., Keeney, J.T., Triplett, J., Zhang, Z., Sultana, R., Buterfield, D.A., 2014 ;"Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: evidence based on proteomics studies", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, V. 1842, n°8, (, 1248-1257.

T

Tapiero, H., 2006; "stress oxydatif et alicaments", Editions EDK, 86 p.

Tiss, M., Souiy, Z., Achour, L., Hamden, K., 2020; "Anti-obesity, anti-hyperglycaemic, anti-antipyretic and analgesic activities of *Globularia alypum* extracts". *Arch. Physiol. Biochem.*, 1–8.

U

V

Valko, M., Jomova, K., Rhodes, C.J., Kuca, K., Musilek, K., 2016 ; "Redox and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease", *Archives of toxicology*, V. 90, n°1, 1-37.

W

Walter, M.F., Jacob, R.F., Bjork, R.E., Jeffers, B., Buch, J., Mizuno, Y., Mason, R.P., 2008; "Circulating lipid hydroperoxides predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: the prevent study", Journal of the American College of Cardiology, V. 51, n° 12, 1196-1202.

Wolinsky, I., 1998 ; Nutrition in Exercise and Sport. 3th edition. New York: CRC Press.

Wynn, S., Fougère, B., 2007 ; Veterinary Herbal Medicine. St Louis, Missouri: MOSBY Elsevier. 2;7-13 p.

X

Y

Yarnell, E., 2007 ; Plant Chemistry in Veterinary Medicine: Medicinal Constituents and Their Mechanisms of Action. In : Veterinary Herbal Medicine. Mosby Elsevier.

Z

Zeggwagh, A.A., Lahlou, Y., Bousliman, Y., 2013 ; enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste a fés , Maroc , the pan fraican Médical Journal P :14.

Zelek, L., Latino-Martel, P., Pecollo, N., Barrandon, E., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., 2010 ; Vitamines et micronutriments. dans: Aider á vivre après un cancer Oncologie pratique. Paris: Springer-Verlag. pp. 277-282.

Webographie

Site 01: Plante méditerranéenne

<http://www.plante-mediterraneenne.fr/genres/globulaire/>, consulté le 27/03/2020 à 10h.

Site 02: Tela-botanica

https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&module=fiche&action=fiche&num_nom=30285&onglet=synthese, consulté le 27/03/2020 à 11:30.

Site03:Viagallica

[https://viagallica.com/v/_planches_duhamel_du_monceau/globularia_alypum_\(globulaire_turbith\).htm](https://viagallica.com/v/_planches_duhamel_du_monceau/globularia_alypum_(globulaire_turbith).htm) , consulté le 26/05/2021 à 23.30 (figure 1).

Site 04: FloreAlpes

https://www.florealpes.com/fiche_globulariaalypum.php, consulté le 26/05/2021 à 23:40 (figure 02).

Site 05: Science physique chimique

<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/FLAVONOIDES.html>, consulté le 25/05/2021 à 20h.

Site 06 : ency education

<UN1901 Laboratoire de Pharmacognosie Dr Sahraoui, univ.encyeducation.com>, consulté le 20/10/2020 à 22:40.

Site 07: tice.ac-montpellier

<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille2/ALCALOIDES.htm>, consulté le 20/10/2020 à 23:10.

Site 08: faidherbe

<https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/phenolsd.htm>, consulté le 22/10/2020 à 15h.

Site 09: aquaportail

<https://www.aquaportail.com/definition-5295-tanin.html>, consulté le 22/10/2020 à 18h.

Site 10: fracademic

<https://fracademic.com/dic.nsf/frwiki/455659>, consulté le 30/10/2020 à 13:30.

Site 11: tice-ac-montpellier

<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/ANTHOCYANES.html>, consulté le 30/10/2020 à 16h.

Résumé

Ce travail est basé sur le dosage des polyphénols totaux et l'évaluation de l'activité anti-oxydante de *Globularia alypum* connue localement par le nom de Tasselgha, une plante endémique de l'Algérie qui appartient à la famille des *Globulariaceae*.

L'analyse phytochimique de l'extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne de *Globularia alypum* a montré une teneur en polyphénols totaux de 17,67 mg EAG/g d'extrait.

L'activité anti-oxydante a été mise en évidence par la méthode de DPPH, les résultats de l'étude montre une activité anti-oxydante très importante de l'extrait hydro-méthanolique de *Globularia alypum* (IC50= 0,03mg/ml).

Mots clés: *Globularia alypum*, extrait hydro-méthanolique, polyphénols, activité anti-oxydante.

Abstract

This work is based on the determination of total polyphenols and the evaluation of the antioxidant activity of *Globularia alypum* known locally by the name of Tasselgha, an endemic plant of Algeria from the *Globulariaceae* family.

The phytochemical analysis of the hydro-méthanolic extract of the aerial part of *Globularia alypum* showed a total polyphenol content of 17,67 mg GAE/g of extract.

The antioxidant activity was demonstrated by the method of DPPH, the results of the study show a very important antioxidant activity of the hydro-methanolic extract of *Globularia alypum* (IC50= 0,03 mg/ml).

Key words: *Globularia alypum*, hydro-methanolic extract, polyphenols, antioxidant activity.

ملخص

يعتمد هذا العمل على تحديد إجمالي البوليفينول و تقييم النشاط المضاد للأكسدة في غلوبولاريا أليپوم المعروف محليا بإسم تاسلغا، و هو نبات مستوطن في الجزائر ينتمي إلى عائلة غلوبولارياسي .

ظهر التحليل الكيميائي النباتي للمستخلص المائي الميثاني للجزء الجوي من غلوبولاريا أليپوم محتوى إجمالي من البوليفينول يبلغ 17,67مجم EAG/غم من المستخلص .

تم توضيح الفعالية المضادة للأكسدة من خلال طريقة DPPH و أظهرت نتائج الدراسة نشاطا مضادا للأكسدة مهما جدا

لمستخلص الميثانول المائي من غلوبولاريا أليپوم IC50 = 0,03 مجم/مل

الكلمات المفتاحية: غلوبولاريا أليپوم، مستخلص المائي الميثاني، بوليفينول، نشاط مضاد للأكسدة .