

THÈSE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de recherche : Centre de Recherche GEOPAC

Structure de recherche : Equipe Chimie des Plantes et Synthèse Organique et Bio-organique

Discipline : Biologie-Chimie

Spécialité : Phytochimie-Pharmacologie

Présentée et soutenue le : 04/04/2025

Par :

BENTARHLIA NOURA

Potentiel pharmacologique de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter : exploration des molécules bioactives et évaluation de leurs effets cicatrisant, analgésique et hépatoprotecteur

Jury

Mohamed TABYAOUI	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V-Rabat	Président /Rapporteur
Dominique GUILLAUME	PES, UFR Pharmacie-Médecine, Université de Reims Champagne-Ardenne	Rapporteur/ Examineur
Said LAZAR	PES, Faculté des Sciences techniques, Université Hassan II-Casablanca	Rapporteur/ Examineur
Badr Eddine KARTAH	PH, Faculté des Sciences, Université Mohammed V-Rabat	Examineur
Oualid ABOUSSI	PH, Faculté des Sciences, Université Mohammed V-Rabat	Examineur
Mouhcine FADIL	PH, Faculté des sciences, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah- Fès	Examineur
Hanae EL MONFALOUTI	PH, la Faculté des Sciences, Université Mohammed V-Rabat	Directrice de Thèse

Année universitaire : 2024/2025

Dédicace

Je dédie cette thèse à toutes les personnes chères à mon cœur, qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours et sans qui cette réussite n'aurait pas été possible.

*À mes chers parents, **Monsieur BENTARHLIA Abdenbi** et **Madame EDDAHMANI Fatima**, pour votre amour inconditionnel, votre soutien constant, et les innombrables sacrifices que vous avez faits pour moi. Vous avez été ma source de force et d'inspiration, et je vous en suis infiniment reconnaissante. Que Dieu vous garde et vous protège pour continuer à illuminer ma vie.*

*À mon cher époux, **Monsieur ZIYANE Youssef**, pour ton amour, ta patience et ta compréhension. Ton soutien indéfectible m'a permis de traverser les moments les plus difficiles de cette aventure. Ta présence à mes côtés m'a donné la confiance nécessaire pour accomplir ce projet.*

*À mon frère, **Monsieur BENTARHLIA Soufiane**, pour ton affection, ton esprit protecteur, et ta présence rassurante. Tu as toujours été là pour moi, à m'encourager avec sagesse et bienveillance. Ta confiance en moi m'a donné la force de persévérer.*

*À ma sœur, **Madame BENTARHLIA Soukaina**, pour ta tendresse, ton soutien inestimable, et pour tous ces moments de complicité partagés. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me reconforter et m'encourager, et ta présence a été un véritable soutien moral tout au long de ce chemin.*

*À mes amis proches, **BENHSAIN Rhofrane**, **ELANSARI Moustapha**, **ELKAOURAT Asma**, et **NASRI Chaimae**, pour votre amitié sincère, votre soutien constant et vos encouragements tout au long de ce parcours. Vos conseils et votre présence ont été des sources précieuses de réconfort et de motivation. Vous êtes les frères et sœurs que Dieu m'a fournis, et je vous en suis profondément reconnaissante.*

*À mes chers collègues, **ZAHER Houda**, **LAHBOUB Zakaria**, **NOUNAH Ismail**, **HAOUFAZANE Shaimaa**, **NAAMA Amal**, **TAJBRITE Saloua** et **AGHOUTANE Basma**,*

pour l'esprit de collaboration, l'entraide et les nombreux moments partagés qui ont enrichi cette expérience. Merci pour votre soutien professionnel et personnel qui a grandement contribué à la réussite de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à toute ma famille et à mes amis, pour leur soutien constant et leurs encouragements tout au long de cette aventure. Vous avez été, chacun à votre manière, des sources de réconfort, de motivation et de joie. Votre présence à mes côtés, même de loin, a été d'une grande aide pour traverser les moments de doute et de fatigue.

Je vous remercie du fond du cœur pour votre amour, votre bienveillance, et votre foi en moi. C'est en grande partie grâce à vous que j'ai pu accomplir ce travail.

Remerciement

Je tiens tout d'abord à exprimer ma reconnaissance à la structure d'accueil équipe du **Laboratoire Chimie des Plantes et Synthèse organique et Bio organique (LCPSO)** avec qui j'ai eu l'honneur de collaborer, ainsi qu'à tous ceux qui, par leurs remarques constructives, leur soutien moral ou leurs encouragements, ont contribué à la réussite de ce travail.

Je tiens tout particulièrement à remercier **Madame EL MONFALOUTI Hanae**, Professeure habilitée à la Faculté des Sciences de Rabat, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Son expertise scientifique et sa vaste connaissance dans le domaine ont été d'une aide inestimable tout au long de mon parcours. Mme El Monfalouti a su, par son professionnalisme et sa rigueur, orienter mes recherches avec une précision et une clairvoyance remarquable, m'incitant constamment à dépasser mes propres limites.

Sa disponibilité, malgré ses nombreuses responsabilités académiques, et son écoute attentive ont rendu possible un accompagnement de grande qualité, à la fois stimulant et formateur. Grâce à son encadrement rigoureux et ses suggestions toujours pertinentes, j'ai pu aborder avec confiance chaque étape de ce travail. Son soutien continu, tant sur le plan académique que personnel, m'a permis de surmonter les moments difficiles, renforçant ma motivation et ma persévérance. C'est avec une profonde reconnaissance que je remercie Madame EL MONFALOUTI, non seulement pour son encadrement scientifique, mais également pour la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ce parcours.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur **TABYAOUI Mohamed**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, Président du jury et rapporteur de cette thèse, pour avoir accepté de présider cette soutenance. Son expertise et son engagement ont apporté une contribution précieuse à l'évaluation de ce travail. Je suis particulièrement reconnaissante pour ses observations éclairées qui ont permis de renforcer la qualité de cette recherche.

Je tiens également à remercier Monsieur **GUILLAUME Dominique**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims-France, rapporteur, pour ses commentaires et critiques avisés. Son

regard critique et ses recommandations précieuses m'ont permis d'améliorer plusieurs aspects de cette recherche.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur **LAZAR Said**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences techniques, Université Hassan, rapporteur de cette thèse, pour le temps et l'attention qu'il a consacrés à l'évaluation de ce travail. Ses remarques constructives et ses suggestions pertinentes ont joué un rôle déterminant dans l'enrichissement de cette étude.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à **Monsieur KARTAH Badr Eddine**, Professeur habilité à la Faculté des Sciences de Rabat, et responsable du laboratoire de Chimie des Plantes, Synthèse Organique et Bio-organique, examinateur de cette thèse pour son expertise, ses orientations scientifiques éclairées, et sa disponibilité constante tout au long de cette thèse. Son accompagnement rigoureux et son soutien ont grandement contribué à la réussite de ce travail.

Mes sincères remerciements vont à **Monsieur ABOUSSI Oualid**, Professeur habilité à la Faculté des Sciences de Rabat, examinateur, pour son soutien, son expertise scientifique, et ses remarques pertinentes qui ont enrichi cette thèse. Son implication a permis de renforcer la qualité scientifique de la partie biologique de ce projet.

Enfin, mes sincères remerciements vont à Monsieur **FADIL Mouhcine**, Professeur habilité à la Faculté des Sciences, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah- Fès, examinateur de cette thèse, pour son expertise et son analyse approfondie. Ses observations pertinentes et son retour constructif ont apporté une réelle plus-value à cette étude.

Résumé

Cette étude évalue le potentiel pharmacologique et phytochimique de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter, une plante médicinale riche en molécules bioactives. Les analyses chromatographiques (HPLC-MS et GC-MS) ont permis d'identifier des flavonoïdes, des acides gras, des stérols et des tocophérols, composés impliqués dans la régénération tissulaire, la réduction du stress oxydatif et la modulation de l'inflammation. Les tests de toxicité *in vivo* ont confirmé l'innocuité des extraits, y compris à une dose de 2000 mg/kg, administrée par voie orale et cutanée, dans des conditions aiguës et chroniques. Sur des modèles expérimentaux de brûlures *in vivo*, les extraits ont montré une activité cicatrisante en augmentant la synthèse de collagène, en accélérant la réépithélialisation et en réduisant les infiltrations inflammatoires. Les extraits ont également démontré une activité analgésique, antimicrobienne et antioxydante significative contre divers pathogènes et radicaux libres. Les études *in silico* et les simulations d'amarrage moléculaire ont révélé des interactions stables entre les composés de *D. viscosa* et des cibles biologiques telles que TNF- α et PPAR- α . Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique de *D. viscosa* en tant qu'agent à propriétés cicatrisantes et hépatoprotectrice, tout en mettant en évidence la nécessité d'investigations supplémentaires pour favoriser son développement dans des applications biomédicales.

Mots-clefs : *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter ; Toxicité *in vivo* ; Activité cicatrisante ; Molécules bioactives ; LC-MS ; GC-MS ; Effet hépatoprotecteur

Abstract

This thesis explores the pharmacological and biotechnological potential of *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter, a plant rich in bioactive secondary metabolites. By combining analytical chemistry, experimental pharmacology and toxicology, it reveals its therapeutic properties and applications in medicine, management of chronic inflammation and treatment of microbial infections. Advanced chromatographic analyses (HPLC-MS, GC-MS) identified flavonoids, such as quercetin, kaempferol and unsaturated fatty acids, known for their antioxidant, wound healing and anti-inflammatory properties. These compounds modulate essential biological mechanisms, promoting tissue regeneration, reducing oxidative damage and attenuating inflammation. In vivo toxicological tests confirmed the safety of the extracts, even at high doses. In burn models, the extracts demonstrated exceptional wound healing activity by stimulating collagen synthesis, re-epithelialization and reducing inflammatory infiltrations. In addition, the extracts displayed strong analgesic, antimicrobial and antioxidant activity, effective against various pathogens and free radicals. In silico and molecular docking studies showed stable interactions with key biological targets, such as TNF- α and PPAR- α , reinforcing the potential of *D. viscosa* as an anti-inflammatory and hepatoprotective agent.

Keywords: *Dittrichia viscosa* (L.); In vivo toxicity; Activité cicatrisantes; Bioactive molecules; LC-MS; GC-MS Hepatoprotective effect.

Liste de publications

1. **N. Bentarhlia**, B.E. Kartah, M. Fadil, S. El Harkaoui, B. Matthäus, O. Abboussi, H. Abdelmoumen, O. Bouhnik, H. El Monfalouti. Exploring the wound-healing and antimicrobial potential of *Dittrichia viscosa* L lipidic extract: Chemical composition and in vivo evaluation. *Fitoterapia*, 172, 105707, 2024. DOI: [10.1016/j.fitote.2023.105707](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105707).
2. **N. Bentarhlia**, B.E. Kartah, M. Fadil, Z. Zouaoui, H. El Monfalouti. Effect of harvesting period, extraction method, and solvent on the phytochemical profile, antioxidant, and in vitro antidiabetic activities of extracts from Moroccan *Dittrichia viscosa*. *Accepté TJNPR MH843ARN Vol 9 issue 2*, 2025.
3. **N. Bentarhlia**, M. Elansary, M. Belaiche, Y. Mouhib, O.M. Lemine, H. Zaher, A. Oubihi, B.E. Kartah, H. El Monfalouti. Evaluating novel Mn–Mg–Co ferrite nanoparticles for biomedical applications: From synthesis to biological activities. *Ceramics International*, 49(24A), 40421-40434, 2023. DOI: [10.1016/j.ceramint.2023.10.017](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2023.10.017).
4. **N. Bentarhlia**, M. El Fadili, A. El Kaourat, B.E. Kartah, O. Abboussi, M. Hefnawy, A. El Gamal, T.B. Emran, N.K. Sebbar, H. El Monfalouti. Pharmacological Investigation of *Dittrichia viscosa* Flavonoids: LC-MS Profiling, Antioxidant Activity, Hepatoprotective Effects, Safety Assessment and *In vivo* and *In Silico* insights PRENAP-D-25-00131 Soumission à Pharmacological Research - Natural Products 2025
5. **N. Bentarhlia**, B.E. Kartah, O. Abboussi, K. Taghzouti, H. El Monfalouti. Assessment of dermal safety and wound-healing efficacy of various fractions from the aerial parts of *Dittrichia viscosa*. *Soumis Toxicology Reports*
6. **N. Bentarhlia**, B.E. Kartah, O. Abboussi, K. Taghzouti, D. Guillaumé, AH. El Monfalouti. Evaluation of oral safety and central analgesic activity of polar and apolar fractions of *Dittrichia viscosa* aerial part. [En cours].
7. M. Elansary, M. Belaiche, Y. Mouhib, O.M. Lemine, N. Bentarhlia, I. Bsoul. Novel biocompatible nanomaterial for biomedical application: Structural, morphological, magnetic, and in vivo toxicity investigations. *Ceramics International*, 2022. DOI: [10.1016/j.ceramint.2022.09.341](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.09.341).

Liste de communications

Bentarhlia, N., Kartah, B.E., El Monfalouti, H. Effect of harvesting period, extraction method, and solvent on the phytochemical profile and antioxidant activity of extracts from Moroccan *Dittrichia viscosa*. **Poster** : 8^{ème} édition de l'École Internationale de Recherche, Journées Doctoriales de la Faculté des Sciences, Rabat, Maroc, **2022**.

Bentarhlia, N., Kartah, B.E., M. Fadil, S. El Harkaoui, B. Matthäus, O. Abboussi, H. Abdelmoumen, O. Bouhnik, H. El Monfalouti. Exploring the wound-healing and antimicrobial potential of *Dittrichia viscosa* L ethanol extract: *in vivo* evaluation. **Communication orale**: 3rd International Congress of Natural Products and Sustainable Development, **2023**.

Bentarhlia, N., Kartah, B.E., El Monfalouti, H. **Poster**: 3rd International Congress of Natural Products and Sustainable Development, **2023**.

Bentarhlia, N., Kartah, B.E., M. Fadil, S. El Harkaoui, B. Matthäus, O. Abboussi, H. Abdelmoumen, O. Bouhnik, H. El Monfalouti. Exploring the wound-healing and antimicrobial potential of *Dittrichia viscosa* L lipidic extract: chemical composition and *in vivo* evaluation. **Communication orale** : the 9^{ème} édition de l'École Internationale de Recherche, Agadir **2023**.
Prix de meilleur communication orale.

Bentarhlia, N., Kartah, B.E., El Monfalouti, H. Antimicrobial and antioxidant activity of *Dittrichia viscosa* L. **Communication orale** : 3^{ème} édition sur la valorisation des ressources naturelles « Varèna », **2023**.

Bentarhlia, N., Kartah, B.E., El Monfalouti, H. Oral and chronic toxicity of polar and apolar fractions from *Dittrichia viscosa* L in Wistar rats. **Communication orale** : Journées Doctoriales de la Faculté des Sciences, Rabat, Maroc, **2024**.

Liste des abréviations

- **ABTS : 2,2-Azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)**
- **ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion**
- **ALP : Phosphatase Alcaline**
- **ALT : Alanine Aminotransférase**
- **AST : Aspartate Aminotransférase**
- **BHT : Butylhydroxytoluène**
- **CAT : Catalase**
- **CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne d'Hémoglobine**
- **CD4 : Cluster of Différentiation 4 (Marqueur des lymphocytes T auxiliaires)**
- **CD8 : Cluster of Différentiation 8 (Marqueur des lymphocytes T cytotoxiques/suppresseurs)**
- **CHOL : Cholestérol**
- **CMC : Carboxyméthylcellulose**
- **CMI : Concentration Minimale Inhibitrice**
- **COX-1 : Cyclo-Oxygénase 1**
- **COX-2 : Cyclo-Oxygénase 2**
- **CRE : Créatinine**
- ***D. viscosa: Dittrichia viscosa (L.) Greuter***
- **DL50 : Dose létale médiane**
- **DPPH : Diphenyl-1-picrylhydrazyl**
- **EAA : Équivalent à l'Acide Ascorbique**

- **EPM : Effet Maximal Possible**
- **FEDV : Extrait Flavonoïde de *Dittrichia viscosa***
- **FGF : Facteur de croissance des fibroblastes**
- **FRAP : Pouvoir antioxydant réducteur ferrique**
- **GC/MS : Chromatographie gazeuse/Spectrométrie de masse**
- **GPx : Glutathion Peroxydase**
- **GSH : Glutathion réduit**
- **GSSG : Glutathion oxydé**
- **H&E : Hématoxyline et Éosine**
- **H₂O₂ : Peroxyde d'Hydrogène**
- **HCT : Hématocrite**
- **HCl : Acide Chlorhydrique**
- **HGB : Hémoglobine**
- **HIV : Virus de l'immunodéficience humaine**
- **HLA : Antigène leucocytaire humain**
- **HPLC-MS : Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse**
- **HSV-1 : Herpes Simplex Virus Type 1**
- **HT29 : Lignée cellulaire de cancer colorectal**
- **IC50 : Concentration Inhibitrice Moyenne**
- **IFN-β : Interféron bêta**
- **IFN-γ : Interféron gamma**
- **IL-10 : Interleukine-10**
- **IL-1β : Interleukine-1 bêta**
- **IL-2 : Interleukine-2**

- **IL-4 : Interleukine-4**
- **IL-5 : Interleukine-5**
- **IL-6 : Interleukine-6**
- **IL-17 : Interleukine-17**
- **iNOS : Synthase inductible d'oxyde nitrique**
- **LYM : Lymphocytes**
- **MDA-MB-231 : Lignée cellulaire de cancer du sein triple-négatif**
- **MCF-7 : Lignée cellulaire de cancer du sein**
- **MCV : Volume Corpusculaire Moyen**
- **MHA : Mueller-Hinton Agar**
- **MMP : Métalloprotéinase de la matrice**
- **MPV : Volume Plaquettaire Moyen**
- **MRV : Médulla rostroventromédiale**
- **MyD88: Myeloid Differentiation Primary Response 88**
- **NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit**
- **Na₂CO₃ : Carbonate de Sodium**
- **NDD : Dépendance négative à la densité**
- **NO : Oxyde Nitrique**
- **ONOO⁻ : Peroxynitrite**
- **PDA : Agar de Dextrose de Pomme de Terre**
- **PDB : Banque de données sur les protéines**
- **PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes**
- **PI : Pourcentage d'Inhibition**
- **PLT : Plaquettes**
- **RDW : Largeur de Distribution des Globules Rouges**

- **RBC: Red Blood Cells (Globules rouges)**
- **SIM : Surveillance des Ions Sélectionnés**
- **SGP : Substance grise périaqueducule**
- **SOD : Superoxyde Dismutase**
- **SSD : Sulfadiazine d'Argent**
- **TAC : Capacité antioxydante totale**
- **TE : Équivalent au Trolox**
- **TEM : Transition Épithélio-Mésenchymateuse**
- **TGF- β : Facteur de croissance transformant bêta**
- **TLR-4 : Récepteur 4 de Toll-Like**
- **TNF- α : (Facteur de nécrose tumorale alpha)**
- **TRGL : Triglycérides**
- **LC-MS : Chromatographie liquide à haute performance/Spectrométrie de masse à haute résolution**
- **URE : Urée**
- **VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire**
- **WBC : Globules blancs**
- **WDR : Neurones à large gamme dynamique**

Liste des figures

Figure 1 : Processus de réparation des plaies.....	9
Figure 2 : Phase inflammatoire de la cicatrisation	10
Figure 3 : Phase proliférative de la cicatrisation	12
Figure 4 : Phase de remodelage	15
Figure 5 : Transition épithélio-mésenchymateuse	16
Figure 6 : Voie ascendante de la douleur.....	21
Figure 7 : Voie descendante de la douleur	23
Figure 8 : Illustration de la plante <i>D. viscosa</i>	36
Figure 9 : Photographie de <i>D. viscosa</i> : une vue détaillée de la plante.....	36
Figure 10 : Les caractéristiques botaniques de <i>D. viscosa</i>	40
Figure 11 : Les parties de <i>D. viscosa</i>	40
Figure 12. Structure chimique des acides phénoliques isolée de la plante <i>D. viscosa</i>	46
Figure 13 : Structure chimique des flavonoïdes isolée de la plante <i>D. viscosa</i>	48
Figure 14 : Schéma du Processus d'extraction.....	63
Figure 15 : La courbe d'étalonnage de l'acide gallique	65
Figure 16 : La courbe d'étalonnage de Rutin	66
Figure 17 : Schéma du protocole d'évaluation de la toxicité orale et cutanée de la plante	77
Figure 18 : La courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique	83
Figure 19 : La courbe d'étalonnage de Trolox	84
Figure 20 : Le domaine usage de la plante	90
Figure 21 : Les types de traitements utilisant la plante <i>D. viscosa</i>	91
Figure 22 : La partie utilisée de la plante <i>D. viscosa</i>	91
Figure 23 : La période de récolte de la plante <i>D. viscosa</i>	92
Figure 24 : Le mode d'utilisation de la plante <i>D. viscosa</i>	92
Figure 25 : L'état de la plante utilisée	93
Figure 26 : Le mode d'administration de la plante.....	94
Figure 27 : La quantité de plante utilisée en cas local et en oral	95
Figure 28 : Posologie ; Nombre de prise par jour pour les catégories de personnes	95
Figure 29 : La durée de traitement par la plante <i>D.viscosa</i>	96

Figure 30 : Rendement (%) des extraits de <i>D. viscosa</i> par différentes Méthodes de acération et de Fractionnement.....	98
Figure 31 : Teneur en composés phénoliques totaux (TPC) des extraits de <i>D. viscosa</i>	100
Figure 32 : Teneur totale en flavonoïdes (TFC) des extraits de <i>D. viscosa</i>	101
Figure 33 : TPC obtenu avec trois techniques d'extraction différentes (Macération, Soxhlet, et UAE) et les solvants éthanol et eau.	106
Figure 34 : TFC obtenu avec trois techniques d'extraction différentes (Macération, Soxhlet, et UAE) et les solvants éthanol et eau.	107
Figure 35 : DPPH IC ₅₀ obtenu avec trois techniques d'extraction différentes (Macération, Soxhlet et UAE) et les solvants éthanol et eau.	107
Figure 36. La structure des flavonoïdes flavonoïde de la plante <i>D. viscosa</i>	116
Figure 37 : L'effet des extraits de <i>D. viscosa</i> sur le poids corporel des rats.....	118
Figure 38 : Effet de la dose orale subaiguë des extraits de <i>D. viscosa</i> sur le poids corporel des rats Wistar mâles et femelles.	120
Figure 39 : Effet de l'application cutanée aiguë des extraits de <i>D. viscosa</i> sur le poids corporel des rats Wistar.	121
Figure 40 : Effet de la dose d'application dermique chronique des extraits de <i>D. viscosa</i> sur le poids corporel des rats Wistar mâles et femelles.....	122
Figure 41 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de <i>D. viscosa</i> pour évaluer la toxicité orale chronique chez le mâle Wistar.....	137
Figure 42 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de <i>D. viscosa</i> pour évaluer la toxicité orale chronique chez les femelles Wistar.....	137
Figure 43 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de <i>D. viscosa</i> pour évaluer la toxicité cutanée chronique chez le mâle Wistar.....	138
Figure 44 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de <i>D. viscosa</i> pour évaluer la toxicité cutanée chronique chez les femelles Wistar	138
Figure 45 : Effet du traitement avec des différents fractions de <i>D. viscosa</i> sur le poids corporel pendant 21 jours	141
Figure 46 : Effet du traitement avec des différents fractions de <i>D. viscosa</i> sur la superficie des plaies chez les rats traités pendant 21 jours.	143
Figure 47 : Illustration des plaies au cours du traitement par les différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	144

Figure 48 : Quantification de la teneur en hydroxyproline dans des biopsies de plaies expérimentales chez le rat.....	146
Figure 49 : Des sections histologiques du tissu cicatriciel ont été examinées en utilisant une coloration à l'hématoxyline-éosine	152
Figure 50 : Analyse histopathologique comparative de la cicatrisation des plaies	153
Figure 51 : Diagrammes 2D et 3D des interactions protéine-ligand pour le Stigmastérol et 7-Campestérol.....	155
Figure 52 : Carte 3D des interactions protéine-ligand avec divers récepteurs.	156
Figure 53 : Méthode du Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)	170
Figure 54 : Effet des traitements sur les niveaux d'enzymes antioxydantes.....	180
Figure 55 : Effets des modifications histopathologiques induites par le paracétamol dans le foie des animaux.....	181
Figure 56 : Modèle de l'œuf bouilli pour dix flavonoïdes extraits de <i>D. viscosa</i>	183
Figure 57 : Radars de biodisponibilité de dix composés extraits de de <i>D. viscosa</i>	184
Figure 58 : Sites actifs de la protéine NADPH oxydase en complexe avec la flavine-adénine dinucléotide.....	184
Figure 59 : Sites actifs de la protéine PPAR alpha humaine dans le complexe avec un agoniste synthétique APHM13	184
Figure 60 : Sites actifs de la protéine TNF-alpha humaine en complexe avec la 5-(1-{{2 (difluorométhoxy)phényl)méthyl}}-2-{{3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phénoxy)méthyl}}-1H-benzimidazol-6-yl)pyridine-2(1H)-one	185
Figure 61 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la protéine NADPH oxydase	186
Figure 62 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la protéine PPAR-alpha humaine.	187
Figure 63 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la première protéine TNF-Alpha	188
Figure 64 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la deuxième protéine TNF-Alpha	189

Liste de tableaux

Tableau 1. Les caractéristiques botaniques et écologiques de <i>Dittrichia viscosa</i>	38
Tableau 2. Taxonomie de la plante	41
Tableau 3. Les utilisations traditionnelles de la plante <i>Dittrichia viscosa</i>	44
Tableau 4. Bibliothèque de composés testés de la fraction lipidique	70
Tableau 5. Modèles de récepteurs utilisés pour le Docking	71
Tableau 6. Plan expérimental, répartition des groupes animaliers et schéma posologique des traitements	79
Tableau 7. Conception expérimentale, stratification des groupes d'animaux et régime de dosage des médicaments.....	85
Tableau 8. Effet de la période de récolte sur le TPC, le TFC et le DPPHIC ₅₀	105
Tableau 9. Teneurs en tocophérols (mg/kg) de l'extrait lipidique obtenu à partir des feuilles de <i>D. viscosa</i>	108
Tableau 10. La composition en acides gras de l'extrait lipidique obtenu à partir des feuilles de <i>D. viscosa</i>	109
Tableau 11. La teneur en phytostérols de l'extrait lipidique des feuilles de <i>D. viscosa</i>	111
Tableau 12. Analyse LC-MS des flavonoïdes de la plante <i>D. viscosa</i>	115
Tableau 13. Effet des traitements à base de <i>D. viscosa</i> sur le poids absolu (g) et relatif (%) des reins des rats Wistar femelles et mâles.....	126
Tableau 14. Effet des traitements à base de <i>D. viscosa</i> sur le poids absolu (g) et relatif (%) du foie des rats Wistar femelles et mâles.	127
Tableau 15. Effets d'une dose chronique orale de <i>D. viscosa</i> sur les paramètres hématologiques chez les rats Wistar femelles (F) et mâles (M)	130
Tableau 16. Effets d'un traitement dermique subchronique de <i>D. viscosa</i> sur les paramètres hématologiques chez les rats Wistar femelles et mâles.....	131
Tableau 17. Effets d'une dose subchronique orale de <i>D. viscosa</i> sur les paramètres biochimiques chez les rats Wistar mâles (M) et femelles (F)	132
Tableau 18. Effets d'un traitement dermique chronique de <i>D. viscosa</i> sur les paramètres biochimiques des rats mâles (M) et femelles (F).....	133
Tableau 19. Analyse des relations structure-activité des composés de <i>D. viscosa</i>	154

Tableau 20. L'évaluation de l'activité analgésique centrale des différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	157
Tableau 21. Inhibition de l' α -Glucosidase (%) par différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	160
Tableau 22. Inhibition de l' α -Amylase (%) par différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	160
Tableau 23. Activité antimicrobienne in vitro des différentes fractions de <i>D. viscosa</i> et comparaison avec des antimicrobiens standards	165
Tableau 24. Paramètres biochimiques sériques	179

Table des matières

I.	Introduction générale.....	1
II.	Partie 1 : synthèse bibliographique	7
I.	Propriétés cicatrisantes et mécanismes de la cicatrisation	8
1.	Définition et étapes de la cicatrisation	8
2.	Etapes de la cicatrisation.....	8
3.	Facteurs influant sur la cicatrisation	16
4.	Facteurs locaux	16
5.	Facteurs systémiques	17
6.	Méthode in vivo d'étude de la cicatrisation.....	17
II.	Étude des propriétés analgésiques des extraits des plantes et des mécanismes pathophysiologiques associés	18
1.	Types de douleur.....	18
2.	Classification et gestion de la douleur : aiguë et chronique	18
3.	Douleur physiologique et pathologique : sensibilisation et mécanismes sous- jacents	19
4.	Localisation : douleur somatique vs viscérale	20
5.	Voies de la douleur	20
6.	Nociception et sensibilisation périphérique	20
7.	Sensibilisation centrale : rôle des neurones dans le traitement des signaux nociceptifs	22
8.	Voies descendantes de la douleur	22
9.	Facteurs affectant la perception de la douleur	23
10.	Mécanismes d'action et efficacité analgésique des composés bioactifs dans les plantes aromatiques	24
11.	Mécanismes moléculaires de l'action analgésique	24
III.	Activité hépatoprotectrice et antioxydante des extraits de plantes.....	25
1.	Définition et importance des antioxydants	25
2.	Classification des antioxydants.....	26
3.	Antioxydants enzymatiques	26
4.	Antioxydants non enzymatiques	28
5.	Techniques de mesure de l'Activité antioxydante	28
6.	Etudes in vivo de l'activité hépatoprotectrice	28

7.	Mécanismes d'action des métabolites sur le foie	28
8.	Effets anti-inflammatoires	29
9.	Régulation des voies de signalisation cellulaire	29
10.	Etudes <i>in vivo</i> sur les composés phénoliques hépatoprotecteur.....	29
11.	Méthodes d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice	30
IV.	Evaluation toxicologique des extraits des plantes : analyses <i>in vivo</i> de la sécurité et des effets aigus et chroniques.....	31
1.	La toxicité aiguë	31
2.	L'essai limite à 2 000 mg/kg.....	31
3.	Relation dose-réponse.....	32
4.	Identification des symptômes aiguë.....	32
5.	Exposition prolongée	32
6.	Quelques paramètres hématologiques étudiés	32
7.	Quelques paramètres biochimiques étudiés	33
8.	La toxicité hépatique des plantes	33
9.	La toxicité rénale des plantes.....	34
V.	Revue de l'espèce <i>Dittrichia viscosa</i> (L) Greuter : utilisations traditionnelles, phytochimie et propriétés biologiques.....	34
1.	Présentation de la famille des Asteraceae	34
2.	Taxonomie et aspects botaniques du genre <i>Dittrichia</i>	35
3.	Description botanique de l'espèce étudiée <i>Dittrichia viscosa</i> (L) Greuter	36
4.	Noms vernaculaires de <i>Dittrichia viscosa</i> (L) Greuter et ses synonymes	37
5.	Description morphologique et botanique de <i>Dittrichia viscosa</i> (L) Greuter	37
6.	Taxonomie de <i>Dittrichia viscosa</i> (L) Greuter.....	40
7.	Utilisations traditionnelles de <i>D. viscosa</i>	42
8.	La composition chimique de <i>D. viscosa</i>	46
9.	Les polyphénols de <i>D. viscosa</i>	46
10.	Les flavonoïdes de <i>D. viscosa</i>	47
11.	Les Terpenoïdes de <i>D. viscosa</i>	48
12.	Les propriétés pharmacologiques de <i>D. viscosa in vivo et in vitro</i>	51
13.	Propriétés antimicrobienne antiviral et antiparasitaires	51
14.	Propriétés Antioxydantes	53
15.	Les propriétés -inflammatoires	54
16.	Les propriétés anti tumorale	55
17.	Les propriétés antidiabétiques.....	56

18.	Les propriétés antipyrétiques	57
19.	Le Potentiel antihypertenseur	57
III.	Deuxième partie : Matériels et méthodes	58
I.	Enquête ethnobotanique sur l'usage traditionnel de <i>D. viscosa</i> chez les herboristes de la région de Rabat/Salé.....	59
1.	Préservation des connaissances traditionnelles.....	59
2.	Validation scientifique.....	59
3.	Perspectives de développement pharmaceutique.....	59
4.	Enquêtes chez les herboristes	59
5.	Définition d'une typologie des herboristes pour l'échantillonnage.....	59
6.	Échantillonnage	60
7.	Réalisation de l'enquête.....	60
8.	Observations réalisées par les enquêteurs.....	61
II.	Récolte, extraction, analyse quantitative et qualitative des métabolites de <i>D. viscosa</i> (L.) Greuter.....	61
1.	Le matériel végétal	61
2.	Protocole d'extraction : macération et fractionnement	62
3.	Extraction des flavonoïdes de <i>D. viscosa</i>	63
4.	Détermination du rendement	64
5.	Dosage des phénols totaux	64
6.	Dosage des flavonoïdes	65
7.	Effet de la période de récolte, de la méthode d'extraction et du solvant sur le profil phytochimique, antioxydant des extraits de <i>D. viscosa</i>	66
8.	Chromatographie gazeuse/ spectrométrie de masse (GC/MS) et chromatographie haute performance (HPLC).....	67
8.1.	Composition des phytostérols.....	67
8.2.	Composition en acides gras	68
8.3.	Composition des tocophérols.....	69
8.4.	L'analyse chromatographique de l'extrait flavonoidique de la plante <i>D. viscosa</i> par LC/MS69	
11.	Simulation de Docking moléculaire	70
12.	Préparation des récepteurs	70
13.	Préparation des ligands	71
III.	Etude de la toxicité orale et cutanée aiguë et chronique des extraits et fractions de parties aériennes de <i>D. viscosa</i> chez les rats Wistar.	73
1.	Les animaux.....	73

2.	Toxicité orale aiguë	73
3.	Toxicité cutanée aiguë	74
4.	Préparation de la peau des animaux	74
5.	Toxicité orale chronique	75
6.	Toxicité cutanée chronique	75
7.	Analyses biochimiques et hématologiques	76
8.	Anatomie pathologique et histologie	76
IV.	Activités pharmacologiques <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de <i>D. viscosa</i> (L.) Greuter	77
1.	Effet des fractions de <i>D. viscosa</i> sur la cicatrisation des brûlures.....	77
2.	Les animaux.....	77
3.	Préparation de la pommade à base des extraits de la plante <i>D. viscosa</i>	78
4.	Protocole expérimental pour la cicatrisation des brûlures	78
5.	Histologie.....	79
6.	La teneur en hydroxyproline.....	80
7.	Activité analgésique centrale <i>in vivo</i>	80
8.	Activité antidiabétique <i>in vitro</i> : Evaluation des activités inhibitrices des enzymes....	81
9.	Test d'inhibition de l' α -glucosidase	82
10.	Test d'inhibition de l' α -amylase	82
11.	Activité antioxydante : Méthode du Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)	82
12.	Activité antimicrobienne.....	84
13.	Souches microbiennes et conditions de culture	84
14.	Activité antibactérienne et antifongique de fractions de <i>D. viscosa</i> : méthode de diffusion sur disque.....	84
15.	Etude hépatoprotectrice <i>in vivo</i>	85
16.	Détermination des paramètres biochimiques sériques.....	86
17.	Niveaux d'enzymes antioxydantes	86
18.	Histopathologie.....	87
IV.	Troisième partie : Résultats et Discussion.....	89
I.	Enquête Ethnobotanique sur l'usage traditionnel de <i>D. viscosa</i> chez les Herboristes de la Région de Rabat/Salé	90
II.	Récolte, extraction, analyse quantitative et qualitatives des métabolites de <i>D. viscosa</i>	97
1.	Le rendement des extractions	97
2.	Analyses quantitatives	99
3.	La teneur Total en Polyphénols (TFC) des différentes fractions de la plante <i>D. viscosa</i>	

4.	La teneur totale en flavonoïdes (TFC) des différentes fractions de la plante <i>D. viscosa</i>	101
5.	Analyses qualitatives	108
6.	La composition chimique de l'extrait lipidique (fraction hexane) obtenue à partir des feuilles de <i>D. viscosa</i> identifiée par GC-MS et HPLC	108
7.	Composition en flavonoïdes de <i>D. viscosa</i> par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS).....	115
III.	Etude de la toxicité des extraits de la plante <i>D. viscosa</i>	118
1.	L'évaluation de poids corporel	118
2.	Le poids absolu et relatif des organes.....	124
3.	Évaluation hématologique et biochimique	128
4.	L'histologie.....	136
IV.	Activités pharmacologiques <i>in vivo</i> des extraits.....	140
1.	Effet des extraits de sur la cicatrisation des brûlures.....	140
2.	L'évaluation de l'activité analgésique centrale des différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	157
3.	L'activité antidiabétique des différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	159
4.	L'activité antimicrobienne des différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	164
5.	Activité antioxydante des différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	169
6.	L'activité hépatoprotectrice des différentes fractions de <i>D. viscosa</i>	173
V.	Conclusion et perspectives	195
	Annexes	198
1.	Echantillonnage et choix des quartiers de Rabat-Salé.....	198
2.	Questionnaire de l'enquête réalisé auprès des herboristes.....	199
3.	Caractéristiques physicochimiques de dix flavonoïdes provenant de la FEDV.	201
4.	Caractéristiques pharmacocinétiques de dix flavonoïdes provenant de FEDV	202
5.	Bibliothèque de composés testés de la fraction lipidique.....	203
	Bibliographie	204

I. Introduction générale

Le développement de nouvelles thérapies et de médicaments à base de plantes constitue une avancée notable dans la pharmacologie contemporaine (Moreira et al. 2014 ; Khan 2019). Les plantes médicinales, utilisées traditionnellement dans diverses cultures pour leurs propriétés thérapeutiques, sont désormais intégrées dans des stratégies de recherche visant à identifier, isoler et évaluer leurs composés bioactifs (Al-Worafi 2020). Ce processus implique une série d'étapes : la sélection des espèces végétales, l'extraction des principes actifs, et l'évaluation de leur activité pharmacologique à travers des études précliniques et cliniques (Alami et al. 2021; Meresman et al. 2021). Les médicaments d'origine végétale présentent souvent des profils de sécurité avantageux et une faible incidence d'effets indésirables, tout en offrant des alternatives thérapeutiques pour diverses pathologies (Aboufaras et al. 2023; Tsatsakis et al. 2021). Cependant, la variabilité des composés et les défis associés à leur standardisation exigent des approches méthodologiques pour assurer leur efficacité et leur sécurité. L'intégration des approches scientifiques modernes avec les savoirs traditionnels en phytothérapie permet d'explorer des avenues thérapeutiques novatrices et d'optimiser les bénéfices cliniques des traitements à base de plantes (Bouyahya et al. 2021).

Les composés bioactifs présents dans les plantes, tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les composés stéroliques, possèdent des propriétés pharmacologiques variées, y compris des effets antioxydants, antimicrobiens et anti-inflammatoires. Cette diversité d'activités thérapeutiques permet aux phytomédicaments de traiter une large gamme de pathologies, allant des maladies métaboliques aux troubles cardiovasculaires et neurologiques (Sairazi et al. 2020; Samtiya et al. 2021).

De plus, les phytomédicaments jouent un rôle essentiel dans la médecine traditionnelle mondiale, intégrant des pratiques anciennes et des connaissances culturelles locales. Leur utilisation historique souligne non seulement leur efficacité perçue, mais aussi leur acceptabilité dans diverses cultures. En outre, l'importance des phytomédicaments est accentuée par leur potentiel à soutenir des systèmes de santé durables, particulièrement dans les régions à faibles ressources où les traitements synthétiques peuvent être inaccessibles ou coûteux. Ainsi, l'exploration et le développement de phytomédicaments représentent un axe pour l'innovation thérapeutique, tout en contribuant à la préservation de la biodiversité et à l'amélioration des soins de santé à l'échelle mondiale (Khan 2019).

Au Maroc, l'utilisation des plantes médicinales dans la médecine traditionnelle est une pratique profondément enracinée dans la culture et les connaissances ancestrales (Elachouri et al. 2021). Cette approche thérapeutique repose sur l'expertise accumulée sur les propriétés pharmacologiques des plantes, transmises de génération en génération (Filali et al. 2016). L'intégration de ces pratiques traditionnelles avec les approches modernes de la médecine est en pleine expansion, reflétant une tendance vers une médecine plus holistique qui valorise à la fois les savoirs anciens et les innovations contemporaines. Cette synergie enrichit le champ thérapeutique et favorise une approche plus intégrée des soins de santé (Elachouri 2018).

Parmi les problèmes majeurs de l'organisation mondiale de la santé l'analgésie centrale, ou gestion de la douleur d'origine centrale, représente un problème de santé majeur, en raison de la complexité de la douleur et des défis associés à son traitement (Pergolizzi et al. 2008 ; Anekar, et al. 2024). Les traitements conventionnels tels que les opioïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont couramment utilisés pour soulager cette douleur, mais leur utilisation prolongée pose des problèmes significatifs. Ces médicaments, bien qu'efficaces, peuvent entraîner des effets secondaires notables et des complications, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses ou pendant des périodes prolongées (Chang et al. 2021 ; Hersh et al. 2020).

De la même manière les brûlures du deuxième degré illustrent bien ces défis (Markiewicz-Gospodarek et al. 2022). Ce type de brûlure nécessite une gestion attentive de la douleur pour favoriser la guérison tout en évitant les complications associées aux traitements conventionnels (Kolimi et al. 2022). Les traitements topiques, bien que nécessaires pour la cicatrisation, peuvent parfois provoquer des irritations cutanées ou des réactions allergiques, soulignant la complexité de la gestion de la douleur dans ces cas spécifiques (Devi et al. 2022; Abdollahzadeh et Shafiee 2021).

De plus, ces brûlures augmentent le risque d'infection bactérienne, car la barrière cutanée altérée facilite l'entrée des micro-organismes. Cette complication peut ralentir la guérison et nécessite des traitements antimicrobiens supplémentaires (Canchy et al. 2023 ; Caldwell 2020).

En plus un problème majeur lié à l'utilisation de médicaments pour la gestion de la douleur est l'hépatotoxicité, en particulier avec des médicaments comme le paracétamol (Noh et al. 2015; Coelho et al. 2023). Bien que largement utilisé pour soulager les douleurs légères à modérées,

le paracétamol peut causer des dommages hépatiques graves lorsqu'il est pris en excès (Bouhlali et al. 2021).

Cette problématique souligne l'urgence de trouver des solutions thérapeutiques alternatives, capables de soulager la douleur tout en limitant les risques pour le foie.

Dans cette perspective, les alternatives phytothérapeutiques apparaissent comme une option prometteuse. Plusieurs plantes aux propriétés hépatoprotectrice avérées (Bouhlali et al. 2021; Koshak et al. 2023 ; Gokkaya et al. 2022) offrent des pistes intéressantes pour concilier efficacité thérapeutique et préservation de la santé hépatique. Leur intégration dans les stratégies de traitement pourrait ainsi permettre une meilleure gestion de la douleur tout en réduisant les effets indésirables associés aux médicaments synthétiques.

Dans cette optique, *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter, anciennement connue sous le nom *Inula viscosa* (L.), se distingue par son utilisation répandue en médecine traditionnelle, notamment au Maroc et en Algérie où elle est connue sous le nom de "Terrahla". Employée sous diverses formes, cette plante est utilisée pour traiter une variété d'affections. Ses feuilles, souvent réduites en poudre ou appliquées en cataplasme, sont traditionnellement utilisées pour soigner les plaies, les brûlures, les douleurs rhumatismales et les maux de tête (Rebbas et al. 2012; Douira, et Zidane 2015 ; Nirenjen et al. 2023).

En décoction, les feuilles sont utilisées pour traiter le diabète, les maladies cardiaques et l'hypertension. Elles sont également fumigées pour les affections cardiaques. Par ailleurs, elles sont traditionnellement employées pour soigner les infections respiratoires, les troubles gastro-intestinaux, l'infertilité, le cancer, et comme relaxant musculaire. Les préparations à base de *D. viscosa*, sont aussi utilisées pour traiter les allergies, l'asthme, les affections respiratoires, et comme anti- inflammatoires (Salhi et al. 2010 ; Talib 2010 ; Tahri et al. 2012 ; Ozkan et al. 2019).

Ces pratiques illustrent l'importance de *D. viscosa* dans la médecine traditionnelle pour une large gamme de problèmes de santé. Toutefois, les méthodes d'utilisation et les indications varient selon les régions et les pratiques locales.

Cette plante est réputée pour sa richesse en métabolites primaires et secondaires, ce qui a attiré l'intérêt de nombreux chercheurs pour ses diverses activités pharmacologiques, telles que ses

propriétés antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires et antimicrobiennes, ainsi que d'autres effets biologiques (Mahmoudi et al. 2016 ;Rhimi et al. 2018 ; Colak et al. 2022 ; Aydin et al. 2022 ; Mohit et Das 2023). Cependant, la littérature présente peu d'informations sur ses éventuelles propriétés toxiques, notamment son potentiel de toxicité cutanée et son effet hépatoprotecteur. De plus, aucune étude n'a encore évalué son efficacité dans le traitement et la protection contre les brûlures de deuxième degré. Ces lacunes dans la recherche nous ont incités à approfondir l'étude des effets thérapeutiques de cette plante, qui pousse de manière sauvage dans toutes les régions du pays.

Notre étude focalise sur quatre axes :

Le premier axe intitulé "Enquête ethnobotanique sur l'utilisation traditionnelle de *D. viscosa* (L.) Greuter chez les herboristes de la région de Rabat/Salé" vise à recenser les pratiques traditionnelles associées à cette plante médicinale dans un contexte local. Il a pour objectif de recueillir des données détaillées sur les connaissances et les usages de *D. viscosa*. L'étude comprend l'élaboration d'une typologie des points de vente, la collecte de données via des questionnaires, analyse des méthodes de stockage et de conservation de la plante.

Le deuxième axe, intitulé "Récolte, extraction, et analyse quantitative et qualitative des métabolites de *D. viscosa* (L.) Greuter", pour l'étude des extraits de cette plante. Il couvre les étapes de récolte, d'extraction et d'analyse des métabolites secondaires. Dans le premier temps, le matériel végétal est soigneusement décrit, suivi des méthodes d'extraction employés. L'analyse quantitative des composés secondaires est réalisée à travers le dosage des polyphénols totaux (TPC) et des flavonoïdes (TFC), permettant d'évaluer la richesse en polyphénols. Par ailleurs, la fraction lipidique est analysée par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS) pour identifier les phytostérols et les acides gras, tandis que la caractérisation des tocophérols s'effectue par chromatographie. Enfin, la fraction flavonoidique a été analysée par LC-MS pour identifier les flavonoïdes.

Le troisième axe, intitulé "Évaluation de la toxicité orale et cutanée aiguë et chronique des extraits et fractions de parties aériennes de *D. viscosa* (L.) Greuter chez les rats Wistar", vise à examiner la toxicité des extraits de la plante, tant par voie orale et cutanée, chez les rats Wistar albinos. Les méthodes expérimentales comprennent des analyses biochimiques et hématologiques, ainsi que des investigations en anatomie pathologique et histologie.

Le quatrième axe, "Activités pharmacologiques *in vivo* et *in vitro* de *D. viscosa* (L.) Greuter", explore les effets pharmacologiques des fractions de *D. viscosa*. D'une part, il évalue les effets de la plante sur la cicatrisation des brûlures chez les rats Wistar, ainsi que l'activité analgésiques central et l'effet hépatoprotecteur *in vivo*. D'autre part, il analyse de ses propriétés antidiabétiques, antimicrobiennes et antioxydantes en milieu *in vitro*, En outre, des études d'amarrage moléculaire *in silico* permettent d'évaluer, de manière computationnelle, les interactions entre les flavonoïdes et les enzymes hépatiques clés ainsi que les récepteurs impliqués dans l'hépatoprotection, l'oxydation et la cicatrisation des brûlures du deuxième degré.

II. Partie 1 : synthèse bibliographique

I. Propriétés cicatrisantes et mécanismes de la cicatrisation

1. Définition et étapes de la cicatrisation

La cicatrisation des plaies cutanées est un processus complexe et essentiel qui nécessite la coordination de diverses cellules et de leurs produits (Dalisson et al. 2019; Enoch et al. 2005). Le processus de guérison débute dès la phase inflammatoire, qui mène à la réparation (où le collagène remplace les structures endommagées) et à la régénération (où de nouvelles cellules se développent et se différencient) (Broughton et al.2006; Peña et Martin 2024).

Ces deux phénomènes, réparation et régénération, peuvent se dérouler simultanément dans le même tissu, selon le type de cellules endommagées. La réparation et la régénération des tissus surviennent après la formation de la plaie, qu'elle soit son origine, qu'il s'agisse d'un traumatisme ou d'une maladie. Une lésion se forme lorsqu'un stimulus perturbe l'intégrité physique des tissus. Ces stimuli, qu'ils soient externes ou internes, peuvent inclure des facteurs physiques, chimiques, électriques ou thermiques, entraînant des dommages aux organites spécifiques ou aux cellules dans leur ensemble (Eming et al. 2014; Reinke et Sorg 2012).

2. Etapes de la cicatrisation

La réparation des tissus est un processus simple où les facteurs de croissance déclenchent la prolifération cellulaire, induisant des modifications impliquant des médiateurs solubles, des cellules sanguines, la matrice extracellulaire et les cellules parenchymateuses (**figure 1**). Le processus de cicatrisation de la peau illustre parfaitement la manière dont la plupart des tissus se réparent (Vasculaire 2005).

La réparation des plaies peut être divisée en plusieurs étapes : la réaction inflammatoire, la prolifération cellulaire, et la synthèse des éléments de la matrice extracellulaire, suivies d'une phase de remodelage. Ces étapes se chevauchent dans le temps (Enoch et al. 2005; Gonzalez et al. 2016).

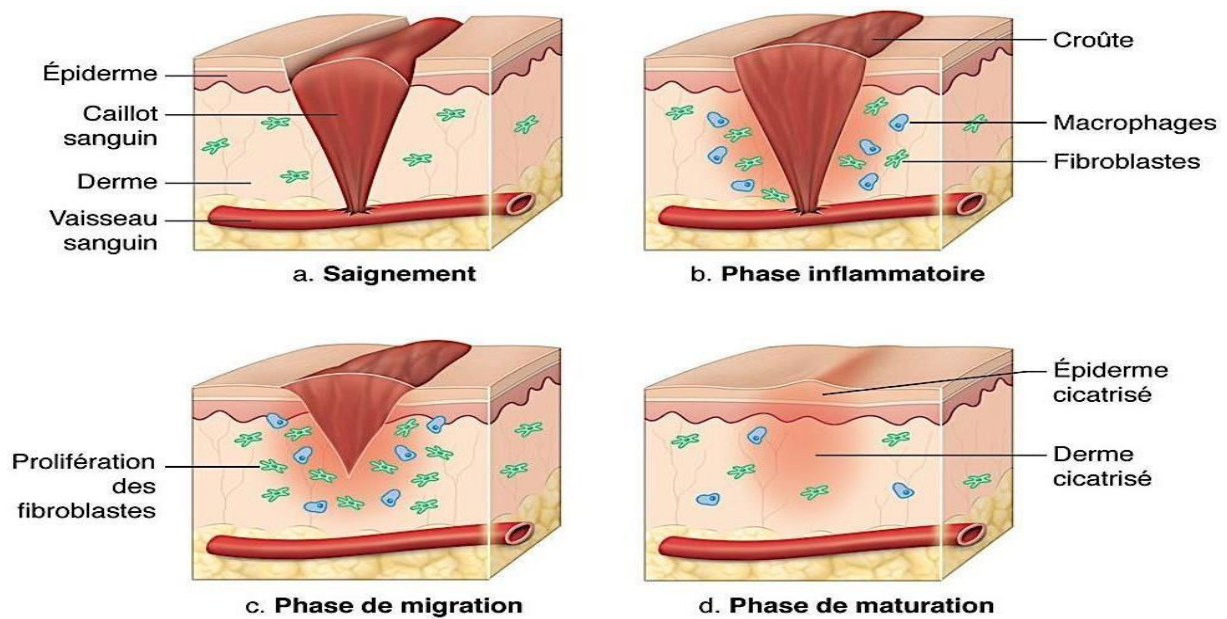


Figure 1 : Processus de réparation des plaies (Vasculaire 2005).

2.1.1. Phase inflammatoire

Dans la phase inflammatoire, les vaisseaux sanguins situés au niveau de la plaie se contractent et le sang coagule afin de préserver l'intégrité des tissus. La coagulation repose sur l'agrégation des plaquettes au sein d'un réseau de fibrine activé par des facteurs spécifiques (**figure 2**). Ce réseau a pour rôle d'arrêter les saignements, de constituer une barrière contre les micro-organismes et d'offrir une structure temporaire qui soutient la migration des cellules, facilitant ainsi la restauration de la fonction protectrice de la peau (Gonzalez et al. 2016). Ce processus favorise également la migration des cellules vers la zone de la plaie et stimule la prolifération des fibroblastes.

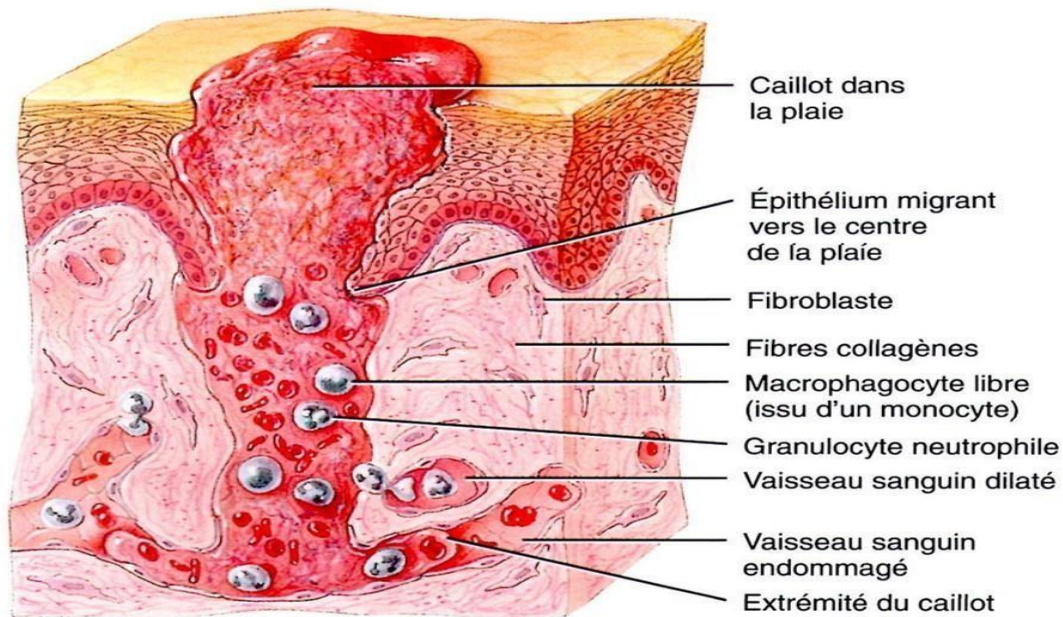


Figure 2 : Phase inflammatoire de la cicatrisation (Vasculaire 2005).

La réponse cellulaire lors de l'inflammation se caractérise par l'afflux de leucocytes dans la plaie. Cette réaction rapide et coïncide avec les signes classiques de l'inflammation, tels que le gonflement et la rougeur au niveau de la blessure. En général, cette réponse se manifeste dans les premières 24 heures et peut durer jusqu'à deux jours.

Les cellules immunitaires dans le tissu, telles que les mastocytes et les cellules de Langerhans, sont rapidement activées, entraînant la libération des chimiokines et des cytokines. L'inflammation est une réponse protectrice localisée déclenchée par la plaie, visant à détruire les tissus endommagés et à favoriser la réparation. Les cellules inflammatoires jouent un rôle clé dans ce processus, car elles libèrent des enzymes et des espèces réactives de l'oxygène qui facilitent l'élimination des débris cellulaires (Gonzalez et al. 2016). L'interaction entre les leucocytes et les cellules stromales lors de l'inflammation aiguë se concentre sur le site de la blessure (Eming et al.2014; Lingen 2001).

Les neutrophiles, connus pour leurs cytokines pro-inflammatoires et leurs substances antimicrobiennes, sont activement recrutés vers la plaie par les cytokines produites par les plaquettes activées et les cellules endothéliales. Ils sont les premières cellules à intervenir pour nettoyer le tissu et éliminer les agents pathogènes (Su et Richmond 2015).

Quelques heures après la blessure, les neutrophiles traversent les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , le TNF- α et l'IFN- γ , qui favorisent l'expression des molécules d'adhésion essentielles pour leur migration. Ces cellules jouent également un rôle dans la résolution des caillots de fibrine, en favorisant l'angiogenèse et la réépithélialisation (Reinke et Sorg 2012; Akita 2019).

Après 48 heures, les monocytes proviennent des vaisseaux sanguins voisins et migrent vers la plaie. Ils se différencient en macrophages et participent à la phagocytose et à la présentation des antigènes, aux côtés des neutrophiles (Snyder et al. 2016 ; Koh et DiPietro 2011). En plus des macrophages résidents, la principale population de macrophages sur le site de la plaie est recrutée à partir du sang en réponse à des signaux chimiotactiques tels que des fragments de protéines de la matrice extracellulaire et le TGF- β (Das et al. 2015 ; Ogle et al. 2016 ; Chazaud 2014).

Les macrophages peuvent être classés en deux types : pro-inflammatoires (M1) ou anti-inflammatoires et pro-angiogéniques (M2) en fonction de leurs profils d'expression génique (Mantovani et al. 2013 ; Ferrante et Leibovich 2012).

Ces macrophages libèrent des facteurs de croissance tels que le PDGF et le VEGF, essentiels à la formation de nouveaux tissus. En outre, ils produisent et libèrent des cytokines, des facteurs pro-angiogéniques et des radicaux libres, attirant d'autres cellules inflammatoires vers la plaie via des facteurs chimiotactiques. En outre, ils produisent des prostaglandines, de puissants vasodilatateurs qui augmentent la perméabilité des vaisseaux sanguins, ce qui active les cellules endothéliales (Schafer et Werner 2008). Ces cellules produisent également le PDGF, le TGF-beta, le FGF et le VEGF, qui sont des cytokines clés dans la formation du tissu de granulation (Gurtner et al. 2008).

2.1.2. Phase proliférative

La phase proliférative vise à réduire la zone de la plaie par contraction et fibroplasie, d'établir une barrière épithéliale fonctionnelle et d'activer les kératinocytes (**figure 3**). Cette phase, responsable de la fermeture de la plaie, englobe plusieurs processus essentiels tels que l'angiogenèse, la fibroplasie et la réépithélialisation. Elle débute dans les 48 heures suivant la blessure et peut se poursuivre jusqu'à 14 jours (Eming et al. 2014; Clark 1988). Le remodelage vasculaire affecte le flux sanguin, et l'angiogenèse est un processus coordonné impliquant la

prolifération des cellules endothéliales. Ce processus inclut la rupture et réarrangement de la membrane basale, migration et association en structures tubulaires, et le recrutement de cellules périvasculaires (Gurtner et al. 2008).

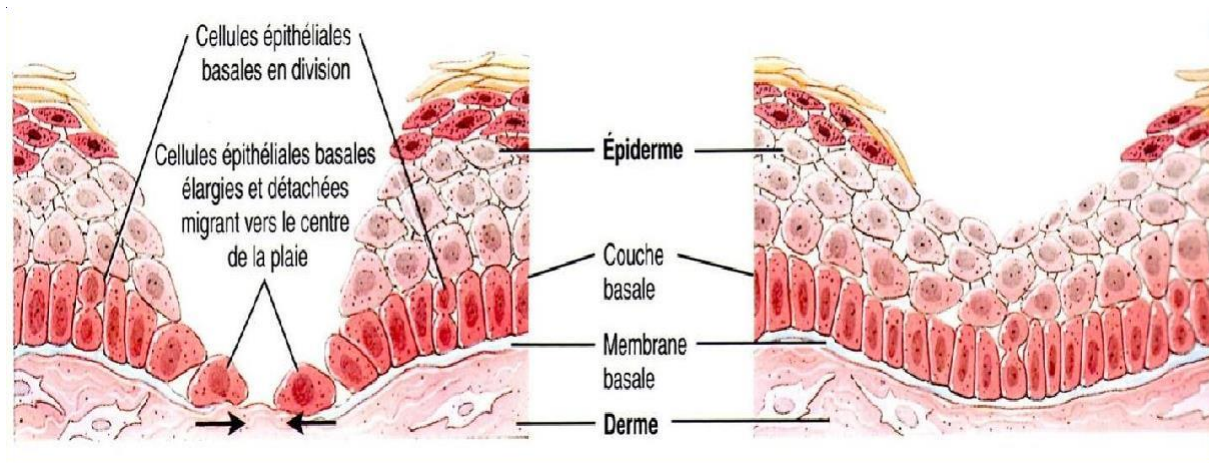


Figure 3 : Phase proliférative de la cicatrisation (Vasculaire 2005).

Depuis un certain temps, l'angiogenèse est décrite comme essentielle pour diverses conditions physiologiques et pathologiques, telles que l'embryogenèse, la croissance tumorale et la métastase (Xian et al. 2019). Le développement ultérieur des vaisseaux sanguins implique la production de veines collatérales par deux mécanismes : la germination et la division cellulaire (Tanaka et al. 2017). L'endothélium est ensuite rempli de cellules accessoires et de cellules musculaires lisses. La microvasculature nouvellement formée permet de transporter le liquide, l'oxygène, les nutriments et les cellules immunocompétentes vers le stroma (Ager 2017; Jussila et Alitalo 2002; Pober et al. 1984). En plus de la participation active des cellules endothéliales et lymphocytaires dans ce processus biologique, les péricytes constituent un groupe de cellules provenant de la lignée mésenchymateuse des cellules musculaires lisses (Harrell et al. 2018).

Le tissu de granulation commence à se former environ quatre jours après la lésion. Son nom dérive de l'aspect granuleux du tissu nouvellement formé, conférant cette caractéristique au nouveau stroma.

Le tissu de granulation se forme à travers les mécanismes suivants : une augmentation de la prolifération fibroblastique ; la biosynthèse collagénique et élastique, qui crée un réseau extracellulaire tridimensionnel de tissu conjonctif ; et la production de facteurs chimiotactiques et d'IFN- β par les fibroblastes (Isaac et al. 2011). Les fibroblastes et les cellules endothéliales

expriment des récepteurs intégrines et, à travers ceux-ci, envahissent la coagulation trouvée dans la zone de la lésion (Elachouri 2018; Eming, et al. 2014). Pour comprendre le processus de réparation des tissus, il faut mentionner certaines particularités du système immunitaire, telles que la participation des lymphocytes B et, plus spécifiquement, la multifonctionnalité des lymphocytes T. Morphologiquement, les lymphocytes T sont subdivisés en populations fonctionnelles : CD4 (lymphocytes T auxiliaires) et CD8 (lymphocytes T suppresseurs / cytotoxiques). Les cellules T CD4 sont caractérisées en fonction de leurs profils de production de cytokines, tels que la sous-population de Th1 ; producteurs d'IL-2 et d'IFN gamma ; Th2, qui produit IL-4, IL-5 et IL-10 ; et Th17, caractérisée par la production d'IL-17 (Palmieri et al. 2017).

Lorsque survient une lésion tissulaire, le processus de réparation est modulé par l'activité cellulaire de la réponse inflammatoire des cellules situées aux bords de la lésion (kératinocytes), ainsi que par la variété des cytokines et des facteurs de croissance qui influencent la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire locale (Chesko et Wilgus 2022).

La fibroplasie commence avec la formation du tissu de granulation, caractérisée par la prolifération des fibroblastes, principaux agents responsables du dépôt de la nouvelle matrice (González et al. 2016b). Le principal composant d'une cicatrice de tissu conjonctif mature est le collagène. Les fibroblastes, producteurs de collagène, sont recrutés à partir du derme des bords de la plaie pour synthétiser cette protéine. La formation d'une membrane basale intacte, entre l'épiderme et le derme, est essentielle pour rétablir son intégrité et sa fonction. Pendant cette phase initiale de réparation, le collagène de type III est prédominant, synthétisé par les fibroblastes dans le tissu de granulation (Shi et al. 2016). Les processus de contraction de la plaie commencent à ce stade, réalisés par les fibroblastes, riches en actine de muscle lisse alpha, connus sous le nom de myofibroblastes. Ces cellules, accumulées aux bords de la plaie, se contractent pour diminuer la taille de la plaie (Reinke et Sorg 2012).

2.1.3. Phase de remodelage

La troisième phase de la cicatrisation, appelée remodelage, débute deux à trois semaines après l'apparition de la lésion et peut se prolonger sur un an ou plus (**figure 4**). L'objectif principal de cette étape est d'atteindre une résistance maximale à la traction par la réorganisation, la dégradation et la resynthétisation de la matrice extracellulaire. Les interactions continuent entre la matrice extracellulaire nouvellement formée et les cellules du tissu lésé entraînent une

diminution progressive du nombre de cellules dans la plaie, menant à la formation de la cicatrice. Le remodelage de la plaie est un processus bien orchestré qui peut durer bien au-delà du moment où la plaie semble guérie ([Shaw et Martin 2009](#)).

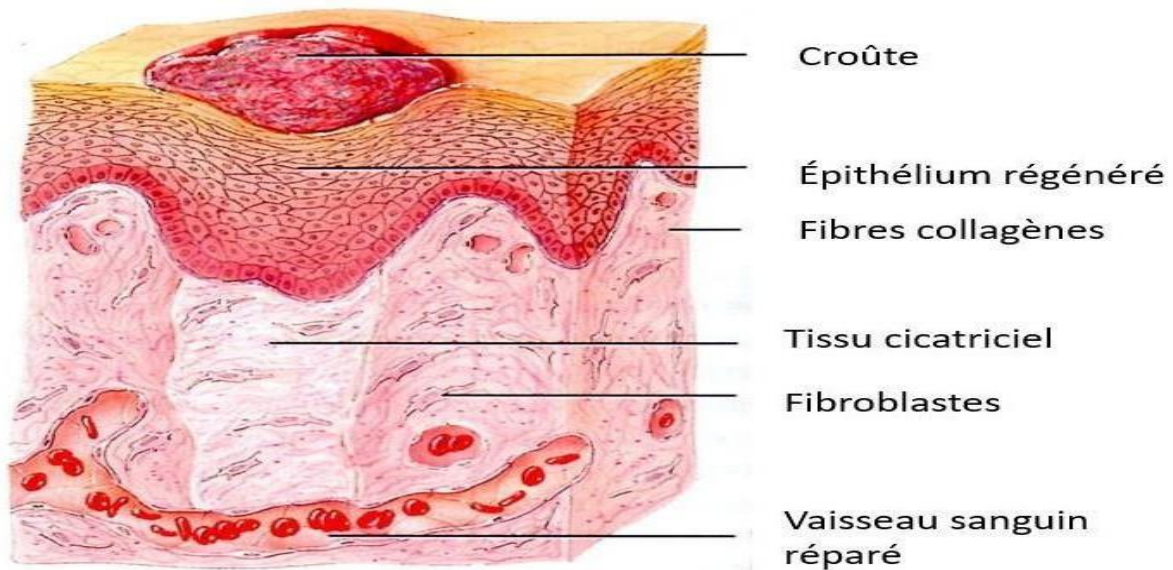


Figure 4 : Phase de remodelage (Vasculaire 2005).

2.1.3.1. Contraction de la plaie

La contraction de la plaie est une force contractile qui facilite sa fermeture et soutient la guérison. Au cours du remodelage, le collagène est réorganisé pour former une cicatrice plus compacte et fonctionnelle. Les cellules épithéliales s'organisent en couches bien définies, avec une polarité baso-apicale. En revanche, les cellules mésenchymateuses, qui ne sont pas polarisées, peuvent se déplacer individuellement en raison de la perte des connexions intercellulaire (Wong et al. 2013).

2.1.3.2. Transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus biologique au cours duquel les cellules épithéliales polarisées subissent des modifications moléculaires et acquièrent un phénotype mésenchymateux (**Figure 5**). Ce changement confère aux cellules des capacités migratoires accrues à travers la matrice extracellulaire, une plus grande résistance à l'apoptose, ainsi qu'une production augmentée des composants de la matrice (Kalluri et Weinberg 2009).

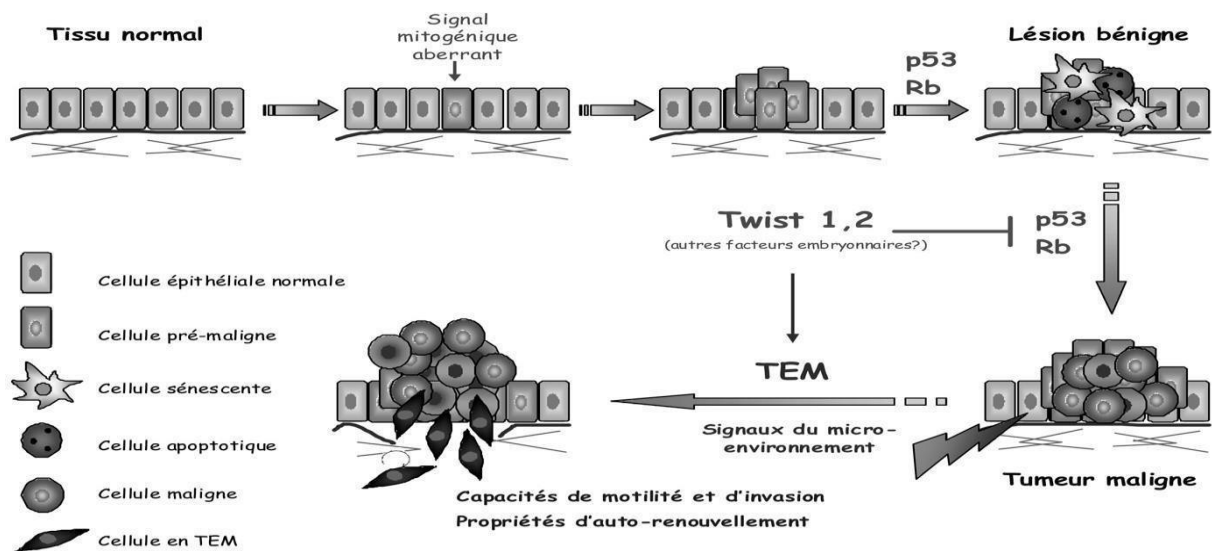


Figure 5 : Transition épithélio-mésenchymateuse (Académie Nationale de Médecine 2024).

Bien que la TEM ait été initialement étudiée dans le contexte des tumeurs, elle se manifeste également lors du processus de cicatrisation. Ce phénomène est régulé par les gènes promoteurs et inhibiteurs de la croissance cellulaire, lesquels sont exprimés par les cellules présentes dans la matrice extracellulaire (Thiery et al. 2009).

3. Facteurs influant sur la cicatrisation

La cicatrisation des plaies est un processus biologique complexe comportant plusieurs phases interdépendantes, notamment l'hémostase, l'inflammation, la prolifération cellulaire et la maturation ou remodelage des tissus. Ce processus peut être modulé par divers facteurs systémiques et locaux, capable d'accélérer, retarder ou altérer la réparation des tissus. Comprendre ces facteurs est essentiel pour optimiser les stratégies cliniques de prise en charge des plaies.

4. Facteurs locaux

Parmi les facteurs locaux influençant la cicatrisation des plaies, plusieurs éléments essentiels doivent être pris en compte. Tout d'abord, le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle clé dans le ralentissement de la guérison. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les produits de glycation avancée (AGEs) génèrent des dommages oxydatifs et renforcent l'inflammation, ce qui complique le processus de cicatrisation des plaies (Wang et al. 2023a). L'hypoxie, ou le manque d'oxygène, étant essentielle pour le métabolisme cellulaire et la réparation des tissus, des niveaux insuffisants d'oxygène peuvent ralentir le processus de guérison (Fernández- et

al.2023). Un débridement insuffisant de la plaie constitue également un facteur de retard dans la cicatrisation. En laissant les tissus nécrotiques, il empêche la guérison et augmente les risques d'infection (Mohit et Das 2023).

De surcroît, les infections locales entraînent l'inflammation exacerbée et des lésions supplémentaires aux tissus, retardant ainsi la guérison (Xu et al. 2023). Enfin, d'autres facteurs mécaniques tels qu'une tension excessive sur les bords de la plaie peut interférer avec la formation de la matrice de la plaie, provoquant ainsi une déhiscence (Lozada Hernández et al. 2023). La présence de corps étrangers dans la plaie peut aussi provoquer une inflammation chronique et ralentir le processus de guérison (Matar et al. 2023).

5. Facteurs systémiques

La cicatrisation des plaies est influencée par plusieurs facteurs systémiques, chaque facteur est associé à des mécanismes biologiques spécifiques susceptibles de perturber le processus de guérison. Par exemple, le vieillissement ralentit la réponse immunitaire et altère le remodelage du collagène (Fernandes et al. 2023). Les hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes, favorisent la régénération, tandis que les androgènes ont un effet négatif (Tunheim et al. 2023). Le stress perturbe l'équilibre neuroendocrinien, ralentissant ainsi la cicatrisation (Wang et al. 2023a).

Le diabète, complique la guérison des plaies, en grande partie induisant une hypoxie et un stress oxydatif (Nirenjen et al. 2023; Li et al. 2023). Par ailleurs, certains médicaments, tels que les stéroïdes glucocorticoïdes et les agents chimiothérapeutiques, inhibent les processus de réparation (Zawrzykraj et al. 2023). L'obésité, l'hyperglycémie et une immunité affaiblie représentent également des facteurs systémiques qui compromettent la cicatrisation (Alma et al. 2023 ; Cai et al. 2023). Enfin, le dysfonctionnement des fibroblastes ainsi que l'augmentation des métalloprotéinases de la matrice (MMPs) entraînent une dégradation accrue de la matrice extracellulaire, retardant davantage la guérison (Berry et al. 2023 ; Ahmadpour et al. 2023).

6. Méthode in vivo d'étude de la cicatrisation

Les modèles expérimentaux de cicatrisation des plaies sont essentiels pour comprendre les mécanismes de guérison et tester des traitements. Parmi ces modèles, le modèle de plaie excisionnelle, qui consiste à créer des plaies de pleine épaisseur, est couramment utilisé chez des rongeurs, des lapins et des cochons (Rodrigues et al. 2022).

Le modèle de plaie incisionnelle, utilisé principalement chez les rongeurs, permet d'étudier la cicatrisation à travers des incisions longitudinales. Le modèle diabétique permet d'analyser l'impact du diabète sur la guérison des plaies, provoquant une guérison chronique chez les rongeurs. Chez les cochons et lapins, ce modèle permet également d'étudier les effets à long terme et la guérison retardée (Ribeiro et al. 2020).

Le modèle de plaie induite par radiations et d'ulcère cutané par ischémie/reperfusion permettent d'explorer les effets des radiations et des cycles ischémie-reperfusion sur la guérison. Les modèles de plaie cutanée ischémique et de chambre cutanée permettent d'étudier les processus de réparation dans des conditions de perfusion altérée et de stress mécanique (Grambow et al. 2021).

Des modèles spécifiques tels que celui des brûlures, des infections et des plaies avec espace mort examinent l'impact de ces facteurs sur la guérison. Le modèle dénervé permet d'étudier les perturbations sensorielles, alors que le modèle de vieillissement cutané simule le vieillissement de la peau afin de tester des interventions anti-âge (Mukherjee et al. 2022). Enfin, les xénogreffes, par l'utilisation des greffes de peau humaine, permettent de mieux comprendre les mécanismes de guérison, malgré les défis liés à la réponse immunitaire et aux difficultés techniques (Z. Li et al. 2021).

II. Étude des propriétés analgésiques des extraits des plantes et des mécanismes pathophysiologiques associés

1. Types de douleur

La douleur peut être classée selon plusieurs critères, notamment sa durée, son étiologie et sa localisation anatomique (Barke et al. 2022).

2. Classification et gestion de la douleur : aiguë et chronique

La douleur est généralement classée en deux catégories : aiguë et chronique. La douleur aiguë résulte d'un dommage tissulaire et sert d'avertissement d'un processus nocif, comme une blessure ou une affection médicale. Elle se résout normalement après traitement de la cause sous-jacente et guérison des tissus affectés (Pyati et Gan 2007). En revanche, la douleur chronique est caractérisée par sa persistante ou sa récurrence au-delà de trois mois, c'est-à-dire après la période normale de guérison des tissus endommagés (Treede et al. 2015). Cette forme

de douleur est fréquemment invalidante, accompagnée de troubles comme la dépression et des dysfonctionnements sociaux et comportementaux, et peut s'aggraver si elle n'est pas adéquatement prise en charge. Il est essentiel, chez les patients chirurgicaux, de minimiser le risque de douleur chronique en mettant en place un plan chirurgical, anesthésique et de récupération soigneusement conçu (Gan et al. 2014).

3. Douleur physiologique et pathologique : sensibilisation et mécanismes sous-jacents

La douleur peut être classée en deux grandes catégories : physiologique et pathologique. La douleur physiologique survient en l'absence de dommage tissulaire ou nerveux réel et sert d'avertissement pour une blessure imminente, comme les crampes musculaires et les coliques abdominales (Karunarithna et al. 2024). En revanche, la douleur pathologique est associée à un dommage aux tissus ou aux nerfs et est souvent accompagnée de sensibilisation, un phénomène de rétroaction positive où la réactivité du système de la douleur est augmentée (Woolf et Salter 2000). La sensibilisation peut se produire à la fois de manière périphérique, au niveau des nocicepteurs, et centrale, dans la corne dorsale de la moelle épinière. La sensibilisation périphérique se manifeste par une augmentation de la réactivité et une réduction du seuil d'activation des neurones nociceptifs périphériques.

La sensibilisation centrale, quant à elle, implique une augmentation de la réactivité des neurones nociceptifs dans le système nerveux central, entraînant une hyperalgésie et l'allodynie. L'hyperalgésie correspond à une amplification de la douleur en réponse à un stimulus douloureux, tandis que l'allodynie désigne une douleur ressentie en réponse à un stimulus normalement non douloureux (Hunt et Koltzenburg 2005).

L'allodynie peut résulter d'une connexion anormale entre les voies non nociceptives et nociceptives ou d'une réponse exagérée de neurones spécifiques dans la moelle épinière, comme les neurones à large gamme dynamique (WDR) dans la lamina V de la corne dorsale. Bien que la moelle épinière soit un site clé dans l'étiologie de l'allodynie, des études récentes montrent que des anomalies peuvent également se produire de la périphérie au système nerveux central, comme l'illustre l'allodynie consécutive à un AVC thalamique. Cela suggère que l'étiologie peut s'étendre jusqu'à des niveaux aussi élevés que le cervelet (Cohen et Mao 2014; Mailis et al. 2020).

4. Localisation : douleur somatique vs viscérale

La douleur peut être classée en somatique ou viscérale, selon les tissus concernés. La douleur somatique qui provient des articulations, des muscles ou de la peau, est généralement bien localisée. En revanche, la douleur viscérale, provenant des organes internes, est souvent mal localisée et diffuse en raison de la convergence des afférences nerveuses de plusieurs segments spinaux (Honda 1985). De plus, la douleur viscérale est fréquemment accompagnée de douleur référée, où la douleur est ressentie à un site différent de son d'origine, comme la douleur à l'épaule causée par une irritation du diaphragme (Giamberardino et al. 2010). Elle peut également s'associer à des symptômes autonomes, en raison des afférences viscérales par les plexus autonomes au niveau spinal (Arslan 2022).

5. Voies de la douleur

6. Nociception et sensibilisation périphérique

Les neurones afférents primaires impliqués dans la détection et la transmission de la douleur sont appelés nocicepteurs. Ils remplissent deux fonctions principales : (1) détecter et coder les stimuli nocifs, puis transmettre ces signaux du site de la douleur vers le système nerveux central ; et (2) synthétiser et libérer divers neuropeptides, neurotrophines, neurotransmetteurs (comme le glutamate) et médiateurs inflammatoires, qui modulent et facilitent la transduction des stimuli nocifs (**figure 6**). Les corps cellulaires des nocicepteurs se trouvent dans les ganglions de la racine dorsale et établissent des synapses avec des neurones de deuxième ordre dans la corne dorsale de la moelle épinière. Une exception notable est le nerf trijumeau, qui transporte la nociception du visage et de la tête. Ses corps cellulaires sont situés dans Le ganglion trigéminal, et les fibres synapses avec le système nerveux central au niveau du noyau caudalis dans la moelle allongée.

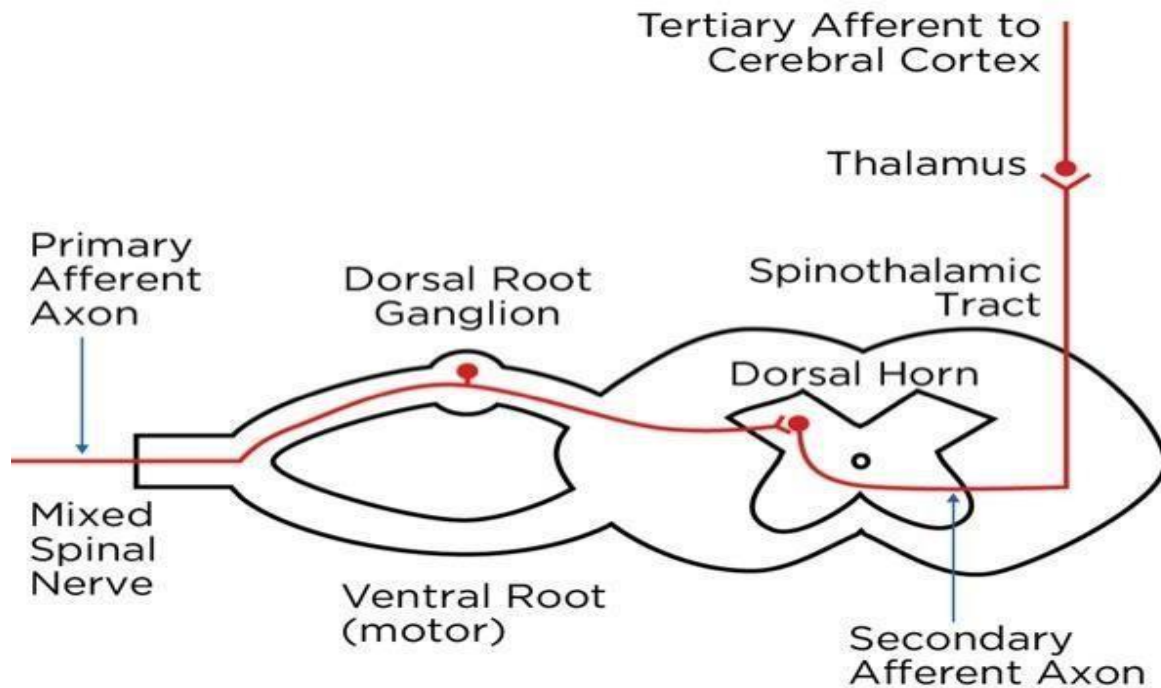


Figure 6 : Voie ascendante de la douleur

Les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses libres non spécialisées qui transforment les stimuli nocifs en potentiels d'action via des canaux ioniques membranaires. Deux types de canaux ioniques jouent un rôle clé : les canaux à potentiel récepteur transitoire (TRP) et les canaux ioniques voltage- dépendants. Les canaux TRP, tels que TRP ankyrine 1 (TRPA1), sont sensibles à des médiateurs inflammatoires comme les ions hydrogène, la sérotonine, et les prostaglandines, qui les activent et les sensibilisent (Levine et Alessandri-Haber 2007). Ces canaux TRP peuvent également être directement activés par la pression et la chaleur, transduisant les stimuli physiques ou chimiques en potentiels d'action transitoires en modulant l'entrée des ions comme le calcium (Ca^{2+}) et le magnésium (Mg^{2+}). Ces potentiels d'action transitoires activent les canaux ioniques voltage-dépendants, générant un potentiel d'action au-dessus du seuil, codant ainsi le stimulus nocif en fonction de son intensité (Rhyu et al. 2021). Les médiateurs inflammatoires libérés après une blessure, tels que les ions hydrogène, la bradykinine, et les prostaglandines, sensibilisent les canaux TRP sur les nocicepteurs, ce qui contribue au développement de l'hyperalgésie. Les canaux TRP, notamment TRPA1, sont des cibles potentielles pour le traitement de la douleur chronique en raison de leur rôle dans l'hypersensibilité prolongée et leur présence dans les cellules gliales, qui maintiennent la douleur chronique (Souza Monteiro De Araujo et al. 2020). L'inflammation neurogène, provoquée par des médiateurs pro-inflammatoires comme la substance P et le CGRP, amplifie

la réponse inflammatoire locale et sensibilise les fibres nerveuses « silencieuses » pour abaisser leur seuil d'activation, entraînant une sensibilisation périphérique (Sandkühler 2009).

Cette réponse inflammatoire peut aussi activer le système nerveux sympathique, libérant des catécholamines comme la noradrénaline, qui, à son tour, active les nocicepteurs et crée une boucle de rétroaction positive (Pak et al. 2018). Ainsi, la voie de la douleur commence avec la stimulation et la sensibilisation des nocicepteurs périphériques, suivies de la transmission des signaux au système nerveux central, où ils sont perçus comme de la douleur.

7. Sensibilisation centrale : rôle des neurones dans le traitement des signaux nociceptifs

Une fois les signaux nociceptifs transmis au système nerveux central, ils sont traités par des neurones de deuxième ordre situés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les neurones de deuxième ordre sont responsables de la transmission des signaux nociceptifs au cerveau. La sensibilisation centrale est la manifestation de la sensibilisation au niveau du système nerveux central. Les neurones de deuxième ordre sont sensibles aux signaux nociceptifs et à leurs modulations, et lorsqu'ils sont soumis à une stimulation prolongée, ces neurones deviennent hyperexcitables. La sensibilisation centrale résulte principalement de l'activation et de la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate et des neuropeptides comme la substance P dans la moelle épinière, ce qui renforce l'activité des neurones nociceptifs et augmente leur réponse aux stimuli (Chapman et al. 2008).

8. Voies descendantes de la douleur

Des recherches ont montré que l'activation de sites du mésencéphale et de la moelle allongée module la nociception de façon bidirectionnelle (**figure 7**). La substance grise périaqueducule (SGP) reçoit des signaux des centres cérébraux supérieurs et exerce un puissant effet analgésique. La médulla rostroventromédiale (MRV), quant à elle, peut faciliter ou inhiber les influx nociceptifs, jouant un rôle clé dans la modulation descendante de la douleur.

La SGP est la première région identifiée comme activant un système endogène d'inhibition de la douleur. Des études ont montré qu'une microinjection d'opioïdes ou une stimulation électrique de cette région induit un effet antinociceptif, réversible par la naloxone (Das et al. 2015). Ce contrôle inhibiteur, médié par les opioïdes, résulte des connexions de la SGP avec les sites

corticaux, l'amygdale et les cornes dorsales de la moelle épinière via les noyaux parabrachiaux (Van De Donk et al. 2019).

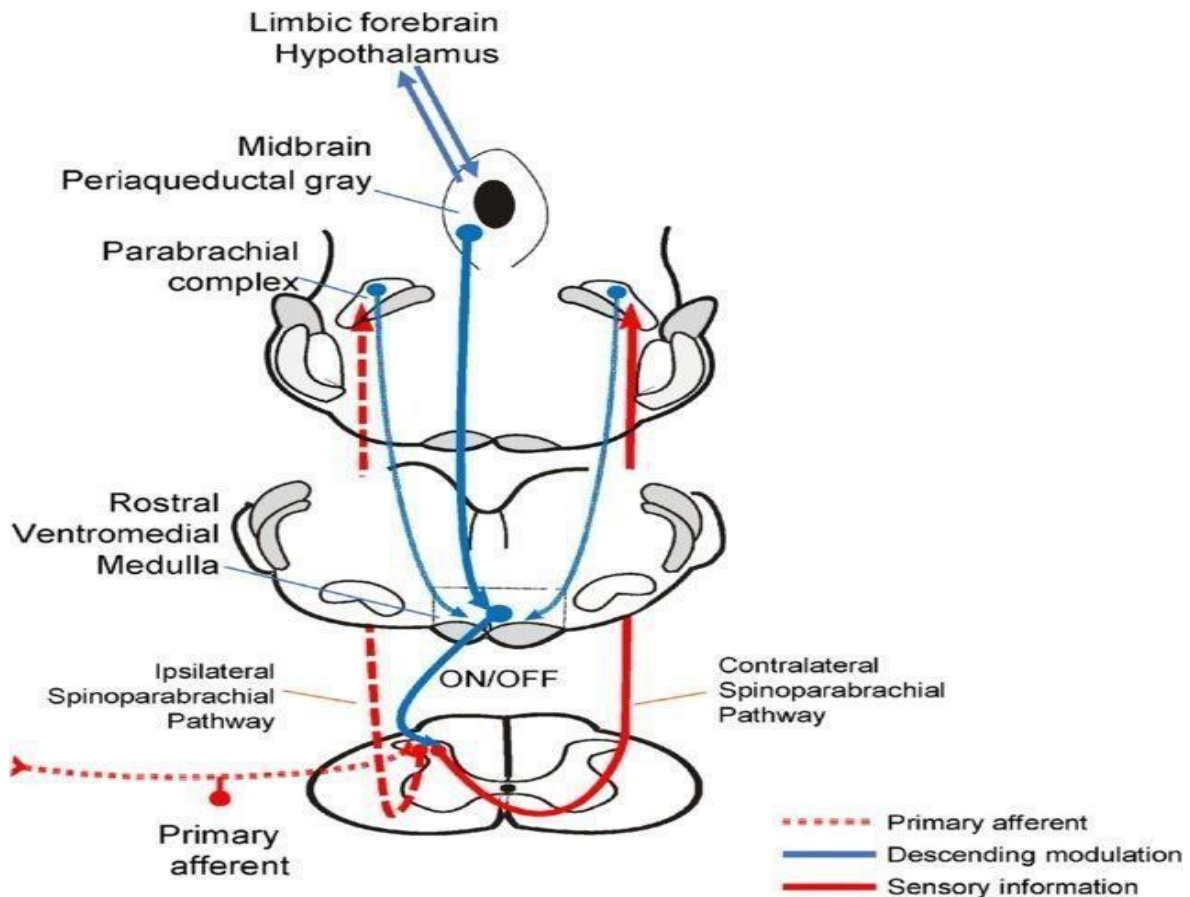


Figure 7 : Voie descendante de la douleur (Chen et Heinricher, 2019).

9. Facteurs affectant la perception de la douleur

La perception de la douleur dépend de multitude de facteurs. L'attention joue un rôle clé : se focaliser sur la douleur l'intensifie, tandis que la distraction peut l'atténuer (Crombez et al. 2008; Bohns et Wiltermuth 2012), Les émotions influencent également la douleur ; les émotions positives la réduisent, tandis que la tristesse et la peur l'accroissent (Rhudy et Meagher 2003).

Les facteurs psychologiques et sociaux modulent la douleur, notamment l'évaluation cognitive, l'état émotionnel, les expériences passées et la personnalité. L'âge influence aussi la perception de la douleur. Chez les enfants, le système nerveux immature et les croyances culturelles modifient leur ressenti (Rhudy et Meagher 2003; Rainville et al. 2005). Chez les personnes âgées, la sensibilité peut diminuer avec l'âge et être altérée par des facteurs psychologiques et socio-culturels.

Ces éléments soulignent la complexité de la douleur et la nécessité d'une approche globale pour son évaluation et son traitement.

10. Mécanismes d'action et efficacité analgésique des composés bioactifs dans les plantes aromatiques

Les composés bioactifs des plantes aromatiques exercent leur effet analgésique par plusieurs mécanismes :

- **Inhibition de la voie de l'acide arachidonique** : En réduisant la production de prostaglandines via l'inhibition des enzymes COX, les flavonoïdes et 'autres composés bioactifs atténuent l'inflammation et la douleur (Ferraz et al. 2020).
- **Modulation des récepteurs opioïdes** : Certains flavonoïdes se lient aux récepteurs opioïdes, réduisant ainsi la perception de la douleur (Uddin et al. 2020).
- **Réduction du stress oxydatif** : Les composés phénoliques aux propriétés antioxydantes protègent les tissus des dommages oxydatifs, limitant ainsi l'inflammation et la douleur associées (Kang et al. 2020).

L'effet analgésique des plantes aromatiques varie en fonction de la dose et du type d'extrait utilisé (Jahromi et al. 2021). Certaines présentent une inhibition significative de la douleur, suggérant une forte concentration en composés anti-inflammatoires et analgésiques (Calixto et al. 2001). D'autres montrent une protection élevée contre la douleur dans les tests, ce qui peut être attribué à une concentration importante de flavonoïdes et alcaloïdes (Wirth et al. 2005).

L'efficacité analgésique de ces extraits dépend aussi de leur biodisponibilité et de leur capacité à atteindre les sites d'action. Les différentes méthodes d'extraction, jouent un rôle important dans la concentration des composés bioactifs et, par conséquent, dans leur efficacité thérapeutique (Sreekeesoon et Mahomoodally 2014).

11. Mécanismes moléculaires de l'action analgésique

Les stratégies de gestion de la douleur visent à réduire l'intensité des symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients en ciblant les mécanismes nociceptifs. Ces stratégies comprennent des approches pharmacologiques, physiques et psychologiques. Les traitements pharmacologiques incluent des analgésiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les opioïdes et les médicaments adjuvants, notamment les antidépresseurs et les anticonvulsivants. Les AINS, comme l'ibuprofène et le naproxène, réduisent l'inflammation et

la douleur en inhibant les enzymes COX-1 et COX-2 responsables de la production de prostaglandines (Hawkey et al. 2000). Les opioïdes, tels que la morphine et l'oxycodone, agissent en se liant aux récepteurs opioïdes dans le système nerveux central, modulant ainsi la perception de la douleur (Przewłocki et Przewłocka 2001). Les médicaments adjuvants, comme les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants, sont utilisés dans le traitement de la douleur neuropathique en modulant la neurotransmission et la sensibilisation centrale (Finnerup et al. 2010; Attal 2019).

Les approches non pharmacologiques incluent la physiothérapie, les thérapies cognitivo-comportementales et les techniques de gestion du stress. La physiothérapie aide à améliorer la fonction physique et à réduire la douleur par des exercices et des techniques de réhabilitation (Averna et al. 2017). Les thérapies cognitivo-comportementales visent à modifier les pensées et les comportements liés à la douleur, permettant ainsi aux patients de mieux gérer leur douleur. Les techniques de gestion du stress, comme la méditation et la relaxation, peuvent également réduire la perception de la douleur en modulant la réponse du système nerveux autonome (Sturgeon 2014).

La gestion de la douleur est souvent une approche multimodale, combinant plusieurs stratégies pour maximiser l'efficacité du traitement et minimiser les effets secondaires. Le choix des traitements dépend de la cause, de la durée et de la gravité de la douleur, ainsi que des préférences individuelles des patients (Latremoliere et Woolf 2009).

III. Activité hépatoprotectrice et antioxydante des extraits de plantes

1. Définition et importance des antioxydants

Les antioxydants sont des molécules qui préviennent les dommages cellulaires causés par l'oxydation des autres molécules. L'oxydation est une réaction chimique impliquant le transfert d'électrons d'une molécule à un agent oxydant, produisant souvent des radicaux libres (Halliwell et Whiteman 2004). Ces radicaux libres sont des espèces chimiques hautement réactives possédant un ou plusieurs électrons non appariés dans leur couche externe, ce qui les rend particulièrement instables. Une fois formés, ces radicaux libres peuvent initier une réaction en chaîne de dommages cellulaires (Sies 1997). Les antioxydants interviennent en réagissant avec les radicaux libres, mettant fin à la réaction en chaîne en éliminant ces intermédiaires réactifs et en inhibant d'autres réactions d'oxydation en s'oxydant eux-mêmes. Bien que les réactions d'oxydation soient essentielles pour divers processus biologiques, telles que la

production d'énergie et la réponse immunitaire, elles peuvent également entraîner des dommages cellulaires lorsqu'elles sont incontrôlées (Kudryavtseva et al. 2016).

Les plantes possèdent un système complexe composé de plusieurs types d'antioxydants, tels que la vitamine C et la vitamine E, ainsi que des enzymes comme la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et diverses peroxydases (Rolland 2004). Le stress oxydatif joue un rôle clé dans l'apparition de diverses maladies humaines, telles que la nécrose cellulaire, les maladies cardiovasculaires, le cancer, les troubles neurologiques, la démence de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, les maladies inflammatoires, la dystrophie musculaire, les troubles hépatiques, et même le vieillissement (Kim et al. 2015). En outre, certains antioxydants sous forme de micronutriments ne peuvent être produits par le corps lui-même, tels que la vitamine E, le β -carotène et la vitamine C, et ils doivent donc être complétés par l'alimentation normale (Ginter et al. 2014).

Les antioxydants peuvent également agir comme des pro-oxydants lorsqu'ils ne sont pas présents au bon endroit, à la bonne concentration, et au bon moment (Dresen et al. 2023).

L'importance relative des activités antioxydantes et pro-oxydantes n'est pas encore entièrement explorée et nécessite des recherches supplémentaires. Dans ce chapitre, les auteurs ont essayé de discuter des différents types, sources, synthèses, utilisations et de l'efficacité protectrice des antioxydants avec des exemples.

2. Classification des antioxydants

Les antioxydants naturels sont soit synthétisés dans le corps humain par le processus métabolique, soit complétés par d'autres sources naturelles, et leur activité dépend beaucoup de leurs propriétés physiques et chimiques ainsi que de leur mécanisme d'action. Cela peut être divisé en deux catégories : les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques.

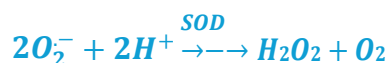
3. Antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques sont produits de manière unique dans le corps humain et peuvent être subdivisés en antioxydants primaires et secondaires.

Les antioxydants primaires comprennent principalement la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) comme décrit ci-dessous.

- **Superoxyde dismutase (SOD)**

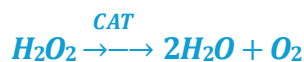
L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) se trouve à la fois dans le derme et l'épiderme. Elle élimine le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et répare les cellules du corps endommagées par les radicaux libres.



La superoxyde dismutase (SOD) catalyse la conversion des anions superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène (O_2), ce qui est crucial pour réduire le stress oxydatif dans les cellules (Alkadi 2020). De plus, la SOD joue un rôle dans la modulation de l'activité du monoxyde d'azote (NO). Les anions superoxydes peuvent réagir avec le NO pour former du peroxynitrite ($ONOO^-$), un composé hautement réactif et potentiellement dommageable (Pacher et al. 2007). En réduisant les niveaux d'anions superoxyde, la SOD limite cette réaction et, par conséquent, préserve l'activité fonctionnelle du NO, qui est impliqué dans divers processus biologiques et régulateurs (Anket et al. 2020).

- **Catalase (CAT)**

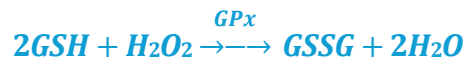
L'enzyme catalase (CAT) est largement répandue dans le sang et la plupart des cellules vivantes, où elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau (H_2O) et en oxygène (O_2), contribuant ainsi à la protection des cellules contre les dommages oxydatifs. En plus de son rôle biologique, la catalase est utilisée commercialement dans diverses applications. Par exemple, elle est employée avec la peroxydase du glucose dans la conservation des aliments en éliminant l'oxygène pour prévenir l'oxydation et prolonger la durée de conservation des produits (Pereira et al. 2014).



- **Glutathion peroxydase**

La glutathion peroxydase (GPx) est un groupe d'enzymes dépendantes du sélénium, et elle se compose de glutathion peroxydase cytosolique, plasmatique, phospholipide hydroperoxyde et gastro-intestinale (Vives et al. 2007). La GPx (cellulaire et plasmatique) catalyse la réaction de H_2O_2 par le glutathion réduit (GSH); en conséquence, le glutathion oxydé (GSSG) est produit

et il est de nouveau recyclé dans sa forme réduite par le glutathion réductase (GR) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH).



4. Antioxydants non enzymatiques

Les polyphénols et les flavonoïdes sont connus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Ils aident à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs en neutralisant les radicaux libres.

5. Techniques de mesure de l'Activité antioxydante

Les essais chimiques pour l'évaluation de l'activité antioxydante sont cruciaux dans l'analyse de divers extraits de plantes.

Le test du scavenging des Radicaux DPPH est une autre méthode courante qui évalue la capacité d'un antioxydant à réduire les radicaux DPPH en un produit neutre, le diphénylhydrazine, dépourvu d'activité colorante (Brand-Williams et al. 1995).

6. Etudes in vivo de l'activité hépatoprotectrice

Les métabolites secondaires des plantes, principalement les composés phénoliques sont largement répandus dans le règne végétal et sont reconnus pour leurs diverses propriétés bioactives. Leur rôle potentiel en tant que protecteurs du foie est particulièrement pertinent dans le contexte des maladies hépatiques, où l'oxydation et l'inflammation jouent un rôle central dans la pathologie.

7. Mécanismes d'action des métabolites sur le foie

Les composés phénoliques, tels que les flavonoïdes, sont réputés pour leurs puissantes propriétés antioxydantes. Ils neutralisent les radicaux libres et réduisent le stress oxydatif, ce qui est crucial pour protéger les cellules hépatiques contre les dommages oxydatifs. En augmentant les niveaux de glutathion et en inhibant les réactions de peroxydation lipidique, composés phénoliques atténuent les lésions cellulaires dans le foie (Nguyen et al. 2017).

8. Effets anti-inflammatoires

Les composés phénoliques modulent les voies inflammatoires en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-6. Ils inhibent l'activation des facteurs de transcription tels que NF- κ B, qui jouent un rôle clé dans l'inflammation hépatique. En diminuant l'infiltration des cellules inflammatoires et la production de médiateurs inflammatoires, les flavonoïdes contribuent à diminuer l'inflammation hépatique (Pavanato et al. 2003).

9. Régulation des voies de signalisation cellulaire

Certains flavonoïdes influencent les voies de signalisation cellulaires impliquées dans l'apoptose et la régénération hépatique. Par exemple, ils peuvent moduler les voies des facteurs de croissance et des protéines kinases, favorisant ainsi la réparation des tissus hépatiques et la prévention des dommages (Xu et Liu 2008).

10. Etudes in vivo sur les composés phénoliques hépatoprotecteur

10.1.1. Mécanisme d'action

La quercétine exerce ses effets protecteurs principalement grâce à ses propriétés antioxydantes. Elle neutralise les radicaux libres et modifie les voies de signalisation inflammatoires, réduisant ainsi l'inflammation hépatique.

Le rutin, un glycoside de la quercétine, a montré une activité hépatoprotectrice, Il protège le foie en augmentant les niveaux d'antioxydants endogènes et en diminuant les marqueurs de stress oxydatif. Ses effets anti-inflammatoires contribuent également à sa capacité à réduire les lésions hépatiques (Liu et al. 2017).

L'hespéridine, que l'on trouve principalement dans les agrumes, a montré des effets protecteurs dans un modèle de lésions hépatiques. Elle a réduit les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et amélioré la structure hépatique, se traduisant par une diminution des lésions et une réduction des niveaux de transaminases hépatiques (Tabeshpour et al. 2020).

Par ailleurs, l'hespéridine réduit le stress oxydatif et l'inflammation en modulant les voies de signalisation inflammatoires, ce qui contribue à sa protection hépatique (Tabeshpour et al. 2020 ; Zaghoul et al. 2017).

L'apigénine, présente dans des herbes comme le persil, a été testée pour ses effets hépatoprotecteur dans des modèles animaux de stéatose hépatique. Elle atténue les dommages hépatiques causés par un régime alimentaire riche en graisses, avec une amélioration des paramètres biochimiques et une réduction des lésions histopathologique. L'apigénine exerce ses effets protecteurs par la modulation des voies de signalisation inflammatoires et l'augmentation des niveaux d'antioxydants endogènes, favorisant ainsi la santé hépatique (Yue et al. 2020).

11. Méthodes d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice

Les études *in vivo* sur l'activité hépatoprotectrice des flavonoïdes utilisent plusieurs méthodes pour évaluer leur efficacité :

- **Tests Biochimiques** : Mesure des niveaux d'enzymes hépatiques (ALT, AST), de marqueurs de stress oxydatif (MDA, glutathion) et de protéines de phase aiguë pour évaluer la fonction hépatique et le degré de protection. Ces tests fournissent des informations sur la détérioration ou la récupération de la fonction hépatique (Osadebe et al. 2012).
- **Analyse Histopathologique** : Observation des lésions hépatiques à partir des coupes histologiques et des colorations spécifiques, telles que la coloration à l'hématoxyline-éosine, pour évaluer les dommages tissulaires et la régénération. Cette analyse aide à visualiser les effets des flavonoïdes sur la structure du foie (Jain et al. 2008).
- **Glutathion Peroxydase (GPx)** : Cette enzyme joue un rôle clé dans la détoxification des peroxydes et autres espèces réactives de l'oxygène. Elle catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau en utilisant le glutathion comme cofacteur. Une activité accrue de GPx indique une réponse antioxydante efficace contre le stress oxydatif (Rotruck et al. 1973).
- **Superoxyde Dismutase (SOD)** : Le superoxyde dismutase catalyse la dismutation du superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène, jouant ainsi un rôle crucial dans la neutralisation des radicaux superoxydes. Une activité élevée de SOD est indicative d'une réponse antioxydante efficace (Misra et Fridovich 1977).
- **Catalase (CAT)** : La catalase est responsable de la dégradation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, contribuant ainsi à la protection des cellules contre les dommages

Oxydatifs. Une activité accrue de CAT suggère une capacité élevée à neutraliser le peroxyde d'hydrogène (Maehly 1954).

IV. Evaluation toxicologique des extraits des plantes : analyses *in vivo* de la sécurité et des effets aigus et chroniques.

L'évaluation de la toxicité des remèdes à base de plantes est essentielle pour garantir la sécurité et le bien-être des individus ([Weltgesundheitsorganisation 1993](#)).

Cette démarche examine les effets indésirables potentiels à court et à long terme en analysant les mécanismes de réponse du corps humain à ces métabolites, via des études biochimiques, histologiques et physiologiques ([Mosihuzzaman 2012](#)).

Le développement de nouveaux remèdes passe par des étapes précliniques et cliniques, durant lesquelles ils doivent subir des études de toxicologie générale afin de fournir des informations sur leur sécurité chez au moins deux espèces animales ([Thomas et al. 2017](#)). Les études de toxicité aiguë permettent de déterminer les doses susceptibles d'induire une toxicité chronique, en détectant les effets toxiques après une période latente. La toxicité aiguë et chronique est étudiée en surveillant les changements physiologiques et comportementaux, ainsi qu'en réalisant les tests sanguins et urinaires. Des examens histologiques sont effectués pour identifier les réactions indésirables potentielles ([Paul et al. 2022](#)).

1. La toxicité aiguë

La toxicité aiguë, au cœur de l'évaluation des risques liés aux métabolites secondaires des plantes, constitue un domaine d'étude approfondi. Cette approche se concentre sur les répercussions immédiates qui surviennent après une exposition unique ou sur une courte période. L'analyse de la toxicité aiguë repose sur une méthodologie robuste qui met en lumière plusieurs aspects cruciaux pour évaluer et comprendre les effets nocifs potentiels ([Bensakhria 2018](#)).

2. L'essai limite à 2 000 mg/kg

Dans le cadre de l'essai limite à 2 000 mg/kg, une dose expérimentale de 2 000 mg/kg est initialement administrée initialement à un seul animal. Si cet animal survit, quatre autres animaux sont traités successivement, jusqu'à ce qu'un total de cinq animaux soit testé. Si trois animaux ou plus survivent, cela indique que la DL₅₀ est supérieure à 2 000 mg/kg. En revanche, en cas de décès de trois animaux ou plus, l'essai limite s'achève et l'essai principal est entamé pour une évaluation plus approfondie de la toxicité ([OECD 2008](#)).

3. Relation dose-réponse

La première étape de l'évaluation de la toxicité aiguë consiste à explorer la relation dose-réponse. Cette relation permet de déterminer la quantité spécifique de métabolites secondaires nécessaire pour déclencher des réponses nocives dans l'organisme. Cette caractérisation précise de cette dose est fondamentale pour établir des seuils de sécurité et définir des limites d'exposition maximales sans compromettre la santé (Bensakhria 2018).

4. Identification des symptômes aiguë

Une attention particulière est portée à l'identification et à l'évaluation des symptômes aigus. Ces manifestations initiales peuvent revêtir diverses formes, allant des réactions gastro-intestinales (telles que nausées, vomissements, ou diarrhée) aux perturbations neurologiques (incluant des maux de tête, vertiges, ou autres altérations du système nerveux) (OECD 2008).

5. Exposition prolongée

L'analyse de la toxicité subchronique se concentre sur les conséquences d'une exposition répétée et prolongée aux métabolites secondaires des plantes (OECD 2019).

La substance à tester est administrée quotidiennement par voie orale à plusieurs groupes d'animaux, chaque groupe recevant une dose distincte, pendant une période de 28 jours. Durant cette période, les animaux sont examinés quotidiennement afin de détecter tout signe de toxicité.

L'étude de 28 jours permet d'évaluer les effets d'une exposition répétée par voie orale et peut indiquer la nécessité de poursuivre avec des études plus longues. Les données obtenues permettent de caractériser la toxicité de la substance testée, d'évaluer la relation dose-réponse, et de déterminer la concentration sans effet nocif observé (CSENO) (OECD 2019).

6. Quelques paramètres hématologiques étudiés

L'application de l'hématologie dans l'évaluation de la toxicité revêt une importance pour discerner les impacts d'une exposition à des substances potentiellement nocives sur le système sanguin. Les analyses hématologiques, telles que la numération globulaire, la mesure de l'hémoglobine, l'évaluation de la formule leucocytaire, et la cytologie en flux, permettent de détecter des altérations subtiles dans les composants sanguins. Ces altérations peuvent inclure

des anomalies morphologiques, des changements dans la distribution des cellules immunitaires, et des variations dans les paramètres comme l'hématocrite (OECD 2019).

7. Quelques paramètres biochimiques étudiés

L'évaluation biochimique du sang dans le contexte de la toxicité offre des informations sur les altérations moléculaires et cellulaires induites par l'exposition à des substances potentiellement nocives. Les marqueurs biochimiques sériques, tels que les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), les marqueurs rénaux (urée, créatinine), les protéines totales et les électrolytes, sont importants dans la détection précoce des dommages causés aux organes vitaux (OECD 2019).

Une augmentation des enzymes hépatiques peut indiquer une toxicité hépatique (Kim et al. 2008), tandis que des variations dans les niveaux de protéines spécifiques peuvent révéler des réponses inflammatoires. Les paramètres histologiques étudiés

L'évaluation de la toxicité des plantes, notamment son impact sur des organes tels que le foie et les reins, peut être approfondie grâce à des analyses histologiques. Ces examens microscopiques permettent d'observer les changements cellulaires et tissulaires (Krewski et al. 2020).

L'histologie du foie et des reins offre une vision détaillée des altérations éventuelles induites par l'exposition aux métabolites secondaires des plantes. Les coupes histologiques permettent d'analyser la structure des cellules hépatiques et rénales, de détecter d'éventuelles lésions, inflammations, nécroses, ou tout autre changement morphologique significatif (Anaduaka et al. 2022). Par exemple, dans le cas du foie, une évaluation histologique peut révéler des signes de stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie), d'inflammation, de fibrose, ou d'autres altérations qui pourraient résulter de l'exposition à des métabolites secondaires potentiellement toxiques des plantes (Almazroo et al. 2017).

8. La toxicité hépatique des plantes

Les extraits de plantes contenant des composés phytotoxiques comme les alcaloïdes et flavonoïdes peuvent induire des lésions hépatiques (Fourasté 2000; Flesch 2012). Les enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST), sont des marqueurs pour évaluer ces dommages. L'ALT, principalement localisée dans les hépatocytes, est un indicateur spécifique des lésions hépatiques, L'AST, présente sous forme cytoplasmique et mitochondriale, est libérée lors de dommages sévères (Peyrin-Biroulet et al. 2004; Bergeron et Jodoin 1982).

Des études ont démontré que l'exposition à des extraits de plantes peut entraîner une augmentation des niveaux d'AST et d'ALT, reflétant des lésions hépatiques (Li, Zhang, et Song 2005; Amudha et Vanitha 2019).

9. La toxicité rénale des plantes

Les reins, essentiels pour l'élimination des déchets métaboliques, sont particulièrement sensibles aux toxines des plantes (Lai et al. 2010). Les biomarqueurs tels que l'urée et la créatinine sont utilisées pour évaluer la toxicité rénale (OECD 2019). L'exposition à des extraits de plantes avec des doses non précises peut provoquer une accumulation dans les reins et entraîner des dommages prolongés. Une élévation des niveaux d'urée et de créatinine dans le sang indique des perturbations fonctionnelles rénales (Gueguen et al. 2012). Des études ont montré des augmentations significatives de ces biomarqueurs chez les animaux exposés à des extraits de plantes. Ces résultats soulignent la nécessité de surveiller les impacts des extraits de plantes sur la fonction rénale à l'aide de ces paramètres biochimiques.

V. Revue de l'espèce *Dittrichia viscosa* (L) Greuter : utilisations traditionnelles, phytochimie et propriétés biologiques

1. Présentation de la famille des Astéracées

La famille des Astéracées, également connue sous le nom de famille des composées, représente l'une des plus grandes familles de plantes à fleurs, englobant plus de 1600 genres et environ 25 000 espèces à travers le monde, à l'exception de l'Antarctique (Bessada et al. 2015). Ces plantes se retrouvent dans une multitude d'habitats écologiques, incluant les forêts, les prairies de haute altitude et même les espaces verts urbains, bien qu'elles soient moins fréquentes dans les zones tropicales (Kenny et al. 2014). La diversité morphologique des Asteraceae est remarquable : certaines espèces atteignent plus de 30 mètres, tandis que d'autres se présentent sous forme de petits arbustes ou des herbes annuelles ou vivaces (Rolnik et Olas 2021). Les feuilles varient également considérablement en taille et en forme : elles peuvent être grandes, petites ou épineuses, voir absentes, les tiges vertes assurant parfois leur fonction photosynthétique. La plupart des espèces présentent des inflorescences en capitule, composées de petites fleurs de différentes couleurs (Barreda et al. 2012). En raison de leur large distribution et de leur diversité, les Asteraceae jouent un rôle écologique significatif et revêtent une importance économique notable, notamment dans l'alimentation et la médecine traditionnelle.

2. Taxonomie et aspects botaniques du genre *Dittrichia*

Le genre *Dittrichia* comprend plusieurs espèces de la famille des Astéracées, réputées pour leurs propriétés médicinales et leur utilisation en phytothérapie (Seca et al. 2014). Plus de 590 plantes sont répertoriées comme appartenant au genre, mais seules 112 correspondent à un nom accepté.

La révision taxonomique du genre *Dittrichia* a montré que *Inula viscosa* (L.) Aiton est un synonyme du nom accepté *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter, changement confirmé dans la base de données en ligne "The Plant List". Bien que dans notre travail, *Inula viscosa* soit l'espèce étudiée nous constatons que le nom *Inula viscosa* continue d'apparaître dans les publications même après le changement taxonomique accepté (par exemple, Kattouf et al., 2009 ; Talib et al., 2012 ; Andolfi et al., 2013) (Kattouf et al. 2009a; Andolfi et al. 2013 ; Talib et al. 2012).

En ce qui concerne les aspects botaniques, les espèces de ce genre peuvent être annuelles, bisannuelles herbacées ou arbustives, et varient considérablement en taille, allant de petites espèces de quelques centimètres à des pérennes énormes de plus de 3 m de hauteur. Leurs tiges sont bien développées, souvent ramifiées et rarement simples. Les feuilles sont herbacées, membraneuses, alternes, simples et généralement sessiles. Le genre *Dittrichia* se caractérise par des capitules terminaux solitaires, ou groupés, disposés en corymbes ou en cymes, hétérogames radiés, disciformes ou homogames discoïdes. Le réceptacle est épaleate et lisse. Les plantes portent des bractées involucreales de 3 à 7 séries, imbriquées, externes herbacées, internes généralement rigides et étroites. Les fleurons marginaux sont femelles, ligulés-mini-ligulés, à 2-3 dents ou hermaphrodites, tubulaires, à 5 dents. Les fleurons centraux sont hermaphrodites, tubulaires, à 5 dents, styles avec des poils de balayage aigus ne s'étendant pas jusqu'à la furcation. Les soies du pappus sont de 1 à 2 séries, persistantes, nombreuses (20-52), barbellées. Les cypsèles sont subterètes, non atténuées au-dessus, généralement à paroi épaisse et côtelées (Lev et Amar 2000).

3. Description botanique de l'espèce étudiée *Dittrichia viscosa* (L) Greuter



Figure 8 : Illustration de la plante *D. viscosa*

Elle est largement répandue dans les régions méditerranéennes et se distingue par plusieurs caractéristiques botaniques remarquables. Les tiges de *Dittrichia viscosa* sont robustes et disposées en éventail, atteignant une hauteur variable selon les conditions environnementales. Avec le temps, la base des tiges peut se lignifier, offrant ainsi un support structurel accru à la plante. Les feuilles, caractéristiques de cette espèce, sont allongées, étroites et disposées de manière alternée le long des tiges. Leur surface est parsemée de glandes qui sécrètent une résine collante, rendant les feuilles visqueuses au toucher (**figure 8,9**). Cette sécrétion glandulaire contribue à protéger la plante contre les herbivores et à réduire la perte d'eau par évaporation, favorisant ainsi sa survie dans des habitats parfois arides. *D. viscosa* est également reconnue pour son parfum prononcé, lequel peut varier légèrement selon les sous-espèces et les conditions de croissance. Ce parfum peut jouer un rôle dans l'attraction des pollinisateurs, essentiels à la reproduction de la plante.



Figure 9 : Photographie de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter : une vue détaillée de la plante

4. Noms vernaculaires de *Dittrichia viscosa* (L) Greuter et ses synonymes :

Dittrichia viscosa (L.) Greuter, connue sous les noms de fausse vergerette (Leto et al. 2013) Inule visqueuse (Ozkan et al. 2019), porte de nombreux noms vernaculaires en fonction de la région où elle est utilisée. En Afrique du Nord, la plante est connue sous les noms de “Tarehla”, “Safsag”, “Magramane” et “Amagramane” (Barrero et al. 2008). En Italie “brucara”, “purcara”, “vrucara”, erva santa et pulicara (Tuttolomondo et al. 2014) et en Turquie “Yapışkan Andız Otu” ou “Sarı ot” (Sevgi et al. 2021).

Dittrichia viscosa (L.) Greuter a été identifié sous plusieurs noms scientifiques au cours de l'histoire botanique. Initialement décrit comme *Erigeron viscosum* L. dans *Species Plantarum* (1753), il a également été référencé comme *Senecio littoralis* Scop dans la deuxième édition de *Flora Carniolica* (1772). Par la suite, il a été reclassé sous le nom de *Solidago viscosa* (L.) Lam. Dans *Flora Francica* (1779) et *Inula viscosa* (L.) Aiton dans *Hortus Kewensis* (1789). Au début du XIXe siècle, il a été nommé *Paniopsis viscosum* Raf dans *Flora Telluriana* (1837), avant d'être inclus sous *Pulicaria viscosa* (L.) Koch dans *Synonymia Florae Germanicae* (1837). Plus tard, il a été classé sous *Cupularia viscosa* (L.) Godron & Gren. dans *Flora Francica* par Grenier et Godron (1851).

5. Description morphologique et botanique de *Dittrichia viscosa* (L) Greuter

Le **Tableau 1** présente les caractéristiques botaniques et écologiques de *Dittrichia viscosa*. Il s'agit d'un arbuste pérenne appartenant à la famille des Asteraceae (Compositae). Cet arbuste glanduleux et visqueux dégage une odeur forte et distinctive. Sa hauteur varie entre 50 cm et 1,50 m et il porte plusieurs capitules jaunes à l'extrémité de ses tiges. Les tiges, frutescentes à la base, sont dressées en éventail, assez ramifiées et dotées d'un feuillage dense. Au fil du temps, elles subissent une lignification et présentent un assombrissement prononcé à leur base. Le feuillage d'une consistance collante, justifie l'appellation “viscosa”. Les feuilles, disposées de manière alterne, sont allongées à lancéolées et fixées directement sur la tige, caractéristique d'une disposition caulinaire (absence de pétiole ou feuilles embrassantes). Elles sont glanduleuses des deux faces, leurs marges pouvant être lisses ou dentées et leur apex est aigu. La plante est collante et très parfumée, avec une odeur de camphre que certains trouvent désagréable. Toute la plante est recouverte de trichomes glandulaires, qui libèrent une résine visqueuse et aromatique. Les racines, pivotantes, lignifiées et robustes, peuvent mesurer jusqu'à 30 cm de longueur (Alcalá Herrera et al. 2019). Typiquement, l'arbuste fleurit d'août à octobre.

D. viscosa présente plusieurs capitules jaunes (capitules) (**Figure 10**) groupées en un amas composite. Ses inflorescences sont longues et pyramidales, et la corolle de ses fleurs mesure environ 2 cm.

La plante présente une dichotomie dans la morphologie florale : une variante possède des pétales fusionnés en bandes jaunes ornant la périphérie du capitule (fleurs ligulées), tandis que l'autre variante englobe des fleurs tubulaires, qui affichent une teinte jaune-orange au centre du capitule. Les fruits, qui sont des akènes poilus (fruits secs), sont surmontés d'un petit pappus grisâtre (**Figure 11**).

Tableau 1. Les caractéristiques botaniques et écologiques de *Dittrichia viscosa*

Caractéristique	Description
Nom Scientifique	<i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter
Description Générale	Plante vivace, glanduleuse-visqueuse, odorante avec un Pédoncules Recouverts d'écailles semblables à des feuilles, de 1-2,5 mm de long.
Tiges	5-10 dm frutescentes à la base, dressées, très feuillées
Feuilles	Lancéolées, entières ou dentées, aiguës, les caulinaires embrassantes et cordées à la base, glanduleuses sur les deux faces 30-70 x 2-30 mm, oblongues-lancéolées à triangulaires linéaires, plates, manifestement serrulées à denticulées à distance, souples. Les feuilles supérieures sont sessiles, semi-amplexicaules, opaques, obtuses, rarement subaiguës à l'apex.
Involucre	À folioles linéaires, les extérieures scarieuses, vertes sur le dos, obtuses, les intérieures scarieuses, aiguës, ciliées
Akènes	Velus, rétrécis en col au sommet 2,2 mm de long, subcylindriques, velus avec des glandes dans la partie supérieure ; pappus d'environ 6 mm de long.
Capitules	Assez gros en longues grappes pyramidales Involucre subconique de 6-8 mm de long, 5-6 mm de diamètre, avec des bractées herbacées et densément glanduleuses dans la partie supérieure et centrale, et cartilagineuses et duveteuses dans les parties restantes. Bractées externes : 1-2 x 0,5-0,7 mm, linéaires- triangulaires, appuyées. Bractées internes : 3,5-7 (8) x 0,6-1 mm, linéaires-lancéolées, dressées.

Fleurs	Jaunes rayonnantes, ligules dépassant assez longuement l'involucre Infundibulaires, de 6-7,5 mm de long, 1,2-1,5 mm de diamètre, avec des dents triangulaires, écartées de 0,7 mm de long. Ovaire elliptique à obovato-cylindrique, de 1,8-2 mm de long, avec un pappus dans les fleurs femelles couvrant 1/10 de la ligule, et dans les fleurs hermaphrodites légèrement plus court que le tube.
Écologie	Lieux incultes, pierreux, de la région méditerranéenne
Floraison	Septembre-octobre

Type Biologique	Chaméphytes (< 1m) suffrutescents
Formation Végétale	Hémicryptophytaie avec une couronne minutieusement denticulée.
Chorologie	Méditerranéen
Inflorescence	Racème de capitules
Fruit	Akène
Couleur de la Fleur	Jaune
Sexualité	Hermaphrodite
Pollinisation	Entomogame
Dissémination	Anémochore

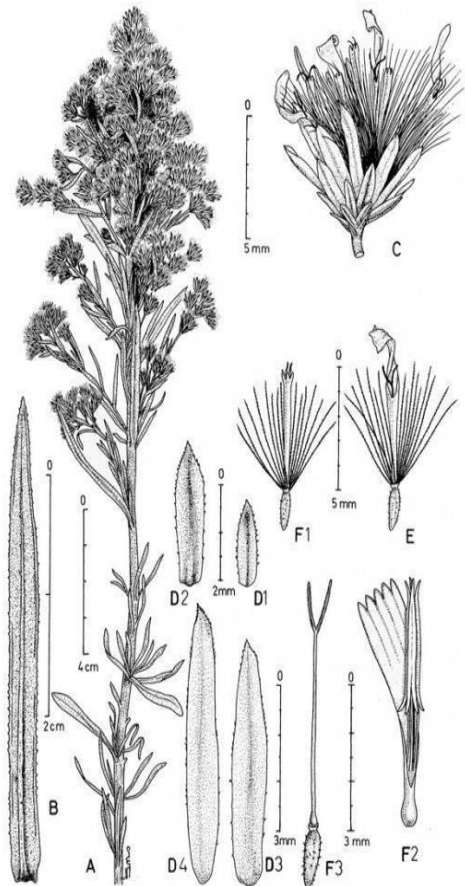


Figure 10 : Les caractéristiques botaniques de *D. viscosa*



Figure 11 : Les parties de *D. viscosa*

A : Habitus, **B :** Feuille, **C :** Capitule, **D1-D4 :** Bractées involucrales, **E :** Fleur femelle marginale, **F1 :** Fleur hermaphrodite centrale, **F2 :** Corolle tubulaire disséquée montrant les étamines, **F3 :** Pistil de la fleur hermaphrodite après l'élimination de la corolle.

6. Taxonomie de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter

Dittrichia viscosa (L.) Greuter, également connue sous son synonyme homotypique *Inula viscosa* (L.) Aiton, est le nom accepté pour désigner une espèce du genre *Dittrichia* (famille des Compositae). Les noms des plantes ont été vérifiés dans la base de données The Plant List, la base de données World Flora Online, ainsi que le Centre National pour la Biotechnologie de l'Information (NCBI ID de taxonomie (Tableau 2).

La plante a été décrite pour la première fois par Greuter Werner Rodolfo en 1973. *D. viscosa* appartient à la famille des Asteraceae, un groupe significatif de plantes dicotylédones comptant

environ 20 000 espèces. Ces plantes sont des vivaces herbacées aux feuilles alternes, avec des capitules jaunes comprenant des fleurs tubulaires et ligulées, des bractées en plusieurs séries de fleurs avec des périphériques pistillées, des ligules tridentées, des anthères sagittées à la base, et des cypsèles côtelées avec des aigrettes simples.

D. viscosa est principalement présente dans les régions occidentales de la Méditerranée, couvrant le Maroc, la Tunisie, l'Algérie, l'Albanie, la Yougoslavie, l'Italie, la France, l'Espagne, le Portugal, la Sicile, la Corse, la Sardaigne et les Baléares. On la trouve également de manière sporadique en Grèce et en Bulgarie. Au Maroc, elle est particulièrement observée dans les rocailles et les régions à sols argileux, où les conditions sont favorables à sa croissance et à sa reproduction. En milieu naturel,

D. viscosa occupe principalement des lits de gravier dans les rivières, des éboulis montagneux, des scories volcaniques, ainsi que des sols sableux et des côtes rocheuses. Elle se retrouve également dans des habitats secondaires tels que les bords de routes, les champs abandonnés et les murs.

D. viscosa se caractérise par un comportement pionnier notable, colonisant des zones où la concurrence entre les plantes est minimale ou inexistante (« [Dittrichia viscosa \(L.\) Greuter — The Plant List](#) », s. d.- b).

Tableau 2. Taxonomie de la plante

Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta
Embranchement	Angiospermes
Sous embranchement	Eudicots
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Asteridae
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	Dittrichia
Espèce	<i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter

7. Utilisations traditionnelles de *Dittrichia viscosa* (L) Greuter

D. viscosa (L.) Greuter est reconnue pour ses diverses applications en médecine traditionnelle à travers le monde, notamment dans la région méditerranéenne et en Afrique du Nord, où la plupart des études sur les usages traditionnels de cette espèce ont été réalisées. Le **tableau 3** résume les résultats des usages les plus courants en médecine populaire tels que rapportés dans la littérature. Différentes parties de *D. viscosa* sont préparées de différentes manières pour traiter plusieurs maladies. Les feuilles, utilisées soit en poudre soit en cataplasme, sont réputées pour leur efficacité dans la guérison des plaies et des brûlures, ainsi que dans le traitement des douleurs rhumatismales et des maux de tête (Sarri et al. 2015 ; Hernández et al. 2001a). En décoction, le feuillage est utilisé de manière thérapeutique pour le diabète, les maladies cardiaques et l'hypertension (Orch et al.2015; Katiri et al.2017). Boughrara et Belgacem (2016) ont trouvé qu'en Algérie, la fumigation des feuilles est une méthode de préparation pour traiter les maladies cardiaques (Boughrara et Belgacem 2016). Dans plusieurs études où la méthode de préparation n'était pas spécifiée, les feuilles ont été rapportées pour traiter les infections respiratoires telles que la bronchite et la tuberculose, les troubles gastro-intestinaux incluant la diarrhée et les infections antiparasitaires, l'infertilité, le cancer, et comme relaxant musculaire (Ozkan et al. 2019; Lev et Amar 2000; Miara et al. 2019; Ali-Shtayeh et al.2000; Belayachi 2013; Kaileh et al. 2007).

La littérature rapporte le plus souvent l'utilisation des feuilles de *D. viscosa* pour traiter les affections cutanées, telles que les plaies, les blessures, les ulcères et les abcès cutanés (Ozkan et al. 2019; Tuttolomondo et al. 2014; Ali-Shtayeh et al.2000), (Tavilla et al. 2022a; Cornara et al. 2009 ; Chaachouay et al.2022a).

De plus, les feuilles sont combinées avec d'autres parties de la plante, comme les racines, les graines, les tiges ou les fleurs, pour traiter diverses maladies. Au Maroc et en Algérie, les feuilles mélangées avec les racines ou les tiges sont utilisées contre le diabète (Belhaj et al.2021a; Allali et al. 2008) et en combinaison avec des graines, elles gèrent l'hypertension et les maladies cardiovasculaires (Eddouks et al. 2002). D'autres préparations impliquant des feuilles et des racines de *D. viscosa* servent de remèdes anthelminthiques (Eddouks et al. 2002) et antidiarrhéiques (Sarri et al. 2015) ou pour traiter d'autres affections gastro-intestinales (El-Hilaly et al. 2003), les affections cutanées, y compris les dermatoses purulentes, les plaies, les irritations cutanées d'origine allergique, et pour faire mûrir les abcès (Brahmi-Chendouh et al. 2019a; Nabila TAHRI et al.,2024). En outre, les mélanges de racines et de feuilles de *D. viscosa*

sont rapportés pour aider à la prise de poids, agir comme diurétiques, ou traiter les affections respiratoires (Midaoui et al. 2011) et sont utilisés comme antipyrétiques (Ali-Shtayeh et al.,2000) analgésiques pour les douleurs rhumatismales (Ettakifi et al. 2023 ; Ali-Shtayeh et al.,2000).

Une autre étude, réalisée en Jordanie par Al-Dissi et al. (2001), n'a pas précisé quelle partie de la plante était utilisée ; Cette étude a révélé que *D. viscosa* est conventionnellement utilisée comme antipyrétique, anti-inflammatoire, antiseptique, antidiabétique, antiphlogistique et anthelminthique. En outre, elle est parfois employée pour traiter les pathologies respiratoires, telles que la bronchite et la tuberculose, ou utilisée comme expectorant. De plus, l'étude a rapporté que la plante est utilisée pour gérer l'anémie et les douleurs rhumatismales, et comme diurétique (Al-Dissi, Salhab, et Al-Hajj 2001a).

Une décoction préparée à partir des parties aériennes de *D. viscosa* a été documentée comme remède traditionnel pour les troubles rénaux, l'hypertension et le diabète (Zeggwagh et al. 2006). Ces parties aériennes sont également appliquées directement sur la peau pour leur effet hémostatique afin d'arrêter les saignements. En Jordanie, les fleurs préparées en décoction sont utilisées comme anthelminthiques, relaxants musculaires, et contre le cancer du poumon (Talib 2010). De plus Al-Qura'n (2009) a trouvé que la plante entière est utilisée dans la médecine populaire jordanienne comme anthelminthique et pour le traitement des troubles pulmonaires (Al-Qura'n 2009).

Ces résultats indiquent que *D. viscosa* est traditionnellement employée en médecine traditionnelle pour traiter une large gamme de problèmes de santé. Cependant, son application varie selon la localisation géographique, les pratiques locales et la partie spécifique de la plante utilisée. Malgré cette variabilité, *D. viscosa* est considérée comme possédant certaines actions pharmacologiques qui peuvent être investiguées pour déterminer les substances actives responsables de ces activités. Cela est soutenu par l'utilisation de la plante en médecine traditionnelle. De plus, l'utilisation répandue de cette plante en médecine traditionnelle souligne l'importance de mener des études toxicologiques pour évaluer son profil de sécurité.

Tableau 3. Les utilisations traditionnelles de la plante *Dittrichia viscosa*

Partie Utilise	Mode de Préparation	Usage traditionnel	Références
Feuilles	Cataplasme	Douleurs rhumatismales et maux de tête	(Rebbas et al. 2012 ; Aziz et Lotfi, 2010.)
Feuilles	Poudre	Plaies et brûlures	(Orch et al. 2015)
Feuilles	Décoction	Diabète	(Boughrara et Belgacem 2016)
Feuilles	Décoction	Diabète, maladies cardiaques et anti-hypertension	(Miara et al. 2019)
Feuilles	Fumigation	Maladies cardiaques	(Djidel et al. 2010)
Feuilles	Infusion	Plaies, antidiarrhéiques et vermifuge	(Chaachouay, et al.2022b)
Feuilles	Décoction	Troubles gastro-intestinaux et Hypertension	(Ozkan et al. 2019)
Feuilles	Non spécifié	Troubles cutanés	(Belayachi 2013)
Feuilles	Non spécifié	Maladies de la peau, plaies, abcès cutanés, infections bronchiques et tuberculose	(Tuttolomondo et al. 2014; Cornara et al. 2009).
Feuilles	Feuilles chaudes : usages externes	Enflures, cicatrisation des plaies, hématomes	(Tavilla et al. 2022b)
Feuilles	Application directe	Rhumatismes, rhumes	(Kaileh et al. 2007)
Feuilles	Non spécifié	Relaxant musculaire, infertilité, maladies de la Peau	(Ali-Shtayeh et al. 2000)
Feuilles	Non spécifié	Diabète	(Belhaj et al. 2021b)
Feuilles	Infusion	Hypertension et maladies Cardiovasculaires	(Eddouks et al. 2002)
Feuilles	Non spécifié	Antitussif, diurétique, vermifuge, insecticide végétal	(Tahri et al. 2012)

Feuilles	Non spécifié	Apaisant pour les douleurs rhumatismales, hémostatique, cicatrisation des plaies cutanées, dermatoses purulentes, abcès	(Zeggwagh et al. 2006)
Feuilles	Non spécifié	Antipyrétique, antiseptique, diabète	(El-Hilaly, Hmammouchi, et Lyoussi 2003)
Feuilles	Non spécifié	Anti-diurétique, contre la bronchite, troubles gastro-intestinaux, anthelminthique, Insecticide	(Salhi et al. 2010)
Feuilles	Infusion	Diabète, système digestif et cancer	(Brahmi- Chendouh et al. 2019a)
Feuilles	Non spécifié	Usage externe, soulage les douleurs rhumatismales	(Sarri et al. 2015)
Feuilles	Infusion	Effet cicatrisant pour les plaies	(Ouhaddou et al. 2015)
Feuilles	Cataplasme et autres	Irritations cutanées allergiques, diabète sucré et Hypertension	
Feuilles et tiges	Décoction	Rhumatisme	(Talib 2010)
Feuilles et racines	Feuilles en poudre	Maladies gastro-intestinales : Diarrhée	(Hernández et al. 2001b)

Racines	Décoction	Irritations cutanées Allergiques	(Nirenjen et al. 2023)
Fleurs	Décoction	Décongestionnant nasal	(Al-Dissi, et al. 2001a)
Non Spécifié	Infusion	Anthelminthique, troubles Pulmonaires	(Zeggwagh et al. 2006)
Non spécifié	Cataplasme et autres	Anti-inflammatoire, antipyrétique, antiseptique, antiphlogistique, diabète, troubles gastroduodénaux, Anthelminthique	(Talib 2010)

8. La composition chimique de *Dittrichia viscosa* (L) Greuter

De nombreuses études ont exploré la composition chimique des divers extraits obtenus à partir de différentes parties de *D. viscosa*. L'huile essentielle est l'extrait le plus couramment utilisé pour l'étude de la composition chimique. Cependant, certains chercheurs ont également analysé des extraits obtenus par divers solvants tels que l'éthanol, le méthanol et le n-hexane.

9. Les polyphénols

Les parties aériennes de *D. viscosa* renferment une variété de métabolites secondaires. La plante se distingue par une richesse en composés phénoliques, notamment les acides phénoliques. Par ailleurs, une série de composés dérivés de l'acide caféoylquinique, a été isolée avec l'acide chlorogénique (**figure 12**).

Ces dérivés de l'acide caféoylquinique détectés étant : l'acide 1-O-caféoylquinique, l'acide 4-O-caféoylquinique, l'acide 1,3-di-O-caféoylquinique et l'acide 3,4-di-O-caféoylquinique (Grauso et al. 2020).

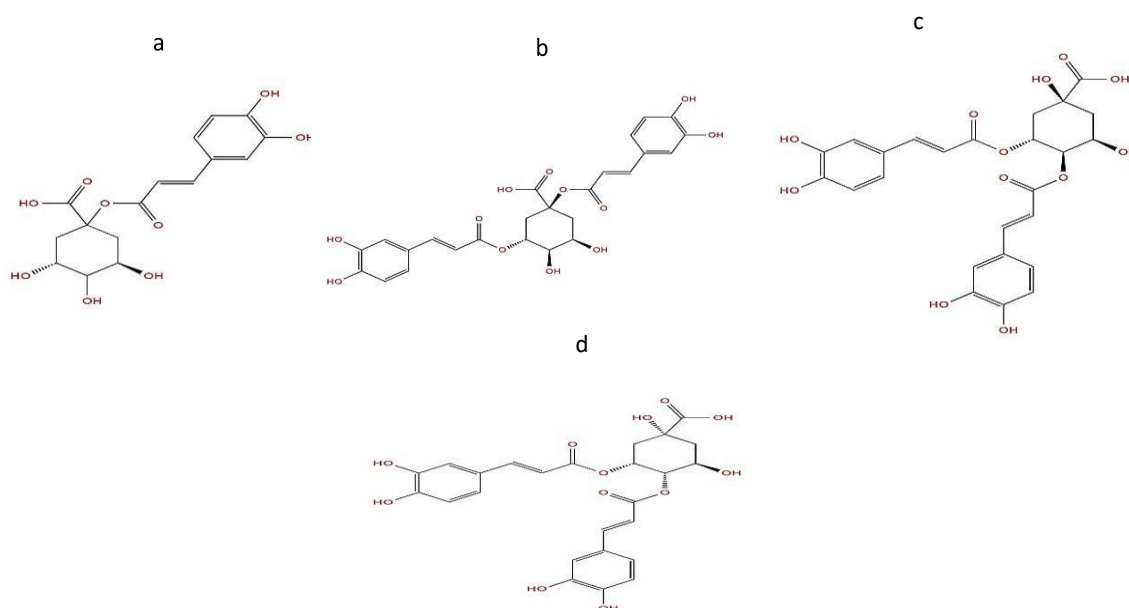


Figure 12. Structure chimique des acides phénoliques isolée de la plante *D. viscosa*

a-Acide caféoylquinique, **b-**Acide 1,3-O-Dicaffeoylquinique, **c-**Acide 3,4-dicaffeoylquinique, **d-** Acide 4,5-dicaffeoylquinique

10. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont parmi les composés les plus abondants dans *D. viscosa*. Les fleurs de cette plante contiennent divers flavonoïdes, tel que la quercétine, la 3-O-méthylquercétine et la 3-O-méthylquercétine-7-glucoside (Wollenweber, Mayer, et Roitman 1991). Parmi les autres flavonoïdes présents, on trouve la 4'-méthoxykaempférol, la 3,3'-di-O-méthylquercétine, ainsi que la 7-méthoxykaempférol (Chiappini et al. 1982). Le 3-O-acétylpadmatine est un nouveau produit naturel extrait des parties aériennes de *D. viscosa*, en plus de la padmatine, de l'apigénine (Kheyar et al. 2022), de la 7-O-méthylapigénine, de la naringénine (Talib et Mahasneh 2010) et de la 3-O-acétyl-7-O-méthylaromadendrine (Grande et al. 1985). D'autres flavonoïdes identifiés incluent la 3-acétoxyhespéridine (Barrero et al. 2008a), la 3,7,4'-tri-O-méthylquercétine (Abu Zarga et al. 1998) ainsi que la sakuranétine, la 7-O-méthylaromadendrine, la 3-O-acétyltaxifoline, l'hispiduline, la lutéoline, la népétine, l'isokaempféride, la rhamnocitrine, la 6-méthoxykaempférol, la rhamnétine, l'isorhamnétine, la 3,6-di-O-méthylquercétagénine, et la spinacétine (Wollenweber, Mayer, et Roitman 1991).

L'étude phytochimique des parties aériennes de *D. viscosa* a permis d'identifier seize flavonoïdes, parmi lesquels le 3-O-acétylpadmatine est découvert pour la première fois en tant que composé naturel. En plus de ces flavonoïdes, la 2-méthylphloroacétophénone, l'inuviscolide et la 2-déacétoxyxanthine ont également été isolés (Chiappini et al. 1982). La résine produite par *D. viscosa* est également très riche en composés phénoliques. Une étude par Wollenweber et al a révélé la présence de 22 flavonoïdes différents dans l'extrait de résine, illustrant une grande diversité de structures chimiques. Parmi les flavones identifiées se trouvent l'apigénine, l'hispiduline, la lutéoline et la népétine. Les flavonols incluent l'isokaempféride (kaempférol 3-méthyl éther), la rhamnocitrine (kaempférol 7-méthyl éther), le kaempférol 6-méthoxy, la quercétine, la rhamnétine (quercétine 7-méthyl éther), l'isorhamnétine (quercétine 3'-méthyl éther), la quercétine 3,3'-diméthyl éther, l'axillarine (quercétagénine 3,6-diméthyl éther), et la spinacétine (quercétagénine 6,3'-diméthyl éther). Les flavanones comprennent la sakuranétine (naringénine 7-méthyl éther), l'ériodictyol, et l'ériodictyol 7-méthyl éther. Parmi les dihydroflavonols, on trouve l'aromadendrine 3-acétate, l'aromadendrine 7-méthyl éther, la taxifoline 3-acétate, la taxifoline 7-méthyl éther, et la taxifoline 7-méthyl éther-3-acétate (Wollenweber, Mayer, et Roitman 1991).

Dans la plante entière, Grauso et al., 2020 ont également signalé plusieurs flavonoïdes, tels que : la népétine, l'hispiduline, la 3-O-acétylpadmatine et les analogues de la quercétine, la 3-O-

méthylquercétine et la 3,3'-di-O méthylquercétine, la sakuranétine et les dérivés de l'aromadendrine, la 7-O-méthyl aromadendrine et la 3-acétyl-7-O-méthylaromadendrine (Grauso et al., 2020, Nirenjen et al. 2023). La figure 13 illustre quelques flavonoïdes isolés à partir de la plante *D. viscosa*.

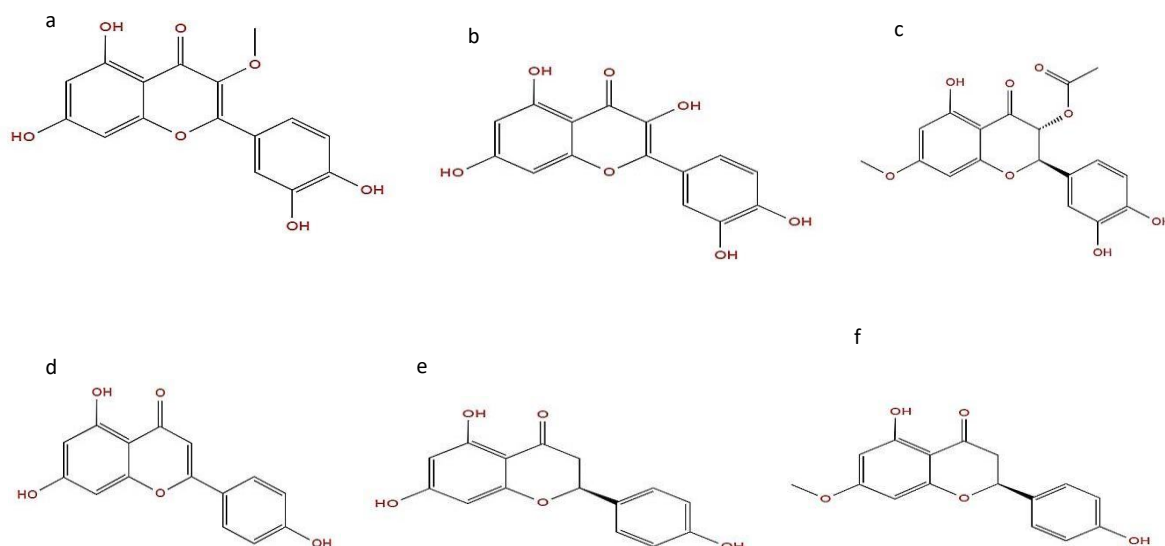


Figure 13 : Structure chimique des flavonoïdes isolée de la plante *D. viscosa*

a-Quercétine, **b**-3-o méthyl quercétine, **c**-3-o acétyl padmatine, **d**-Palmatine, **e**-Apigénine, **f**-Naringénine.

11. Les Terpenoids

11.1.1. Les mono terpènes

Les dérivés du 3-méthoxy-p-cymén-7-ol, ainsi que le nerylisovalérate (G. Shtacher et Kashman 1971) et le dérivé de thymol (Bohlmann et Gupta 1982) ont été isolés d'un extrait des racines de *D. viscosa*. Les feuilles fraîches de *D. viscosa* contiennent de l'eucalyptol (M. Sharma et al. 2022) ce qui expliquerait les propriétés antiseptiques attribuées à cette espèce.

Les principaux mono terpènes des parties aériennes de *D. viscosa* sont l'acétate d'isobornyle le bornéol, l'acétate de bornyle et le carvacrol (Pérez-Alonso et al. 1996).

Une étude menée par Frank Mueller-Riebau en 1995 a montré que les parties aériennes de *D. viscosa*, récoltées en Turquie, contiennent des monoterpènes en grande quantité tels que le

linalol, le β -myrcène, le menthol, le γ -terpinène, le p-mentha-1,5-diène-8-ol, le terpinen-4-ol et l' α -terpinéol (Mueller-Riebau, Berger, et Yegen 1995).

Asraoui et al. (2021) ont effectué une étude similaire sur la fraction hexanique des feuilles de *D. viscosa* du Maroc. L'étude a confirmé que la fraction est composée de quarante-huit composés, principalement des monoterpènes tels que le cuminaldéhyde et des sesquiterpènes tels que l' α -zingibérène, l' α -cubébène, le β -cubébène et l' α -curcumène (Asraoui et al. 2021).

11.1.2. Les sesquiterpènes

Le nérolidol et certains de ses dérivés, tels que les esters 9-hydroxynerolidol (Sanz, Ferrando, et Marco 1991), ainsi que le Z- β -farnésène et le fokiénol ont été signalés comme présents dans *D. viscosa* (Barrero et al. 2008a). Diverses études rapportent la présence des sesquiterpènes suivants en pourcentages élevés

: le globulol, le chamazulène et le 1,4-diméthylazulène (Marongiu et al. 2003). D'autres sesquiterpènes identifiés comprennent le γ -curcumène, l' α -humulène, le β -caryophyllène, l'oxyde de caryophyllène, le δ -cadinène, le γ -cadinène, l' α -sélinène, l' α -cubébène, l' α -copaène, l' α -ylangène, le γ -muurolène, l' α - muurolène (Barrero et al. 2008a), le γ -humulène (Bohlmann et Gupta 1982), le germacrène et le (-)- cyperène (Barrero et al. 2008a).

Parmi les sesquiterpènes cycliques non volatils de *D. viscosa*, les acides eudesmanes sont caractéristiques. L'acide α -costic est présent dans les parties aériennes mais pas dans les racines de la plante, et il a été signalé comme ayant une activité antiparasitaire (Gad Shtacher et Kashman 1970; Susplugas et al. 1980). D'autres acides sesquiterpéniques apparentés identifiés comprennent l'acide ilicique, l'acide déshydrocostique, l'acide 3 α -hydroxycostique, l'acide 2 α -hydroxy-3,4-déhydro-4,15- déshydrocostique, l'acide costique, l'acide isocostique, l'acide viscique, l'acide viscosique, les acides 53a- b, l'acide 3 β -hydroxyilicique, l'acide 3 α -hydroxy-epi-ilicique, l'acide 2 α -hydroxyilicique, l'acide 9 β - hydroxy-2-oxoisocostique, l'acide 2,5-peroxyeudesma-3,11(13)-dién-12-oïque, l'acide 4 β -hydroxy- 5 α H-eudesma-2,11(13)-dién-12-oïque, l'acide 2 α -méthoxy-5 α H-eudesma-3,11(13)-dién-12-oïque, l'acide 1 β -hydroxyilicique et l'acide 2 β -hydroxyilicique (Wollenweber, Mayer, et Roitman 1991; Barbetti et al. 1985 ; Manuel Grande, Bellido, et al. 1992).

L'isolement de deux nouveaux acides sesquiterpéniques, l'acide 2,5-dihydroxyisocostique et l'acide 2,3- dihydroxycostique , a été rapporté en 2007 (Fontana et al. 2007). De plus, la

présence de l'acide eudesmane réarrangé et de l'acide cyperanique, l'épimère C-3 du 65, a également été signalée (Ceccherelli et al. 1988).

Les extraits des parties aériennes de *D. viscosa* ont révélé différents types de lactones sesquiterpéniques. Parmi celles-ci, les guaianolides, 2-déacétoxyxanthinine, inuviscolide, 4H-tomentosine, 11 α ,13-dihydroinuviscolide, 11 α H,13-dihydroconfertine, carabrone tomentosine 4-dihydrocarabrone, 1-epi- inuviscolide et son 8-épimère, ont été identifiés. Les germacranolides dérivés de l'ineupatorolide 76a-e, ainsi que les dérivés de dittrichiolide 77a-c, ont été isolés des racines (Bohlmann et Gupta 1982). La tayunine, qui a montré une activité antifongique, a été rapportée dans les feuilles (Maoz, Kashman, et Neeman 1999).

Une autre étude marocaine a analysé la composition de la fraction hexanique dérivée des feuilles de *D. viscosa* et a démontré que les sesquiterpènes sont les principaux composants de cette fraction. Ces dérivés sesquiterpéniques sont principalement représentés par l'acide isocostique, en plus de deux autres lactones sesquiterpéniques, la tomentosine et l'inuviscolide (Benbacer et al. 2012).

Asraoui et al. (2021) ont effectué la même étude sur la fraction hexanique des feuilles de *D. viscosa* du Maroc. L'étude a confirmé que la fraction est composée de quarante-huit composés, principalement des monoterpènes tels que le cuminaldéhyde et des sesquiterpènes tels que l' α -zingibérène, l' α -cubébène, le β -cubébène et l' α -curcumène (Asraoui et al. 2021).

11.1.3. Les triterpènes et stérols

Dans les extraits acétoniques des parties aériennes de *D. viscosa*, ont été identifiés le friedéline, un mélange d'esters gras (myristates, palmitates et stéarates) de faradiol et de calenduladiol, le triterpénoïde 3 β -monoacétate, le 3-épifriedélinol et l'acétate de dammaradiène (Barrero et al. 2008a ; Manuel Grande, Torres, et al. 1992)

En revanche, les feuilles de *D. viscosa* ont fourni les composés suivants : ψ -taraxastérol et son acétate, taraxastérol et son acétate, ainsi que les stérols (-) β -sitostérol et son glucoside stigmastanol et stigmasterol (Barrero et al. 2008a; Manuel Grande, Torres, et al. 1992; Öksüz 1976)

12. Les propriétés pharmacologiques de *Dittrichia viscosa* (L) Greuter in vivo et in vitro

Les recherches scientifiques récentes ont corroboré de nombreuses utilisations traditionnelles de *D. viscosa*, révélant une large palette de propriétés pharmacologiques.

13. Propriétés antimicrobienne antiviral et antiparasitaires

Les propriétés antibactériennes des extraits et de l'huile essentielle de *Dittrichia viscosa* ont été largement étudiées, produisant divers résultats pertinents. Ozkan et al. (2019) ont révélé que les extraits éthanoliques et aqueux de *D. viscosa* étaient sélectivement efficaces contre certaines souches de bactéries gram-positives, telles que *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, avec une activité antibactérienne la plus marquée contre *Streptococcus pyogenes* (16,8 mm) et *Staphylococcus epidermidis* (16,4 mm) (Ozkan et al. 2019). Ounoughi et al. (2020) ont rapporté une inhibition significative de l'huile essentielle contre *Staphylococcus aureus* (26,84 mm), tandis qu'*Enterococcus faecalis* et *Serratia liquefaciens* étaient moins sensibles (13,30 mm et 13,18 mm respectivement) (Ounoughi et al. 2020). Mohti et al. (2020) ont observé que l'extrait éthanolique de *D. viscosa* était efficace contre *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, et montrait une efficacité considérable contre *Staphylococcus aureus* (Mohit et Das 2023). Rhimi et al. (2018) ont montré que les extraits lipidiques de *D. viscosa* présentent des propriétés antifongiques contre diverses souches de *Candida* et de *Malassezia*, avec des zones d'inhibition allant de 8 à 20 mm (Rhimi et al. 2018).

Vuko et al. (2021) ont trouvé que l'huile essentielle de *D. viscosa* montrait un effet bactéricide dépendant de la concentration contre des bactéries gram-positives et gram-négatives, avec les effets les plus prononcés contre *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* et *Clostridium perfringens* (CMI de 0,09 mg/mL) (Vuko et al. 2021). Mssillou et al. (2022) ont noté que l'huile essentielle de *D. viscosa* présentait une certaine activité contre *Escherichia coli* ($9,5 \pm 0,5$ mm) et une efficacité accrue contre *Staphylococcus aureus* ($31,0 \pm 1,5$ mm), tandis que *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* étaient résistants à l'huile essentielle (Mssillou, Agour, Allali, et al. 2022).

Les composés phénoliques extraits des feuilles de *D. viscosa* ont montré des diamètres d'inhibition allant de 10,8 à 21 mm, révélant une efficacité remarquable contre *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, avec des CMI les plus favorables enregistrées contre *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii* et *Pseudomonas*

aeruginosa (0,39 mg/mL) (Chekroud et al. 2019). Mohti et al. (2020) ont également constaté qu'un extrait des feuilles de *D. viscosa* exerçait une activité antifongique significative contre *Candida albicans*, avec une CMI de 125 mg/mL (Bedoya et al. 2002). Les résultats ont été confirmés par Mssillou et al. (2022) qui ont montré que l'huile essentielle extraite des feuilles possédait une activité antifongique contre *Candida albicans* et *Saccharomyces cerevisiae*, avec des diamètres d'inhibition de $20,4 \pm 0,5$ mm pour *Candida albicans* et de $28,0 \pm 1,0$ mm pour *Saccharomyces cerevisiae* (Mssillou et al. 2022).

L'extrait aqueux de *D. viscosa* a montré une activité antivirale contre trois virus différents : HSV-1, VSV et le poliovirus de type 1, avec des concentrations efficaces variant entre 50 et 125 mg/ (Abad et al. 2000). Une étude in vitro sur l'effet anti-HIV de l'extrait de *D. viscosa* a également montré des effets inhibiteurs (Bedoya et al. 2002). Par ailleurs, une composition herbacée incluant *D. viscosa* a été brevetée pour le traitement des infections causées par les virus de l'hépatite B et C (Liu et al. 2001). De nombreuses études confirment l'activité antiparasitaire, plus précisément anthelminthique, de l'extrait des parties aériennes de *D. viscosa*, attribuée au composé 44 (Susplugas et al. 1980). Une infusion de *D. viscosa* présentant une activité intéressante contre les insectes hématophages (moustiques et mouches), a également été brevetée (Virruso 2003). De plus, Abou-Jawdah et al. (2002) ont révélé une activité antifongique contre six espèces de dermatophytes (Abou-Jawdah, Sobh, et Salameh 2002). Les extraits d'acides phénoliques provenant des inflorescences de *D. viscosa* ont démontré une activité considérable contre les bactéries gram-positives (Fernández-Guarino, Hernández-Bule, et Bacci 2023). En outre, il a été constaté que l'extrait de *D. viscosa* inhibait efficacement (>88 %) la germination des spores dans cinq des six espèces fongiques testées (Abou-Jawdah, Sobh, et Salameh 2002).

Les extraits de *D. viscosa* et son huile essentielle présentent une forte activité antimicrobienne. En 2014, Karygianni et al. ont montré que l'extraction par acétate d'éthyle de la partie aérienne de la plante inhibait la croissance d'*Orphyromonas gingivalis* à une concentration très faible, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 0,07 mg/mL (Karygianni et al. 2014). Dans une autre étude, Talib et Mahasneh en 2014 ont constaté que l'extrait butanolique de la partie florale était actif contre *Staphylococcus aureus*, avec une CMI de 125 µg/mL (Talib et Mahasneh 2010). L'huile essentielle extraite de la partie aérienne s'est révélée efficace contre plusieurs souches pathogènes, notamment *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (21 mm), *Pseudomonas aeruginosa*, et *Klebsiella pneumoniae* (Boudouda et al. 2012).

14. Propriétés Antioxydantes

De nombreux chercheurs ont entrepris d'évaluer les propriétés antioxydantes des extraits et de l'huile essentielle de *D. viscosa*, confirmant une activité antioxydante significative. Diverses méthodes ont été utilisées, telles que le test au 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH), la capacité antioxydante de réduction du fer (FRAP), 2,2-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS), et la capacité antioxydante totale (TAC), appliquées à différentes parties de la plante de *D. viscosa*.

Chahmi et al. (2015) ont comparé une étude l'activité antioxydante des parties aériennes de *D. viscosa* provenant de trois régions du Maroc, en utilisant l'éthanol et l'acétate d'éthyle pour l'extraction. L'extrait éthanolique de Taounate a montré une activité antioxydante supérieure pour le piégeage des radicaux libres DPPH, avec une valeur d'IC₅₀ de 0,18 g/L, se rapprochant de l'activité des contrôles positifs BHT (IC₅₀ = 0,15 g/L) et acide ascorbique (IC₅₀ = 0,12 g/L). L'activité antiradicalaire la plus élevée a été obtenue avec une valeur d'IC₅₀ de 0,28 g/L pour Sefrou, suivie de Taounate (IC₅₀ = 0,63 g/L) et d'Imouzzer (IC₅₀ = 1,86 g/L). Le test de capacité antioxydante totale a révélé que les échantillons extraits avec de l'acétate d'éthyle avaient une capacité supérieure comparée à ceux extraits avec de l'éthanol, et les capacités antioxydantes variaient entre les trois régions. Sefrou présentait la valeur la plus élevée avec (139,31 ± 3,47) mg/g équivalent à l'acide ascorbique et (155,42 ± 3,54) mg/g équivalent au BHT par gramme d'extrait sec, suivi de Taounate et Imouzzer (Chahmi et al. 2015).

Mahmoudi et al. (2016) ont étudié l'activité antioxydante de l'extrait méthanolique des feuilles et ont trouvé une IC₅₀ de 23,33 et 16,75 µg/mL pour les tests DPPH et ABTS, respectivement (Mahmoudi et al. 2016).

Salim et al. (2017) ont mené une étude pour évaluer les capacités antioxydantes de différentes parties de *D. viscosa* collectées en Palestine, en utilisant de l'éthanol et du méthanol pour le processus d'extraction. La méthode de piégeage des radicaux libres DPPH a été utilisée pour évaluer les résultats, exprimés en termes de concentration minimale d'extrait nécessaire pour atteindre 50 % d'inhibition des radicaux DPPH. Les résultats ont indiqué que les parties de la plante extraites avec le méthanol comme solvant présentaient un potentiel antioxydant plus élevé comparé aux extraits éthanoliques. L'extrait méthanolique des fleurs a montré la meilleure activité antiradicalaire (IC₅₀ = 12,52 µg/mL), suivi par l'ensemble de la plante, les tiges et les feuilles (IC₅₀ = 18,52 µg/mL). Pour les résultats des extraits éthanoliques, l'ensemble

de la plante a montré la meilleure activité antioxydante ($IC_{50} = 17,12 \mu\text{g/mL}$) suivi des feuilles, des fleurs et des tiges ($IC_{50} = 38,22 \mu\text{g/mL}$) (Salim, Rimawi, et Mjahed 2017b).

Rhimi et al. (2019) ont trouvé que les extraits éthanoliques des feuilles de *D. viscosa* en Tunisie avaient une meilleure activité antioxydante par rapport aux résultats de Zeouk et al. (2022). L'extrait éthanolique dans ce cas a démontré une activité de piégeage des radicaux avec une valeur EC_{50} de $56,25 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$ pour le DPPH et de $147,26 \pm 1,5 \mu\text{g/mL}$ pour le radical ABTS. Les résultats pour la TAC et le FRAP étaient respectivement $IC_{50} = 133,02 \pm 3,1 \text{ mg EAA/g}$ et $IC_{50} = 296,425 \pm 3,3 \text{ mg TE/g}$ d'échantillon (Rhimi et al. 2018).

Asraoui et al. (2021) ont utilisé trois tests distincts pour évaluer le potentiel antioxydant des parties aériennes de *D. viscosa* collectées au Maroc : DPPH, ABTS et FRAP. L'extraction des échantillons a été réalisée en utilisant du méthanol, de l'acétate d'éthyle (EtOAc) et du chloroforme. Tous les extraits ont montré une activité antioxydante significative. Cependant, l'extrait d'EtOAc a montré la capacité antioxydante la plus élevée, les extraits de méthanol et de chloroforme suivant en termes d'efficacité (Asraoui et al. 2021).

Ounaissia (2021) a trouvé que l'extrait méthanolique dérivé des parties aériennes de *D. viscosa* en Algérie montrait un meilleur potentiel antiradicalaire, avec une IC_{50} pour le DPPH de $1,36 \text{ mg/L}$ (Ounaissia 2021).

15. Les propriétés -inflammatoires

En plus de ses effets antioxydants largement rapportés dans la littérature, *D. viscosa* est également reconnue pour son potentiel anti-inflammatoire.

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de *D. viscosa* a été évaluée par l'inhibition de la dénaturation des protéines, révélant une inhibition allant de 18,6% à 44,44 % à des concentrations de 1,2 mg/mL à 2 mg/mL, respectivement. En comparaison, l'acide acétylsalicylique a induit une inhibition de 30,18 % à 66,51 % aux mêmes concentrations.

Une autre étude a mis en évidence que l'effet anti-inflammatoire de *D. viscosa* se traduit également par une inhibition dépendante de la concentration de l'enzyme élastases, atteignant jusqu'à 72 % d'inhibition à 10 mg/mL. Ce niveau d'inhibition est comparable à celui observé avec l'épigallocatechine gallate, un puissant inhibiteur de la collagénase et de l'élastase (Rhimi et al. 2018).

En outre, deux autres études ont confirmé que l'extrait éthanolique et la décoction de feuilles et de fleurs de *D. viscosa* réduisaient l'œdème des pattes chez les rats (Mssillou et al. 2022; Ouahchia et al. 2020a).

16. Les propriétés anti tumorale

D. viscosa a fait l'objet de nombreuses études pour évaluer ses effets antinéoplasiques sur divers types de cancers. Les extraits de cette plante ont montré des résultats prometteurs contre les cellules cancéreuses cutanées, notamment dans le carcinome et le mélanome malin. Par exemple, l'extrait méthanolique a inhibé la croissance des cellules de mélanome A2058 et MeWo de manière dose et temps dépendants, avec des taux de mortalité cellulaire atteignant jusqu'à 59 % à 24 heures (Colak et al. 2022). Par ailleurs, dans un modèle de carcinome cutané chez la souris a montré que l'extrait éthanolique de *D. viscosa* démontré des effets antitumoraux significatifs (El Yaagoubi et al. 2021).

Les extraits de *D. viscosa* ont montré une activité antiproliférative sur des lignées cellulaires de cancer du sein, telles que MCF-7, MDA-MB-231 et MDA-MB-468. En particulier, l'extrait méthanolique des feuilles a présenté une activité cytotoxique élevée contre MCF-7 et MDA-MB-468 ($IC_{50} = 2,75 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$ et $IC_{50} = 20,43 \pm 2,99 \mu\text{g/mL}$, respectivement) (Mrid et al. 2022). Cependant, certains extraits ont montré une activité anticancéreuse modérée, notamment les extraits éthanolique et acétate d'éthyle, avec des IC_{50} plus élevés pour MCF-7 et MDA-MB231 (Messaoudi et al. 2016). De plus, Ozkan et al (2019) ont rapporté que *D. viscosa* présentait une meilleure activité antiproliférative que l'extrait aqueux contre les lignées cellulaires MCF-7 et T98-G.

Concernant le cancer colorectal, l'extrait aqueux des feuilles de *D. viscosa* a montré des résultats prometteurs contre les cellules HCT116, Colo320 et MC38, induisant l'apoptose et réduisant le poids et le volume des tumeurs sans effets secondaires notables (Bar-Shalom et al. 2019). Par ailleurs, l'extrait éthanolique des feuilles d'Algérie a également inhibé la prolifération des cellules HT29 sans toxicité sur les cellules Caco-2 non différenciées (Kheyar et al. 2022).

Pour le cancer cervical, les extraits de *D. viscosa* ont montré une cytotoxicité contre les lignées cellulaires SiHa et HeLa, avec des valeurs IC_{50} de $6,54 \pm 1,46 \mu\text{g/mL}$ et $13,17 \pm 0,79 \mu\text{g/mL}$ respectivement (Benbacer et al. 2012). L'huile essentielle et les extraits d'hydrosol ont également démontré des effets anticancéreux significatifs (Vuko et al. 2021).

D'autres types de cancers semblent également sensibles aux extraits de *D. viscosa*. Par exemple, l'extrait éthanolique des parties aériennes a montré des effets antiprolifératifs et cytotoxiques contre le lymphome de Burkitt et l'ostéosarcome (Virdis et al. 2020). De plus les extraits provenant d'Italie, de Croatie et de Turquie ont révélé des effets cytotoxiques sur des cellules de cancer de la prostate, les cellules Vero, et les glioblastomes (Sevgi et al. 2021 ; Talib 2010 ; Hepokur et al. 2019).

17. Les propriétés antidiabétiques

Plusieurs études ont examiné les propriétés antidiabétiques *D. viscosa.*, en mettant en évidence son potentiel à inhiber les enzymes α -amylase et α -glucosidase, qui jouent un rôle clé dans l'augmentation des taux de sucre dans le sang après les repas. Par exemple, Mrid et al. (2022) ont démontré que les extraits méthanoliques des feuilles de *D. viscosa* inhibaient ces deux enzymes avec des concentrations inhibitrices médianes (IC₅₀) de 1,381 mg/mL pour l' α -amylase et de 0,118 mg/mL pour l' α -glucosidase, comparé aux valeurs de 0,046 mg/mL et 0,329 mg/mL respectivement obtenues avec l'acarbose, utilisé comme témoin positif (Mrid et al. 2022). De même, Asraoui et al. (2021) ont observé que l'extrait méthanolique présentait une activité inhibitrice supérieure contre l' α -glucosidase par rapport aux extraits d'acétate d'éthyle et de chloroforme, avec des IC₅₀ respectifs de 0,030 mg/mL et 0,040 mg/mL contre 0,033 μ g/mL pour l'acarbose. Une tendance similaire a été relevée pour l'inhibition de l' α -amylase (Asraoui et al. 2021).

Compte tenu de la richesse en sesquiterpènes de *D. viscosa*, Aydin et al. (2022) ont tenté d'isoler la tomentossine, une lactone sesquiterpénique présente dans les extraits éthanoliques et dichlorométhanique. Ce composé a montré activité antidiabétique avec des IC₅₀ de $26,89 \pm 1,54$ μ M pour l' α -amylase et de $26,61 \pm 0,236$ μ M pour l' α -glucosidase, comparée à 0,01 μ M et 22,80 μ M pour l'acarbose, confirmant ainsi son potentiel antidiabétique (Aydin et al. 2022).

Par ailleurs, des études in vivo ont également mis en évidence cet effet. Assi et al. (2015) ont observé une baisse significative de la glycémie chez les rats diabétiques traités avec une dose élevée de 50 mg/kg de *D. viscosa*, les taux de glucose passant de 180,00 à 120,33 mg/dl, suggérant une activité dose-dépendante. De même, Zeggwagh et al. (2006) ont rapporté un effet hypoglycémiant notable à une dose de 20 mg/kg, sans modification des niveaux plasmatiques d'insuline, indiquant que l'action hypoglycémiante de *D. viscosa* pourrait s'exercer indépendamment de la sécrétion d'insuline (Zeggwagh et al. 2006).

18. Les propriétés antipyrétiques

L'efficacité antipyrétique de *D. viscosa* a été évaluée à l'aide d'un modèle de fièvre induite par la levure de bière chez les rats. L'administration d'extraits méthanoliques à des doses de 400, 600 et 800 mg/kg a entraîné une diminution de la température rectale, confirmant l'efficacité antipyrétique de cette plante (Ouahchia et al. 2020a).

19. Le Potentiel antihypertenseur

Le potentiel antihypertenseur de *D. viscosa* a également été étudié. Kattouf et al. (2009) ont démontré que l'extrait aqueux des feuilles de *D. viscosa* contrait l'augmentation de la pression artérielle induite par le L-NAME. Par ailleurs, l'extrait a présenté un effet inotrope négatif, de manière dose-dépendante, sur les cœurs de rats isolés et perfusés utilisant la méthode Langendorff, suggérant un rôle dans la réduction de l'hypertension (Kattouf et al. 2009a). De plus, Hakkou et al. (2017) ont rapporté que l'extrait méthanolique de *D. viscosa* abaisse la pression artérielle principalement par un mécanisme vasodilatateur dépendant de l'endothélium (Hakkou et al. 2017).

III. Deuxième partie : Matériels et méthodes

I. Enquête ethnobotanique sur l'usage traditionnel de *D. viscosa* (L.) Greuter chez les herboristes de la région de Rabat/Salé.

L'étude ethnobotanique des plantes médicinales joue un rôle fondamental dans la préservation des savoirs traditionnels et ouvre des perspectives pour la recherche scientifique et pharmacologique. *D. viscosa* (L.) Greuter, largement employée en médecine traditionnelle, suscite un intérêt particulier en raison de ses multiples vertus thérapeutiques. Cette enquête ethnobotanique vise à explorer les usages traditionnels, les modes de préparation et les perceptions des herboristes de la région de Rabat/Salé concernant cette plante.

1. Préservation des connaissances traditionnelles

La documentation des connaissances et des pratiques des herboristes locaux permet de sauvegarder un patrimoine ethnobotanique menacé de disparition au fil du temps.

2. Validation scientifique

Les informations recueillies constituent une base précieuse pour des recherches scientifiques visant à confirmer les propriétés médicinales de *D. viscosa*, facilitant ainsi son intégration sécurisée et efficace dans les pratiques médicales contemporaines.

3. Perspectives de développement pharmaceutique

Une meilleure compréhension des usages traditionnels et des conditions de conservation de *D. viscosa* pourrait orienter le développement de nouveaux produits pharmaceutiques à base de cette plante, répondant ainsi aux besoins croissants de médecines naturelles.

En s'intéressant aux pratiques des herboristes de Rabat/Salé, cette enquête offre un aperçu détaillé des connaissances locales, des perceptions des commerçants et des conditions de conservation de *D. viscosa*. Les résultats obtenus contribueront non seulement à l'enrichissement des connaissances ethnobotaniques, mais également à la valorisation et à la préservation de cette plante médicinale.

4. Enquêtes chez les herboristes

5. Définition d'une typologie des herboristes pour l'échantillonnage

Avant de procéder à l'échantillonnage des herboristes, une typologie des points de vente a été établie en fonction de la disponibilité des herboristes dans les quartiers sélectionnés et de la

présence de plantes médicinales. Les herboristes de la zone de Rabat/Salé ont ainsi été classés selon la disponibilité des de la plante étudiée.

6. Échantillonnage

Un échantillonnage probabiliste a été réalisé en considérant les quartiers comme des grappes. Pour cela, un tirage au sort a été effectué afin de sélectionner 15 quartiers à Rabat et un total de 40 herboristes.

Dans le premier temps, l'ensemble des quartiers de Rabat et de sa périphérie (Salé) a été recensé, puis 15 quartiers ont été sélectionnés aléatoirement. Une liste complémentaire de 5 quartiers supplémentaires a également été générée à l'aide d'un générateur de nombres aléatoires en ligne (**annexe 1**).

Les quartiers dépourvus d'herboristes ont été exclus avant le tirage au sort. En revanche, les quartiers particulièrement fréquentés pour l'achat de plantes médicinales ont été inclus directement.

Pour sélectionner les herboristes dans chacun des 15 quartiers retenus, une liste des herboristeries spécialisées a été établie. Ensuite, un tirage au sort a permis d'identifier deux herboristeries par quartier. Lors des enquêtes sur le terrain, l'enquêteur s'est rendu approximativement au point central du quartier avant de se diriger vers les herboristeries de manière aléatoire.

7. Réalisation de l'enquête

Afin d'assurer le bon déroulement de l'enquête, il a été essentiel de vérifier préalablement la disponibilité des herboristes afin qu'ils puissent répondre aux questions dans des conditions optimales. Lorsque cela n'était pas possible, une seconde visite a été planifiée. L'objectif de l'étude a été clairement présenté aux commerçants, en langue arabe, afin de leur permettre de comprendre les enjeux du projet et de les encourager à y participer en toute confiance. Deux éléments ont contribué à les convaincre : l'importance de la recherche ethnobotanique et le fait que les enquêteurs soient des étudiants en stage et non des responsables qualité chargés des contrôles qualité.

L'enquête a été menée à l'aide d'un questionnaire sous format papier, intégrant différents types de données détaillées dans l'annexe.

8. Observations réalisées par les enquêteurs

Les questions posées aux commerçants portaient sur plusieurs aspects essentiels : l'origine de la plante (fournisseurs, zones de récolte), les conditions de stockage et de conservation, la fréquence de réapprovisionnement et la rotation des stocks, ainsi que la perception de l'efficacité et de la demande pour *D. viscosa*. Les informations collectées incluaient également le nom vernaculaire et scientifique de la plante, ses usages (thérapeutique, cosmétique, autres), les parties utilisées (tige, fleurs, fruits, graine, écorce, rhizome, bulbe, feuilles, plante entière, autres), ainsi que la forme d'emploi (tisane, poudre, huiles essentielles, huiles grasses, extrait comme teinture, solution, gélule).

Les herboristes ont également été interrogés sur le mode de préparation (infusion, décoction, cataplasme, cru, cuit, autres), la dose utilisée (pincée, poignée, cuillerée, dose précise en g/verre ou en g/litre, autres), et le mode d'administration (oral, massage, rinçage, badigeonnage, autres). La posologie, incluant le nombre de prises par jour pour les enfants, les personnes âgées et les adultes, ainsi que la durée d'utilisation (un jour, une semaine, un mois, jusqu'à la guérison) ont été recueillies. Les types de maladies traitées ont été classés selon plusieurs catégories : affections cardio-vasculaires, génito-urinaires, ostéoarticulaires, dermatologiques, respiratoires, métaboliques, digestives, neurologiques, ainsi que celles des glandes annexes du tube digestif.) De plus, les procédures adoptées en cas d'intoxication ont été relevées.

D'autres paramètres ont été documentés, notamment le niveau de satisfaction des clients (déçu, peu satisfait, satisfait, très satisfait), la répartition par genre des clients (>50 % femmes, >50 % hommes), les recommandations alimentaires pendant le traitement, et les effets secondaires potentiels liés à l'usage de *D. viscosa*. Enfin, les motivations des herboristes à recommander la phytothérapie ont été explorées, notamment en raison du coût réduit, de l'efficacité perçue supérieure à la médecine conventionnelle, ou d'autres facteurs.

II. Récolte, extraction, analyse quantitative et qualitative des métabolites de *D. viscosa* (L.) Greuter.

1. Le matériel végétal

En avril 2019, la récolte des parties aériennes de *D. viscosa* a été effectuée dans la région de Chefchaouen, spécifiquement à une localisation définie par les coordonnées géographiques (35°. 01094468" N- 5°2245,85656"W). L'identification taxonomique a été réalisée par le

Professeur Khamar Hamid du département de botanique de l'Institut Scientifique de l'Université Mohammed V de Rabat. Un spécimen témoin, référencé sous le numéro RAB113134, a été déposé dans l'herbier de l'institut à des fins de référence.

Les parties aériennes récoltées ont été soumises à un processus de dessiccation à l'abri de la lumière, conservées à une température ambiante jusqu'à l'obtention d'un état de sécheresse complet. Par la suite, elles ont été réduites en poudre à l'aide d'un mixeur électrique de laboratoire. La poudre résultante a été stockée à une température de 4°C afin de préserver les composants bioactifs en vue d'analyses ultérieures.

2. Protocole d'extraction : macération et fractionnement

Les extraits de *D. viscosa* ont été obtenus en utilisant une quantité de 500 grammes de la plante, avec une proportion de 10 mL de solvant pour chaque 2 grammes de matière végétale. Ce rapport poids/volume a été établi pour garantir une extraction efficace des composés bioactifs présents dans la plante. La macération a été réalisée en utilisant 2 types de solvants : de l'éthanol (100%), et un mélange éthanol-eau (80 : 20 v/v), pendant trois jours à température ambiante. Après la macération, les extraits ont été filtrés à l'aide d'un papier filtre Wattman No. 1 pour éliminer les particules solides. Ensuite, les extraits ont été concentrés par évaporation dans un évaporateur rotatif (Heidolph Allemagne). L'extrait hydro éthanolique obtenu par la macération éthanol-eau (80 : 20, v/v) a ensuite été fractionné en utilisant successivement 200 mL d'hexane, 200 mL d'acétate d'éthyle, et 200 mL de n-butanol (200mL). Chaque fraction a été évaporée pour éliminer les solvants résiduels. Les extraits de macération ainsi que les fractions obtenues ont été lyophilisés à l'aide d'un lyophilisateur (CHRIST Alpha 1-2 LD plus), méthode permettant de préserver la stabilité des composés actifs en éliminant l'eau résiduelle. Les échantillons lyophilisés ont été stockés à -20 °C jusqu'à leur utilisation ultérieure. **La Figure 14** illustre graphiquement les différentes étapes du processus d'extraction et de fractionnement des extraits de *D. viscosa*.

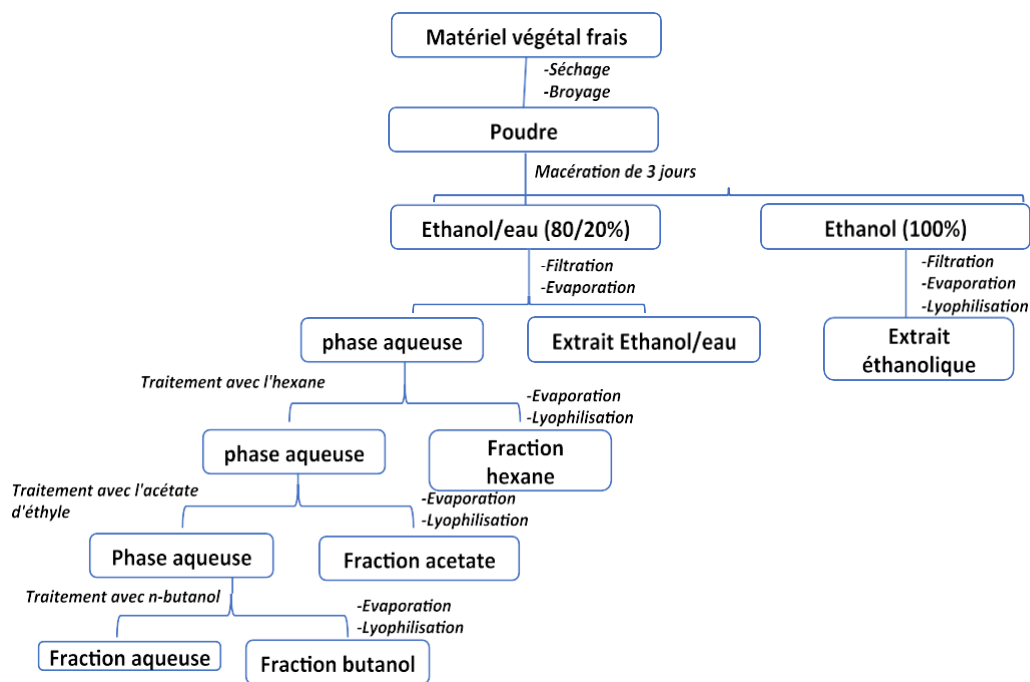


Figure 14 : Schéma du Processus d'extraction

3. Extraction des flavonoïdes de *D. viscosa*

Pour isoler les flavonoïdes de *D. viscosa*, les feuilles sont d'abord séchées à l'air libre à l'ombre afin d'éviter toute dégradation des composés. Ensuite, les feuilles séchées sont finement broyées pour optimiser la surface de contact avec le solvant d'extraction, un mélange d'éthanol et d'eau dans un rapport de 70:30. Ainsi, 100 g de poudre de plante sont immergés dans ce solvant selon un rapport de 1:10 (poids/volume), et le mélange est agité en continu pendant 24 à 48 heures à température ambiante. A l'issue de cette période, le mélange est filtré pour séparer l'extrait liquide des résidus végétaux.

La solution hydro-alcoolique obtenue est ensuite évaporée à une température comprise entre 35 et 45°C à l'aide d'un évaporateur rotatif (Heidolph Allemagne), permettant de récupérer un extrait sec. Ce résidu est redissous dans 200 mL d'eau distillée bouillante et laissé au repos pendant 24 heures. La solution est alors filtrée sous vide pour récupérer la phase aqueuse, laquelle est mélangée à 100 mL d'éther de pétrole afin de faciliter la séparation des phases. La phase aqueuse inférieure est récupérée et soumise à des extractions successives avec du chloroforme, 100 mL d'acétate d'éthyle et 100 mL de n-butanol (100 mL chacun). À chaque étape, le mélange est vigoureusement agité puis laissé reposer pour permettre une séparation complète des phases. La phase aqueuse est récupérée à chaque extraction, tandis que la phase

organique inférieure est éliminée. Enfin, la phase aqueuse enrichie en flavonoïdes est lyophilisée. Cet extrait est utilisé pour évaluer pour la première fois l'activité hépatoprotectrice des flavonoïdes de la plante.

4. Détermination du rendement

La détermination du rendement pour *D. viscosa* consiste à évaluer la quantité de composés extraits par rapport à la masse initiale des parties aériennes de la plante. Pour ce faire, la masse totale des extraits obtenus à partir de *D. viscosa* est mesurée après le processus d'évaporation ou de lyophilisation.

L'application de la formule de rendement en pourcentage :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{Masse initiale des parties aériennes g}}{\text{Masse des extraits g}} \times 100$$

Après la récolte et à l'extraction des parties aériennes de *Dittrichia viscosa*, une analyse quantitative des métabolites secondaires est réalisée. L'objectif est d'explorer la composition chimique de la plante, en mettant particulièrement l'accent sur les phénols totaux et les flavonoïdes, dont les propriétés bioactives feront l'Object de dosages.

Les résultats sont résumés sous forme de moyenne ($n=3$) \pm écart-type. Analyse de la variance (ANOVA) suivie du test de Bonferroni, en utilisant GraphPad Prism version 8.0.1. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

5. Dosage des phénols totaux

La détermination des polyphénols totaux a été réalisée selon la méthode de Nihal Turkmen et al, décrite en 2006, avec quelques ajustements (Turkmen et al. 2006), en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu. Ce réactif, composé d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$), subit une réduction lors du processus d'oxydation des phénols, conduisant à une mixture d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La couleur bleue résultante, présentant une absorption maximale à environ 765 nm, est directement proportionnelle à la teneur en polyphénols dans les échantillons.

Dans cette procédure, 0,5 ml de l'échantillon est introduit dans des tubes à essai, suivi de l'ajout de 2,5 mL de réactif de Folin-Ciocalteu (dilué dix fois dans de l'eau distillée) et de 4 mL de carbonate de sodium à 7,5% (p/v). Ensuite, les solutions sont maintenues dans un bain-marie à 45 °C pendant 30 minutes. L'intensité de la couleur bleue développée est mesurée à 765 nm à

l'aide d'un spectrophotomètre (Jasco V 630). L'acide gallique sert de référence standard, et les résultats sont exprimés en milligrammes d'équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g d'extrait), avec une gamme d'étalonnage de l'acide gallique fixée entre 0 et 250 µg. **La figure 15** représente la courbe d'étalonnage de L'acide gallique.

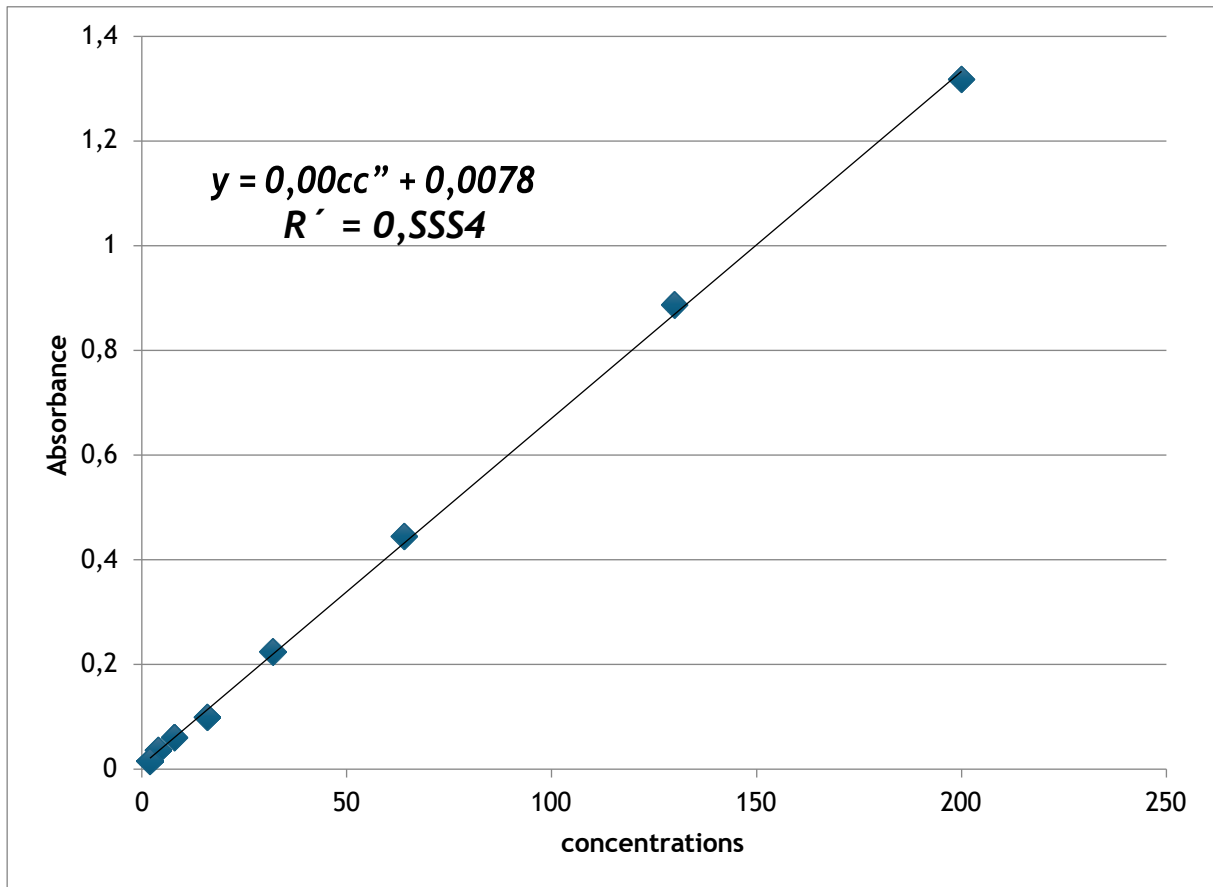


Figure 15 : La courbe d'étalonnage de l'acide gallique

6. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes a été réalisée par une méthode reposant sur la formation d'un complexe stable entre le chlorure d'aluminium et les groupes d'oxygène de la structure carbonée des flavonoïdes. Le protocole utilisé a été adapté de Zhishen et al. (Zhishen, et al. 1999), avec quelques modifications. Dans un tube à essai, 1 mL de l'échantillon a été mélangé avec 1,25 mL d'eau distillée, puis 0,075 mL d'une solution de nitrite de sodium à 5% (p/v). Après une incubation de 5 minutes, 0,15 mL de la solution de trichlorure d'aluminium à 10% (p/v) a été ajouté, et le mélange a été laissé à reposer pendant 6 minutes. Ensuite, 0,5 mL de NaOH (1M) a été ajouté, et le mélange a été dilué avec 0,275 mL d'eau distillée. Après un

mélange complet, la solution a reposé pendant 30 minutes, et l'absorbance a été mesurée à 510 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Pour établir une courbe d'étalonnage, une solution de rutin dans du méthanol a été préparée, puis diluée pour obtenir des concentrations allant de 0 à 350 µg/mL. Les résultats obtenus sont exprimés en milligrammes d'équivalents de rutin pour 100 grammes d'extrait sec (mg ER/100 g d'extrait sec). **La figure 15** représente la courbe d'étalonnage de Rutin. Les résultats sont résumés sous forme de moyenne (n=3) ± écart-type. Analyse de la variance (ANOVA) suivie du test de Bonferroni, en utilisant GraphPad Prism version 8.0.1. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

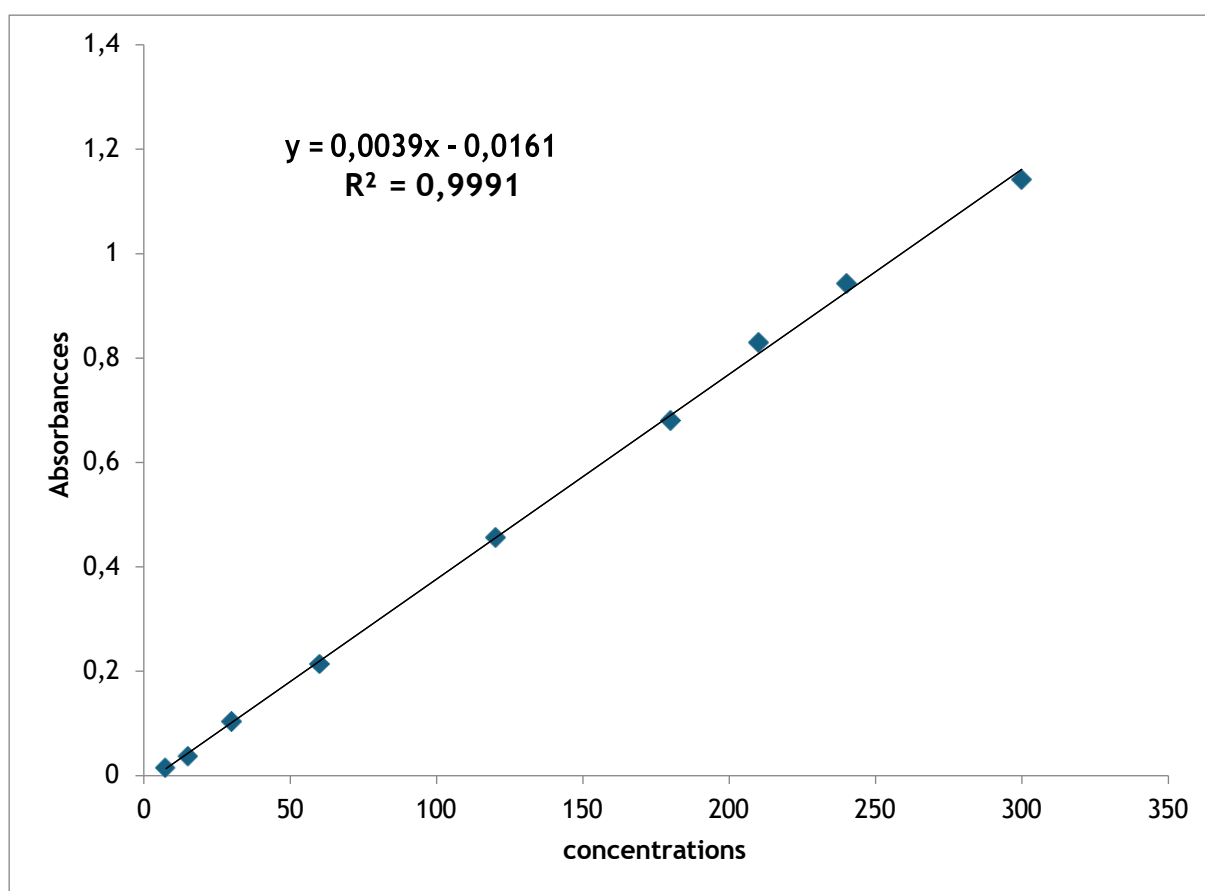


Figure 16 : La courbe d'étalonnage de Rutin

7. Effet de la période de récolte, de la méthode d'extraction et du solvant sur le profil phytochimique, antioxydant des extraits de *Dittrichia viscosa*

Dans cette étude, nous avons utilisé trois méthodes d'extraction différentes (macération, Soxhlet et ultrasons). Pour chaque méthode, 100 g de poudre de *D. viscosa* ont été extraits avec 500 mL du solvant correspondant (eau ou éthanol). Pour la méthode aux ultrasons, la poudre de la

plante et le solvant ont été placés dans des flacons dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes, à une température de 40° C. Les extraits ont ensuite été filtrés à travers le papier filtre, et recueillis dans des flacons propres. L'extraction par Soxhlet est réalisée comme suit : la poudre de *D. viscosa* est placée dans une cartouche Soxhlet et reliée à un ballon contenant le solvant approprié sous reflux pendant 4 heures à une température de 70°C. Après l'extraction par macération à froid, la poudre de *D. viscosa* et le solvant sont placés dans des flacons en verre hermétiquement fermés. L'extraction par macération à froid s'est déroulée comme suit La poudre de *D. viscosa* et le solvant ont été placés dans des flacons en verre hermétiquement fermés. Les flacons ont ensuite été laissés pendant 72 heures à l'abri de la lumière et à température ambiante, en les agitant de temps en temps. Après cette période, les extraits ont été filtrés et recueillis dans des flacons propres. Les extraits obtenus par chaque méthode ont été évaporés à l'aide d'un évaporateur rotatif sous vide et conservés dans des conditions appropriées jusqu'à leur analyse ultérieure. Les composés phénoliques et flavonoïdes ont été quantifiés à l'aide de la méthode Folin-Ciocalteu décrite précédemment.

Toutes les données ont été exprimées en tant que moyenne \pm écart-type. L'analyse de variance (ANOVA) a été utilisée pour évaluer les différences significatives entre les moyennes. L'ANOVA à sens unique suivie du test post hoc de Tukey a permis d'évaluer l'effet de la période de récolte, tandis qu'une analyse de variance à deux voies a été utilisée pour identifier les différences selon les techniques d'extraction et les solvants. Le test de Bonferroni a été utilisé pour comparer les groupes lorsque nécessaire. Le test de corrélation de Pearson a été appliqué pour évaluer la relation entre la capacité antioxydante et la teneur en composés phénoliques et flavonoïdes. Les relations entre les différents paramètres de qualité ont été déterminées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson (r), en appliquant le package metan. L'analyse en composantes principales (PCA) a été réalisée avec les packages Factoextra et FactoMineR.

8. Chromatographie gazeuse/ spectrométrie de masse (GC/MS) et chromatographie haute performance (HPLC)

8.1 Composition des phytostérols

La composition en stérols a été déterminée suivant la méthode DGF-F-III . Ainsi 250 mg de la fraction lipidique ont été pesés dans un ballon rond, avec ajout de bétuline en tant que standard interne et 5 mL de KOH éthanolique. Le mélange a été refluxé pendant 15 minutes. La fraction insaponifiable a été isolée à l'aide d'une colonne d'oxyde d'aluminium. Une chromatographie

sur couche mince a été réalisée en utilisant comme phase mobile de n-heptane et d'éther diéthylique distillé (50 :50 v/v) pour séparer les stérols de la fraction insaponifiable. Les stérols isolés ont été silylés à l'aide d'un agent de silylation (MSHFBA) contenant 50 µL de méthylimidazole dissous dans le MSHFBA. Le profil stérolé a été analysé par chromatographie en phase gazeuse (GC) sur une colonne SE CB 54 (Macherey-Nagel, Duren, Allemagne) d'une longueur de 50 m, d'un diamètre interne de 0,32 mm et d'une épaisseur de film de 0,25 µm. Les températures de l'injecteur et du détecteur ont été réglées à 320°C, et le gradient de la colonne allait de 245 à 260°C à une vitesse de 5°C/min. Les pics ont été identifiés en utilisant des composés standard tels que le β-sitostérol, le campestérol et le stigmastérol, ainsi qu'un mélange de stérols isolés de l'huile de colza (brassicastérol) et de l'huile de tournesol (D7-avénastérol, D7-stigmastérol et D7-campestérol). D'autres stérols ont été initialement identifiés par GC-MS puis confirmés par comparaison de leurs temps de rétention.

8.2 Composition en acides gras

La composition en acides gras a été déterminée en utilisant une combinaison de la méthode allemande VI 10 (2013) de la DGF et la méthode allemande C-VI (2013). Dans cette analyse, une goutte d'huile a été dissoute dans 1 mL de n-heptane dans un tube, puis 50 µL de méthanolate de sodium (Merck, Darmstadt, Allemagne) ont été ajoutés. Le tube fermé a été vigoureusement agité pendant 1 minute à température ambiante. La réaction a été stoppée en ajoutant 100 µL d'eau, et la solution a été neutralisée avec 50 µL d'un mélange de HCl 1N avec du méthylorange (Merck, Darmstadt, Allemagne). Pour éliminer toute trace d'eau, 20 mg de sulfate d'hydrogène de sodium (monohydrate, extrapur ; Merck, Darmstadt, Allemagne) ont été ajoutés. La phase supérieure de n-heptane a été transférée dans un flacon et injectée dans un chromatographe en phase gazeuse HP5890 (Agilent Technologies sales & Services GmbH & Co. KG, Waldbronn, Allemagne). La séparation a été effectuée à l'aide d'une colonne capillaire, CP-Sil 88, d'une longueur de 100 m, d'un diamètre interne de 0,25 mm et d'une épaisseur de film de 0,2 µm. Le programme de température comprenait un gradient de 155 °C à 220 °C à une vitesse de 1,5 °C par minute, suivi d'un palier à 220 °C pendant 10 minutes. L'injecteur et le détecteur ont été programmés à 250 °C. L'hélium a été utilisé comme gaz porteur avec un rapport de division de 1 :50. Le logiciel d'intégration a calculé les aires des pics, et les pourcentages d'esters méthyliques d'acides gras (FAME) ont été déterminés en pourcentage de poids par normalisation interne directe.

8.3 Composition des tocophérols

La composition des composés actifs de la vitamine E, y compris les tocophérols, les tocotriénols et le plastochromanol-8, a été déterminée selon la méthode allemande (DGF) F-II 4a, 2013. Dans cette méthode, 150 mg d'huile ont été dissous dans 1 mL de n-heptane, et après filtration, 20 µL de l'échantillon ont été directement injectés à l'aide d'un autosampler Marathon Basic (Spark Ajemmen, Pays-Bas) dans une colonne HPLC Diol de 25 cm x 4,6 mm de diamètre interne (Merck, Darmstadt, Allemagne). Le système HPLC comprenait un système de gradient de pression (basse pression Merck-Hitachi), comprenant une pompe L-6000 (Merck-Hitachi, Darmstadt, Allemagne), un spectrophotomètre à fluorescence Merck-Hitachi F-1000 (Darmstadt, Allemagne) avec une longueur d'onde d'excitation à 295 nm et une longueur d'onde d'émission à 330 nm, et un système d'intégration ChemStation (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen, Allemagne). La phase mobile utilisée était une combinaison de n-heptane et de tert-butyl méthyl éther. Le débit utilisé était de 1,3 mL/min.

8.4 L'analyse chromatographique de l'extrait flavonoïdique de la plante *D. viscosa* par LC/MS

Pour l'analyse chromatographique des flavonoïdes extraits de la plante *D. viscosa*, on a utilisé la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS). Ce système repose sur une pompe quaternaire Thermo Scientific, assurant un contrôle précis du gradient, et un injecteur automatique garantissant une manipulation homogène des échantillons. La séparation des flavonoïdes hydrophobes est réalisée sur une colonne analytique BDS HYPERSIL C18 (150 mm x 4,6 mm, particules de 5 µm), Avant l'analyse, les échantillons sont dissous dans du méthanol (grade HPLC) pour atteindre les concentrations souhaitées, puis filtrés à travers une membrane de 0,22 µm pour éliminer les particules, puis transférés dans des flacons HPLC. Le système utilise deux phases mobiles : une solution de l'acide acétique à 0,1 % dans l'eau et méthanol. La colonne est initialement équilibrée dans un mélange composé de 95% de phase aqueuse et 5% de méthanol pour la stabilité de base. Le gradient commence à 5 % de méthanol, augmente linéairement jusqu'à 42 % en 38 minutes, se maintient pendant 3 minutes, puis revient à 5 %, avec un débit de 1 ml/min. La colonne est maintenue à 40°C et le volume d'injection est fixé à 10 µl. La détection est réalisée par spectrométrie de masse en mode Selected Ion Monitoring (SIM) avec ionisation négative, sous une tension capillaire de 3500 V, et un débit de gaz sec de 12 L/min à 350°C.

9 Simulation de Docking moléculaire

Les simulations de Docking moléculaire ont été réalisées en utilisant Autodock Vina 1.1.2. Une bibliothèque de sept molécules de la fraction lipidique a été préparée à partir de la base de données ChEMBL, dont les SMILES correspondants sont présentés dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Bibliothèque de composés testés de la fraction lipidique

Composés	ID ChEMBL	SMILES
Acide linoléique	CHEMBL8739	<chem>CC/C=C\C/C=C\C/C=C\C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
Acide oléique	CHEMBL8659	<chem>CCCCCCCC/C=C\C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
Acide linoléique	CHEMBL267476	<chem>CCCCC/C=C\C/C=C\C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
γ -Tocophérols	CHEMBL2151591	<chem>Cc1c(O)cc2c(c1C)O[CO](C)(CCC[COH](C)CCC[COH](C)CCCC(C)C)CC2</chem>
7-Campesterol	CHEMBL520535	<chem>CC(C)[COH](C)CC[COOH](C)[COH]1CC[COH]2[COOH]3CC=C4C[COOH](O)CC[CO]4(C)[COH]3CC[CO]12C</chem>
7- β -Sitosterol	CHEMBL221542	<chem>CC[COH](CC[COOH](C)[COH]1CC[COH]2[COOH]3CC=C4C[COOH](O)CC[CO]4(C)[COH]3CC[CO]12C)C(C)C</chem>
Stigmastérol	CHEMBL400247	<chem>CC[COH](/C=C/[COOH](C)[COH]1CC[COH]2[COOH]3CC=C4C[COOH](O)CC[CO]4(C)[COH]3CC[CO]12C)C(C)C</chem>

10 Préparation des récepteurs

Les calculs de Docking ont été effectués sur cinq modèles de récepteurs, à savoir MMP-2, VEGF, FGF-2, MMP-1 et MMP-9 (**Tableau 5**). Les récepteurs ont été préparés en retirant les molécules d'eau et les hétéroatomes, et en définissant la boîte de grille basée soit sur des informations préexistantes, telles que les ligands préfixés ou les sites actifs, soit sur le squelette protéique, en utilisant BIOVIA Discovery Studio 24.1.0. Par la suite, les charges de Kollman et les hydrogènes polaires ont été ajoutées à l'aide d'Autodock Tools 1.5.7, et les récepteurs ont été sauvegardés au format PDBQT.

Tableau 5. Modèles de récepteurs utilisés pour le Docking

Nom de la cible	PDB ID	Référence	Grille (XYZ)
MMP-2	1CK7	Active sites of MMP-2	51.965405 89.132667 147.579054
VEGF	2VPF	VEGF Backbone	8.092300 9.265765 30.799750
FGF-2	6L4O:B	FGF-2 Backbone	19.705766 -11.948127 -47.377796
MMP-1	1SU3	EPE Ligand	20.605500 -99.537083 15.155000
MMP-9	1L6J	Zn and Ca Ligands	30.364115 44.744473 44.952479

Préparation des Ligands : Les molécules ont été préparées à partir de la base de données ChEMBL et leurs structures chimiques ont été représentées en utilisant les SMILES.

Préparation des Récepteurs : Les récepteurs ont été préparés en éliminant les molécules d'eau et les hétéroatomes, et en définissant les boîtes de grille appropriées avec BIOVIA Discovery Studio 24.1.0. Les charges de Kollman et les hydrogènes polaires ont été ajoutés à l'aide d'Autodock Tools 1.5.7.

Les simulations de Docking ont été réalisées à l'aide d'Autodock Vina 1.1.2 pour évaluer les interactions entre les molécules et les récepteurs ciblés.

Pour les simulations de Docking moléculaire, nous avons utilisé l'Open Drug Discovery Toolkit (ODDT) avec son backend Open Babel (Wójcikowski, Zielenkiewicz, et Siedlecki 2015). Cet outil permet une manipulation et une préparation efficaces des structures moléculaires pour les études de Docking.

11 Préparation des ligands

11.1.1 Traitement des SMILES

En utilisant Python et ODDT, chaque entrée SMILES a été traitée pour lire la structure moléculaire de chaque composé. Cette étape a inclus l'ajout d'atomes d'hydrogène pour compléter les structures et la génération de conformations tridimensionnelles des molécules.

11.1.2 Exportation des conformations

Les conformations 3D générées ont été exportées au format PDBQT, qui est compatible avec les outils de Docking tels qu'Autodock Vina.

11.1.3 Visualisation des complexes

Pour la visualisation des complexes formés entre les ligands et les récepteurs, nous avons utilisé BIOVIA Discovery Studio 24.1.0. Ce logiciel a permis la création de cartes en 2D et 3D des complexes, offrant une vue détaillée des interactions entre les molécules et les récepteurs.

11.1.4 Investigation in-silico et ADME/toxicité des flavonoïdes de la plante

Une investigation in-silico a été menée sur la base de prédictions ADME/toxicité, d'évaluations de la similarité des candidats-médicaments et de simulations d'amarrage moléculaire. Les flavonoïdes ont été extraits de *D. viscosa* à l'aide d'une méthode de fractionnement impliquant une séparation liquide-liquide par polarité incrémentielle. Les flavonoïdes identifiés ont d'abord été examinés en termes de toxicité et de profils ADME sur la base des règles de Lipinski, Veber, Egan, Muegge et Rhose puis testés pour la deuxième fois par le modèle prédictif d'Egan de l'œuf bouilli et les radars de biodisponibilité, tous assistés par les serveurs Swiss/ADME et pKCSM. Dans un deuxième temps, deux molécules non toxiques ont été choisies pour des simulations d'amarrage moléculaire afin d'explorer les mécanismes d'inhibition des activités antioxydantes et hépatoprotectrice contre la protéine NADPH oxydase (PDB ID : 2CDU et trois protéines hépatoprotectrice (PDB ID : 3VI8, 7KPB, et 1TNF). Les récepteurs ciblés ont été téléchargés au format PDB à partir de, puis convertis au format PDBQT après avoir été préparés à l'aide du logiciel Discovery studio en ajoutant les charges de Gasteiger correspondantes, en supprimant les molécules d'eau et tous les ligands cocrystallisés suspendus à chaque récepteur. Les protéines préparées ont été arrimées aux ligands candidats à l'aide du logiciel Autodock. Enfin, les liaisons intermoléculaires produites ont été visualisées à nouveau à l'aide du logiciel Discovery Studio.

III. Etude de la toxicité orale et cutanée aiguë et chronique des extraits et fractions de parties aériennes de *D. viscosa* (L.) Greuter chez les rats Wistar.

1. Les animaux

Pour l'étude de la toxicité, nous avons sélectionnés des rats Wistar non gestantes, pesant entre 200 et 300 g et âgés de 7 à 8 semaines, comme modèle animale. Ces sujets ont été fournis par l'animalerie du laboratoire de physiologie animale de la Faculté des Sciences de Rabat, assurant ainsi une source homogène et contrôlée pour les expérimentations. Les rats ont été hébergés individuellement dans des cages stériles, avec un accès illimité à la nourriture et à l'eau tout au long de l'étude, afin de maintenir des conditions environnementales stables.

Une période d'acclimatation d'une semaine a été observée, au cours de laquelle les rats ont été habitués aux conditions du laboratoire, caractérisée par une température ambiante régulée et un cycle lumière/obscurité de 12 heures. De plus, les rats ont été soumis à un jeûne de 24 heures avant chaque expérience pour standardiser les conditions alimentaires et minimiser les variations.

L'intégrité éthique de l'expérimentation a été strictement respectée, les manipulations ayant été effectuées conformément aux principes éthiques en vigueur. Le protocole expérimental a été soumis à l'approbation du Comité d'éthique de la recherche de l'université.

12 Toxicité orale aiguë

L'évaluation de la toxicité orale aiguë des extraits et des fractions obtenus à partir de *D. viscosa* a été réalisée conformément au protocole défini par la directive 423 de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE). Cette approche méthodologique, conforme aux principes des 3R (Réduction, Remplacement, Raffinement), permet de classer des substances toxiques en minimisant le nombre d'animaux utilisés, tout en restant cohérente avec d'autres méthodes de toxicité aiguë (OECD 2019).

Afin de déterminer la DL₅₀ (dose létale médiane exprimée en mg/kg de poids corporel, induisant la mortalité de 50% des animaux d'un groupe homogène de rats Wistar traités), des solutions d'extraits de *D. viscosa* ont été préparées à une dose unique de 2000 mg/kg de poids corporel.

Ces solutions ont été administrées par voie orale aux rats, tandis que le groupe témoin recevait de l'eau distillée.

Chaque animal a été observé individuellement durant les premières 24 heures pour détecter tout comportement anormal, symptôme de toxicité, ou signe de mortalité. La surveillance a été ensuite poursuivie pendant 14 jours, permettant d'enregistrer les symptômes toxicologiques, les taux de morbidité et de mortalité, ainsi que tout changement physique, notamment les variations de poids corporel et de comportement. Au terme de l'expérience, le 14^e jour, tous les animaux, qu'ils appartiennent au groupe traité ou au groupe témoin, ont été sacrifiés pour une inspection macroscopique et la pesée des organes (foie et reins). Ces mesures ont été effectués afin de comparer les résultats obtenus avec ceux du groupe témoin.

13 Toxicité cutanée aiguë

D. viscosa, une plante traditionnellement utilisée en médecine populaire pour traiter diverses affections cutanées telles que les cicatrices et les irritations cutanées ([Bouyahya et al. 2018](#)), a été évaluée pour la première fois quant à sa toxicité dermique aiguë, conformément à la directive 402 de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) ([OECD 2019](#)).

Pour chaque extrait et fraction, une application unique de 2000 mg/kg de poids corporel a été administrée par voie dermique à des rats Wistar présentant une peau saine et sans lésions. Une surveillance quotidienne a été effectuée pour détecter tout signe de toxicité.

L'objectif de cette approche était d'évaluer la tolérance cutanée des extraits de la plante *D. viscosa*, en accord avec les normes internationales établies par l'OCDE.

14 Préparation de la peau des animaux

La partie dorsale de la peau des rats pesant entre 200 et 300 g (représentant environ 10% de la surface corporelle totale) a été rasée 24 heures avant l'application des extraits, afin d'éliminer les poils. Les extraits ont ensuite été appliqués délicatement sur la zone rasée en massant la peau pour favoriser l'absorption et augmenter la perméabilité. L'application a été réalisée à l'aide d'un pansement de gaze poreuse et d'un sparadrap non irritant pendant 24 heures, puis la peau a été nettoyée à l'eau stérile. Pendant la période d'observation de 14 jours, les rats ont été pesés régulièrement et tout changements de comportement ou signe de toxicité, notamment cutané, a été enregistrés.

15 Toxicité orale chronique

L'évaluation de la toxicité orale chronique des traitements à base de *D. viscosa* a été réalisée conformément à la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE 2008). L'étude a été menée sur des rats, chaque extrait étant administré quotidiennement par voie orale à une dose de 2000 mg/kg de poids corporel pendant 28 jours, tandis que le groupe témoin recevait de l'eau distillée.

Tout au long du traitement, une observation attentive a permis de suivre l'évolution du poids corporel et de détecter tout changement comportemental, incluant l'activité générale, le comportement alimentaire, les interactions, les réponses sensorielles, ainsi que les comportements locomoteurs exploratoires. Ces observations régulières fournissent des informations essentielles sur la sécurité et la tolérance à long terme des traitements à base de *D. viscosa*. Au terme des 28 jours, les rats ont été sacrifiés afin de prélever les organes, notamment le foie et les reins, en vue d'analyses histopathologique. Les poids de ces organes ont été enregistrés comme indicateurs quantitatifs des effets potentiels induits par les traitements. Par ailleurs, des échantillons de sang ont été prélevés pour des examens biochimiques et hématologiques.

16 Toxicité cutanée chronique

L'évaluation de la toxicité cutanée chronique à doses répétées des extraits de *D. viscosa* a été réalisée conformément aux normes de l'OCDE, telles que spécifiées dans la ligne directrice 410 (OCDE 2016). Cette étude a été méticuleusement menée sur des groupes de rats Wistar dépourvus de toute altération cutanée, avec une administration quotidienne des extraits par voie cutanée, à une dose de 2000 mg/kg de poids corporel, sur une période de 28 jours.

La préparation de la peau et le protocole de traitement ont suivi les mêmes modalités que ceux employés pour l'étude de toxicité cutanée aiguë. Durant la période d'observation, les rats ont été surveillés quotidiennement, notamment par des pesées régulières, afin de détecter tout changement comportemental ou signe de toxicité. À l'issue de l'essai, les rats ont été sacrifiés, et leurs organes (notamment le foie et les reins) ont été prélevés pour des analyses histopathologique approfondies. Par ailleurs, des prélèvements sanguins ont été effectués pour des analyses biochimiques et hématologiques.

17 Analyses biochimiques et hématologiques

Les analyses biochimiques et hématologiques des échantillons de sang prélevés ont été effectuées dans les laboratoires d'hématologie et de biochimie de l'hôpital universitaire Ibn Sina à Rabat. L'analyse hématologique a été réalisée à l'aide d'un analyseur hématologique automatique (Sysmex 9500®). Les échantillons, prélevés dans des tubes contenant de l'anticoagulant EDTA, ont permis de mesurer la teneur en globules blancs (WBC), en globules rouges (RBC), en hémoglobine (HGB), en hématocrite (HCT), en volume corpusculaire moyen (MCV), hémoglobine corpusculaire moyenne (HMC), concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH), plaquettes (PLT), largeur de distribution des globules rouges (RDW), volume plaquettaire moyen (MPV), lymphocytes (LYM) et autres paramètres. L'examen biochimique des échantillons de sérum a été effectué à l'aide d'un analyseur chimique automatique (ARCHITECT c Systemst AEROSET). Après décapitation, le sang a été recueilli dans des tubes secs et centrifugé à 3000 rpm pendant 10 minutes pour analyser l'alanine amino transférase (ALT), l'aspartate transaminase (AST), le cholestérol (CHOL), la créatinine (CRE), la phosphatase alcaline (ALP), les triglycérides (TRGL), le glucose (Glu) et l'urée (URE).

18 Anatomie pathologique et histologie

L'examen histopathologique, a été réalisé au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital universitaire Ibn Sina à Rabat. Cette étape visait à examiner les tissus du foie et des reins afin de détecter tout signe d'éventuelle toxicité organique induite par les traitements.

Le processus de préparation des échantillons de tissus a débuté par la fixation des échantillons dans une solution de formol tamponné à 10 %, assurant ainsi la préservation de leur structure cellulaire. Les tissus fixés ont ensuite été déshydratés progressivement à l'aide de solutions d'éthanol de concentrations croissantes, optimisant leur préparation pour l'inclusion en paraffine. L'inclusion en paraffine a permis la découpe des échantillons en coupes de 5 µm d'épaisseur à l'aide d'un microtome, un instrument spécialisé pour réaliser des coupes histologiques précises.

Les coupes obtenues ont ensuite été soumises à une coloration à l'hématoxyline-éosine. Cette technique de coloration permet de distinguer les noyaux cellulaires, qui apparaissent en bleu foncé à l'hématoxyline, du cytoplasme et des autres structures tissulaires, qui prennent une teinte rose à l'éosine. L'application de cette coloration permet de fournir une image contrastée des différentes structures cellulaires, facilitant ainsi l'analyse histopathologique des

échantillons. Enfin, les lames préparées ont été examinées au microscope optique Motic BA210, avec un grossissement de $\times 200$, le microscope était équipé d'une caméra Moticom 580 INT, la **figure 21** représente un schéma expérimental de la toxicité. Les résultats sont résumés sous forme de moyenne ($n=3$) \pm écart-type. Analyse de la variance (ANOVA) suivie du test de Bonferroni, en utilisant GraphPad Prism version 8.0.1. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

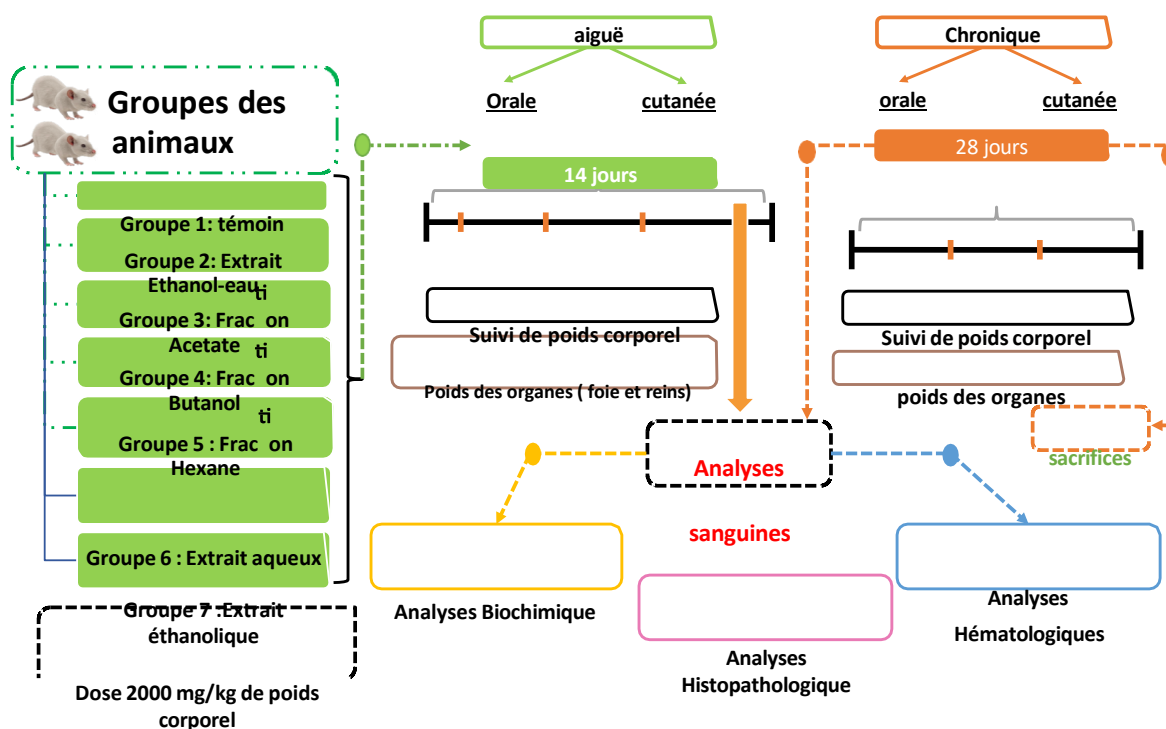


Figure 17 : Schéma du protocole d'évaluation de la toxicité orale et cutanée de la plante

IV. Activités pharmacologiques *in vivo* et *in vitro* de *D. viscosa* (L.)

Greuter

1. Effet des fractions de *D. viscosa* sur la cicatrisation des brûlures.

19 Les animaux

Les rats Wistar sélectionnés pour cette étude ont été soigneusement hébergés dans des conditions environnementales standard. Tant les mâles que les femelles ont été choisis en fonction d'un poids compris entre 200 et 300 grammes. Leur environnement a été maintenu à une température constante de 25 ± 2 °C, avec une humidité relative variant entre 60 et 70 %, et d'un cycle lumière/obscurité régulier de 12 heures a été instauré.

Les rats étaient hébergés individuellement dans des cages en propylène, ce qui facilitait la

gestion et minimisait les risques de contamination croisée. Pour leur alimentation, les rats ont eu accès à une alimentation de laboratoire standard et d'un accès en eau ad libitum. Ces conditions d'hébergement ont été maintenues au laboratoire de physiologie animale de la Faculté des Sciences à Rabat. Avant le début de l'étude, le protocole expérimental a été soumis à l'approbation du comité d'éthique de l'Université Mohammed V, attestant de la conformité aux normes éthiques pour la recherche animale.

20 Préparation de la pommade à base des extraits de la plante *D. viscosa*

La formulation de la pommade a été réalisée en utilisant divers extraits de la plante *D. viscosa*, provenant spécifiquement de ses parties aériennes : extrait lipidique (fraction hexane), aqueux, acétate, et butanolique. Pour préparer la pommade à base de l'extrait lipidique, 5 g de cet extrait ont été mélangés avec 95 g de vaseline, qui sert de base. Le résultat est une pommade où 5 % (p/p) d'extraits de *D. viscosa*.

21 Protocole expérimental pour la cicatrisation des brûlures

Pour évaluer la cicatrisation des brûlures, des rats mâles et femelles, ont été anesthésiés par injection intra péritonéale d'une combinaison de kétamine et de xylazine (KX) à des doses respectives de 50 mg/kg et 5 mg/kg (Struck et al. 2011). Avant d'induire des brûlures, le poil sur la zone dorsale a été rasé à l'aide de tondeuses électrique, puis les 1 zones rasées ont été désinfectées à l'éthanol (70 %).

Des brûlures au deuxième degré ont été induites sur la partie dorsale des animaux à l'aide d'un cylindre métallique chauffé (2 cm de diamètre) à une température de 100 °C pendant 30 minutes. Le cylindre a ensuite été appliqué sur la peau pendant 15 secondes sans exercer de pression. Après l'induction des brûlures, les animaux ont été répartis aléatoirement en six groupes de dix animaux chacun. Le Groupe 1 a servi de témoin négatif et n'a reçu traitement (ni lotion cicatrisante, ni pommade). Le Groupe 2 a servi de témoin positif et a été traité avec une pommade topique de référence contenant 1 % de sulfadiazine d'argent (SSD) tandis que le Groupe 3, 4, 5 et 6 ont été traités avec une pommade contenant 5 % d'extrait lipidique, acétate, butanolique et aqueux respectivement (**Tableau 6**).

Les surfaces des plaies ont été mesurées à des intervalles de trois jours (3, 6, 9, 12, 15, 18 et 21 jours post-lésion) à l'aide de papier calque. Les changements progressifs de la zone de la plaie

ont été documentés à l'aide de photographies prises tous les trois jours jusqu'à la fin de l'expérience.

Tableau 6. Plan expérimental, répartition des groupes animaliers et schéma posologique des traitements

Groupes	Traitement	Voie d'administration	Durée	Nombre d'animaux
Témoin négatif	Aucun traitement	Topique	21 jours	10
Témoin positif	SDD 1%	Topique	21 jours	10
Fraction hexane (FH)	FH 5%	Topique	21 jours	10
Fraction acétate d'éthyle (FA)	FA 5%	Topique	21 jours	10
Fraction butanol (FB)	FA 5%	Topique	21 jours	10
Fraction aqueuse (FE)	FE 5%	Topique	21 jours	10

(Jour 21 post-lésion). La réduction en pourcentage de la zone brûlée a été calculée en comparant la zone actuelle de la plaie à la surface initiale en utilisant la formule suivante :

$$\text{Cicatrisation de la plaie (\%)} = \left[\frac{\text{surface de la plaie au jour "0"} - \text{surface de la plaie au jour indiqué}}{\text{surface de la plaie au jour "0"}} \right] \times 100 \%$$

22 Histologie

L'étude expérimentale a inclus une évaluation histologique approfondie des échantillons de tissus prélevés sur les plaies des rats après traitement. Les échantillons ont été fixés dans une solution de formol tamponné neutre à 10 %, puis des sections de 5 µm des plaies ont été déparaffinées, réhydratées et colorées avec de l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). Ces coupes ont été examinées au microscope optique (Motic BA210) à un grossissement de ×100, avec une connexion à une caméra (Moticam 580 INT). Les paramètres histopathologiques évalués comprenaient la réépithélialisation, la collagénation, la prolifération des cellules fibroblastiques, les cellules inflammatoires, la néovascularisation, le tissu de granulation et l'angiogenèse.

La réépithélialisation, reflétant la régénération de l'épiderme, a été évaluée pour mesurer la capacité de cicatrisation. La collagénation a été examinée pour évaluer la maturation du tissu cicatriciel, tandis que la prolifération des cellules fibroblastiques a été analysée en tant qu'indicateur de la croissance cellulaire essentielle à la cicatrisation. Les cellules inflammatoires ont été quantifiées pour évaluer la réponse inflammatoire. La néovascularisation, le tissu de granulation et l'angiogenèse ont fourni des indications sur la vascularisation et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans la zone de la plaie.

23 La teneur en hydroxyproline

L'hydroxyproline, composant majeur du collagène, permet de quantifier la présence de collagène dans les tissus et d'évaluer la quantité de la matrice (Rosenbloom, Harsch, et Jimenez 1973).

Pour déterminer du contenu en hydroxyproline des tissus de rats Wistar ; les plaies ont d'abord été séchées dans un four à air chaud 60-70 °C jusqu'à l'obtention d'un poids constant. Les matériaux séchés ont été hydrolysés dans des tubes en verre scellés avec de l'acide chlorhydrique (HCl) à 6 N, pendant 4 heures à une température de 150 °C.

Les hydrolysats obtenus ont été ajustés à un pH de 7,0, puis soumis à une oxydation par la chloramine-T pendant une durée de 20 minutes. La réaction a été interrompue par l'ajout d'acide perchlorique (0,4 M) et, pour développer la couleur, le réactif d'Ehrlich a été utilisé à 60°C. Enfin, la densité optique des échantillons a été mesurée à 650 nm en utilisant un spectrophotomètre (ONDA V-11).

Les résultats sont résumés sous forme de moyenne (n=3) ± écart-type. Analyse de la variance (ANOVA) suivie du test de Bonferroni, en utilisant GraphPad Prism version 8.0.1. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

24 Activité analgésique centrale in vivo

Pour cette étude, des rats albinos Wistar adultes, âgés de 8 à 10 semaines, mâles et des femelles, ont été obtenus de l'animalerie de la Faculté des sciences de Rabat. Les rats, dont le poids corporel variait entre 120 et 180 ± 20 grammes, ont été sélectionnés afin d'assurer l'homogénéité des groupes expérimentaux. Ils étaient logés dans des cages en plastique, dans un environnement contrôlé avec une température de (25 ± 2) °C, avec une humidité relative maintenue à 50% et un cycle lumière/obscurité de 12 heures pour simuler un cycle naturel jour-

nuit. Les animaux avaient accès à une alimentation standard et à de l'eau à volonté. Les procédures expérimentales ont été réalisées conformément aux directives européennes de soins aux animaux Conseil CEE 86/609 et approuvées par le comité d'éthique animale de la Faculté des sciences de Rabat. Avant les tests, les rats ont été soumis à un jeûne de 4 heures, ainsi à un jeûne de 4 heures avant et 2 heures après l'administration des traitements, afin d'assurer une absorption optimale. Seuls les rats présentant une sensibilité appropriée au test de retrait de la queue ont été retenus. (Y.-Q. Wang et al. 1999).

Des Rats Wistar ont été répartis en groupes de huit (4 mâles et 4 femelles par groupe). Le groupe 1 était le témoin négatif ayant reçu une solution saline, le groupe 2 était le témoin positif injecté par voie intra péritonéale avec de la morphine à une dose de 10 mg/kg, et les autres groupes ont été administrés par voie orale avec des extraits d'hexane (FH), d'acétate d'éthyle (FA), de butanol (FB) et aqueux (FE), à la dose de 500 mg/kg.

L'activité analgésique centrale des extraits a été évaluée par le test de retrait de la queue, utilisant la stimulation thermique. Environ 5 cm de l'extrémité distale de la queue de chaque rat ont été immergés dans de l'eau chaude maintenue à 55 ± 2 °C. Le temps nécessaire pour retirer la queue de l'eau chaude (en secondes) a été noté comme le temps de réaction ou la latence du retrait de la queue. Le temps de réaction maximum a été fixé à 15 secondes afin de prévenir les lésions tissulaires (temps limite). La lecture du temps de réaction a été enregistrée 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 60 minutes, 2 heures et 3 heures après l'administration des extraits à différentes doses. Le pourcentage de l'effet maximal possible (EPM%) a été mesuré en utilisant la formule :

$$\text{EPM\%} = \frac{[\text{latence observée} - \text{latence de référence}]}{(\text{temps limite} - \text{latence de référence})} \times 100.$$

Latence observée : représente le temps mesuré pour l'effet observé dans l'expérience.

Latence de référence : représente le temps de latence mesuré dans le témoin négatif.

Temps limite : représente le temps maximal défini pour l'expérience (15 secondes).

25 Activité antidiabétique *in vitro* : Evaluation des activités inhibitrices des enzymes

L'évaluation de l'activité antidiabétique *in vitro* repose sur l'étude de l'inhibition des enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides, essentielles à la régulation de la glycémie. Leur

inhibition est indicative du potentiel antidiabétique d'une substance. Parmi ces enzymes, l' α -amylase, l' α -glucosidase.

26 Test d'inhibition de l' α -glucosidase

L'activité inhibitrice de l' α -glucosidase a été réalisée dans un tampon PBS (0,1 M KH₂PO₄-K₂HPO₄, pH 6,7), en utilisant le ρ -nitrophényl- α -D-glucopyranoside (ρ NPG) comme substrat selon la méthode décrite par référence (Wongchum et al. 2023) avec quelques modifications. En général, tous les extraits testés ont été dissous dans du PBS à différentes concentrations. Brièvement, un mélange de 165 μ L des échantillons et 110 μ L de PBS contenant la solution d'enzyme α -glucosidase (0,1 U/mL) a été incubé à 37 °C pendant 10 minutes. Ensuite, 220 μ L de ρ -nitrophényl- α -D-glucopyranoside (1 mM) ont été ajoutés au mélange pour initier la réaction. Après une incubation supplémentaire à 37 °C pendant 30 minutes, la réaction a été stoppée par l'addition de 605 μ L de solution de carbonate de sodium, Na₂CO₃ (0,1 M), et l'absorbance a été mesurée à 405 nm. L'acarbose a été utilisée comme inhibiteur standard. L'effet d'inhibition a été calculé comme suit :

% Inhibition de l' α -glucosidase = (absorbance du témoin négatif - absorbance de l'échantillon) / absorbance du témoin négatif) \times 100.

27 Test d'inhibition de l' α -amylase

Le potentiel inhibiteur de l' α -amylase a été évalué en exposant différentes concentrations d'extraits avec l'enzyme α -amylase et une solution d'amidon, selon la méthode de (Kazeem, Adamson, et Ogunwande 2013) avec quelques modifications. Ainsi, 250 μ L de solution d'échantillon ont été mélangés avec 250 μ L de PBS 0,02 M (pH 6,9) contenant l'enzyme α -amylase (240 U/mL) et incubés pendant 20 minutes à 37 °C. Par la suite, une solution d'amidon soluble (1 %, PBS 0,02, pH 6,9) a été ajoutée au mélange et incubée à 37 °C pendant 20 minutes supplémentaires. La réaction a été arrêtée par l'ajout de 250 μ L d'acide dinitrosalicylique, suivi d'une incubation dans le bain marie à 90 °C pendant 10 minutes. Après refroidissement, le mélange de réaction a été dilué avec 1 mL d'eau désionisée et l'absorbance a été mesurée à 540 nm. L'activité inhibitrice de l' α -amylase a été exprimée en pourcentage d'inhibition.

28 Activité antioxydante : Méthode du Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)

L'activité de piégeage des radicaux libres des extraits contre le radical libre DPPH a été déterminée selon la méthode décrite par Brand-Williams et al., 1994 avec quelques ajustements

(Brand-Williams, Cuvelier, et Berset 1995). Pour ce faire, 1 mL de solution d'échantillon a été mélangée avec une solution de DPPH dans le méthanol (0,1 mM). Les mélanges ont été agités puis conservés à l'abri de la lumière pendant 60 minutes. L'absorbance de chaque échantillon a été mesurée à 517 nm. L'activité antioxydante a été évaluée en fonction de la diminution de l'absorbance par rapport à la solution standard de DPPH. Le Trolox et l'acide ascorbique ont été utilisés comme références standards. L'activité de piégeage des radicaux DPPH est présentée sous forme de IC₅₀ (mg d'échantillon/ml), correspondant à la concentration nécessaire pour réduire de 50 % l'absorbance du radical DPPH.

La figure 24 et la figure 25 représentent respectivement les courbes d'étalonnage de Trolox et de l'acide ascorbique.

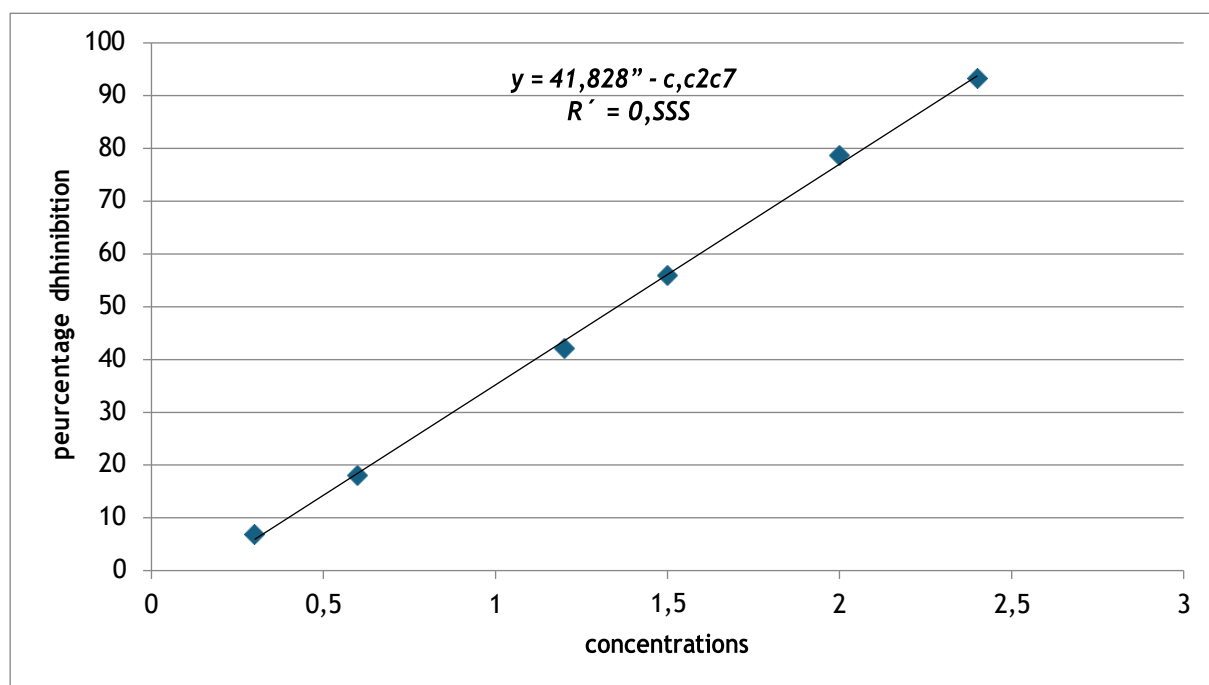


Figure 18 : La courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique

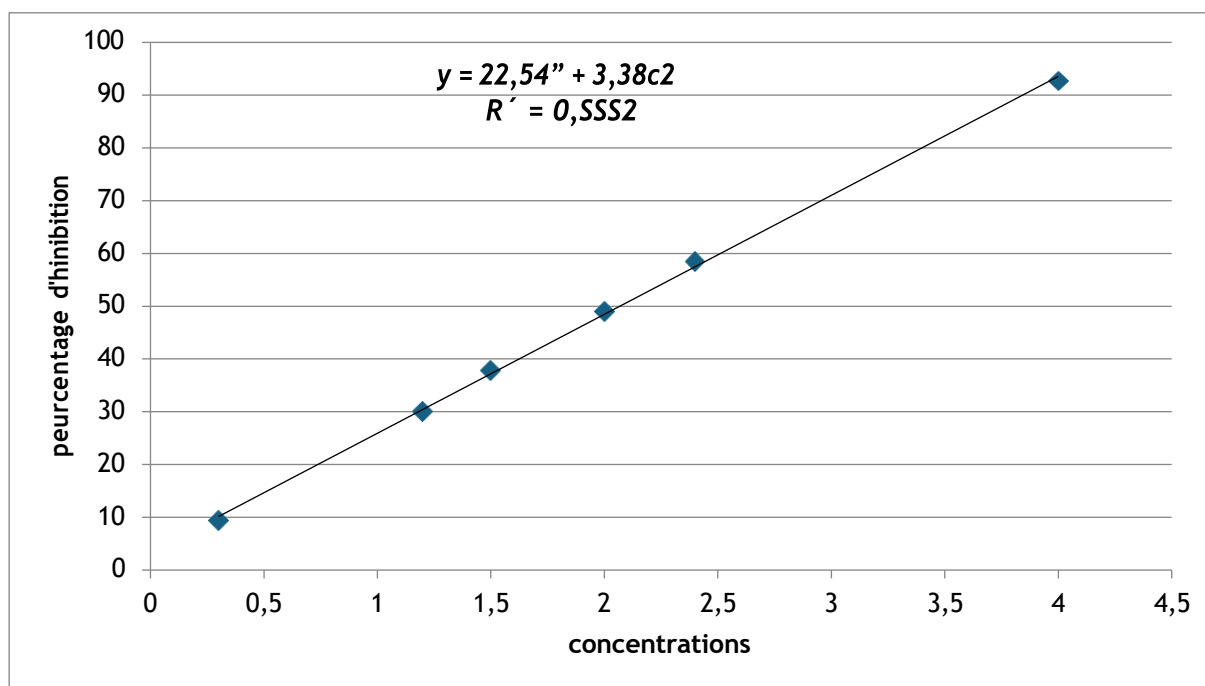


Figure 19 : La courbe d'étalonnage de Trolox

29 Activité antimicrobienne

30 Souches microbiennes et conditions de culture

Pour évaluer l'activité antimicrobienne, cinq souches bactériennes et trois souches fongiques ont été utilisées. Parmi les souches bactériennes, deux Gram-positives, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 et *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ainsi que trois bactéries Gram-négatif, dont *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, et *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, ont été utilisées. En outre, trois souches fongiques, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* ATCC-28226, et *Malassezia furfur* ATCC 44342, ont été incluses dans l'étude. Les souches bactériennes ont été cultivées sur gélose Mueller-Hinton (MHA), tandis que les souches fongiques ont été cultivées sur gélose à la pomme de terre et au dextrose (PDA). Chaque souche bactérienne a été sous-cultivée pendant la nuit à 37 °C dans son milieu spécifique, et la suspension bactérienne a été ajustée à une concentration de 10^7 UFC/ml à l'aide d'un spectrophotomètre.

31 Activité antibactérienne et antifongique de fractions de *D. viscosa* : méthode de diffusion sur disque

L'activité antimicrobienne de chaque extrait de plante a été évaluée à l'aide de la méthode de diffusion sur disque ; (« M44 Antifungal Disk Diffusion Susceptibility, Yeasts », s. d.).

Dans un premier temps, 500 µg d'extrait de plante ont été dissous dans 1 mL d'éthanol. Ensuite, 12 µL de la solution ont été déposés sur des disques de papier filtre stériles d'un diamètre de 6 mm. Des boîtes de Pétri contenant de la gélose Mueller-Hinton (MHA) et de la gélose à la pomme de terre et au dextrose (PDA) ont étéensemencées avec 100 µL de chaque souche bactérienne ou fongique. Des disques de papier filtre stériles ont été chargés avec une concentration de 1 mg/mL des extraits. Ces disques ont été placés sur les plaques de gélose Mueller-Hinton. De plus, des disques d'antibiotiques commerciaux (BIO-RAD) comprenant la gentamicine (10 µg), l'acide nalidixique (30 µg), l'ampicilline (10 µg), la spectinomycine (100 µg), la pénicilline (6 µg), le fluconazole (30 µg), et l'itraconazole (30 µg) ont été utilisés comme témoins positifs. Les plaques ont été incubées à 37 °C pendant 24 heures. La présence de zones d'inhibition a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse Vernier, enregistrée, et considérée comme une indication de l'activité antibactérienne. Les résultats sont résumés sous forme de moyenne (n=3) ± écart-type. Analyse de la variance (ANOVA) suivie du test de Bonferroni, en utilisant GraphPad Prism version 8.0.1. Une valeur p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

32 Etude hépatoprotectrice *in vivo*

Pour évaluer l'efficacité protectrice de l'extrait flavonoïde de *Dittrichia viscosa* (FEDV) contre la toxicité induite par le paracétamol, des rats albinos adultes Wistar âgés de 16 à 17 semaines ont été répartis aléatoirement en cinq groupes de six animaux chacun (**Tableau 7**). Après une période d'adaptation d'une semaine à un régime alimentaire standard, les rats ont été traités comme suit :

Tableau 7. Conception expérimentale, stratification des groupes d'animaux et régime de dosage des médicaments

Groupes	Traitement	Voie d'administration	Durée (Jours)	Nombre d'animaux
1. Contrôle normal	Eau distillée + 0,5% CMC (1 ml/kg)	Orale	7 jours	6
2. Contrôle PCM	Eau distillée + 0,5% CMC (1 ml/kg) + 2 mg/kg de PCM	Orale	7 jours	6

3. Standard de référence	100 mg/kg de médicament standard (silymarine)	Orale	7 jours	6
4. Faible dose (50 mg/kg)	50 mg/kg FEDV + 2 mg/kg de PCM	Orale	7 jours	6
5. Haute dose (100 mg/kg)	100 mg/kg FEDV + 2 mg/kg de PCM	Orale	7 jours	6

(Note : CMC – Carboxyméthyl cellulose ; PCM - Paracétamol ; FEDV - Extrait flavonoïde de *D. viscosa* ; FD - Faible dose ; HD - Haute dose).

33 Détermination des paramètres biochimiques sériques

Des échantillons de sang ont été collectés dans des tubes et centrifugés à 3 000 tr/min à 5 °C pendant 15 minutes. Ces échantillons ont ensuite été analysés à l'aide d'un analyseur chimique automatisé ARCHITECT c1 Systemst AEROSSET, fournissant des données sur une gamme de paramètres: Alanine aminotransférase (ALAT) (U/L), Aspartate aminotransférase (ASAT) (U/L), Phosphatase alcaline (ALP) (U/L), Albumine (ALB) (g/dL), Protéines totales (PT) (g/dL), Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$), Créatinine (mg/dL), Urée (mmol/L), Acide urique ($\mu\text{mol/L}$), Triglycérides (mmol/L), Glucose (mg/dL), Cholestérol (mg/dL), Sodium (mmol/L), Potassium (mmol/L), Calcium (mmol/L), Magnésium (mmol/L) et Fer ($\mu\text{mol/L}$).

34 Niveaux d'enzymes antioxydantes

Les foies disséqués ont été pesés à 1 g chacun, puis homogénéisés dans 5 mL de tampon phosphate 10 mM (pH 7.0) maintenu à basse température (4-8 °C). Les échantillons homogénéisés ont ensuite été centrifugés à 8 000 g pendant 10 minutes. Le surnageant obtenu a été collecté en aliquotes et testé pour les niveaux d'enzymes, en particulier la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx).

- **Activité SOD :**

L'activité SOD a été mesurée selon la procédure établie par Misra et Fridovich 1977 ([Misra et Fridovich 1977](#)). Cette méthode est basée sur l'inhibition de l'auto-oxydation de l'épinéphrine en adrénochrome dans un environnement alcalin (pH 10.2). Le mélange de réaction comprenait 1,5 mL de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2) et 0,5 mL d'EDTA (0,49 M) ajoutés à 0,5 mL

de surnageant. La réaction a commencé par l'ajout de 0,4 mL d'épinéphrine (3 mM). Les changements d'absorbance ont été surveillés à 480 nm pendant une minute à des intervalles de 15 secondes, pour un total de 3 minutes, en utilisant un spectrophotomètre (UV-1700, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). L'activité SOD a été quantifiée, correspondant à la quantité d'enzyme nécessaire pour inhiber 50% de l'oxydation de l'épinéphrine, équivalente à 1 unité par milligramme de protéine.

- Activité CAT :

L'activité de la catalase a été déterminée selon la méthode de Chance et Maehly 1954 (Maehly 1954). Le mélange de réaction contenait 200 mg de protéine provenant des échantillons tissulaires et 10 mM de tampon phosphate de potassium (pH 7.4). La réaction a été initiée par l'ajout de 19,6 mM de H₂O₂, et la diminution de l'absorbance à 240 nm a été observée pendant 2 minutes. L'activité enzymatique a été exprimée en unités par milligramme de protéine, une unité représentant la quantité d'enzyme nécessaire pour décomposer 1.0 millimole de H₂O₂ par minute.

- Activité GPx :

L'activité de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée selon la méthode de Rotruck 1973 (Rotruck et al. 1973). Le mélange de réaction contenait 0.2M de tampon phosphate (pH 7.6), 10 mM d'azide de sodium, 100 mg de protéine obtenue à partir de l'homogénat tissulaire, 0.2 mL de GSH réduit (1 mM), 0.1 mL de H₂O₂ (2 mM), et le volume a été ajusté à 2 mL avec de l'eau déionisée. Après incubation à 37 °C pendant 10 minutes, 0.4 mL de TCA (5%) a été ajouté, suivi par une centrifugation à 3200 g pendant 20 minutes. Ensuite, 1 mL de réactif de Ellman a été ajouté à 0.2 mL de surnageant et incubé à 20-25 °C pendant 5 minutes. L'absorbance a été mesurée à 412 nm, et l'activité enzymatique a été exprimée en unités par milligramme de protéine, où une unité d'activité enzymatique pour la GPx est équivalente à 1 millimole de GSH consommé par minute.

35 Histopathologie

Les fragments de foie ont été conservés dans une solution de formol tamponné à 10% pour fixer leur structure et prévenir la dégradation. Une fois fixés, les organes ont été inclus dans de la paraffine, permettant de les couper en sections fines. Ces sections tissulaires ont ensuite été

colorées en utilisant la technique de l'hématoxyline et de l'éosine (H&E). Après coloration, toutes les sections tissulaires ont été soigneusement examinées au microscope optique (Motic BA210). Cette analyse microscopique permet une observation détaillée de la structure du tissu hépatique et l'identification d'éventuelles anomalies ou changements, afin d'évaluer l'état du tissu et de contribuer à la compréhension des caractéristiques histologiques du foie.

Les données sont exprimées sous forme de valeurs moyennes avec leur écart-type (ET). La signification statistique entre les moyennes a été évaluée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) suivie du test post-hoc de Tukey, avec un seuil de signification fixé à $p < 0,05$. Le logiciel SPSS, version 25.0, a été utilisé pour ces analyses. Les relations entre les caractères de qualité étudiés ont été déterminées via le coefficient de corrélation de Pearson (r), en appliquant le package metan. L'analyse en composantes principales (ACP) a été réalisée avec les logiciels Factoextra et FactoMineR. Toutes les procédures statistiques ont été exécutées à l'aide de la version 1.3.1093 de RStudio.

IV. Troisième partie : Résultats et Discussion

I. Enquête Ethnobotanique sur l'usage traditionnel de *D. viscosa* (L.) Greuter chez les Herboristes de la Région de Rabat/Salé

L'étude ethnobotanique des plantes médicinales auprès des herboristes est essentielle pour la préservation et la transmission des savoirs traditionnels. Elle permet de documenter les usages et les connaissances ancestrales associés à une plante spécifique, fournissant ainsi une base solide pour l'identification de nouvelles applications thérapeutiques (Süntar 2020). Cette recherche contribue également à la valorisation du patrimoine culturel des herboristes en mettant en évidence les pratiques et les croyances traditionnelles liées à l'utilisation des plantes. De plus, elle constitue un outil crucial pour la conservation des connaissances ethnobotaniques, notamment face à l'érosion des pratiques traditionnelles dans un contexte de modernisation.

L'étude ethnobotanique menée chez des herboristes a révélé que *D. viscosa* est principalement utilisée à des fins thérapeutiques (96%), **figure 20** avec des applications variées ; Les principales utilisations thérapeutiques incluent le traitement des brûlures et des cicatrices (4%), des douleurs (18%), du diabète (23%), ainsi que des affections gastro-intestinales telles que les problèmes d'estomac (5%), d'intestins (9%), et de diarrhée (8%). La plante est également employée pour traiter le rhume (7%), le cancer (7%), et pour favoriser la prise de poids (7%). En dehors de ses usages thérapeutiques, elle est aussi utilisée à des fins cosmétiques (4%) (**Figure 21**).

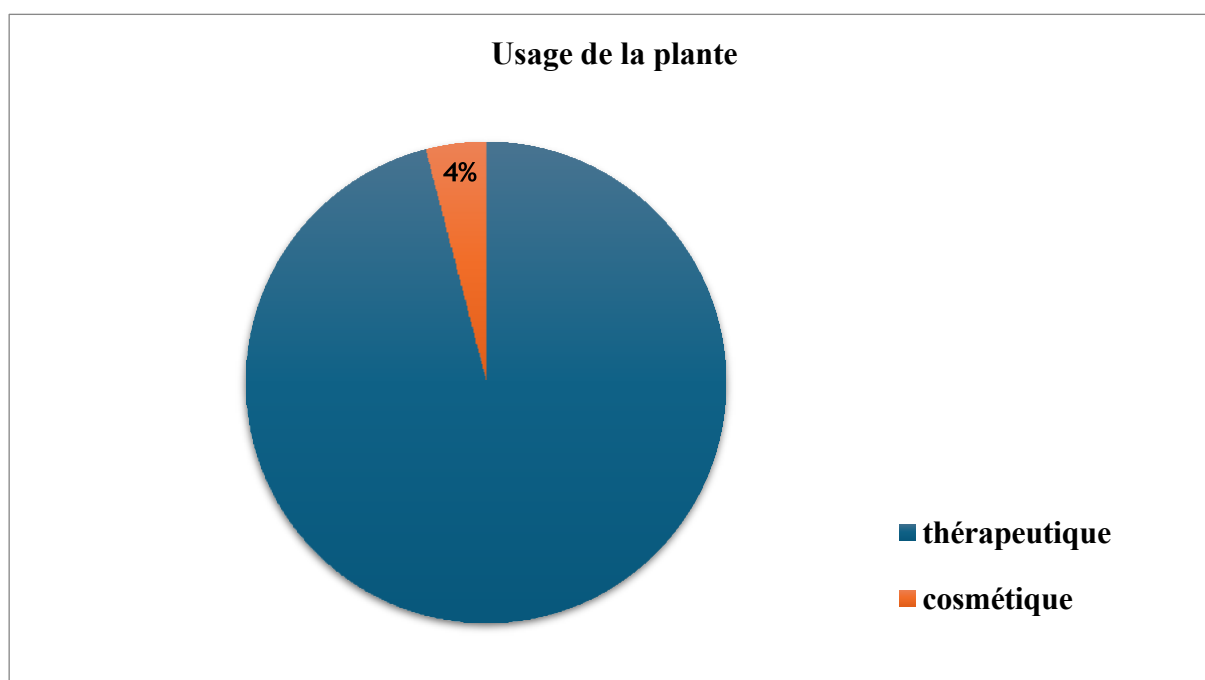


Figure 20 : Le domaine usage de la plante

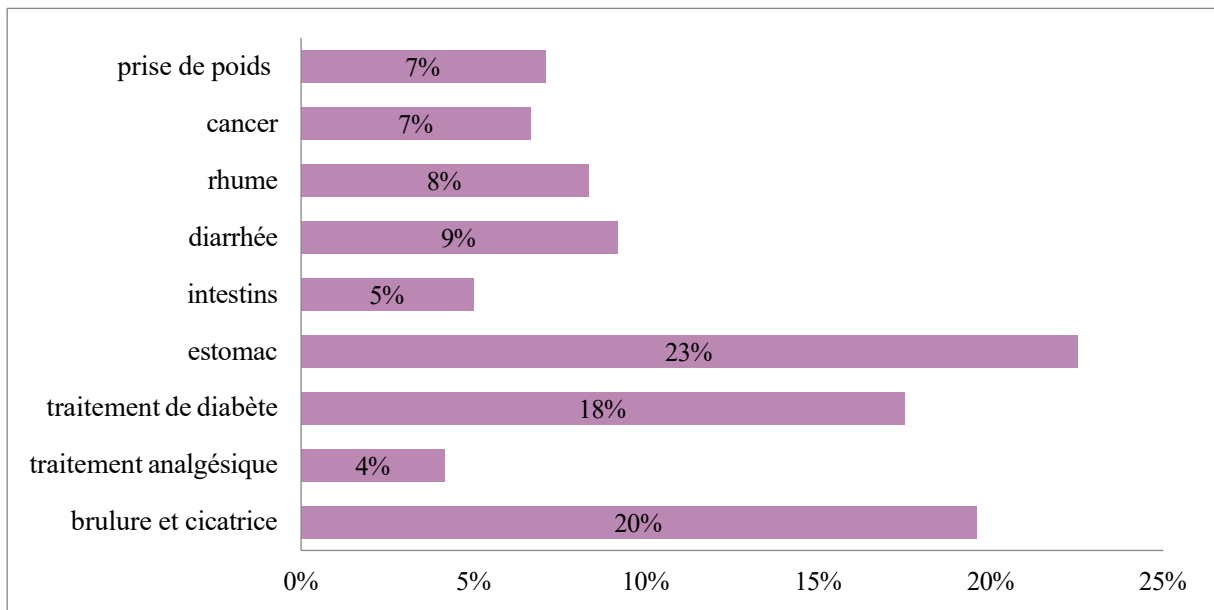


Figure 21 : Les types de traitements utilisant la plante *D. viscosa*

Les parties de la plante les plus fréquemment utilisées sont les parties aériennes (52%), suivies des feuilles (30%) et des tiges (17%), tandis que les racines ne sont utilisées que dans 1% des cas (**Figure 22**) La récolte se fait principalement au printemps (65%), avec des récoltes également effectuées en été (17%), en automne (2%), en hiver (1%), et tout au long de l'année (14%) (**Figure 23**).

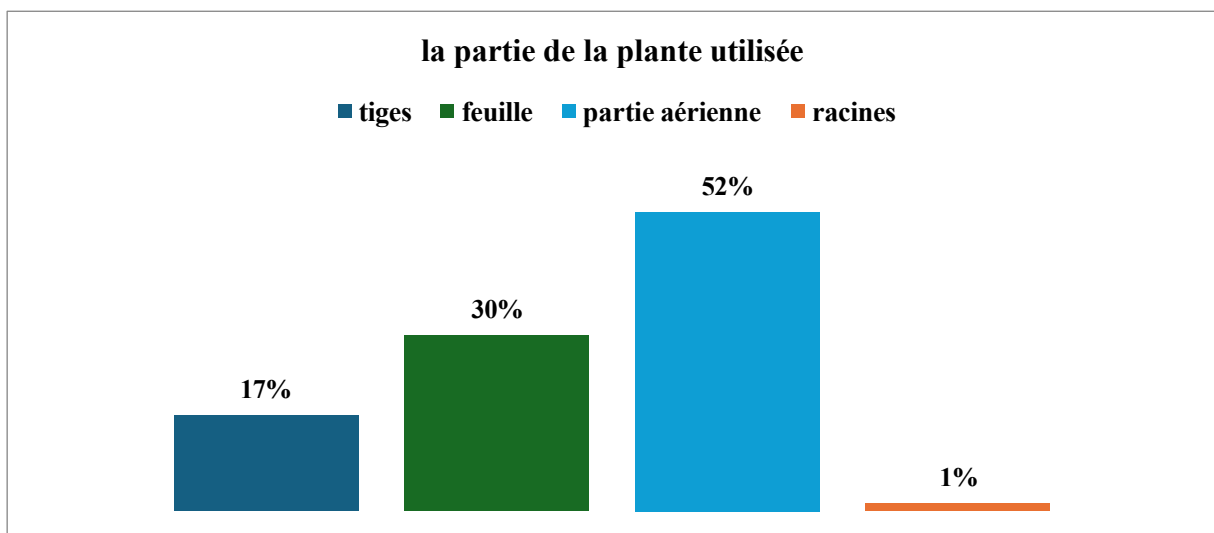


Figure 22 : La partie utilisée de la plante *D. viscosa*

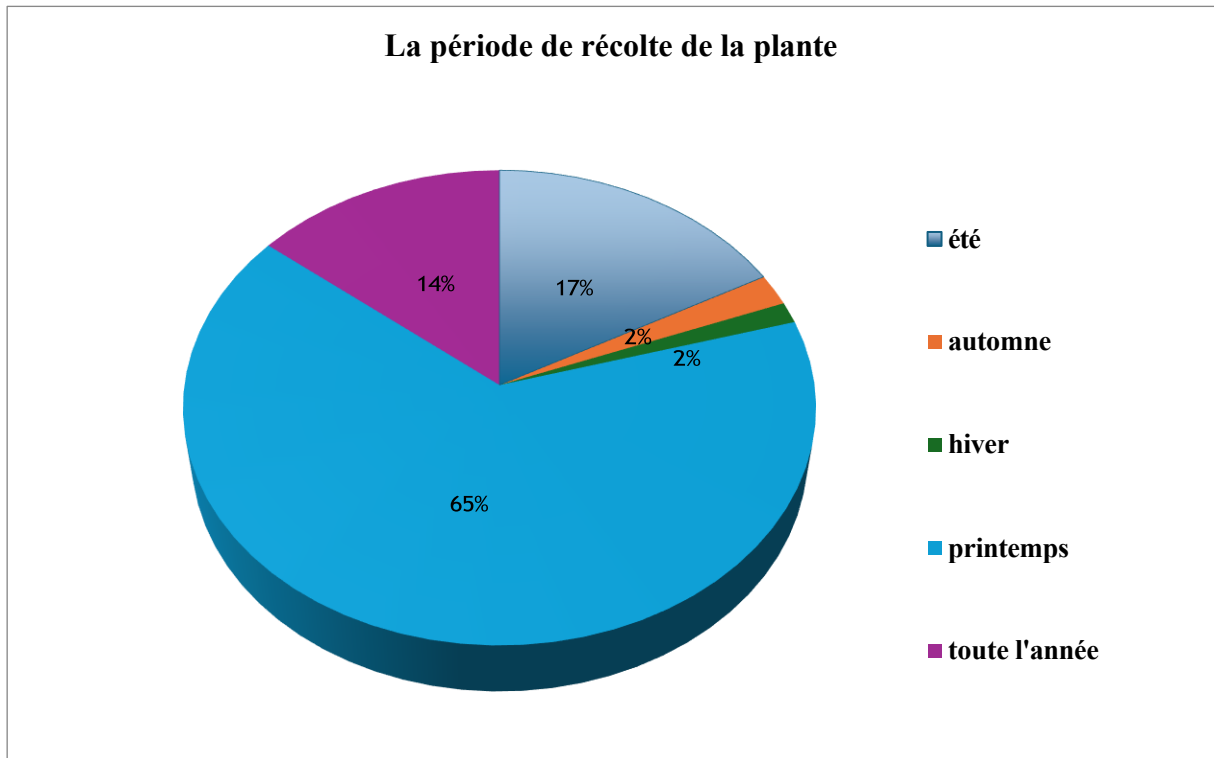


Figure 23 : La période de récolte de la plante *D. viscosa*

La forme de préparation la plus courante est la forme sèche (88%), par opposition à la forme fraîche (13%) (**Figure 24**). Les méthodes de préparation incluent la décoction (45%), la macération (26%), l'infusion (17%), la consommation crue (9%), et la poudre (3%) (**Figure 25**).

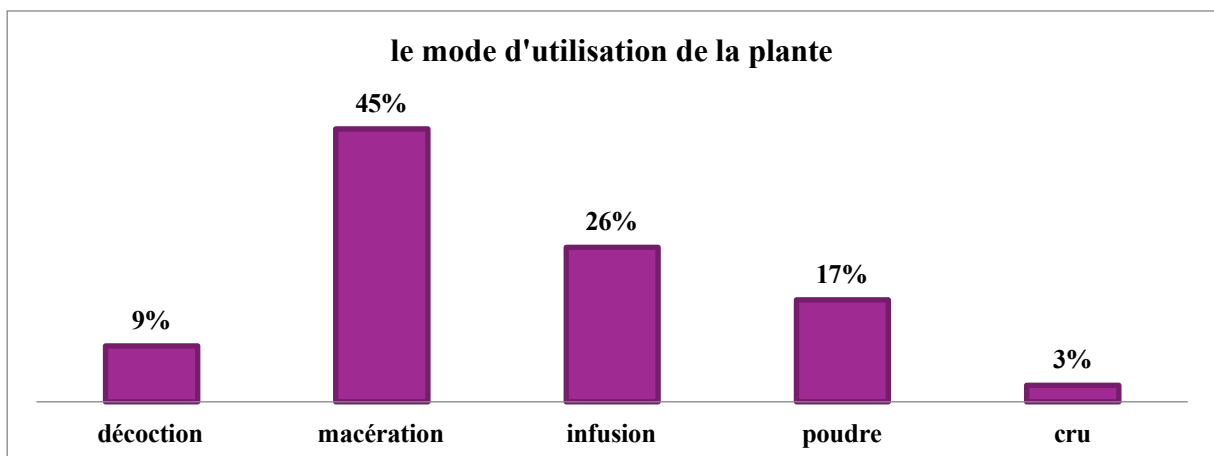


Figure 24 : Le mode d'utilisation de la plante *D. viscosa*

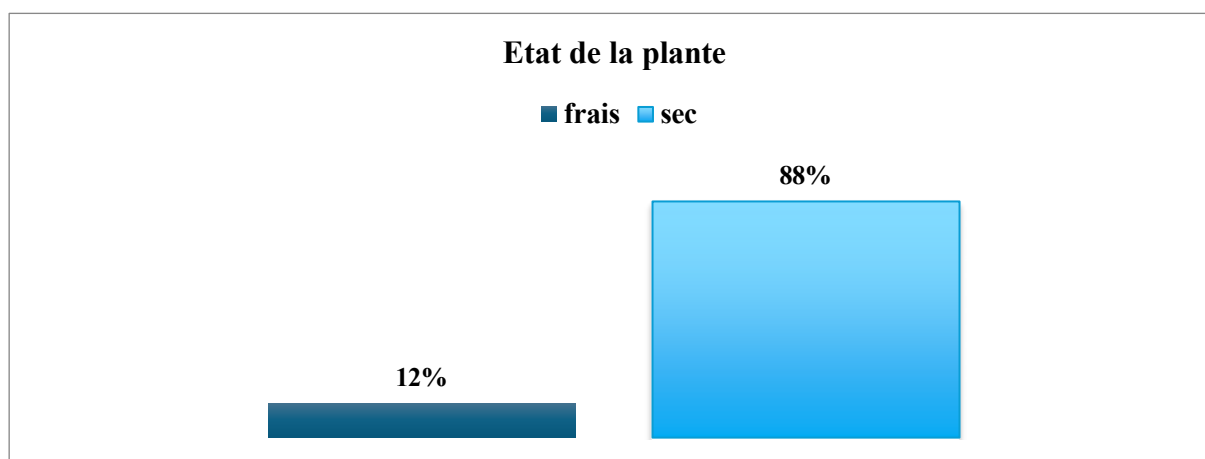


Figure 25 : L'état de la plante utilisée

Les feuilles de *D. viscosa* sont reconnues pour leur efficacité dans la guérison des plaies et les brûlures, ainsi que pour le traitement des douleurs rhumatismales et les maux de tête lorsqu'elles sont utilisées en poudre ou en cataplasme (Sarri et al. 2015 ; Rebbas et al. 2012; Laid et al. 2014). En décoction, le feuillage est utilisé pour le traitement du diabète, des maladies cardiaques et de l'hypertension (Katiri et al. 2017). Par exemple, la littérature rapporte l'utilisation des feuilles pour traiter les infections respiratoires comme la bronchite et la tuberculose, les troubles gastro-intestinaux, y compris la diarrhée et les infections parasitaires, l'infertilité, et comme relaxant musculaire (Ozkan et al. 2019; Kaileh et al. 2007; Djidel et al. 2010).

Les parties aériennes, notamment les feuilles et les tiges sont les plus fréquemment utilisées, tandis que les racines demeurent moindres. Par exemple, les feuilles sont souvent utilisées pour traiter les affections cutanées telles que les plaies, les ulcères et les abcès cutanés (Ali-Shtayeh et al. 2000; Belayachi 2013; Leto et al. 2013; Chaachouay et al. 2022a; Cornara et al. 2009).

Elles sont également combinées avec d'autres parties de la plante pour traiter diverses maladies. Au Maroc, les feuilles mélangées aux racines ou aux tiges sont utilisées contre le diabète. et en combinaison avec des graines, elles gèrent l'hypertension et les maladies cardiovasculaires (Eddouks et al. 2002). D'autres préparations impliquant des feuilles et des racines servent de remèdes anthelminthiques et antidiarrhéiques (Sarri et al. 2015), ou pour traiter d'autres conditions gastro-intestinales (El-Hilaly, et al. 2003; El Midaoui et al. 2011), des affections cutanées telles que les dermatoses purulentes, les irritations cutanées d'origine allergique et pour faire mûrir les abcès (Brahmi-Chendouh et al. 2019b).

L'administration orale (82%) est la plus utilisée, tandis que l'application par massage (18%) est utilisée pour les traitements topiques (**Figure 26**). Ces pratiques concordent avec la littérature, dans laquelle les décoctions de feuilles sont couramment utilisées pour leurs effets thérapeutiques (Orch et al. 2015; Katiri et al. 2017). L'utilisation de *D. viscosa* varie en fonction de la localisation géographique et des pratiques locales. En Algérie et au Maroc, les feuilles sont fréquemment utilisées pour traiter le diabète et les maladies cardiovasculaires (Sreekeesoon et Mahomoodally 2014).

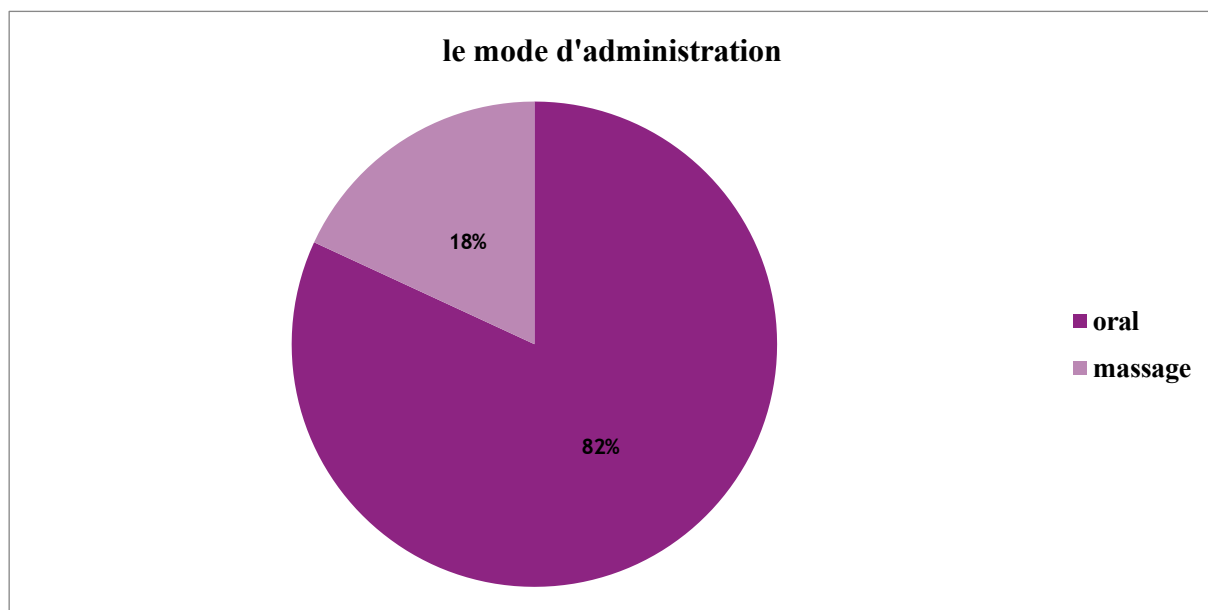


Figure 26 : Le mode d'administration de la plante

En Jordanie, *D. viscosa* est couramment utilisée comme antipyrétique, anti-inflammatoire, antiseptique, antidiabétique, antiphlogistique et anthelminthique (Al-Dissi et al. 2001a).

Des études montrent que les racines en décoction sont utilisées pour gérer les allergies, l'asthme et l'inflammation au Maroc (Zeggwagh et al. 2006). Les fleurs sont également utilisées en Jordanie comme anthelminthique, relaxant musculaire et contre le cancer du poumon (Talib 2010). Une autre étude en Espagne a rapporté l'application topique de la plante pour la cicatrisation des plaies, l'inflammation et ses propriétés anti gale (Hernández et al. 2001). Enfin, la plante entière est utilisée en médecine traditionnelle jordanienne comme anthelminthique et pour le traitement des troubles pulmonaires (Al-Qura'n 2009).

Les préparations sont généralement administrées sous forme de cuillerées (26%), poignées (7%), ou pincées (3%) (**Figure 27**). La posologie varie selon l'âge des patients ; pour les enfants, une prise par jour est la plus courante (51%), suivie de deux prises par jour (40%) et trois prises

par jour (9%). Pour les personnes âgées, deux prises par jour sont les plus fréquentes (45%), suivies de trois prises par jour (35%) et une prise par jour (20%). Chez les adultes, la posologie est principalement de deux fois par jour (52%), suivie de trois fois par jour (28%) (**Figure 28**).

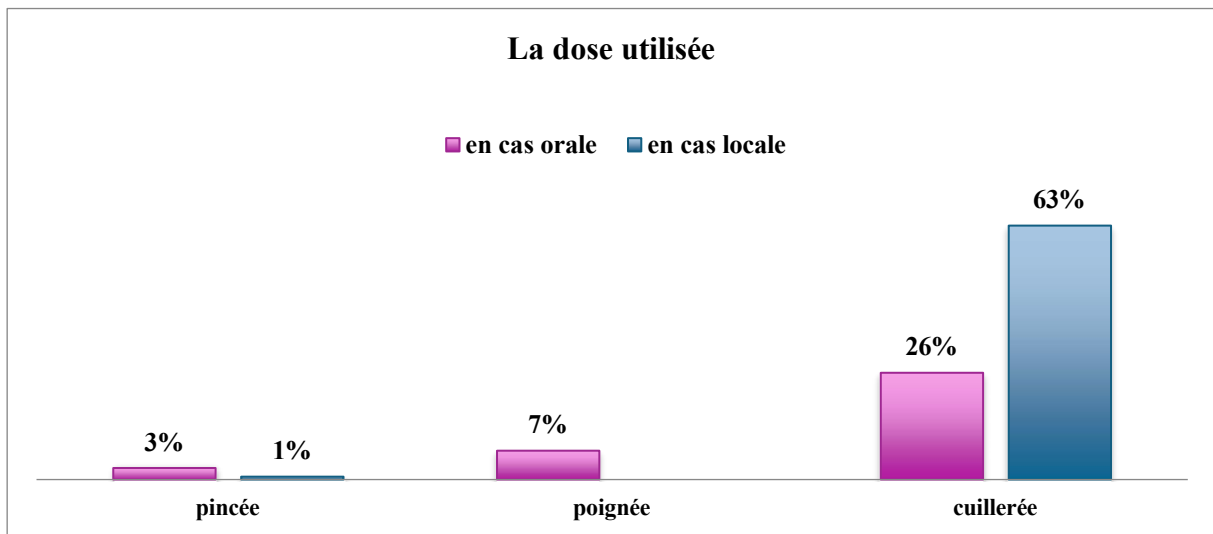


Figure 27 : La quantité de plante utilisée en cas local et en oral

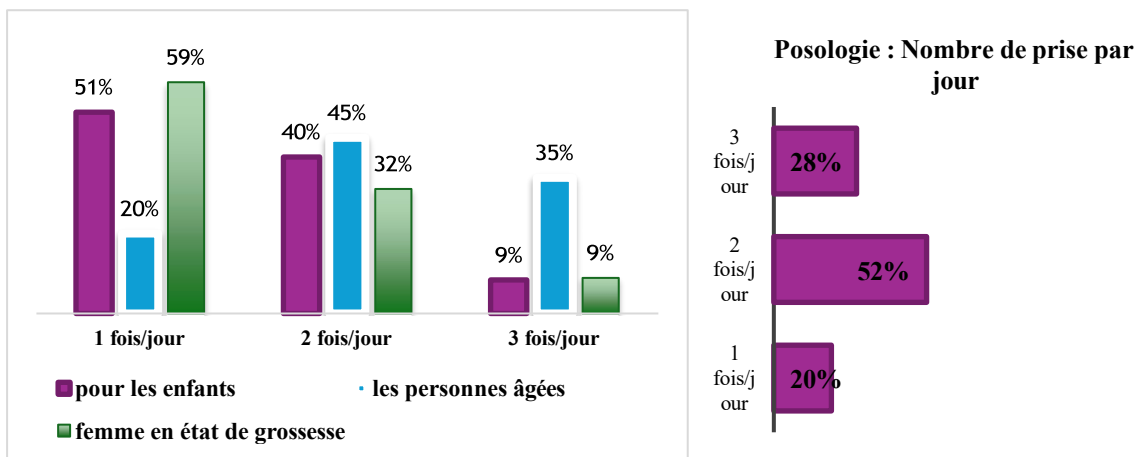


Figure 28 : Posologie ; Nombre de prise par jour pour les catégories de personnes

La durée du traitement jusqu'à guérison complète (74%) indique que la continuité des soins est essentielle (**figure 29**). La satisfaction élevée des utilisateurs (70% très satisfaits, 24% satisfaits) et leurs témoignages positifs de l'efficacité de *D. viscosa* (74%) confirment la confiance accordée à cette plante.

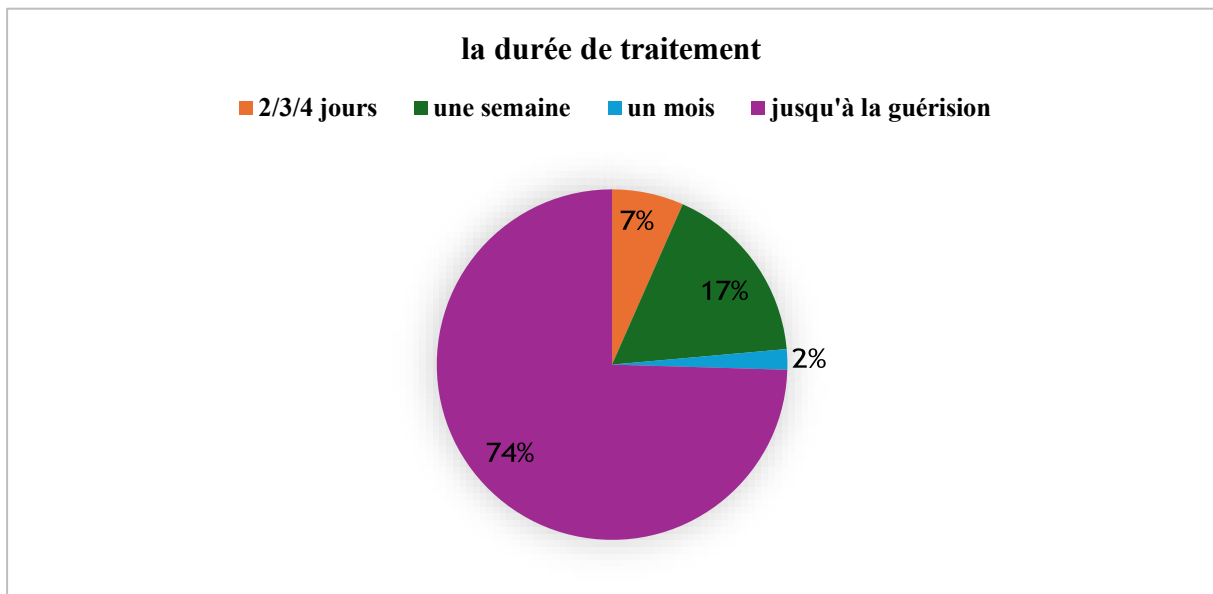


Figure 29 : La durée de traitement par la plante *D.viscosa*

Le principal problème lié aux pratiques d'herboristerie, comme le démontre cette répartition de la posologie, réside dans le manque de standardisation et de précision dans la prescription des doses. La posologie, souvent aléatoire et variable, peut entraîner une efficacité fluctuante ainsi que des risques potentiels pour les patients. Les doses administrées sous forme de cuillerées, poignées ou pincées sont rarement mesurées de manière précise, ce qui engendre une grande variabilité dans la quantité de préparation consommée. Cette variabilité est particulièrement problématique lorsqu'il s'agit de doser des substances bioactives ayant un effet thérapeutique potentiellement puissant ou des effets secondaires.

Guinobert et al. (2019) ont également fourni des preuves scientifiques concernant la qualité, l'utilisation et la pertinence des extraits de plantes. Cela implique l'utilisation de procédés industriels appropriés, qui permettent d'extraire et de préserver la majorité des composants de la plante tout en améliorant continuellement la chaîne de production des extraits. Des efforts substantiels sont également déployés pour standardiser et caractériser chaque extrait de plante, en associant son profil phytochimique aux propriétés et effets biologiques correspondants (Guinobert et al. 2019).

Yang et al. (2020) ont étudié l'effet de différentes posologies de *Curcuma longa* pour l'activité antiproliférative, et ont constaté que des doses précises étaient nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques optimaux, tandis que des doses non standardisées pouvaient s'avérer moins efficaces ou provoquer des effets secondaires (Yang et al. 2020).

La perception de l'efficacité de *D. viscosa* par rapport à la médecine moderne est particulièrement notable. Ainsi, 74% des utilisateurs estiment que *D. viscosa* est plus efficace que les traitements modernes. Cette perception pourrait être liée à des résultats subjectifs et à des expériences personnelles positives avec le produit. Guido Masé (2013), souligne que les patients utilisant des remèdes à base de plantes, rapportent souvent des bénéfices dépassant leurs attentes initiales, même en comparaison avec les traitements conventionnels. Cependant, il est essentiel de noter que cette perception positive doit être interprétée avec prudence. Bien que les témoignages personnels et les expériences soient positifs, ils ne remplacent pas les preuves scientifiques rigoureuses démontrant l'efficacité comparative des traitements (Masé 2013).

La reconnaissance du faible coût de *D. viscosa* constitue également un facteur significatif, 26% des utilisateurs le mentionnant comme un point positif. Le coût est souvent un critère déterminant dans le choix des traitements. Les résultats montrent que l'aspect économique joue un rôle prépondérant, 48% et 58% des patients privilégiant la phytothérapie en raison de son faible coût. Par ailleurs, la croyance en l'efficacité des plantes médicinales constitue un facteur important, influençant entre 40% et 78% des patients. De plus, l'accessibilité des traitements phytothérapeutiques, perçue comme supérieure à celle des traitements conventionnels, est citée par 70% des patients comme un avantage majeur (Eddouks et al. 2002 ; Jouad et al. 2001).

II. Récolte, extraction, analyse quantitative et qualitatives des métabolites de *D. viscosa* (L.) Greuter

1. Le rendement des extractions

Les extraits de *D. viscosa* ont été préparés par macération de 500 g de plante dans un solvant à raison de 10 mL pour 2 g de matière végétale, en utilisant l'éthanol pur ou un mélange éthanol-eau (80:20 v/v) pendant trois jours à température ambiante. Les extraits obtenus ont ensuite été filtrés, concentrés par évaporation et fractionnés avec l'hexane, l'acétate d'éthyle, et n-butanol. Chaque fraction a été évaporée et lyophilisée pour préserver les composés actifs, puis stockée à -20 °C.

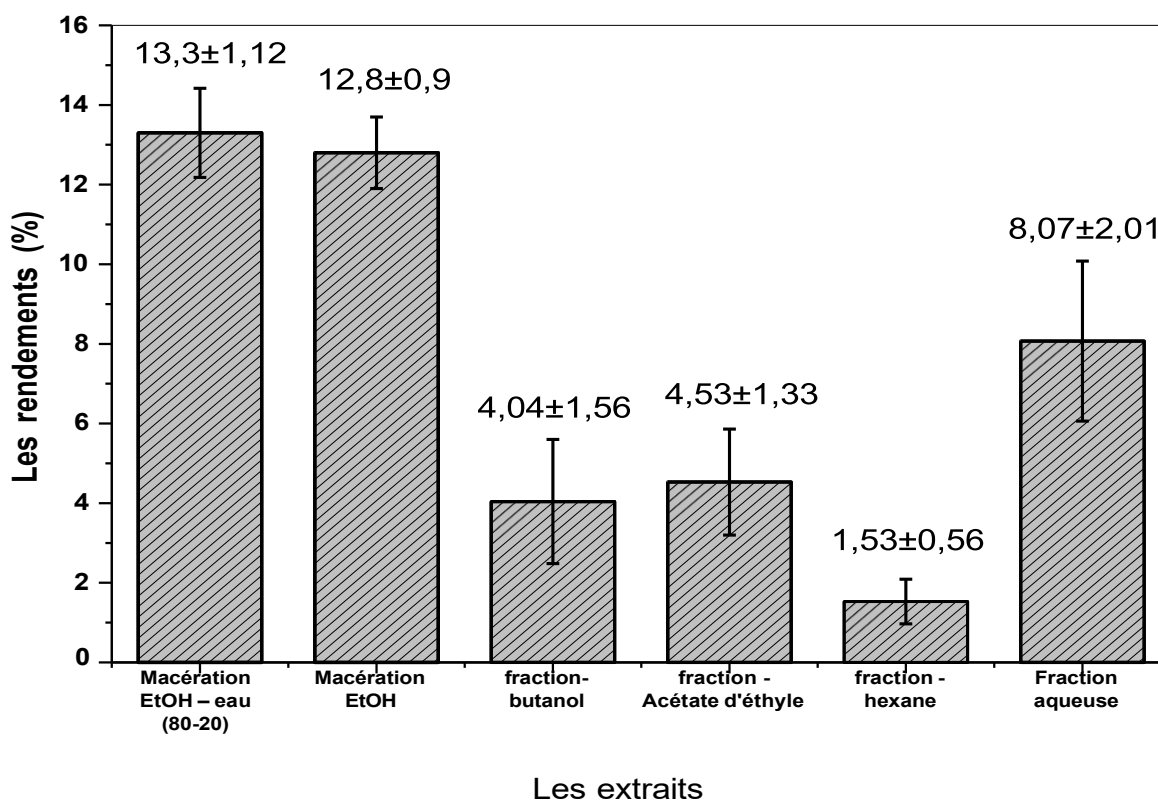


Figure 30 : Rendement (%) des Extraits de *D. viscosa* par Différentes Méthodes de Macération et de Fractionnement. Valeurs Moyennes ± Écart-Type (n = 3)

La macération avec un mélange éthanol-eau (80:20) a permis d'obtenir le rendement le plus élevé, soit 13,3%, suivie de la macération avec de l'éthanol pur, qui a donné un rendement de 12,8%. En revanche, les fractions obtenues par des solvants tels que le butanol (4,04%), l'acétate d'éthyle (4,53%) et l'hexane (1,53%) présentent des rendements nettement inférieurs (**figure 30**).

Ces résultats mettent en évidence l'impact significatif de la polarité des solvants sur l'extraction des composés bioactifs de *D. viscosa*. Les solvants polaires ou leurs mélanges offrent des rendements beaucoup plus élevés, suggérant une meilleure compatibilité avec les composés actifs de la plante. En effet, les extraits obtenus avec des solvants tels que l'éthanol seul ou le mélange éthanol-eau sont significativement plus riches en composés bioactifs.

Le processus de fractionnement joue également un rôle important dans l'isolement et l'analyse des familles de molécules spécifiques. Le fractionnement permet de séparer les extraits en différentes fractions basées sur leurs propriétés physico-chimiques, telles que la polarité. Par exemple, les fractions obtenues avec des solvants comme le butanol, l'acétate d'éthyle et le

hexane peuvent contenir différentes familles de composés, allant des molécules polaires aux molécules non polaires (Ponnuchamy et al. 2021 ; Nawaz et al. 2020).

Une étude menée par A. Snoussi et al. (2012) sur les extraits de *Myrtus communis L* a montré que le fractionnement par des solvants de polarité croissante permettait d'isoler efficacement des groupes de composés aux activités pharmacologiques distinctes. Les rendements obtenus dans cette étude sont comparables à ceux observés pour les fractions obtenues avec différents solvants dans *D. viscosa* (Snoussi et al. 2013).

De manière similaire, Dieu-Hien Truong (2021) ont étudié *Everinia buxifolia* il a été démontré que l'utilisation de solvants dans l'extraction liquide-liquide augmentait significativement la teneur totale en composés bioactifs de la plante par rapport aux extraits bruts. Cette approche de fractionnement souligne l'importance de la sélection des solvants et des méthodes d'extraction pour maximiser les bénéfices thérapeutiques (Truong et al. 2021).

36 Analyses quantitatives

37 La teneur Total en Polyphénols (TFC) des différentes fractions de la plante D. viscosa

La détermination des polyphénols totaux a été réalisée en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, qui réagit avec les polyphénols pour produire une couleur bleue mesurée à 765 nm. L'absorption a été mesurée avec un spectrophotomètre. Les résultats, exprimés en milligrammes d'équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g), ont été comparés à une courbe d'étalonnage de l'acide gallique (**Figure 31**).

Les résultats obtenus pour le contenu total en polyphénols (TPC) de *D. viscosa* révèlent des différences significatives en fonction des solvants. Le rendement est significativement plus élevé pour le mélange éthanol-eau (80 :20) avec une valeur de 96.14 mg EAG/g.

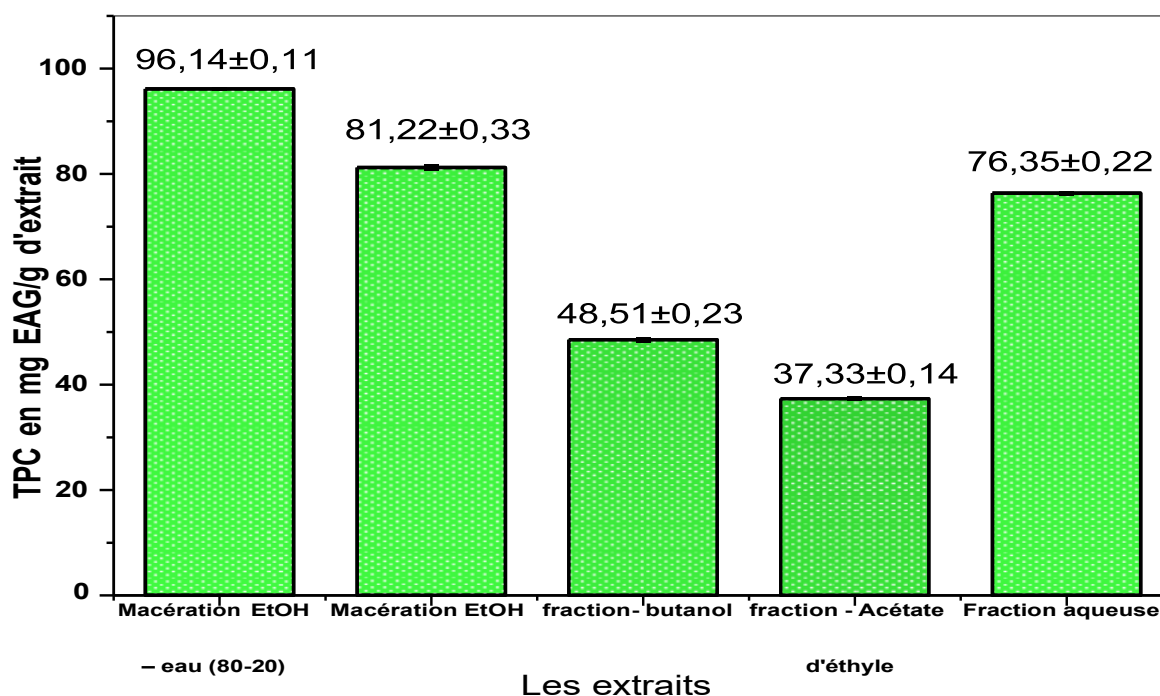


Figure 31 : Teneur en composés phénoliques totaux (TPC) des extraits de *D. viscosa*

Valeurs Moyennes ± Écart-Type (n = 3) en mg EAG/g d'Extrait des différents Macéras et de Fractions

Ziani (2022) a démontré que, pour *Rosmarinus tournefortii*, l'utilisation d'un mélange éthanol-eau (80 :20) aboutit à un rendement d'extraction plus élevé en polyphénols. Plus précisément, une concentration de 80 % d'éthanol/eau a produit le rendement d'extraction et la teneur en flavonoïdes les plus élevés (rendement = 51,6 %). En revanche, une concentration de 40 % d'éthanol a permis d'obtenir la teneur en composés phénoliques la plus élevée (TPC = 128,18 ± 0,56 mg GAE/g DW), illustrant ainsi l'importance de la concentration en éthanol pour maximiser l'extraction des différents composés bioactifs (Ziani et al. 2023).

Djéssica Tatiane Raspe et al. (2023) ont également rapporté des rendements élevés de TPC pour des extraits de Feuilles de *Stevia rebaudiana* lorsqu'un mélange de solvants polaires était utilisé, renforçant ainsi la conclusion que les mélanges polaires sont efficaces pour extraire des polyphénols (Raspe et al. 2023).

Les teneurs en composés phénoliques totaux (TPC) des fractions obtenues avec le butanol et l'acétate d'éthyle sont significativement inférieures à celles obtenues avec le mélange éthanol-eau. Lors du processus de fractionnement, ces fractions butanol et acétate d'éthyle sont dérivées de la solution mère, qui résulte d'une macération initiale utilisant le mélange éthanol-eau. Cette étape initiale de macération permet d'extraire une large gamme de polyphénols en raison de la

polarité élevée du mélange éthanol-eau. Cependant, lors du fractionnement, la solution mère

est séparée en fractions de polarité décroissante, telles que celles obtenues avec le butanol et l'acétate d'éthyle, ce qui explique les rendements en polyphénols plus faibles observés dans ces fractions.

38 La teneur totale en flavonoïdes (TFC) des différentes fractions de la plante *D. viscosa*

Les résultats des analyses de TFC sont exprimés en milligrammes d'équivalent rutin pour 100 g d'extrait sec. Ces mesures ont été établies en utilisant une courbe d'étalonnage du rutin (**Figure 32**).

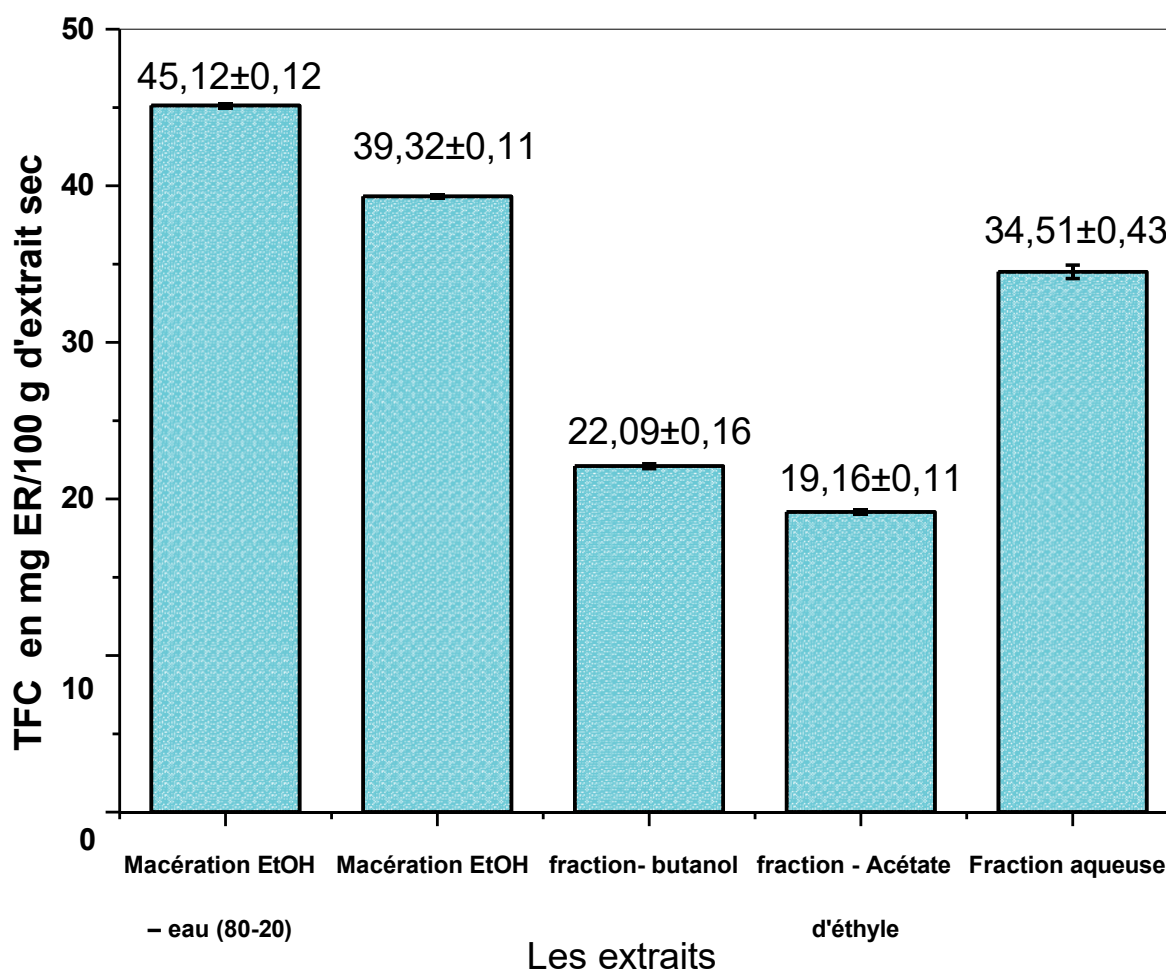


Figure 32 : Teneur totale en flavonoïdes (TFC) des extraits de *D. viscosa*

Valeurs moyennes ± écart-type (n = 3) en mg ER/100 g d'extrait sec selon différentes méthodes de macération et de fractionnement.

La macération avec le mélange éthanol-eau (80 :20) a montré une TFC de 45,12 mg ER/100 g d'extrait sec. Par contre la macération avec de l'eau seule a présenté une TFC de 34,51 mg

ER/100 g d'extrait sec.

La macération avec de l'éthanol pur a affiché un TFC de 39,32 mg ER/100 g d'extrait sec, se situant entre les valeurs obtenues avec le mélange éthanol-eau et l'eau seule. Ces résultats soulignent l'influence significative du choix du solvant sur l'extraction des flavonoïdes.

Les fractions butanol et acétate d'éthyle, dérivées de la macération éthanol-eau, ont montré des TFC de 22,09 mg ER/100 g et 19,16 mg ER/100 g respectivement, soulignant des profils d'extraction distincts pour ces fractions.

2.3. Effet de la période de récolte sur la teneur en flavonoïdes (TFC), la teneur en polyphénols (TPC) et la capacité antioxydante.

La teneur phénolique totale des extraits de *D. viscosa* a été analysée et les résultats ont été exprimés en mg GAE/g d'extrait sec. Les extraits aqueux et éthanoliques de *D. viscosa* ont présenté une teneur phénolique substantielle, les valeurs variant de manière significative en fonction de la date de récolte.

Les résultats ont montré une variation considérable du contenu phénolique total (TPC) entre les différentes dates de récolte. Les valeurs du TPC varient de 97,48±25,60 mg GAE/g d'extrait sec à 146,19±45,47 mg GAE/g d'extrait sec. Globalement, l'anova à sens unique a révélé une différence significative du PTC entre les différents mois de récolte (valeur p=0,0334). Cependant, le test post-hoc de tukey indique l'existence de trois groupes de mois, à savoir que mai avait la valeur la plus élevée, tandis que septembre avait la valeur la plus faible.

En ce qui concerne la teneur en flavonoïdes, la période de récolte a un impact statistiquement significatif avec une valeur p=0,0411. La valeur la plus élevée a également été enregistrée en mai avec 71,57±20,99 mg QE/g d'extrait sec, tandis que le mois de septembre a présenté la teneur en flavonoïdes la plus faible (47,16±17,04 mg R/g d'extrait sec). Ces deux valeurs extrêmes sont statistiquement significatives au regard du test post-hoc de tukey comme présenté dans **le tableau 8**.

Quant à la capacité antioxydante par le test de piégeage des radicaux DPPH, des tendances similaires ont été observées pour ce paramètre en comparaison avec les teneurs totales en composés phénoliques et en flavonoïdes. Ainsi, le mois de mai est celui qui présente l'activité antioxydante la plus élevée, avec une valeur IC₅₀ la plus faible (106,07±17,70 µg/ml) et pour le mois de septembre, l'activité antioxydante est plus faible avec une valeur IC₅₀ la plus élevée (129,02±13,82 µg/ml).

Ces résultats suggèrent une forte corrélation positive entre la teneur totale en composés phénoliques et en flavonoïdes et l'activité antioxydante. Ce phénomène a été largement vérifié pour d'autres espèces, indiquant que les extraits riches en composés phénoliques sont plus susceptibles d'avoir une activité antioxydante (Chahmi et al. 2015).

En effet, il a été démontré que les composés phénoliques extraits des échantillons, en particulier ceux qui sont riches en groupes hydroxyles, présentent de solides propriétés antioxydantes, jouant un rôle important dans l'atténuation de l'impact des radicaux libres.

Afin d'étayer l'hypothèse susmentionnée, un test de corrélation de Pearson a été utilisé pour évaluer l'association entre la teneur totale en composés phénoliques (TPC) et l'activité antioxydante. Notamment, une corrélation négative prononcée a été identifiée entre les niveaux de phénols totaux et de flavonoïdes totaux dans les extraits de plantes et leur pouvoir réducteur correspondant, comme le montrent les faibles valeurs de la IC_{50} de DPPH ($r = -0,88$, $p < 0,01$, et $r = -0,79$, $p < 0,01$, respectivement). Cela implique que les extraits de plantes ayant une teneur élevée en composés phénoliques et flavonoïdes totaux tendent à présenter une efficacité antioxydante accrue, comme l'indiquent les valeurs réduites de la IC_{50} de DPPH.

2.4 Effet de la technique d'extraction et du solvant sur la teneur en flavonoïdes (TFC), la teneur en polyphénols (TPC) et la capacité antioxydante.

Afin d'évaluer l'impact de deux facteurs clés, à savoir la technique d'extraction (macération, Soxhlet et UAE) et le type de solvant (éthanol, eau), sur les paramètres teneur phénolique totale (TPC), teneur en flavonoïdes totaux (TFC) et concentrations inhibitrices de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (IC_{50}), une analyse de variance à deux voies (ANOVA) a été employée. Les résultats de l'ANOVA à deux voies ont révélé que l'influence de la technique d'extraction et du type de solvant était statistiquement significative pour les trois paramètres étudiés (valeur $p < 0,0001$). L'interaction entre ces deux facteurs n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les résultats observés. Les résultats obtenus mettent en évidence des différences statistiquement significatives dans la teneur totale en phénols (TPC), la teneur totale en flavonoïdes (TFC) et la concentration inhibitrice de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH IC_{50}) entre les trois techniques employées pour les solvants, l'éthanol et l'eau. En outre, pour chaque type de solvant (éthanol et eau), les résultats indiquent des valeurs de TPC, TFC et DPPH IC_{50} statistiquement distinctes pour les trois techniques.

Pour mieux élucider et identifier les techniques qui donnent des résultats similaires dans l'hétérogénéité observée des techniques d'extraction, une analyse statistique complémentaire,

telle que le test post-hoc de Tukey, sera employée. Cette analyse supplémentaire vise à identifier les techniques spécifiques qui présentent des résultats comparables parmi les résultats variés obtenus à partir des trois techniques d'extraction différentes.

La figure 33 montre l'effet des trois techniques d'extraction et des deux solvants utilisés sur le TPC. Les résultats indiquent que le TPC obtenu par les techniques de macération et de Soxhlet est statistiquement identique et significativement plus élevé que celui obtenu par ultrasonication pour les deux solvants utilisés. En ce qui concerne le solvant éthanol, le contenu phénolique total (TPC), la technique de macération a donné une valeur de $168,44 \pm 58,91$ mg GAE/g d'extrait sec, tandis que le soxhlet a donné $167,30 \pm 33,98$ mg GAE/g d'extrait sec. En revanche, la technique d'ultrasonication a donné des valeurs de TPC plus faibles et statistiquement différentes des deux autres méthodes, avec une valeur de $114,9 \pm 34,27$ mg GAE/g d'extrait sec. En ce qui concerne l'eau, la technique de macération a produit une valeur de TPC de $102,70 \pm 30,74$ mg GAE/g d'extrait sec, tandis que le soxhlet a donné une valeur comparable de $100,50 \pm 31,25$ mg GAE/g d'extrait sec. Inversement, la technique d'ultrasonication a donné des valeurs de TPC plus faibles, et ces valeurs étaient statistiquement différentes de celles obtenues par les deux autres méthodes, enregistrant seulement $67,8 \pm 170,42$ mg GAE/g d'extrait sec. Les résultats illustrés sont confirmés par le test statistique post-hoc, qui indique que les résultats de la macération et du soxhlet sont statistiquement identiques (valeur $p > 0,05$) et différents des résultats de l'EAU (valeur $p < 0,05$) pour les deux solvants testés.

Comme pour le TPC, **la figure 34** montre des tendances comparables pour le TFC. Ainsi, les résultats montrent que les techniques de macération et de Soxhlet ont donné des résultats statistiquement identiques et supérieurs à ceux de l'ultrasonication. Pour le solvant éthanol, la technique de macération a donné une valeur de $85,06 \pm 32,43$ mg QE/g d'extrait sec, tandis que le soxhlet a donné $82,39 \pm 16,52$ mg QE/g d'extrait sec. En revanche, la technique d'ultrasonication a produit une teneur en flavonoïdes totaux plus faible avec une valeur de $53,65 \pm 17,27$ mg QE/g d'extrait sec. Dans le cas de l'eau comme solvant, la technique de macération a généré une teneur totale en flavonoïdes (TFC) de $47,49 \pm 15,46$ mg QE/g d'extrait sec. Inversement, la technique d'ultrasonication a donné une teneur en flavonoïdes totaux nettement plus faible, soit $32,31 \pm 8,25$ mg QE/g d'extrait sec.

Compte tenu de la corrélation significative observée entre l'activité antioxydante et la teneur totale en phénols (TPC) et la teneur totale en flavonoïdes (TFC), les résultats s'alignent sur les conclusions tirées des effets de la technique d'extraction et du type de solvant. En substance, les résultats suggèrent un impact parallèle de ces facteurs sur l'activité antioxydante, ce qui

renforce l'influence de la technique d'extraction et du type de solvant sur les paramètres étudiés. Ainsi, **la figure 35** montre que des similitudes dans la concentration inhibitrice de DPPH ont été observées entre les techniques de macération et de Soxhlet. L'extraction éthanolique a présenté des valeurs IC₅₀ DPPH faibles de 100,58±21,76 µg/ml et 96,68±16,76 µg/ml, respectivement. En revanche, la technique d'extraction assistée par ultrasons (UAE) a montré des valeurs IC₅₀ plus élevées (122,48±17,08), ce qui indique une activité antioxydante plus faible. Dans le même temps, la méthode d'extraction aqueuse a montré une faible CI₅₀ DPPH pour la macération et le soxhlet avec 127,51±17,83

µg/ml et 125,84±26,01 µg/ml, respectivement. En revanche, la technique d'extraction assistée par ultrasons a montré une valeur IC₅₀ plus élevée (147,46±25,15 µg/ml).

Les concentrations de TPC et de TFC varient en fonction du mois de récolte, les valeurs les plus élevées étant enregistrées en mai et en juin, et les plus faibles en septembre. Cela pourrait être attribué aux changements saisonniers et aux facteurs environnementaux des différents mois, qui peuvent influencer la capacité de la plante à synthétiser et à accumuler des composés phénoliques. La corrélation positive entre le TPC et le TFC suggère que ces deux groupes de composés sont étroitement liés, une quantité élevée de TPC favorisant une meilleure capacité antioxydante. Chahmi et al ont étudié des extraits de *D. viscosa* provenant de trois régions au climat différent au Maroc - Imouzzer, Sefrou et Taounate et ont également démontré une différence significative dans l'activité antioxydante de l'extrait éthanolique de Sefrou, qui a montré la capacité antioxydante la plus élevée dans les trois régions (Chahmi et al. 2015). Alper Gökbulut et al, révèlent des variations dans le contenu phénolique total d'espèces d'*Inula* sélectionnées en Turquie. Les résultats obtenus indiquent une fourchette allant de 21,1 ± 0,8 à 190,9 ± 6,1 mg d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (GAE/g d'extrait) (Alper et al. 2013).

Tableau 8. Effet de la période de récolte sur le TPC, le TFC et le DPPHIC₅₀

Date de récolte	TPC	TFC	DPPH _{IC50}
Janvier	131,91±85,65 ^{ab}	68,216±46,50 ^a	114,57±40,88 ^{abc}
Février	113,74±49,97 ^{abc}	57,814±24,26 ^{ab}	117,10±34,48 ^{abc}

Mars	109,42±44,74 ^{bc}	49,40±21,03 ^b	125,77±23,43 ^{ab}
Avril	111,62±53,81 ^{bc}	54,69±26,83 ^{ab}	125,78±31,93 ^{ab}
Mai	146,19±45,47 ^a	71,57±20,99 ^a	106,07±17,70 ^c
Juin	141,17±39,75 ^{ab}	62,38±23,07 ^{ab}	107,09±15,28 ^{bc}
Juillet	112,73±47,24 ^{bc}	59,84±26,31 ^{ab}	125,25±24,86 ^{ab}
Aout	129,57±59,04 ^{abc}	50,55±15,71 ^b	119,09±29,43 ^{abc}
Septembre	97,48±25,60 ^c	47,16±17,04 ^b	129,02±13,82 ^a
Octobre	124,54±45,75 ^{abc}	57,48±16,28 ^{ab}	120,76±25,82 ^{abc}
Novembre	114,47±34,72 ^{abc}	64,13±22,93 ^{ab}	125,40±23,77 ^{ab}
Décembre	110,45±51,80 ^{bc}	59,41±38,62 ^{ab}	125,23±24,88 ^{ab}

Les moyennes qui ne partagent aucune lettre sont significativement différentes à $p < 0.05$

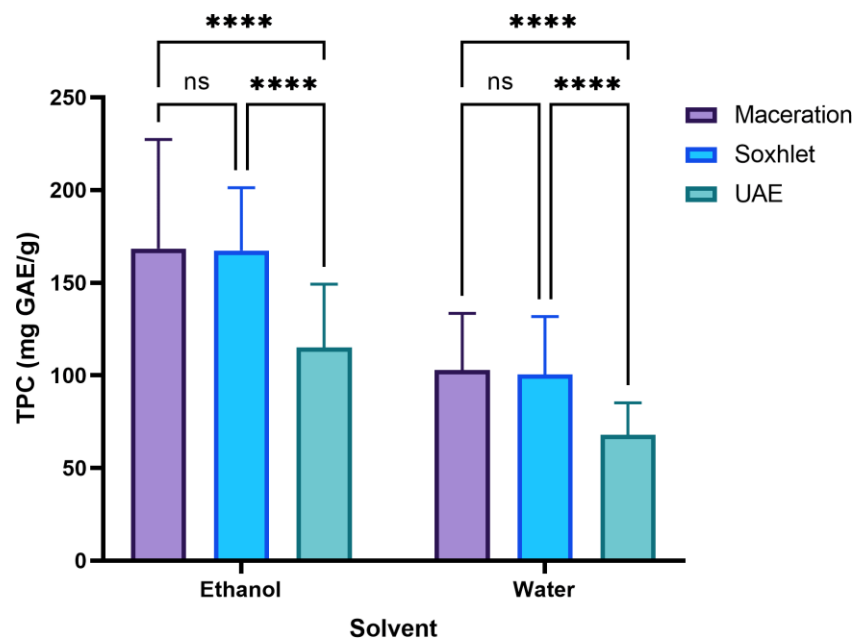


Figure 33 : TPC obtenu avec trois techniques d'extraction différentes (Macération, Soxhlet, et UAE) et les solvants éthanol et eau. ns : Non significatif, **** : différence significative à $p < 0,0001$ statistiquement.

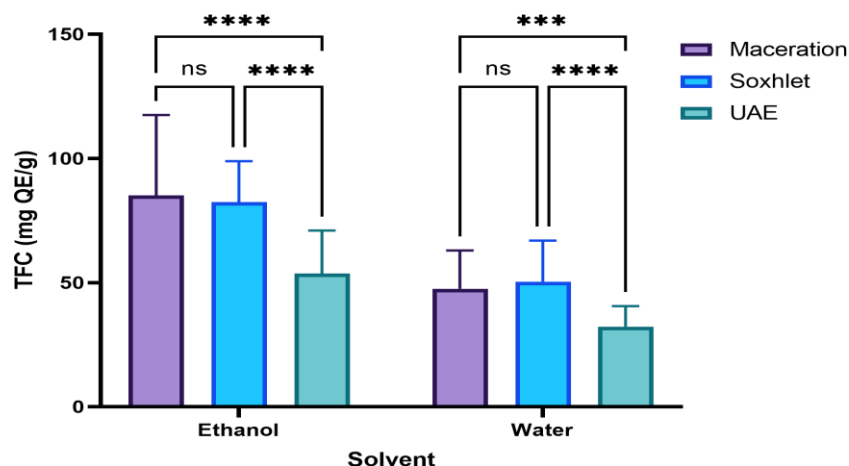


Figure 34 : TFC obtenu avec trois techniques d'extraction différentes (Macération, Soxhlet, et UAE) et les solvants éthanol et eau. ns : Non significatif, ns : Non significatif, *** : différence statistiquement significative à $p < 0,001$ **** : différence statistiquement significative à $p < 0,0001$.

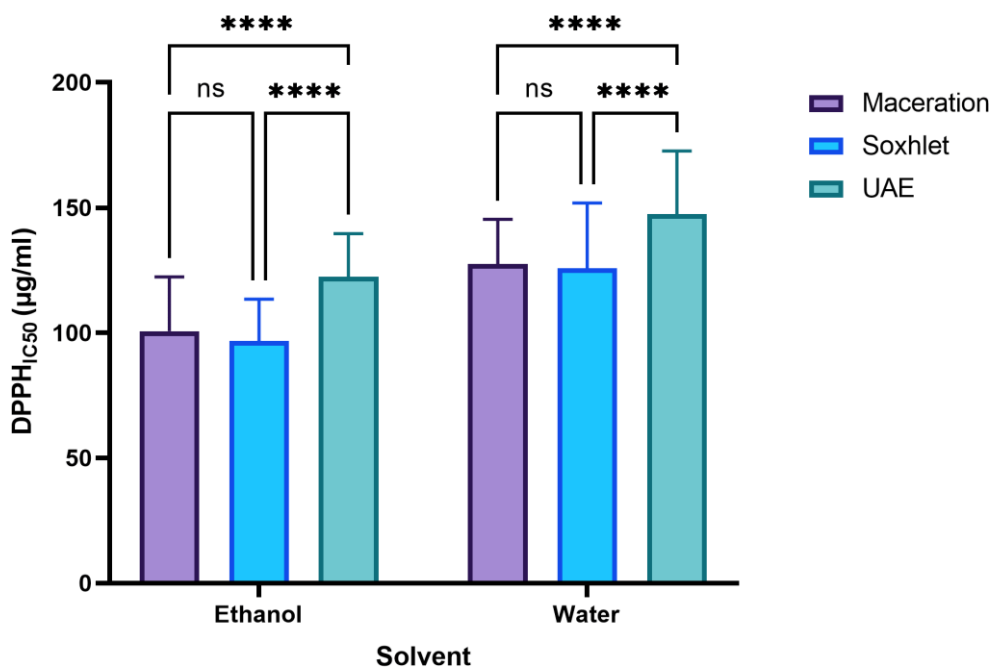


Figure 35 : DPPH IC_{50} obtenu avec trois techniques d'extraction différentes (Macération, Soxhlet et UAE) et les solvants éthanol et eau. ns : Non significatif, **** : différence statistiquement significative à $p < 0,0001$.

39 Analyses qualitatives

40 La composition chimique de l'extrait lipidique (fraction hexane) obtenue à partir des feuilles de *D. viscosa* identifiée par GC-MS et HPLC

L'extrait lipidique de *D. viscosa* a été soumis à une analyse quantitative pour déterminer sa composition en tocophérols, acides gras et stérols. La composition en tocophérols a été quantifiée par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Le profil des acides gras a été établi par chromatographie en phase gazeuse (GC). Enfin, la composition en stérols a été déterminée à l'aide de chromatographie en phase liquide.

L'analyse chromatographique de l'extrait lipidique de *D. viscosa* a révélé une teneur totale en tocophérols de 1472,5 mg/kg (**Tableau 9**). Les tocophérols identifiés incluent le γ -tocophérol (732,08 mg/kg \pm 21), le δ -tocophérol (407,03 mg/kg \pm 16), et l' α -tocophérol (74,99 mg/kg \pm 0,1), tandis que le β -tocophérol est présent en quantités minimes (23,12 mg/kg \pm 0,04).

Tableau 9. Teneurs en tocophérols (mg/kg) de l'extrait lipidique obtenu à partir des feuilles de *D. viscosa*.

Type de Tocophérols	La teneur en mg/Kg
α -Tocophérol	74,99 \pm 0.1
β -Tocophérol	23,12 \pm 0.04
γ - Tocophérol	732,08 \pm 21
δ - Tocophérol	407,03 \pm 16
Tocophérols totaux	1472,5

Teneur en tocophérols (mg/kg) exprimée en valeur moyenne \pm SD de l'extrait lipidique de *D. viscosa*. Valeurs (moyenne \pm SD, n = 3).

Les tocophérols, en particulier le γ -tocophérol et le δ -tocophérol, sont des antioxydants puissants qui jouent un rôle important dans la protection contre le stress oxydatif. Le γ -tocophérol, l'un des principaux isomères de la vitamine E, est reconnu pour son efficacité dans la neutralisation des radicaux libres, en particulier les radicaux peroxydes et les radicaux

hydroxyyles, qui sont des sous-produits du métabolisme oxydatif (Di Vincenzo et al. 2019; Grammas et al. 2004).

Ce tocophérol est particulièrement efficace pour inhiber la peroxydation lipidique, un processus par lequel les lipides membranaires sont oxydés, entraînant des dommages cellulaires et contribuant à des processus inflammatoires (Reiter et al. 2007; Jiang et Ames 2003).

En réduisant ces dommages oxydatifs, le γ -tocophérol contribue à diminuer le risque de maladies cardiovasculaires et de troubles neurodégénératifs, tels que la maladie d'Alzheimer, en atténuant les effets nocifs du stress oxydatif sur les tissus et les cellules (Jiang et al. 2022; Tan et al. 2018).

De son côté, le α -tocophérol possède également des propriétés antioxydantes significatives. Ce composé est efficace pour inhiber la peroxydation lipidique et protéger les liposomes contre l'oxydation. Les mécanismes par lesquels le α -tocophérol exerce ses effets incluent la prévention de la formation de produits de peroxydation lipidiques tels que les malondialdéhyde et les hydrocarbures lipidiques oxydés, qui sont connus pour leurs effets délétères sur les membranes cellulaires et les protéines. En réduisant la formation de ces produits oxydés, le δ -tocophérol contribue à maintenir l'intégrité des membranes cellulaires et à moduler les réponses inflammatoires (Saldeen et Saldeen 2005).

L'analyse des acides gras dans l'extrait lipidique de *D. viscosa* a révélé une prédominance d'acides gras insaturés, notamment l'acide linoléique (C18:3, ω 3), qui constitue 58,95 % \pm 0 % de la composition totale des acides gras (Tableau 10).

Tableau 10. La composition en acides gras de l'extrait lipidique obtenu à partir des feuilles de *D. viscosa*.

Acides gras	%
Acide palmitique C16:0	8,35 \pm 0,1
Acide palmitoléique C16: 1	0,15 \pm 0,002
Acide stéarique C18:0	2,76 \pm 0,1
Acide oléique C18: 1	16,75 \pm 0,04
Acide linoléique C18: 2	11,97 \pm 0,1
Acide linoléique C18: 3	58,95 \pm 0
Acide arachidique C20: 0	0,7 \pm 0,04

Acide adoléique C20: 1	0,15 ±0,001
Acide heptadécanoïque C17:0	0,15 ±0,1

Les valeurs sont exprimées en tant que composition relative en pourcentages et sont données en tant que moyenne ± écart-type (SD) sur la base de trois répétitions. Valeurs (moyenne ± SD, n = 3).

L'acide linoléique est un acide gras polyinsaturé essentiel, reconnu pour son rôle dans la biosynthèse d'acides gras à longue chaîne tels que l'acide eicosapentaénoïque (C20:5, ω 3) et l'acide docosahexaénoïque (C22:6, ω 3) (Białek et Rutkowska 2015; Stark et al. 2008).

L'acide linoléique, également connu sous le nom d'acide alpha-linolénique, est un précurseur des acides gras oméga-3 à longue chaîne, sont vitaux pour diverses fonctions physiologiques. L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont dérivés de l'acide linoléique par des processus enzymatiques impliquant des enzymes comme la delta-6-désaturase et la elongase. Ces acides gras à longue chaîne jouent un rôle indispensable dans plusieurs processus biologiques (Ochi et Tsuchiya 2018; Lopez-Huertas 2010).

L'EPA est impliqué dans la modulation des réponses inflammatoires en régulant la production de cytokines pro-inflammatoires et en favorisant la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires tels que les résolvines et les protectines. Ces effets contribuent à une réduction du risque de maladies inflammatoires chroniques et de troubles cardiovasculaires (Crupi et Cuzzocrea 2022; Aldhafiri 2022).

De plus, l'EPA est associé à une diminution des niveaux de triglycérides plasmatiques et à une amélioration des paramètres lipidiques, réduisant ainsi les risques de dyslipidémie et d'athérosclérose (Borow et al. 2015; Zehr et Walker 2018).

Le DHA, quant à lui, est un composant majeur des membranes cellulaires, particulièrement dans le système nerveux central et la rétine, où il joue un rôle essentiel dans le développement et la fonction cérébrale ainsi que dans la maintenance de la santé rétinienne (Gabrielle 2022). Le DHA est impliqué dans la fluidité membranaire, la signalisation cellulaire et la plasticité synaptique, ce qui est utile pour les fonctions cognitives et visuelles (Salem et al. 2001; Gharami et al. 2015). Il est également lié à une réduction des risques de déclin cognitif et de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (Pan et al. 2015).

L'acide oléique (C18:1, ω 9), présent à $16,75\% \pm 0,04\%$, est reconnu pour ses effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire. Il aide à réguler les niveaux de cholestérol en augmentant les lipoprotéines de haute densité (HDL) et en réduisant les lipoprotéines de basse densité (LDL), ce qui est associé à une diminution du risque de maladies cardiaques (Karacor et Cam 2015).

L'acide linoléique (C18:2, ω 6), présent à $11,97\% \pm 0,1\%$, est un acide gras essentiel pour la santé de la peau, la régulation du métabolisme lipidique et la fonction membranaire (Ziboh et al. 2002).

Les acides gras saturés tels que l'acide palmitique (C16:0) et l'acide stéarique (C18:0) sont présents en proportions respectives de $8,35\% \pm 0,1\%$ et $2,76\% \pm 0,1\%$. Leur présence modérée est essentielle pour la structure et la fonction des membranes cellulaires .

La fraction stérol de l'extrait lipidique de *D. viscosa* comprend principalement le 7-campestérol ($1937 \text{ mg/kg} \pm 0$), le 7- β -sitostérol ($1621 \text{ mg/kg} \pm 0$), et le 7-stigmastérol ($1439 \text{ mg/kg} \pm 26$) (Tableau 11). Les stérols jouent un rôle capital dans la stabilisation des membranes cellulaires, la régulation de leur fluidité et la modulation des processus physiologiques (Krause et Regen 2014).

Le β -sitostérol est particulièrement notable pour ses effets hypocholestérolémiants, contribuant à une réduction significative des niveaux de cholestérol LDL et à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires (Chen et al. 2020).

L'absence de cholestérol dans l'extrait est remarquable, car cela suggère que l'extrait pourrait être utilisé dans des applications nutritionnelles ou thérapeutiques sans les risques associés à une consommation élevée de cholestérol. Les stérols mineurs comme le campestérol et l'avenastérol, bien que présents en quantités inférieures, apportent également des avantages en termes de régulation des membranes et de protection.

Tableau 11. La teneur en phytostérols de l'extrait lipidique des feuilles de *D. viscosa*

Stérols	Concentration en mg/kg
Cholestérol	31 ± 2
Brassicastérol	11 ± 1
24-methylene-cholesterol	11 ± 0

Campestérol	209 ± 0
Campestenol	3 ± 0
7-Campesterol	1937 ± 0
5,23-stigmastadienol	23 ± 0
β-Sitostérol	1621 ± 0
Sitostanol	38 ± 2
5-Avenasterol	25 ± 0
5,24-stigmastadienol	12 ± 0
7-Stigmasterol	1439 ± 26
7-Avenasterol	116 ± 1
Stérols totaux	5525 ± 29

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type du contenu en phytostérols dans l'extrait lipidique de *Dittrichia viscosa*. Valeurs (moyenne ± écart-type, n = 3)

Des études comparatives montrent que les concentrations d'acides gras et de tocophérols dans *D. viscosa* varient en fonction des conditions géographiques et environnementales, comme le montre la comparaison avec les extraits récoltés en Tunisie (Mahmoudi et al. 2016). Ces variations soulignent l'impact des conditions environnementales sur la composition chimique de la plante, mettant en lumière l'importance de ces facteurs dans la détermination des profils bioactifs des extraits. La teneur élevée en lipides et la composition des acides gras dans *D. viscosa* indiquent une accumulation lipidique. Comparativement avec des plantes de la même famille des astéracées, *Crepis vesicaria* présente une concentration notable en α-tocophérol et des niveaux comparables en γ-tocophérol, mais avec des niveaux totaux de tocophérols généralement inférieurs. En revanche *Sonchus asper* affiche une teneur élevée en α-tocophérol mais une proportion moindre de γ-tocophérol par rapport à *D. viscosa*. *Sonchus oleraceus* montre également des niveaux plus élevés en α-tocophérol et en γ-tocophérol, tandis que le δ-tocophérol y est relativement faible (Panfili et al. 2020).

Concernant les acides gras, Les résultats obtenus pour la composition en acides gras de notre extrait révèlent un profil lipidique distinct lorsqu'ils sont comparés à ceux rapportés dans la littérature, ainsi qu'à d'autres espèces végétales. Concernant les acides gras saturés, l'acide palmitique (C16 :0) est présent à une teneur de 8,35 % ± 0,1, ce qui est significativement inférieur aux 26,6 % ± 0,8 rapportés par Mahmoudi et al. (2015) pour *D. viscosa* en Algérie

(Mahmoudi et al. 2016), mais supérieur aux 1,3 % observés dans *Vernonia amygdalina* par Erasto et al. (2007) (Erasto et al. 2007). Cette variabilité pourrait être due à des différences géographiques ou environnementales. L'acide stéarique (C18:0) est présent à 2,76 % \pm 0,1, en ligne avec les valeurs rapportées dans la littérature pour *D. viscosa* et autres plantes comme *Cynara scolymus* (0,61%), bien que la teneur soit légèrement inférieure (Orhan et al. 2009).

L'acide palmitique (C16:0) est présent dans l'échantillon testé à une concentration de 8,35 % \pm 0,1, ce qui est nettement inférieur aux 19,0 % \pm 2,7 rapportés pour l'échantillon récolté en Tunisie par Rhimi (2018). De plus, l'acide stéarique (C18:0) est présent à 2,76 % \pm 0,1 dans l'échantillon, comparé à 5,0 % \pm 0,2 dans l'échantillon tunisien. Ces différences suggèrent une variabilité potentielle due à des facteurs environnementaux ou géographiques qui influencent la biosynthèse des acides gras (Rhimi et al. 2018).

L'acide oléique (C18:1) dans l'échantillon marocain représente 16,75 % \pm 0,04, ce qui est significativement plus élevé que les 6,62 % \pm 2,5 observés par Rhimi (2018) (Rhimi et al. 2018).

Cette différence pourrait indiquer une meilleure capacité de *D. viscosa* à synthétiser les acides gras mono insaturés, ce qui pourrait être bénéfique pour ses propriétés nutritionnelles.

L'acide linoléique (C18:2, ω 6) est particulièrement élevé dans l'échantillon testé, atteignant 58,95 % \pm 0,0, comparé aux 39,2 % \pm 3,3 trouvés dans l'échantillon tunisien (Rhimi et al. 2018). Cette différence notable pourrait conférer à l'échantillon testé des propriétés anti-inflammatoires et cardiovasculaires. L'acide linoléique (C18:2, ω 6) est également présent à une concentration légèrement inférieure (11,97 % \pm 0,1) par rapport aux 19,6 % \pm 1,0 dans l'échantillon tunisien (Rhimi et al. 2018), suggérant une distribution différente des acides gras mono insaturés dans les deux échantillons.

Pour les acides gras mono insaturés, l'acide oléique (C18:1) représente 16,75 % \pm 0,04 de la composition totale, dépassant les 10 % \pm 1,1 rapportés par Mahmoudi et al (Mahmoudi et al. 2016) pour *D. viscosa* et les 12,4 % observés dans *Stevia rebaudiana* par Tadhani (2006) (Tadhani et al. 2006). Cette concentration relativement élevée pourrait indiquer une adaptation locale ou des différences dans les conditions de culture. Les autres acides gras, comme l'acide palmitoléique (C16:1) et l'acide adoléique (C20:1), sont présents en très faibles quantités, conformément aux tendances générales observées dans les extraits végétaux de diverses espèces.

Les acides gras polyinsaturés se distinguent par une teneur élevée en acide linoléique (C18:3, ω 3), atteignant $58,95 \% \pm 0,0$ dans notre échantillon, bien au-dessus des $44,2 \% \pm 4,6$ rapportés pour *D. viscosa* par Mahmoudi et al. Cette teneur élevée en acide linoléique pourrait conférer à notre extrait des avantages nutritionnels significatifs, notamment en matière de prévention des maladies cardiovasculaires et inflammatoires. L'acide linoléique (C18:2, ω 6) est présent à une concentration de $11,97 \% \pm 0,1$, légèrement supérieure à celle rapportée par Mahmoudi et al., (Mahmoudi et al. 2016), mais inférieure aux 22 % observés dans *Vernonia amygdalina* (Erasto et al. 2007).

L'échantillon testé contient 74,99 mg/kg d' α -tocophérol, ce qui est relativement faible comparé aux feuilles de *D. viscosa* (340,4 mg/kg) rapportées dans la littérature. Ce niveau est également inférieur à la plage observée dans les huiles végétales comestibles (102–490 mg/kg) et les graines de citrouille (27,1–61,3 mg/kg) selon les études de Gliszczynska-Świgło et al. (2007) (Gliszczynska-Świgło et al. 2007), et Stevenson et al. (2007) (Stevenson et al. 2007), respectivement. La différence notable dans les niveaux d' α -tocophérol peut être attribuée à des variations génétiques ou écologiques entre les échantillons. L'échantillon présente 23,12 mg/kg de β -tocophérol, qui est inférieur aux niveaux rapportés pour les autres plantes. Le γ -tocophérol est le plus abondant dans l'échantillon testé, atteignant 732,08 mg/kg. Ce niveau est supérieur aux valeurs rapportées pour d'autres sources, y compris les graines de citrouille (74,9–492,8 mg/kg). En revanche, les feuilles de *D. viscosa* analysées dans d'autres études contiennent 205,3 mg/kg de γ -tocophérol, ce qui est nettement inférieur à l'échantillon testé. Cette concentration élevée pourrait indiquer un potentiel antioxydant, étant donné le rôle capital du γ -tocophérol dans la neutralisation des radicaux libres et la protection contre la peroxydation lipidique. La teneur en δ -tocophérol dans l'échantillon testé est de 407,03 mg/kg, ce qui est également supérieur aux niveaux observés dans les huiles comestibles (1,6–182 mg/kg). Cette valeur suggère une contribution significative du δ -tocophérol à l'activité antioxydante de l'extrait, surpassant les résultats obtenus pour d'autres plantes et huiles. Le total des tocophérols dans l'échantillon testé est de 1472,5 mg/kg, un niveau inférieur aux 4400,1 mg/kg rapportés pour *D. viscosa* dans d'autres études. Cependant, il reste comparable aux niveaux totaux observés dans les huiles comestibles (121–829 mg/kg) (Gliszczynska-Świgło et al. 2007), et les extraits de feuilles de *Salvia* (Abreu et al. 2008).

41 Composition en flavonoïdes de *D. viscosa* par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS)

L'objectif de cette partie de travail est d'explorer la composition chimique de l'extrait flavonoïdique de *D. viscosa* la caractérisation de la majorité des composées a été réalisée par LC-MS. La présence de nombreuse composées appartenant à la famille des flavonoïdes leurs structures a été élucidés on se basant sur les spectres UV et MS et leurs comparaisons avec les données de la littérature.

Tableau 12. Analyse LC-MS des flavonoïdes de la plante *D. viscosa*

Nom du composé	RT (min)	[M-H] -m/z	Reference
Quercétine	40,61	301,1	(Nijat et al. 2020)
O-methylquercetin	23,43	315	(Boukhalkhal et al. 2020)
Kaempférol	7,28	287	(Ma et al. 2013 ;March et Miao 2004)
Lutéoline	17,81	285	(Nijat et al. 2020)
Hispiduline	44,61	301	(Ibrahim et al. 2015)
Sakuranetin	11,47	287,1	(Shimizu et al. (2012
Rhamnocitrine	12,84	299	(Chernonosov et al. 2017 ; Li et al. 2016)
Nepetin	17,01	316,1	(Simões-Pires et al. 2005 ;Garayev et al. 2018)
3,3'-di-O-methylquercetin	5,11	329	(Bianchi et al. 2019)
3-O-acétylpadmatine	30,20	361,1	(Grande et al. (2007

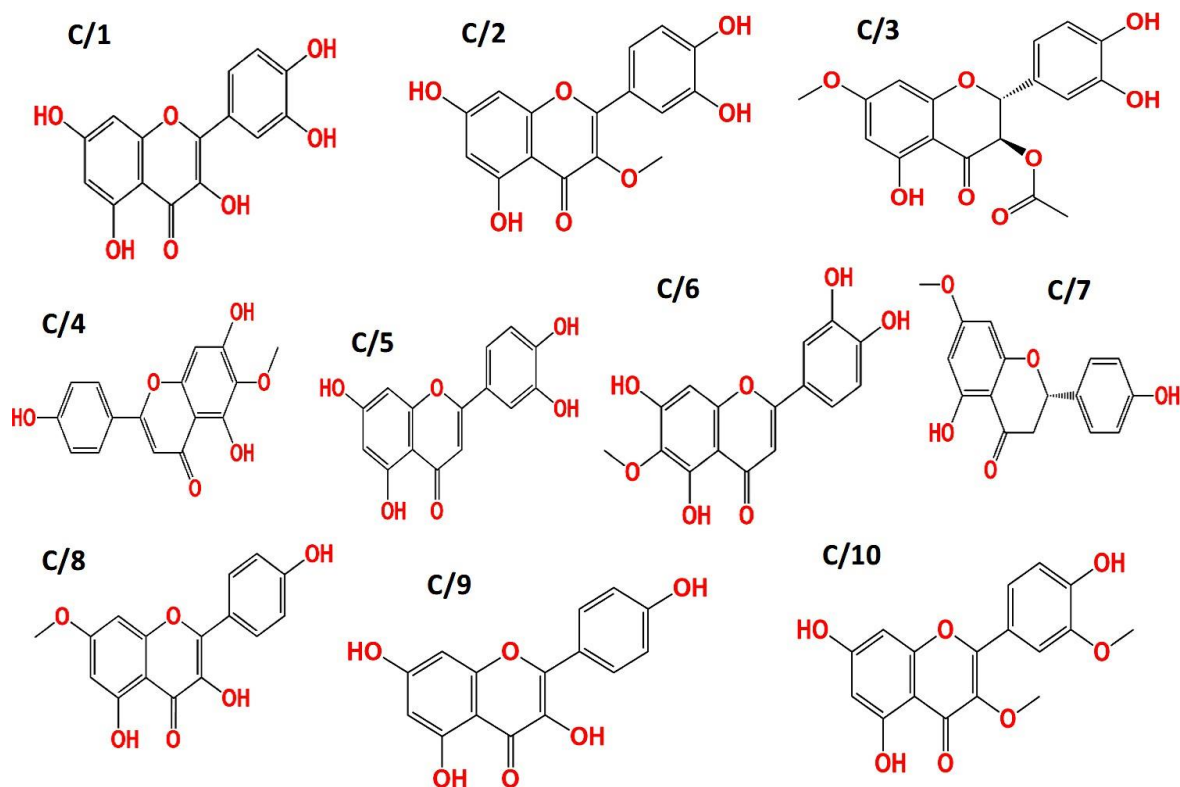


Figure 36. La structure des flavonoïdes flavonoïde de la plante *D. viscosa*

Plusieurs flavonoïdes ont été identifiés dans la composition chimique de la plante *D. viscosa*, caractérisés par LC-MS avec des temps de rétention et des masses d'ions moléculaires spécifiques (**Tableau 12**). Parmi les principaux composés, on trouve la quercétine ([M-H] - à m/z 301.1, Rt = 40,61 min), la 3-O-méthylquercétine ([M-H] - à m/z 315, Rt = 23,43 min), et le kaempférol ([M-H] - à m/z 287, Rt = 7,28 min), d'autres composés, tels que la lutéoline ([M-H] - à m/z 285, Rt = 17,81 min) et l'hispiduline ([M-H] - à m/z 301, Rt = 44,61 min). En outre, la présence de Sakuranetine (m/z 287.1, Rt = 11.47 min) et de rhamnocitrine (m/z 299, Rt = 12,84 min) enrichit encore le profil flavonoïde de cette plante. La composition comprend également la Népétine (m/z 316,1, Rt = 17,01 min), la 3,3'-di-O-méthylquercétine (m/z 329, Rt = 5,11 min) et la 3-O-acétylpadmatine (m/z 361,1, Rt = 30,20 min). Les métabolites identifiés sont répertoriés avec leurs noms, leurs valeurs m/z et leurs temps de rétention (RT). Ces substances phytochimiques ont été identifiées par spectrométrie de masse. La dernière colonne donne les références des publications dans lesquelles ces molécules ont été précédemment rapportées. Les structures sont présentées dans **la figure 36**.

Le profil chromatographique obtenue (annexe), révèle la présence des différents pics dans l'extrait étudié, l'identification est basée sur l'absorption UV les spectres de masse et la

comparaison avec la littérature ; la plupart des composées détectées présentent des absorptions UV maximales avec deux bandes 232-270 nm caractéristiques des flavonoïdes. L'identification des composés détectés a été basée sur la recherche des principaux ions moléculaires observés, sur le pic de base moléculaires. Les composées énumérées dans le tableau ont été limitées à ceux dans lesquels le pic moléculaire a été clairement détecté.

Plusieurs flavonoïdes ont été détectés dans l'extrait étudié le signal correspondant à des fragments impliquant le clivage des liaisons C-C du cycle C ont donné des ions fragments en accord avec la littérature, ces composées sont déjà reportées dans la littérature et leur structure ont été également confirmée par spectroscopie de masse à haute résolution.

La quercétine a été détectée, le composé présente un signal à m/z 301,1 correspondant à l'ion moléculaire $[M-H]$ caractéristique (Nijat et al. 2020) et déjà décrit dans les extraits de *D. viscosa* (Wollenweber, Mayer, et Roitman 1991). Un autre composé a donné un spectre UV avec deux maximums d'absorption situés à 257 nm (bande de benzoyl BII) et à 354 nm (bande de cinnamoyl BI), le signal de l'ion moléculaire a été observé à m/z 315 (Boukhalkhal et al. 2020), suggérant une masse de l'O-méthyl quercétine (Wollenweber et al. 1991, Chiappini et al. 1982). Parmi les signaux détectés dans l'analyse MS, un signal a été noté à m/z 285 (Nijat et al. 2020), suggérant la présence de lutéoline qui est connue par ce pic de base dans la littérature (Wollenweber et al. 1991, Chiappini et al. 1982). Le composé à m/z 287 a été conclu comme étant le kaempférol libre (Ma et al. 2013 ; March et Miao 2004), cela a été également confirmé par la spectrométrie de masse à haute résolution. Le kaempférol libre a déjà été rapporté chez *D. viscosa* (Wollenweber et al. 1991, Chiappini et al. 1982). En plus de la quercétine et de kaempférol, des flavonoïdes tels que Hispiduline a été également détecté (Ibrahim et al. 2015). Le signal correspondant à l'ion moléculaire du composé a été observé à m/z 301 correspondant à l'ion $[M-H]$ déjà été rapportés dans un extrait de *D. viscosa* (Wollenweber et al. 1991, Chiappini et al. 1982).

Le spectre de masse du composé enregistré a donné un signal à m/z 287,1 qui pourrait suggérer la présence de sakuranétin (Shimizu et al. 2012). Ce composé a été déjà rapporté chez *D. viscosa* (Abu Zarga et al. 1998).

Un autre flavonoïde donnant un signal à m/z 299 rhamnocitrine (Chernonosov et al. 2017 ; Li et al. 2016), le composé a été identifié comme étant déjà rapporté dans les extraits de *D. viscosa* (Abu Zarga et al. 1998). Le Nepétin a été également détecté à m/z 316,1 (Simões-Pires et al. 2005 ; Garayev et al. 2018), un flavonoïde déjà caractérisé dans les parties aériennes de *D. viscosa*

(Wollenweber et al. 1991, Chiappini et al. 1982). Un autre flavonoïde a été détecté, donnant un signal de l'ion moléculaire déprotoné à m/z 329 (Bianchi et al. 2019), correspondant à 3,3-dio-methylqycercetine déjà rapportée dans la littérature (Kheyar et al. 2022).

Un autre composé acétyl-padmatine avec Le pic de base a été observé à m/z 361 (Grande et al. 2007). Les résultats discutés ci-dessus ont montré que l'extrait de *D. viscosa* étudiés contiennent plusieurs flavonoïdes, La présence de ces flavonoïdes pourrait également justifier l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses pathologies.

III. Etude de la toxicité des extraits de la plante *D. viscosa*

L'évaluation de la toxicité des extraits végétaux constitue une étape essentielle pour garantir leur sécurité et leur potentiel thérapeutique avant leur utilisation clinique ou prolongée.

Dans ce chapitre, nous exposerons les résultats des investigations réalisées sur la toxicité des extraits de *D. viscosa*. Nous avons conduit des études de toxicité aiguë et chronique pour évaluer les impacts des extraits sur la survie, les fonctions organiques, ainsi que les paramètres biologiques chez les rats Wistar. L'analyse se concentrera sur les modifications des paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que sur les observations histopathologiques.

1. L'évaluation de poids corporel

L'étude de toxicité aiguë par voie orale a été réalisée en administrant une dose de 2000 mg/kg des différents extraits de *D. viscosa* à des rats Wistar. Les rats ont été pesés pendant 14 jours. L'alimentation des rats avec une solution de 2 mL/100 g de poids corporel.

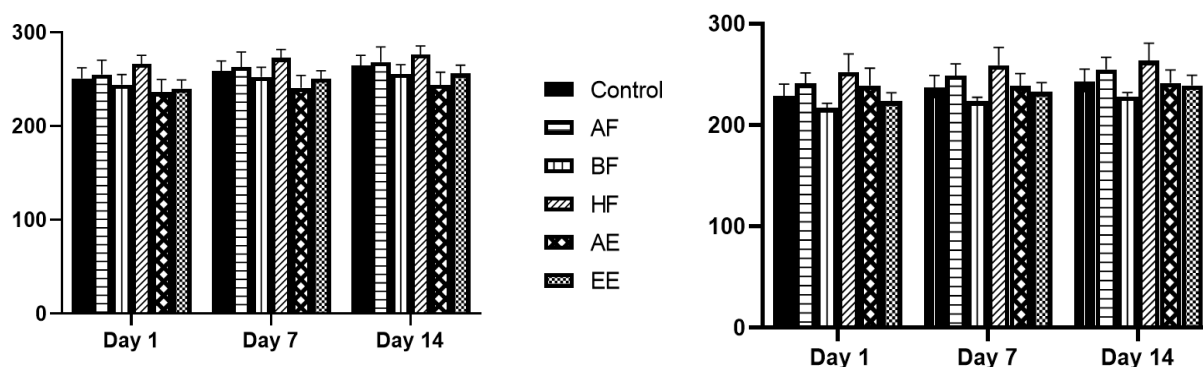


Figure 37 : L'effet des extraits de *D. viscosa* sur le poids corporel des rats Wistar mâles (à droite) et femelles (à gauche) après une administration orale unique à une dose de 2000 mg/kg est présenté dans le graphique.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SEM). Les données ont été analysées par analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) ($n = 4$ animaux / groupe / sexe). (AF) Fraction acétate d'éthyle ; (BF) Fraction butanol ; (HF) Fraction hexane ; (AE) Extrait aqueux ; (EE) Extrait d'éthanol.

Les traitements testés n'ont induit aucun changement significatif dans le poids des groupes traités par rapport au groupe témoin ($p > 0,05$), que ce soit chez les animaux mâles ou femelles (**Figure 37**). Les poids moyens en grammes étaient de ($244,4 \pm 10,7$, $252,6 \pm 10,2$, $257,5 \pm 10,1$) g au jour 1, 7 et 14, respectivement, pour le groupe de femelles traitées avec l'extrait de butanol, en comparaison avec le groupe témoin des femelles ($251 \pm 11,3$, $258,7 \pm 10,9$, $264,7 \pm 11,0$) g, et ($240,8 \pm 10,7$, $248,8 \pm 11,7$, $254,9 \pm 12,0$) g au jour 1, 7 et 14, respectivement, pour le groupe de mâles traités avec l'extrait d'acétate d'éthyle en comparaison avec le groupe témoin des mâles ($228,5 \pm 12,0$, $237,1 \pm 11,7$, $243,0 \pm 12,1$) g. L'observation après une administration unique par gavage des extraits de *D. viscosa* n'a révélé aucun signe de toxicité, aucune mortalité, et aucun changement comportemental chez les rats, que ce soit au niveau de la consommation de nourriture ou d'eau, par rapport aux rats témoins. Ces résultats indiquent que la dose létale aiguë (DL_{50}) des extraits testés de *D. viscosa* chez les rats est supérieure à 2000 mg/kg.

Des changements de poids corporel ont été enregistrés chez les rats pendant 28 jours après l'administration orale subaiguë des différents extraits de *D. viscosa*. Aucune différence significative de poids corporel n'a été observée entre les rats traités avec une dose de 2000 mg/kg d'extraits de *D. viscosa* pendant 28 jours et le groupe témoin traité avec de l'eau distillée. Les poids moyens en grammes étaient de ($234,3 \pm 7,3$, $249,1 \pm 8,5$, $263,8 \pm 9,0$) g aux jours 1, 14 et 28, respectivement, pour le groupe de femelles traitées avec l'extrait d'hexane, en comparaison avec le groupe témoin ($225,8 \pm 7,7$, $241,2 \pm 7,8$, $256,5 \pm 8,2$) g et ($226,4 \pm 8,0$, $241,9 \pm 7,5$, $258,1 \pm 7$) g aux jours 1, 14 et 28, respectivement, pour le groupe de mâles traités avec l'extrait d'éthanol par rapport à leur groupe témoin respectif ($215,2 \pm 3,0$, $231,1 \pm 2,9$, $245,6 \pm 2,5$) g (**Figure 38**). De plus, aucun signe de toxicité ni de mortalité n'a été détecté, et il n'y a eu aucun changement significatif dans la consommation d'eau et de nourriture ni d'autres signes physiologiques anormaux.

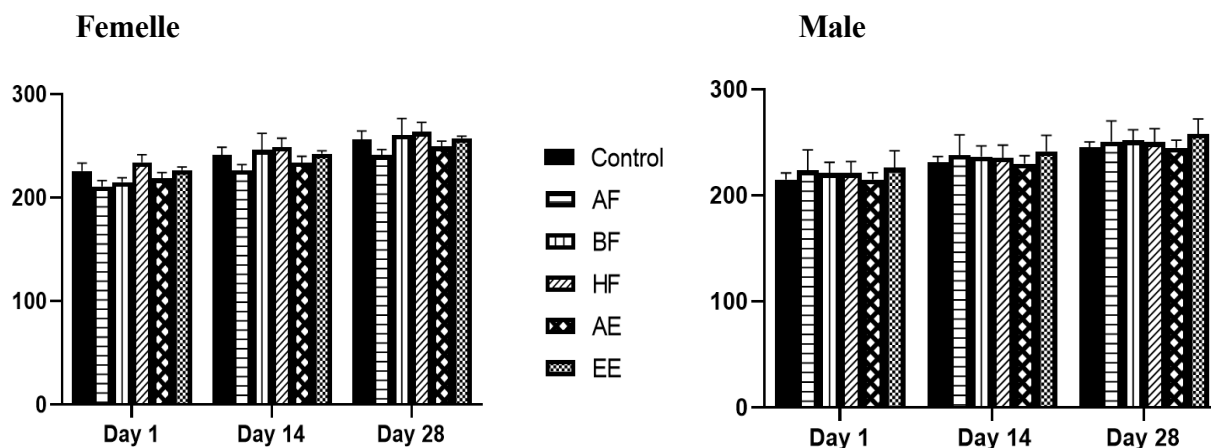


Figure 38 : Effet de la dose orale subaiguë (2000 mg/kg) des extraits de *D. viscosa* sur le poids corporel des rats Wistar mâles et femelles.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. $p < 0,05$ par rapport au groupe témoin, test ANOVA/Bonferroni ($n = 5$ animaux/groupe/sexe). (AF) fraction acétate d'éthyle ; (BF) fraction butanol ; (HF) fraction hexane ; (AE) extrait aqueux ; (EE) extrait éthanolique.

En comparaison avec d'autres résultats, une étude antérieure Ouahchia et al., 2017 a révélé que l'administration orale d'extraits de méthanol des feuilles et des fleurs de *D. viscosa* n'a pas entraîné la mort de souris ; aucun signe d'asthénie, de somnolence, d'anorexie, de diarrhée ou de mobilité réduite n'a été observé pendant la période expérimentale, alors que la dose létale 50 (DL_{50}) est donc supposée être supérieure à 800 mg/kg (Ouahchia et al., 2017). D'autre part, une autre étude Abbas et al., 2017 a montré que l'administration intra péritonéale de l'extrait d'acétone de *D. viscosa* à des doses de 200 mg/kg à 1000 mg/kg pouvait provoquer des convulsions chez les souris mâles pesant entre 20 et 25 g, ce qui suggère que la DL_{50} est de 829,5 mg/kg (Abbas et al., 2017). Notre étude corrobore également des données antérieures montrant que les extraits de plantes de la famille des Astéracées, tels que *Baccharis trimera*, *Vernonia guineensis* et *Sphagneticola trilobata*, sont sûrs à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (Buddhakala et al., 2020 ; Silva et al., 2013 ; Toyang et al., 2012).

D'autres études ont également montré que les substances ayant une valeur de DL_{50} supérieure à 2000 mg/kg sont non toxiques pour un usage médicinal (Deivasigamani et al., 2021 ; Mugale et al., 2021).

Suite à l'administration cutanée unique des différents extraits de *D. viscosa*, les changements de poids corporel des rats ont été mesurés pendant 14 jours. Les poids moyens en grammes

étaient de (235,6±9,7, 241,2±9,7, 244,5±10,1) g aux jours 1, 7 et 14, respectivement, pour le groupe de femelles traitées à l'éthanol, en comparaison avec le groupe témoin (235,6±15,1, 243,6±15,3, 248,7±15,6) g et (238,0±11,3, 247,2±11,3, 253,1±11,3) g aux jours 1, 7 et 14, respectivement, pour le groupe de mâles traités avec l'extrait aqueux par rapport à leur groupe témoin (225,1±8,2, 233,2±9,1, 239,6±7,8) g (**Figure 39**).

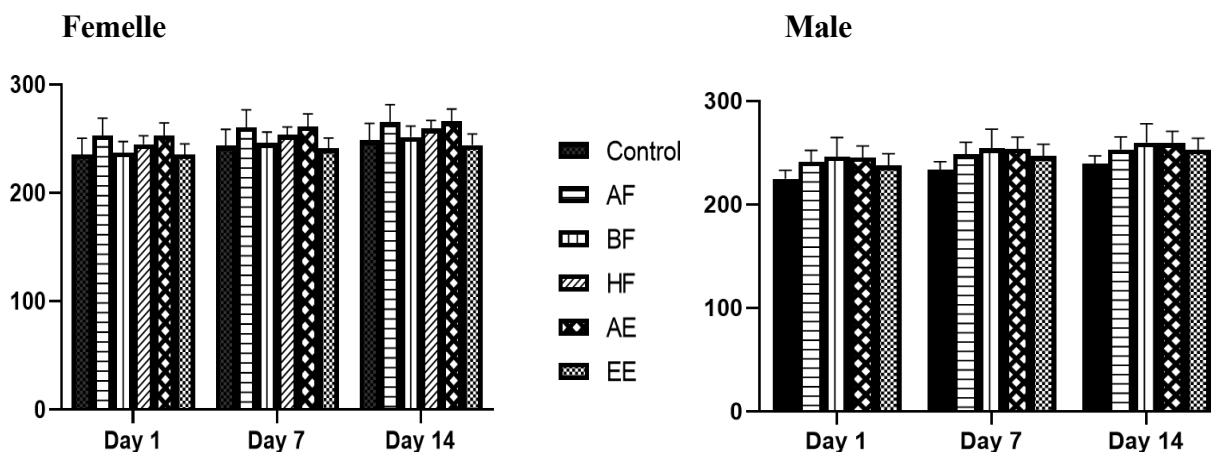


Figure 39 : Effet de l'application cutanée aiguë (2000 mg/kg) des extraits de *D. viscosa* sur le poids corporel des rats Wistar. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (n = 5 animaux/groupe/sexe). p < 0,05 par rapport au groupe témoin, test ANOVA/Bonferroni.

Les résultats montrent que les extraits de *D. viscosa* n'ont aucun effet toxique pendant toute la période de traitement à une dose de 2000 mg/kg. Les rats traités, mâles et femelles, n'ont montré aucun signe de toxicité ni de mortalité ; aucun changement n'a été observé dans leur comportement physiologique, aucune lésion cutanée ni perte de poils n'ont été observées sur la peau dorsale des rats traités pendant la période de traitement. De plus, la peau des rats traités et témoins a conservé une couleur normale avec une croissance normale des poils tout au long de l'étude expérimentale. De plus, le test ANOVA n'a montré aucune différence significative de poids corporel entre les groupes traités avec les extraits de *D. viscosa* et le groupe témoin. La valeur de la DL50 de nos extraits de plantes est supérieure à 2000 mg/kg. Ainsi, *D. viscosa* peut être classée dans la catégorie 5 du Système mondialisé harmonisé pour la classification des substances chimiques dangereuses, qui sont censées avoir une DL50 cutanée dans la plage de 2000 à 5000 mg/kg (2000 mg/kg < DL50 < 5000 mg/kg).

L'application dermique chronique de divers extraits de *D. viscosa* pendant 28 jours à la dose de 2000 mg/kg n'a pas altéré la croissance normale des rats. L'administration de ces extraits n'a

engendré aucune augmentation du poids corporel des rats traités comparativement aux animaux témoins. Les poids moyens en grammes étaient de (234,4±13,5, 253,4±12,6, 271,2±13,4) g aux jours 1, 14 et 28, respectivement, pour le groupe de femelles traitées avec l'extrait d'éthanol, et de 254,3±8,0, 272,5±8,1, 293,3±8,7 g aux jours 1, 14 et 28, respectivement, pour le groupe de mâles traités avec l'extrait d'hexane, en comparaison avec le groupe témoin (220,7±5,4, 239,2±5,1, 256,2±5,4) g (**Figure 43**).

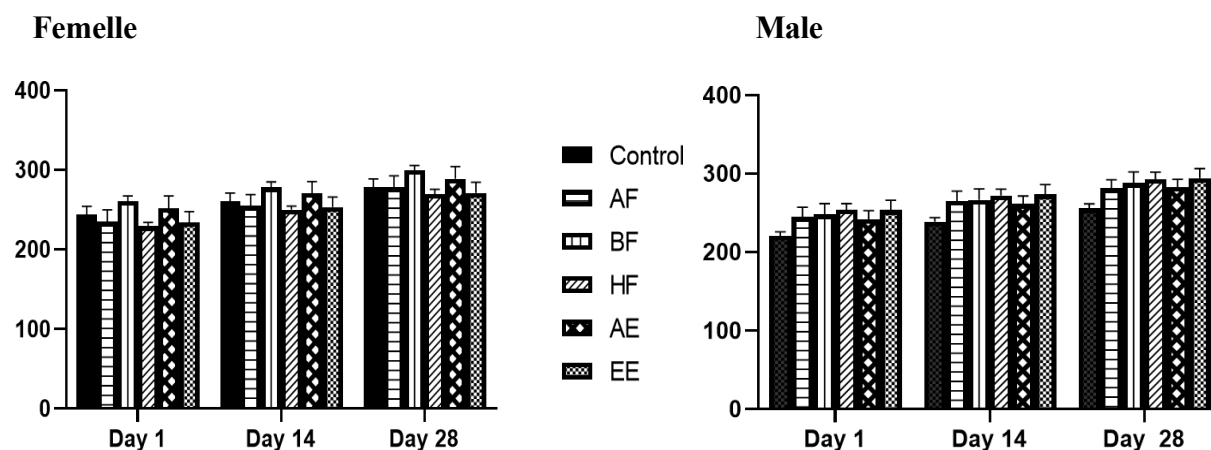


Figure 40 : Effet de la dose d'application dermique chronique des extraits de *D. viscosa* sur le poids corporel des rats Wistar mâles et femelles.

Aucun signe de toxicité ou de mortalité n'a été observé. Aucune modification n'a été enregistrée dans le comportement des animaux, et aucun changement significatif de poids corporel n'a été noté chez les deux sexes, comparativement au groupe témoin. La peau traitée est demeurée saine, sans lésions ni rougeurs, au cours des 28 jours de traitement, avec une croissance normale des poils, démontrant ainsi l'absence d'effets irritants des extraits appliqués. L'application cutanée n'a induit aucune irritation dermique. Ces données permettent de classer les extraits évalués comme non irritants pour la peau (Mishra et al., 2018).

Al-Dissi et al. (2001) ont réalisé l'une des premières études sur les effets toxicologiques de *D. viscosa* chez les rats. L'objectif principal de l'étude était d'examiner les effets abortifs et anti-implantatoires des extraits de feuilles de *D. viscosa* sur les rats. Dans les expériences de DL50, les sujets ont été divisés en six groupes, chacun composé de six rats par catégorie de dosage. Divers types d'extraits de feuilles ont été administrés par voie intrapéritonéale, suivis d'une surveillance minutieuse des sujets. Les valeurs de DL50 ont été déterminées après une période de 24 heures. L'extrait d'éther de pétrole a montré la toxicité la plus élevée avec une DL50 de 626 mg/kg, tandis que l'extrait aqueux était considéré comme le plus sécurisé, ne montrant

aucun effet toxique jusqu'à une dose de 8000 mg/kg de poids corporel. L'étude de toxicité aiguë a été réalisée pour établir les niveaux de dosage sûrs pour les investigations ultérieures sur les effets abortifs et anti-implantatoires de *D. viscosa* chez les rats. Par conséquent, les dosages appliqués dans cette étude étaient sublétaux, garantissant l'absence de mortalité maternelle tout au long de l'essai (Al-Dissi et al., 2001a).

En 2016, une autre enquête a été menée pour évaluer la toxicité aiguë de l'extrait méthanolique et de l'huile essentielle dérivés de *D. viscosa*. Dans cette étude, les chercheurs ont divisé les animaux en groupes de dix rats (cinq femelles et cinq mâles) qui ont reçu à la fois l'extrait méthanolique et l'huile essentielle par voie orogastrique. Les doses administrées de l'extrait méthanolique étaient de 300, 600, 1000, 1500, 2000 et 2500 mg/kg données consécutivement, tandis que les doses administrées de l'huile essentielle étaient de 0,3, 0,5, 1, 1,5, 2 et 3 mL/kg. Une dose de 10 mL/kg de solution saline a été donnée au groupe témoin. Les groupes de rats ont été surveillés à partir de la troisième heure après l'administration des substances jusqu'au 14^e jour suivant. Les résultats ont révélé que les extraits n'ont causé aucune mort ni produit de changements physiques ou comportementaux. Par conséquent, l'étude a déterminé que la dose létale médiane (DL50) était de 3 mg/kg pour l'huile essentielle, et de 2500 mg/kg pour l'extrait méthanolique. Cette dernière découverte concernant la DL50 de l'extrait méthanolique est en accord avec les résultats d'Al-Dissi et al. (2001), qui avaient également trouvé que la DL50 pour l'extrait méthanolique était estimée à 2958 mg/kg de poids corporel (et al.,; Side Larbi et al. 2016a).

Ouahchia et al. (2017) ont mené des recherches supplémentaires sur l'extrait méthanolique dérivé des feuilles et des fleurs de *D. viscosa*, centrant leur recherche sur l'évaluation de la toxicité aiguë et chronique de ces extraits chez les rats. Pour évaluer la toxicité aiguë, deux groupes de rats ont reçu une dose de 400 mg/kg d'extrait de fleurs ou de feuilles, et deux autres groupes ont reçu une dose de 800 mg/kg de l'extrait méthanolique de feuilles et de fleurs pendant une période de 14 jours (Ouahchia et al., 2017). Pour l'évaluation de la toxicité chronique, quatre autres groupes de rats ont reçu les mêmes doses de 400 et 800 mg/kg d'extrait de fleurs ou de feuilles, mais sur une période prolongée de 28 jours. Comme dans les travaux précédents, l'étude de toxicité aiguë a conclu que les extraits méthanoliques n'avaient pas entraîné de décès chez les animaux. Des résultats identiques concernant le taux de mortalité ont également été obtenus dans l'étude de toxicité chronique. Cependant, quelques changements biochimiques légers ont été observés. Les niveaux d'AST hépatique ont diminué de manière

significative dans les groupes ayant reçu une dose de 800 mg/kg pendant 28 jours, avec une valeur de 116,17 mg/kg \pm 1,27 pour le groupe ayant reçu l'extrait de feuilles. De plus, les niveaux d'urée ont augmenté de manière significative à 0,50 mg/kg \pm 0,05 dans le groupe ayant reçu l'extrait de fleurs. L'étude a conclu que les extraits méthanoliques de feuilles et de fleurs de *D. viscosa* ne présentent aucune toxicité aiguë ou chronique aux doses étudiées.

Les données précédentes sont corroborées par une autre étude qui a prouvé l'absence de signes de toxicité dans les extraits acétoniques de *D. viscosa*. Abbas et al. (2017) ont examiné les attributs toxicologiques de l'extrait d'acétone provenant des parties aériennes de *D. viscosa* lorsqu'il a été testé sur des rats. Dans cette expérience, les animaux ont reçu une dose allant de 200 mg/kg à 1000 mg/kg de l'extrait acétonique sur une période de 60 jours. Les doses ont été administrées par voie intrapéritonéale, et les animaux ont été observés pour des changements physiques et comportementaux. Le nombre total de rats morts a été compté après 24 heures pour déterminer la DL50. Les données de cette étude suggèrent que la DL50 des extraits acétoniques de *D. viscosa* est de 829,5 mg/kg. De plus, les rats n'ont montré aucun changement comportemental ou cutané tel que la perte de poils, des troubles du transit intestinal, ou d'autres indicateurs physiologiques anormaux (Abbas et al. 2017).

42 Le poids absolu et relatif des organes

L'analyse du poids des organes (absolu (g) et relatif (%)) dans l'évaluation toxicologique constitue un marqueur fiable et une mesure essentielle pour évaluer l'état de santé des animaux (Michael et al. 2007 ; Sellers et al. 2007).

Le poids relatif des organes est important pour détecter les lésions organiques. Principalement, le rein et le foie sont les organes les plus affectés par les réactions métaboliques étudiées par les agents toxiques (Sellers et al. 2007).

Aucune différence significative n'a été observée dans le poids absolu ou relatif des organes, ainsi que dans leur morphologie (texture et couleur), entre les groupes témoins et traités par voie orale ou dermique pendant 14 ou 28 jours avec les extraits de *D. viscosa* (**Tableau 13**). En effet, pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et dermique du poids relatif du rein des rats mâles traités avec les extraits de *D. viscosa*, aucune valeur n'a différé de manière significative par rapport aux rats témoins (**Tableau 14**). Des résultats similaires ont été obtenus avec les rats femelles.

Pour l'évaluation de la toxicité chronique par voie orale et dermique, aucun changement absolu ou relatif dans le poids du rein n'a été observé ni dans les groupes de mâles ni dans ceux de femelles. Dans l'ensemble, nos résultats indiquent l'absence de toxicité des extraits sur les reins ainsi que sur le foie.

Tableau 13. Effet des traitements à base de *D. viscosa* sur le poids absolu (g) et relatif (%) des reins des rats Wistar femelles et mâles.

		Male						Femelle					
		Contrôle	AF	BF	HF	AE	EE	Contrôle	AF	BF	HF	AE	EE
Toxicité orale aiguë	(g)	2,37±0,24	2,10±0,09	2,52±0,15	2,32±0,1	2,33±0,07	2,77±0,20	2,42±0,07	2,64±0,16	2,20±0,12	2,52±0,07	2,15±0,07	2,74±0,07
	(%)	0,99±0,10	0,80±0,06	0,93±0,05	1,02±0,03	0,97±0,07	1,17±0,13	0,95±0,09	0,95±0,06	0,79±0,06	0,99±0,06	0,81±0,06	1,14±0,1
Toxicité cutanée aiguë	(g)	2,6±0,23	2,62±0,24	2,64±0,18	2,6±0,20	2,4±0,11	2,6±0,23	2,51±0,16	2,63±0,16	2,78±0,12	2,94±0,16	2,38±0,12	2,38±0,14
	(%)	1,13±0,10	1,02±0,11	0,99±0,07	1,02±0,13	1,1±0,04	0,91±0,09	0,99±0,09	1,02±0,08	0,94±0,01	1,17±0,08	0,89±0,06	1,04±0,04
Toxicité cutanée chronique	(g)	2,71±0,22	2,56±0,27	2,91±0,36	2,57±0,21	2,24±0,06	2,71±0,22	2,43±0,23	2,64±0,16	2,63±0,10	2,94±0,16	2,19±0,05	2,75±0,08
	(%)	0,93±0,01	0,87±0,01	0,97±0,09	0,88±0,03	0,87±0,02	0,9±0,06	0,99±0,09	0,98±0,07	0,97±0,02	0,99±0,06	0,78±0,04	0,95±0,03
Toxicité orale chronique	(g)	2,54±0,23	2,3±0,19	2,52±0,39	2,23±0,03	2,58±0,16	2,54±0,2	2,3±0,11	2,4±0,14	2,42±0,15	2,34±0,15	2,25±0,06	2,3±0,11
	(%)	0,99±0,09	0,93±0,09	1,02±0,17	0,89±0,02	1,05±0,07	0,88±0,02	0,92±0,05	0,92±0,07	0,93±0,10	0,91±0,09	0,88±0,02	0,94±0,04

Les données sont exprimées en moyenne ± SEM. ANOVA à sens unique suivie du test de Bonferroni pour les comparaisons multiples < 0.05, (AF)

Fraction acétate d'éthyle ; (BF) Fraction butanol ; (HF) Fraction hexane ; (AE) Extrait aqueux ; (EE) Extrait d'éthanol.

Tableau 14. Effet des traitements à base de *D. viscosa* sur le poids absolu (g) et relatif (%) du foie des rats Wistar femelles et mâles.

		Male						Femelle					
		Contrôle	AF	BF	HF	AE	EE	Control	AF	BF	HF	AE	EE
Toxicité orale aiguë	(g)	8,82±0,56	8,96±0,47	8,86±0,56	9,26±0,30	8,4±0,21	8,97±0,44	8,19±0,23	7,89±0,21	8,74±0,35	8,49±0,22	8,1±0,37	8,18±0,34
	(%)	3,69±0,17	3,43±0,20	3,31±0,32	4,06±0,11	3,46±0,09	3,71±0,13	3,21±0,19	2,86±0,15	3,13±0,06	3,32±0,10	3,07±0,09	3,39±0,24
Toxicité cutanée aiguë	(g)	8,4±0,39	8,83±0,43	8,24±0,37	8,57±0,12	8,02±0,32	8,64±0,4	8,24±0,08	8,33±0,09	8,71±0,29	8,35±0,14	7,93±0,22	8,29±0,40
	(%)	3,76±0,14	3,14±0,09	3,22±0,14	3,51±0,13	3,38±0,13	3,37±0,07	3,44±0,18	3,07±0,08	3,15±0,07	3,42±0,23	3,35±0,23	3,04±0,19
Toxicité cutanée chronique	(g)	8,69±0,27	8,16±0,29	8,53±0,05	9,06±0,30	8,07±0,15	8,52±0,21	8,38±0,12	7,95±0,18	8,76±0,29	8,56±0,37	8,21±0,10	8,06±0,23
	(%)	2,95±0,17	2,77±0,01	2,87±0,13	3,16±0,19	3,16±0,05	3,02±0,12	3,11±0,18	2,94±0,08	3,25±0,11	2,87±0,15	2,95±0,12	2,81±0,14
Toxicité orale chronique	(g)	8,45±0,17	8,2±0,16	8,83±0,20	8,34±0,31	8,61±0,28	8,52±0,25	8,51±0,25	7,91±0,33	9,05±0,35	9,06±0,31	8,43±0,32	8,31±0,29
	(%)	3,3±0,19	3,51±0,26	3,31±0,10	3,42±0,14	3,44±0,07	3,64±0,17	3,31±0,08	3,01±0,14	3,43±0,14	3,53±0,27	3,28±0,14	3,34±0,16

Les données sont exprimées en moyenne ± SEM. ANOVA à sens unique suivie du test de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

$p < 0.05$, (AF) Fraction acétate d'éthyle ; (BF) Fraction butanol ; (HF) Fraction hexane ; (AE) Extrait aqueux ; (EE) Extrait d'éthanol.

43 Évaluation hématologique et biochimique

L'évaluation hématologique est une composante essentielle dans l'analyse de la toxicité des extraits végétaux, car elle fournit des informations sur les effets de ces extraits sur le système sanguin et la santé des organismes testés. Les paramètres hématologiques, comme la numération des globules rouges, les taux d'hémoglobine, la numération des globules blancs, et les indices plaquettaires, servent de biomarqueurs pour évaluer la fonction hématopoïétique et la réponse physiologique aux agents toxiques. Les anomalies observées dans ces paramètres peuvent indiquer des perturbations telles que l'anémie, la leucopénie, ou la thrombocytopénie, qui sont souvent des signes de toxicité. Une analyse des profils hématologiques permet de détecter les effets toxiques, d'évaluer leur sévérité, et de déterminer les doses seuils associées à ces effets. Par ailleurs, l'examen des paramètres hématologiques contribue à la compréhension des mécanismes pathophysiologiques aux effets toxiques des extraits végétaux, en fournissant des informations sur les voies biologiques et les processus affectés.

L'évaluation hématologique a porté sur vingt paramètres afin d'investiguer la possible hématotoxicité des extraits de *D. viscosa* lors de la toxicité chronique par voie orale. Ces paramètres comprennent le nombre de globules blancs (WBC), de globules rouges (RBC), d'hémoglobine (HGB), d'hématocrite (HCT), de volume corpusculaire moyen (MCV), d'hémoglobine corpusculaire moyenne (MCH), de concentration d'hémoglobine corpusculaire moyenne (MCHC), de plaquettes (PLT), de largeur de distribution des globules rouges (RDW), de largeur de distribution des plaquettes (PDW), de volume plaquettaire moyen (MPV), de rapport de cellules plaquettaires plus larges (P-LCR), de plaquettes

(PCT), de globules rouges nucléés (NRBC) et de contenu de neutrophiles (NEUT), lymphocytes (LYM), monocytes (MONO), éosinophiles (EO) et basophiles (BASO).

Les paramètres hématologiques des groupes traités avec les différents extraits de *D. viscosa* à 2000 mg/kg n'ont pas varié de manière significative par rapport aux paramètres obtenus dans le groupe témoin (**Tableau 15**). Les résultats indiquent que les paramètres hématologiques des groupes traités avec les différents extraits de *D. viscosa* à 2000 mg/kg n'ont pas changé par rapport aux valeurs du groupe témoin. Pour les valeurs de WBC ($10^3\text{cell}/\mu\text{L}$), aucune augmentation ou diminution significative ($p > 0.05$) n'a été observée chez les rats mâles traités avec AF ($10,91\pm 0,77$), BF ($11,79\pm 0,7$), HF ($11,7\pm 1,6$), AE ($11,02\pm 1,06$) et EE ($9,48\pm 0,59$) par rapport au groupe témoin ($11,56\pm 0,08$) $10^3\text{cell}/\mu\text{L}$. De même, pour les valeurs de RBC ($10^3\text{cell}/\mu\text{L}$), aucune variation significative n'a été observée pour tous les extraits, AF

(7,92±0,11), BF (8,52±0,23), HF (8,11±0,21), AE (8,12±0,10) et EE (7,89±0,59), par rapport au groupe témoin (7,57±0,22) 10³cell/μL. Par ailleurs, aucune augmentation significative (p > 0.05) des valeurs de HGB (g/dl) n'a été obtenue pour les rats traités avec les extraits de *D. viscosa* ; AF (14,4±0,43), BF (14,88±0,30), HF (14,85±0,38), AE (14,48±0,34) et EE (13,93±0,32) par rapport au témoin (13,88±0,31) g/dl. De plus, aucune augmentation significative (p > 0.05) des valeurs de HCT (%) n'a été observée dans le groupe traité avec les extraits de *D. viscosa* AF (44,55±1,29), BF (47±0,85), HF (45,53±1,27), AE (44,13±1,23) et EE (42,93±0,70) par rapport au groupe témoin (43,35±0,16) %. Les valeurs de MCV, MCH et MCHC n'ont pas non plus diminué de manière significative (p > 0.05) chez les rats traités avec l'extrait de *D. viscosa* par rapport au groupe témoin. Les valeurs de plaquettes (PLT), neutrophiles (NEUT), lymphocytes (LYM), monocytes (MONO), éosinophiles (EO), basophiles (BASO) et tous les autres paramètres hématologiques chez les rats recevant les différents extraits de *D. viscosa* n'ont pas différé de manière significative par rapport au groupe témoin. Les mêmes résultats ont été obtenus pour les paramètres hématologiques des lots de femelles traitées avec les extraits de *D. viscosa* par rapport à leurs témoins respectifs.

Des mesures similaires ont été effectuées pour déterminer le profil hématologique de l'évaluation de la toxicité cutanée chronique des rats mâles et femelles traités avec les différents extraits de *D. viscosa* à la dose de 2000 mg/kg. Tous les paramètres hématologiques mesurés n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe témoin (**Tableau 16**). Aucun changement statistiquement significatif n'a été noté dans le système hématologique pour les groupes de femelles traitées par voie cutanée pendant 28 jours, tels que AF (8,77±0,36), BF (9,83±0,35), HF (8,84±0,52), comme le montre l'exemple dans le **tableau 16**. Aucun changement significatif n'a été noté dans les WBC (10³cell/μL) de tous les groupes tels que AF (8,81±0,77), BF (9,02±0,58) par rapport au groupe témoin (9,11±0,33) 10³cell/μL. De plus, les RBC (10⁶cell/μL) n'ont pas changé dans tous les groupes, AF (7,95±0,07), BF (7,59±0,14), HF (8,33±0,15), AE (7,83±0,21) et EE (8,24±0,15), par rapport au contrôle (8,1±0,26) 10⁶cell/μL. L'HGB, l'HCT, le MCV, le MCH et le MCHC se situent dans la plage normale pour les deux sexes par rapport à leur groupe témoin respectif

Tableau 15. Effets d'une dose chronique orale de *D. viscosa* sur les paramètres hématologiques chez les rats Wistar femelles (F) et mâles (M).

	Contrôle		AF		BF		HF		AE		EE	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
WBC (10³/µl)	8,31±0,11	11,5±0,08	11,21±0,91	10,91±0,77	11,33±1,01	11,79±0,7	11,23±0,51	11,75±1,60	10,37±1,40	11±10,6	10±0,97	9,48±0,59
RBC (10⁶/µl)	7,32±0,14	7,57±0,22	7,54±0,14	7,92±0,11	8,2±0,22	8,52±0,23	8,4±0,24	8,11±0,21	8,03±0,09	8,12±0,10	7,91±0,38	7,89±0,20
HGB (g/dl)	13,43±0,36	13,88±0,31	14,1±0,41	14,4±0,43	14,88±0,29	14,88±0,30	15,25±0,17	14,85±0,38	14,68±0,45	14,48±0,34	14,83±0,57	13,93±0,32
HCT (%)	41,68±0,94	43,35±1,16	43,2±1,01	44,55±1,29	46,6±0,96	47±0,85	47,4±0,90	45,53±1,27	44,95±1,34	44,13±1,23	45,03±1,91	42,93±0,70
MCV (fl)	56,93±0,64	57,13±0,65	57,28±1,16	56,2±1,25	56,9±0,46	55,15±0,85	56,5±0,67	56,1±1,01	55,75±1,36	54,28±1,40	56,78±1,12	54,43±0,62
MCH (pg)	18,38±0,36	18,35±0,32	18,73±0,48	18,15±0,44	18,8±0,33	17,48±0,32	18,2±0,34	18,33±0,39	18,25±0,40	17,8±0,32	18,75±0,46	17,65±0,15
MCHC (%)	32,23±0,30	32,03±0,25	32,63±0,21	32,35±0,16	31,9±0,31	31,65±0,11	32,2±0,27	32,63±0,47	32,63±0,13	32,83±0,25	32,93±0,18	32,45±0,25
PLT (10³/µl)	817±43,7	766±62,29	799±19,32	853,8±42,74	790±45,58	868,8±84,76	824,3±10,23	835,3±97,02	657±23,08	926,8±78,57	834,8±54,52	873,8±97,38
RDW-SD (fl)	27,43±1,18	25,03±0,73	24,25±0,17	25,25±1,07	24,7±0,88	25,28±1,3	24,88±0,77	25,88±1,37	23,8±0,35	23,53±0,37	23,5±0,58	24,68±1,53
RDWCV (%)	16,28±1,13	15,03±0,59	14,48±0,70	16,23±1,08	15,98±0,91	17,83±0,65	16,98±0,51	17,03±1,35	15,78±0,68	16,85±0,25	14,65±0,83	16,68±0,71
PDW (fl)	8,45±0,08	8,95±0,12	8,6±0,20	9,47±0,30	9,75±0,23	9,05±0,26	9,65±0,34	9,47±0,18	9,1±0,34	8,72±0,26	8,67±0,12	8,57±0,14
MPV (fl)	8,02±0,12	8,17±0,04	8,1±0,13	8,47±0,15	8,55±0,09	8,17±0,10	8,5±0,21	8,4±0,10	8,22±0,14	7,97±0,14	8,05±0,08	7,97±0,06
P-LCR (%)	10,48±0,95	12,23±0,47	11,2±1,03	14,18±1,2	14,73±0,78	11,8±0,67	14,55±1,64	13,65±0,82	12,75±0,96	10,43±1,05	10,68±0,79	10,05±0,61
PCT (%)	0,58±0,04	0,59±0,03	0,56±0,01	0,75±0,03	0,67±0,03	0,71±0,07	0,71±0,05	0,74±0,10	0,52±0,01	0,7±0,06	0,63±0,06	0,66±0,07
NRBC (10³/µl)	0,08±0,02	0,13±0,01	0,16±0,06	0,09±0,02	0,26±0,07	0,23±0,02	0,17±0,01	0,22±0,05	0,38±0,09	0,45±0,04	0,23±0,07	0,25±0,09
NEUT (10³/µl)	0,38±0,15	1,11±0,71	1,06±0,52	1,47±0,62	1,06±0,31	1,65±0,30	0,54±0,06	0,32±0,12	1,07±0,24	2,1±1,52	1,3±0,7	1,25±0,72
LYMPH (10³/µl)	9,97±1,01	11,19±0,53	6,97±0,52	7,29±1,21	10±1,19	10,23±1,24	9,005±0,50	10,66±2,05	7,36±1,12	7,68±1,007	10,59±0,76	8,02±1,46
MONO (10³/µl)	3,16±0,44	3,75±0,76	2,55±0,83	2,06±0,52	2,51±0,42	1,62±0,45	2,52±0,88	3,57±0,45	1,58±0,21	2,98±0,88	2,66±0,2	4,01±1,07
EO (10³/µl)	0,32±0,12	0,45±0,12	0,57±0,20	0,24±0,09	0,46±0,19	0,48±0,13	0,13±0,08	0,62±0,20	0,29±0,12	0,44±0,13	0,61±6,13	0,35±0,08
BASO (10³/µl)	0,03±0,007	0,05±0,007	0,045±0,008	0,042±0,008	0,03±0,006	0,04±0,01	0,07±0,01	0,07±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,07±0,008	0,09±0,03

Valeurs exprimées en moyenne \pm SEM. $p < 0,05$ par rapport au groupe témoin. Globules blancs (WBC), contenu en globules rouges (RBC), hémoglobine (HGB), hématocrite (HCT), volume corpusculaire moyen (MCV), hémoglobine corpusculaire moyenne (MCH), concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (MCHC), plaquettes (PLT), largeur de distribution des globules rouges (RDW), largeur de distribution des plaquettes (PDW), volume plaquettaire moyen (MPV), Rapport plaquettes/grandes cellules (P-LCR), le score plaquettaire (PCT) Globules rouges nucléés (NRBC), Neutrophiles (NEUT), lymphocytes (LYM), monocyte (MONO), éosinophile (EO), basophile (BASO).

Tableau 16. Effets d'un traitement dermique subchronique de *D. viscosa* sur les paramètres hématologiques chez les rats Wistar femelles et mâles.

	Contrôle		AF		BF		HF		AE		EE	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	9,11 \pm 0,33	10,66 \pm 0,86	8,77 \pm 0,36	10,82 \pm 0,74	9,83 \pm 0,35	9,98 \pm 0,84	8,84 \pm 0,52	10,06 \pm 0,54	8,81 \pm 0,77	9,03 \pm 0,73	9,02 \pm 0,58	9,13 \pm 0,45
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	8,1 \pm 0,26	8,17 \pm 0,27	7,95 \pm 0,07	7,97 \pm 0,18	7,59 \pm 0,14	7,81 \pm 0,31	8,33 \pm 0,15	8,2 \pm 0,26	7,83 \pm 0,21	8,23 \pm 0,15	8,24 \pm 0,15	8,09 \pm 0,10
HGB (g/dl)	13,17 \pm 1,09	14,22 \pm 0,35	14,12 \pm 0,29	14,5 \pm 0,25	14,37 \pm 0,32	14,58 \pm 0,31	14,98 \pm 0,17	14,53 \pm 0,29	14,85 \pm 0,23	15,18 \pm 0,26	14,97 \pm 0,10	14,67 \pm 0,25
HCT (%)	41,1 \pm 3,20	44,23 \pm 1,22	43,98 \pm 0,78	45,6 \pm 0,70	43,83 \pm 0,91	44,98 \pm 0,90	46 \pm 0,70	45,28 \pm 1,22	46,75 \pm 0,75	47,13 \pm 0,86	46,42 \pm 0,41	44,98 \pm 0,78
MCV (fl)	55,1 \pm 1,005	54,29 \pm 1,17	55,27 \pm 0,55	57,22 \pm 0,94	57,75 \pm 0,30	57,58 \pm 0,62	55,22 \pm 0,67	54,83 \pm 0,54	56,88 \pm 0,24	57,13 \pm 0,15	56,47 \pm 0,55	55,79 \pm 0,57
MCH (pg)	17,67 \pm 0,54	17,47 \pm 0,50	17,75 \pm 0,25	18,2 \pm 0,40	18,9 \pm 0,13	18,67 \pm 0,18	18,02 \pm 0,28	17,6 \pm 0,24	18,2 \pm 0,13	18,32 \pm 0,14	18,23 \pm 0,21	18,27 \pm 0,22
MCHC (%)	31,97 \pm 0,50	32,17 \pm 0,28	32,07 \pm 0,21	31,8 \pm 0,23	32,75 \pm 0,09	32,4 \pm 0,11	32,6 \pm 0,25	32,12 \pm 0,26	32 \pm 0,15	30,72 \pm 1,48	32,47 \pm 0,15	32,78 \pm 0,10
PLT ($10^3/\mu\text{l}$)	827,8 \pm 51,67	819,2 \pm 88,83	867,7 \pm 76,94	894,3 \pm 44,83	846,7 \pm 29,66	731,2 \pm 22,14	795 \pm 69,54	833 \pm 79,72	825,3 \pm 37,59	836,8 \pm 39,83	859,3 \pm 26,57	815,8 \pm 52,04
RDW-SD (fl)	29,98 \pm 2,37	27,13 \pm 1,4	25,2 \pm 0,48	25,02 \pm 0,76	25,42 \pm 1,75	23,85 \pm 0,27	25,28 \pm 0,92	25,73 \pm 0,88	23,82 \pm 0,34	23,4 \pm 0,39	24,45 \pm 0,97	24,29 \pm 0,752
RDWCV (%)	18,27 \pm 1,65	18,03 \pm 1,38	16,8 \pm 0,21	15,7 \pm 0,80	13,7 \pm 0,51	14,78 \pm 0,62	17,23 \pm 0,97	17,5 \pm 0,88	15,83 \pm 0,36	15,12 \pm 0,34	16,49 \pm 0,63	16,52 \pm 0,50
PDW (fl)	8,22 \pm 0,22	8,81 \pm 0,26	9 \pm 0,32	8,78 \pm 0,20	8,67 \pm 0,16	8,86 \pm 0,17	8,87 \pm 0,10	8,85 \pm 0,15	8,97 \pm 0,29	9,08 \pm 0,16	8,79 \pm 0,08	8,68 \pm 0,10
MPV (fl)	7,8 \pm 0,09	8 \pm 0,18	8,17 \pm 0,16	8,08 \pm 0,08	8,1 \pm 0,10	8,21 \pm 0,07	7,98 \pm 0,10	8,03 \pm 0,10	8,55 \pm 0,15	8,26 \pm 0,08	8,15 \pm 0,08	7,99 \pm 0,04
P-LCR (%)	8,85 \pm 0,72	10,8 \pm 1,13	12,07 \pm 1,3	11,2 \pm 0,54	10,92 \pm 0,81	11,98 \pm 0,62	10,58 \pm 0,73	10,87 \pm 0,66	13,17 \pm 0,52	12,51 \pm 0,53	10,93 \pm 0,39	10,02 \pm 0,20
PCT (%)	0,75 \pm 0,1	0,62 \pm 0,05	0,71 \pm 0,05	0,70 \pm 0,03	0,54 \pm 0,01	0,56 \pm 0,02	0,61 \pm 0,07	0,65 \pm 0,07	0,64 \pm 0,03	0,72 \pm 0,03	0,7 \pm 0,03	0,64 \pm 0,04
NRBC ($10^3/\mu\text{l}$)	0,08 \pm 0,01	0,26 \pm 0,10	0,61 \pm 0,48	0,18 \pm 0,06	0,18 \pm 0,09	0,32 \pm 0,10	0,16 \pm 0,06	0,18 \pm 0,03	0,23 \pm 0,04	0,26 \pm 0,04	0,23 \pm 0,03	0,18 \pm 0,07
NEUT ($10^3/\mu\text{l}$)	1,24 \pm 0,37	2,35 \pm 0,58	1,81 \pm 0,55	1,46 \pm 0,56	1,3 \pm 0,36	1,96 \pm 0,47	0,42 \pm 0,13	1,08 \pm 0,33	0,98 \pm 0,37	0,23 \pm 0,11	0,95 \pm 0,45	0,64 \pm 0,20
LYMPH ($10^3/\mu\text{l}$)	7,5 \pm 0,24	7,71 \pm 0,69	8,64 \pm 1,09	7,92 \pm 0,60	6,08 \pm 0,14	6,66 \pm 0,81	8,51 \pm 1,82	10,01 \pm 1,67	10,25 \pm 0,93	10,73 \pm 1,31	8,67 \pm 0,41	8,27 \pm 0,70

MONO (10³/µl)	1,35±0,2	2,04±0,40	1,42±0,35	2,17±0,90	1,99±0,22	0,77±0,33	2,39±0,53	1,66±0,61	1,07±0,34	2,73±0,37	2,49±0,29	1,61±0,39
EO (10³/µl)	0,46±0,07	0,39±0,1	0,48±0,06	0,22±0,04	0,42±0,13	0,53±0,07	0,44±0,11	0,58±0,09	0,29±0,05	0,52±0,15	0,11±0,04	0,14±0,07
BASO (10³/µl)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,03 ±0,01	0,04±0,009	0,03±0,01	0,07±0,01	0,04±0,004	0,04±0,01	0,06±0,01	0,03±0,003	0,05±0,003

Valeurs exprimées en moyenne ± SEM, p < 0,05 par rapport au groupe témoin. Globules blancs (WBC), contenu en globules rouges (RBC), hémoglobine (HGB), hématocrite (HCT), volume corpusculaire moyen (MCV), hémoglobine corpusculaire moyenne (MCH), concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (MCHC), plaquettes (PLT), largeur de distribution des globules rouges (RDW), Largeur de distribution des plaquettes (PDW), volume plaquettaire moyen (MPV), Rapport plaquettes/grandes cellules (P-LCR), le score plaquettaire (PCT) Globules rouges nucléés (NRBC), Neutrophiles (NEUT), lymphocytes (LYM), monocyte (MONO), éosinophile (EO), basophile (BASO).

Tableau 17. Effets d'une dose subchronique orale de *D. viscosa* sur les paramètres biochimiques chez les rats Wistar mâles (M) et femelles (F)

	Contrôle		AF		BF		HF		AE		EE	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
ALT (UI/l)	46,30±7,72	41,17±3,54	46,14±7,83	40,33±3,68	43,26±4,68	41,96±3,91	42,5±2,32	40,64±3,58	46,53±6,8	38,85±3,82	47,55±7,32	40,06±3,60
AST (UI/l)	192,2±31,64	205±31,24	212,1±26,55	203,3±30,79	217,6±27,66	203,7±30,96	228,4±24,6	205,1±31,85	205,7±25,83	171,8±32,58	219,3±19,26	209,8±32,56
Chol (g/l)	0,41±0,05	0,43±0,04	0,52±0,09	0,47±0,05	0,44±0,04	0,48±0,03	0,39±0,06	0,45±0,05	0,45±0,05	0,45±0,07	0,47±0,03	0,48±0,02
Crea (mg/l)	4,55±0,43	3,09±0,86	4,57±0,44	3,15±0,84	4,37±0,3	3,12±0,85	4,35±0,24	3,15±0,86	4,47±0,20	2,93±0,84	4,44±0,3	3,07±0,82
Glu (g/l)	0,57±0,02	0,56±0,01	0,57±0,03	0,57±0,03	0,57±0,02	0,6±0,04	0,53±0,01	0,6±0,03	0,56±0,02	0,57±0,01	0,53±0,01	0,59±0,03
PAL (UI/l)	74,5±8,24	70,25±6,14	76,14±9,27	71,51±4,99	73,43±3,5	69,36±6,005	68,4±4,17	70,4±5,16	80,52±7,61	69,9±6,04	77,66±10,45	70,53±5,64
TRIG (g/l)	0,68±0,07	0,68±0,11	0,67±0,06	0,69±0,12	0,64±0,04	0,69±0,13	0,58±0,03	0,67±0,13	0,71±0,05	0,72±0,13	0,73±0,06	0,67±0,12
UREA (g/l)	0,35±0,03	0,29±0,01	0,38±0,03	0,31±0,02	0,4±0,06	0,33±0,01	0,38±0,03	0,34±0,03	0,36±0,04	0,3±0,02	0,41±0,01	0,32±0,02

Les résultats sont exprimés en moyenne ± SEM. Significativement différent du groupe témoin, p < 0,05. Alanine amino transférase (ALT), aspartate transaminase (AST), cholestérol (CHOL), créatinine (CRE), phosphatase alcaline (ALP), triglycérides (TRGL), glucose (Glu) et urée (URE).

Tableau 18. Effets d'un traitement dermique chronique de *D. viscosa* sur les paramètres biochimiques des rats mâles (M) et femelles (F).

	Control		AF		BF		HF		AE		EE	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
ALT (UI/l)	47,14±5,84	45,32±4,19	47,09±5,81	45,06±3,41	44,45±5,31	46,03±3,97	47,83±5,4	45,03±3,74	49,04±5,87	46,38±3,93	46,9±5,36	44,68±4,06
AST (UI/l)	240,1±27,79	166,5±35,11	240,3±27,81	166,2±34,85	236,7±27,13	166,7±34,63	240,1±26,18	163,7±33,6	241,4±27,86	198,3±20,04	210,3±11,41	164±35,62
Chol (g/l)	0,41±0,04	0,46±0,05	0,46±0,03	0,51±0,04	0,49±0,06	0,52±0,05	0,45±0,05	0,48±0,05	0,46±0,02	0,57±0,04	0,45±0,02	0,47±0,07
Crea (mg/l)	4,27±0,36	4,08±0,21	4,37±0,3	4,03±0,18	4,28±0,27	4,09±0,25	4,32±0,21	4,11±0,14	4,83±0,41	4,13±0,25	4,13±0,47	3,98±0,15
Glu (g/l)	0,52±0,03	0,65±0,05	0,56±0,04	0,64±0,06	0,51±0,03	0,64±0,03	0,49±0,02	0,68±0,05	0,52±0,01	0,65±0,06	0,48±0,02	0,66±0,07
PAL (UI/l)	86,5±14,43	91±12,54	83,69±13,95	91,23±12,34	83,97±13,94	90,43±12,58	86,45±1,56	89,04±10,99	71,55±4,02	78,97±6,87	85,79±14,55	89,15±11,3
TRIG (g/l)	0,79±0,13	0,94±0,04	0,79±0,12	0,93±0,05	0,81±0,15	0,94±0,04	0,78±0,13	1,04±0,13	0,74±0,13	0,95±0,05	0,77±0,13	0,9±0,07
UREA (g/l)	0,35±0,02	0,35±0,03	0,35±0,03	0,37±0,2	0,36±0,02	0,36±0,02	0,35±0,03	0,35±0,01	0,37±0,03	0,35±0,023	0,37±0,03	0,32±0,03

Les résultats sont exprimés en moyenne ± SEM. Significativement différent du groupe témoin. $p < 0,05$. Alanine amino transférase (ALT), aspartate transaminase (AST), cholestérol (CHOL). Créatinine (CRE), phosphatase alcaline (ALP), triglycérides (TRGL), glucose (Glu) et urée (URE)

L'évaluation des paramètres biochimiques est nécessaire pour une compréhension approfondie des effets toxiques des extraits végétaux sur l'organisme. Ces paramètres, qui incluent les niveaux de diverses enzymes plasmatiques, les électrolytes, les protéines totales, et les métabolites sanguins, fournissent des informations essentielles sur le statut fonctionnel des organes et les perturbations métaboliques induites par les substances testées. Les modifications dans ces paramètres peuvent révéler des dysfonctionnements hépatiques, rénaux ou cardiovasculaires, ainsi que des altérations dans l'équilibre électrolytique et la fonction protéique.

Par exemple, des augmentations des enzymes hépatiques comme les transaminases (ASAT et ALAT) ou de la phosphatase alcaline peuvent signaler une hépatotoxicité, tandis que des niveaux élevés de créatinine et d'urée peuvent indiquer une atteinte rénale. Les variations des électrolytes, tels que le sodium et le potassium, fournissent des indices sur les déséquilibres hydriques et électrolytiques, tandis que des changements dans les protéines totales ou l'albumine peuvent refléter des perturbations dans la fonction hépatique ou des états inflammatoires.

Les lésions hépatiques sont généralement accompagnées d'une augmentation des niveaux de transaminases (alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST)), de la phosphatase alcaline (ALP) et de modifications du métabolisme du cholestérol responsables de la mort apoptotique ou nécrotique des hépatocytes (Yap et Aw 2010).

Les altérations hépatocytaires potentielles ont été évaluées en utilisant ALT, AST et ALP comme marqueurs (Degenhardt et al. 1997).

Une analyse biochimique a été réalisée pour évaluer l'effet des extraits de *D. viscosa* sur la fonction hépatique et rénale. Les résultats des paramètres biochimiques des rats mâles et femelles traités par voie orale avec les différents extraits de *D. viscosa* pendant 28 jours à une dose de 2000 mg/kg sont présentés dans le **Tableau 17**. Tous les paramètres biochimiques mesurés n'étaient pas significativement différents ($p > 0.05$) des valeurs obtenues dans le groupe témoin. Le profil biochimique n'a pas été affecté par tous les extraits de *D. viscosa*. Les changements observés étaient généralement dans les plages normales par rapport aux rats témoins des deux sexes. En prenant l'exemple de la valeur de l'ALT (UI/l) des rats mâles traités par l'extrait d'acétate AF ($46,16 \pm 6,8$), elle est similaire à la valeur obtenue chez les rats mâles du groupe témoin ($46,3 \pm 7,7$). De plus, la valeur de

l'AST (UI/l) est également statistiquement inchangée pour tous les groupes traités mâles avec les extraits de *D. viscosa*, AF (212,1±26,5), BF (217,6±27,6), HF (228,4±24,6), AE (205,7±25,8), comparé au groupe témoin (192,2±31,6) UI/l.

Le traitement dermique chronique avec les différents extraits de *D. viscosa* à une dose de 2000 mg/kg n'a pas entraîné de changements significatifs ($p > 0,05$) dans les paramètres biochimiques des groupes traités mâles et femelles (**Tableau 18**) par rapport au groupe témoin.

Nos résultats montrent que les différents extraits de *D. viscosa*, administrés par voie orale pendant 4 semaines, n'ont provoqué aucun changement dans les niveaux des enzymes ALT, AST et ALP dans les différents groupes traités par rapport au groupe témoin des deux sexes. La même constatation a été confirmée pour l'application topique sur la peau quotidiennement pendant 28 jours à une dose de 2000 mg/kg.

Parallèlement au foie, les reins jouent un rôle physiologique dans le métabolisme et l'élimination, émergeant ainsi comme un indicateur de la toxicité des médicaments. Ainsi, pour évaluer la fonction rénale, nous avons utilisé l'urée et la créatinine ([Amudha et Vanitha 2019](#)).

L'administration d'extraits d'éthanol, d'hexane, d'acétate d'éthyle, de butanol et d'eau n'a pas affecté la fonction rénale chez les rats mâles et femelles traités, car il n'y a eu aucun changement dans les niveaux d'urée ou de créatinine. De plus, nos extraits n'ont eu aucun effet sur les niveaux de cholestérol total, de triglycérides et de glucose, suggérant l'absence de dommages au foie et aux reins ([Koumba Madingou et al. 2016](#) ; [Roy et al. 2010](#)).

Les données d'Abbas et al. (2017) indiquent également que l'administration d'un extrait d'acétone de *D. viscosa* pendant soixante jours à des doses de 41,475 mg/kg et 82,95 mg/kg n'a pas altéré l'activité des enzymes hépatiques sériques, la protéine totale sérique et l'urée chez les rats appartenant aux deux groupes traités par rapport au groupe témoin. À l'exception de la créatinine, qui était plus basse dans le groupe traité par *D. viscosa* à une dose de 82,95 mg/kg, ([Abbas et al. 2017](#)).

D'autre part, Ouahchia et al. (2017) ont montré que l'administration subaiguë a révélé quelques changements significatifs dans l'équilibre biochimique, l'AST a diminué de manière significative chez les rats traités par l'extrait de méthanol des feuilles de *D. viscosa*

à la dose de 800 mg/kg et l'urée a augmenté de manière significative chez les rats traités par l'extrait de méthanol des fleurs à la dose de 800 mg/kg par rapport aux rats témoins (Ouahchia et al., 2017).

44 L'histologie

L'analyse histologique joue un rôle fondamental dans l'évaluation des effets toxiques des extraits végétaux, en fournissant des informations sur les altérations morphologiques et structurelles au niveau cellulaire et tissulaire.

Les examens histologiques permettent de détecter des anomalies telles que des infiltrations inflammatoires, des altérations de la structure cellulaire, des perturbations dans la formation des tissus, et des signes de nécrose ou d'apoptose.

De plus, l'analyse histologique aide à identifier les effets secondaires spécifiques des extraits sur des organes cibles, tels que le foie, les reins, ou le cœur. Cette évaluation est essentielle pour comprendre l'étendue et la nature des dommages causés par les extraits végétaux, permettant ainsi d'ajuster les formulations et les dosages pour minimiser les risques toxiques.

L'évaluation microscopique des différentes sections histologiques du foie et des reins des groupes de rats mâles (**Figure 41**), femelles (**Figure 42**) traités a révélé l'absence d'altérations tissulaires après 28 jours de traitement. La structure des cellules hépatiques et rénales était normale, et il n'y avait aucune lésion pathologique, fibrose et nécrose dans les organes examinés des rats traités avec les extraits de *D. viscosa* par rapport aux groupes témoins.

En ce qui concerne l'administration cutanée, l'évaluation microscopique des différentes sections histologiques du foie, des reins et de la peau des groupes de rats mâles (**Figure 43**), femelles (**Figure 44**) traités a révélé l'absence d'altérations tissulaires après 28 jours de traitement. La structure des cellules hépatiques et rénales était normale, et il n'y avait aucune lésion pathologique, fibrose ou nécrose dans les organes examinés des rats traités avec les extraits de *D. viscosa* par rapport aux groupes témoins.

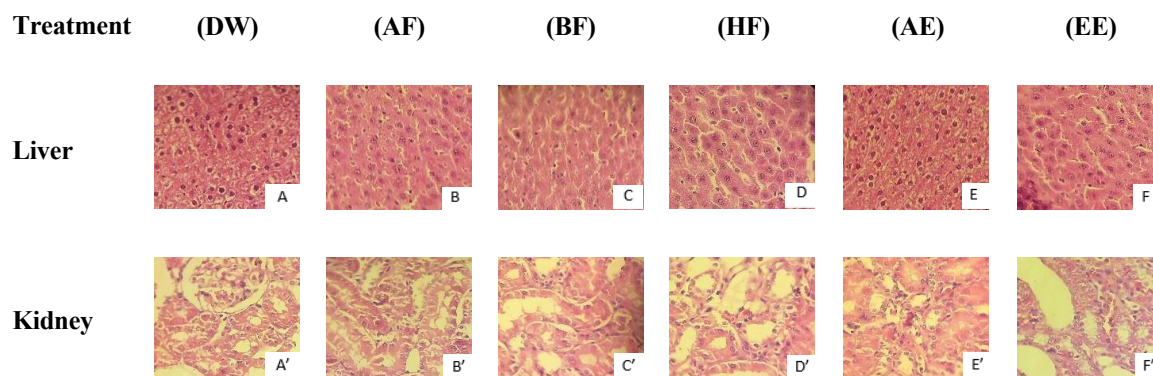


Figure 41 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de *D. viscosa* pour évaluer la toxicité orale chronique chez le mâle Wistar (H & E : 100×).

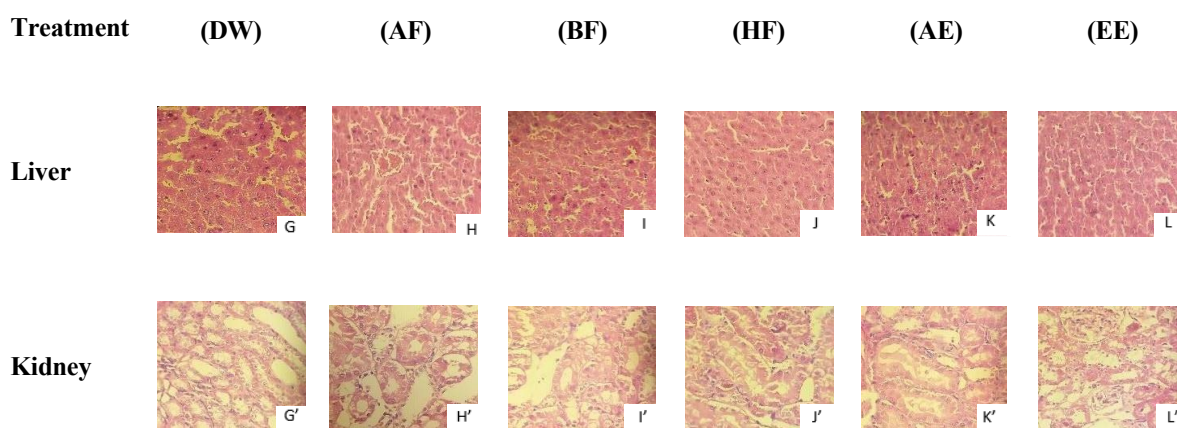


Figure 42 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de *D. viscosa* pour évaluer la toxicité orale chronique chez le femelle Wistar (H & E : 100×).

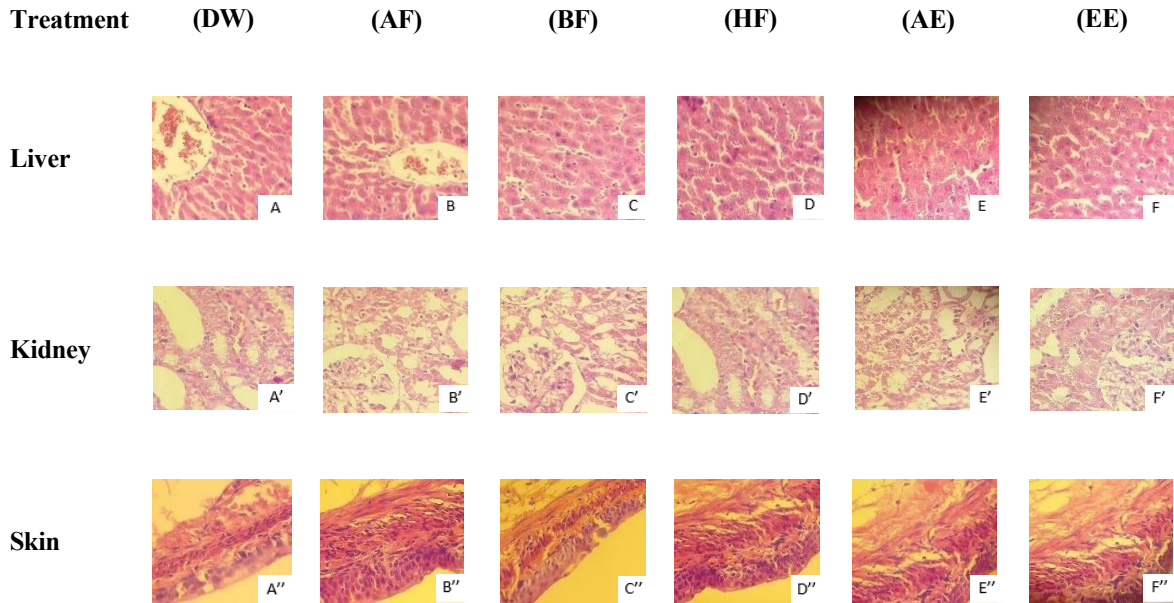


Figure 43 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de *D. viscosa* pour évaluer la toxicité cutanée chronique chez le mâle Wistar (H & E : 100×).

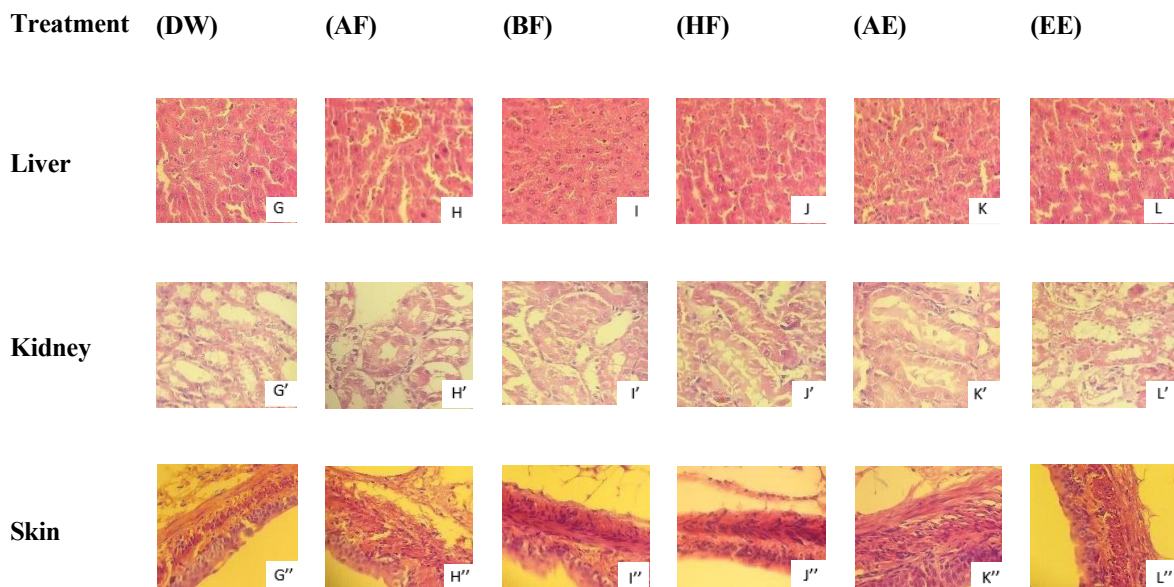


Figure 44 : Analyse histopathologique des organes avec différents extraits de *D. viscosa* pour évaluer la toxicité cutanée chronique chez les femelles Wistar (H & E : 100×).

Les résultats obtenus n'ont montré aucun changement microscopique dans les tissus hépatiques ni de lésions cellulaires, et aucune altération de l'architecture lobulaire hépatique. (Sümer et al. 2020). Les hépatocytes semblaient normaux, avec les trabécules des hépatocytes clairement visibles et séparées par des sinusoides. De plus, il n'y avait aucune anomalie dans aucun des reins des animaux traités. Les glomérules et les tubules

collecteurs semblaient normaux, sans fibrose glomérulaire interstitielle. Ces résultats montrent que dans différentes conditions expérimentales, les extraits de *D. viscosa* ne présentent aucune toxicité à des doses inférieures à 2000 mg/kg (Maimaiti et al., 2021 ; Mukinda et Eagles, 2010).

De plus, l'analyse hématologique a confirmé l'absence de toxicité après une application orale et cutanée quotidienne pendant 28 jours. Tous les extraits végétaux n'ont montré aucun effet sur le nombre de globules rouges et blancs, l'hémoglobine, l'hématocrite, le MCH, le MCHC, le VGM et les plaquettes. De légères modifications du système hématologique pourraient avoir une valeur prédictive plus élevée pour la toxicité associée aux médicaments (Traesel et al., 2014). Ainsi, les extraits de *D. viscosa* n'ont aucun effet sur l'intégrité du sang et, par conséquent, aucune toxicité à une dose de 2000 mg/kg. Dans l'ensemble, ces résultats révèlent que les extraits de *D. viscosa* n'ont aucun effet toxique dans notre modèle animal (Amudha et Vanitha 2019; Traesel et al. 2014).

Pour estimer la sécurité des extraits de *D. viscosa* chez l'homme, nous avons appliqué la méthode NOAEL utilisée par la FDA pour estimer la dose équivalente chez l'homme (HED) (Contrera et al. 2004 ; Nair et Jacob 2016). La valeur de HED calculée à partir de notre dose de 2000 mg/kg administrée à des animaux pesant environ 150 g était de 277 mg/kg, une valeur significativement plus élevée que la dose efficace utilisée dans le traitement de plusieurs pathologies chez l'homme (Kattouf et al., 2009 ; Zeggwagh et al., 2006). J. Kattouf et al. N.-A. Zeggwagh et al. ont montré qu'une dose de 30 mg/kg d'extrait aqueux de *D. viscosa* réduit le développement de l'hypertension et abaisse les taux de glucose sanguin, sans affecter les niveaux d'insuline plasmatique, de cholestérol total ou de triglycérides (Kattouf et al. 2009b).

Dans l'ensemble, cette étude révèle que *D. viscosa* peut ne pas avoir d'effets toxiques lorsqu'il est appliqué de manière modérée, par voie orale ou cutanée, et met en évidence certains de ses effets thérapeutiques bénéfiques. Cependant, la caractérisation et des recherches plus approfondies sur les principes actifs isolés de cette plante pourraient améliorer son exploitation et son utilisation en médecine.

IV. Activités pharmacologiques *in vivo* des extraits

1. Effet des extraits de sur la cicatrisation des brûlures.

Les brûlures représentent un problème de santé publique mondial qui contribuent de manière significative à la mortalité et à la morbidité (Guaouguaou et al. 2018). Le traitement des brûlures est non seulement exigeant et coûteux, mais il nécessite également une gestion hautement complexe pour garantir la qualité de soins (Peck 2012).

Malgré les progrès réalisés dans le domaine des soins des brûlures, la cicatrisation des plaies brûlées demeure un défi majeur pour les traitements modernes actuels (Peck 2012; Guaouguaou et al. 2018). En effet, les traitements existants, qui reposent principalement sur l'utilisation de médicaments topiques tels que la crème SSD, présentent plusieurs limites importantes; l'utilisation prolongée de ces pommades sur des blessures est associée à divers effets secondaires indésirables, notamment des réactions allergiques et une toxicité rénale (Atiyeh et al. 2007).

Les limitations des traitements actuels nécessitent de développer de nouvelles approches thérapeutiques qui non seulement améliorent l'efficacité de la cicatrisation des brûlures, mais minimisent également les risques d'effets secondaires. Les recherches récentes se tournent vers des extraits naturels et des composés bioactifs. Dans ce contexte, l'exploration des propriétés thérapeutiques des extraits végétaux, de *D. viscosa*, sont considérés comme une alternative pour améliorer la gestion des brûlures.

Cette étude se concentre sur l'évaluation *in vivo* de cicatrisation des brûlures. Nous explorons les différentes fractions de *D. viscosa*, notamment la fraction lipidique d'hexane, la fraction d'acétate d'éthyle, la fraction butanol et la fraction aqueuse.

L'analyse des poids corporels moyens des animaux après traitement avec diverses fractions de *D. viscosa* est présentée dans **la figure 45**.

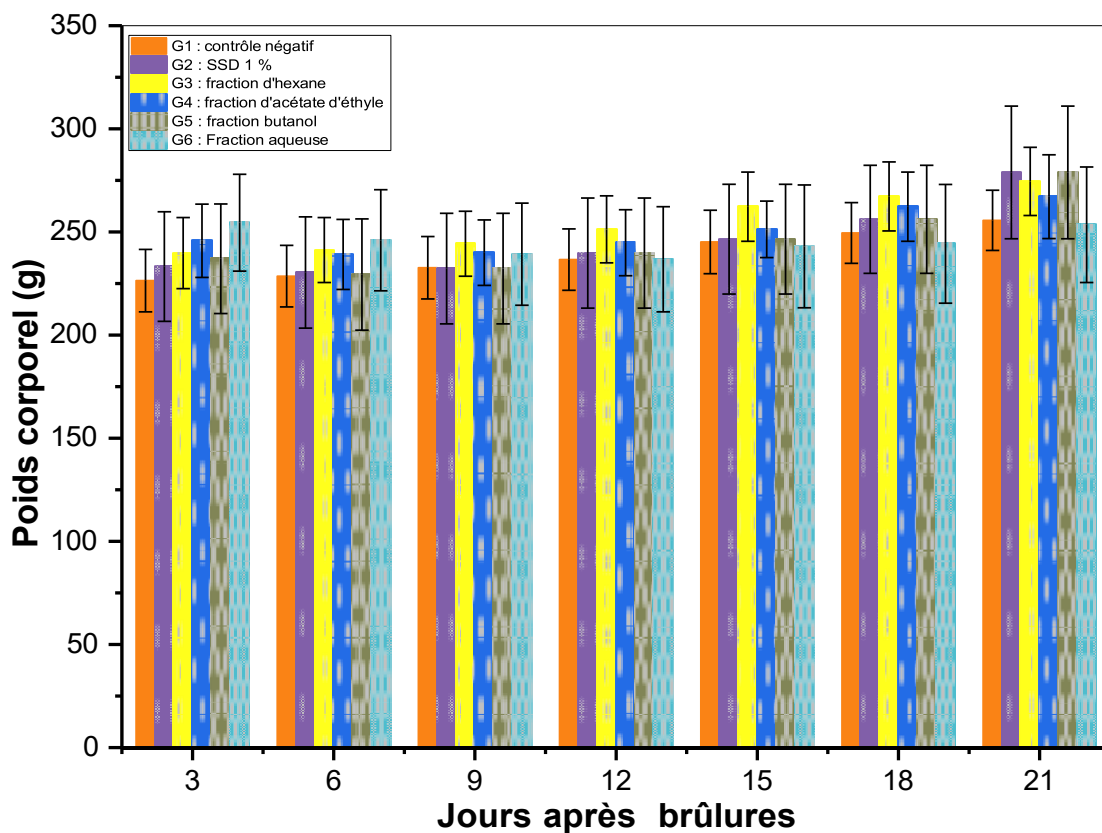


Figure 45 : Effet du traitement avec des différentes fractions de *D. viscosa* sur le poids corporel pendant 21 jours par rapport au traitement avec la crème SSD 1%. Chaque point de données représente la moyenne \pm écart-type.

Les poids corporels moyens des animaux du groupe contrôle négatif montrent une augmentation progressive au cours du temps, passant de $226,38 \pm 15,13$ g au jour 3 à $255,63 \pm 14,63$ g au jour 21. L'analyse statistique révèle une prise de poids, avec des augmentations significatives observées à plusieurs points temporels ($p < 0,01$). Les animaux traités avec le SSD 1 % présentent une augmentation significative du poids corporel, allant de $233,25 \pm 26,56$ g au jour 3 à $278,88 \pm 32,13$ g au jour 21. L'analyse des données montre une différence significative par rapport au contrôle négatif à tous les points de mesure ($p < 0,01$).

Les résultats pour la fraction d'hexane montrent une augmentation du poids corporel, avec des valeurs passant de $239,75 \pm 17,25$ g au jour 3 à $274,50 \pm 16,50$ g au jour 21. Les comparaisons statistiques ont montré des différences significatives par rapport au contrôle négatif à partir du jour 6 jusqu'au jour 21 ($p < 0,01$), suggérant que la fraction d'hexane a un effet favorable sur la récupération, bien que légèrement inférieur à celui observé avec le SSD 1 %.

La fraction d'acétate d'éthyl entraîne une augmentation du poids corporel de $245,75 \pm 17,75$ g au jour 3 à $267,12 \pm 20,3$ g au jour 21. Les analyses statistiques montrent des différences significatives par rapport au contrôle négatif à partir du jour 6 jusqu'au jour 21 ($p < 0,01$), indiquant que cette fraction favorise également une récupération efficace post-brûlures, avec des effets comparables à ceux observés pour le SSD 1 % et la fraction d'hexane.

Les animaux traités avec la fraction butanol montrent une progression du poids corporel de $237 \pm 26,56$ g au jour 3 à $278,88 \pm 32,13$ g au jour 21. Les tests statistiques révèlent des différences significatives par rapport au contrôle négatif ($p < 0,01$), suggérant que la fraction butanol a un effet sur la récupération post-brûlures, similaire à celui observé avec le SSD 1 %.

La fraction aqueuse présente des poids corporels moyens de $254,5 \pm 23,5$ g au jour 3 à $253,50 \pm 28$ g au jour 21. Les résultats montrent des différences non significatives par rapport au contrôle négatif à la plupart des points de mesure ($p > 0,05$), ce qui pourrait indiquer une efficacité variable à cette fraction par rapport aux autres traitements.

La figure 46 examine l'effet des différentes fractions de *D. viscosa* sur la superficie des plaies chez les rats, traités pendant 21 jours. Les données, exprimées en moyenne \pm écart-type.

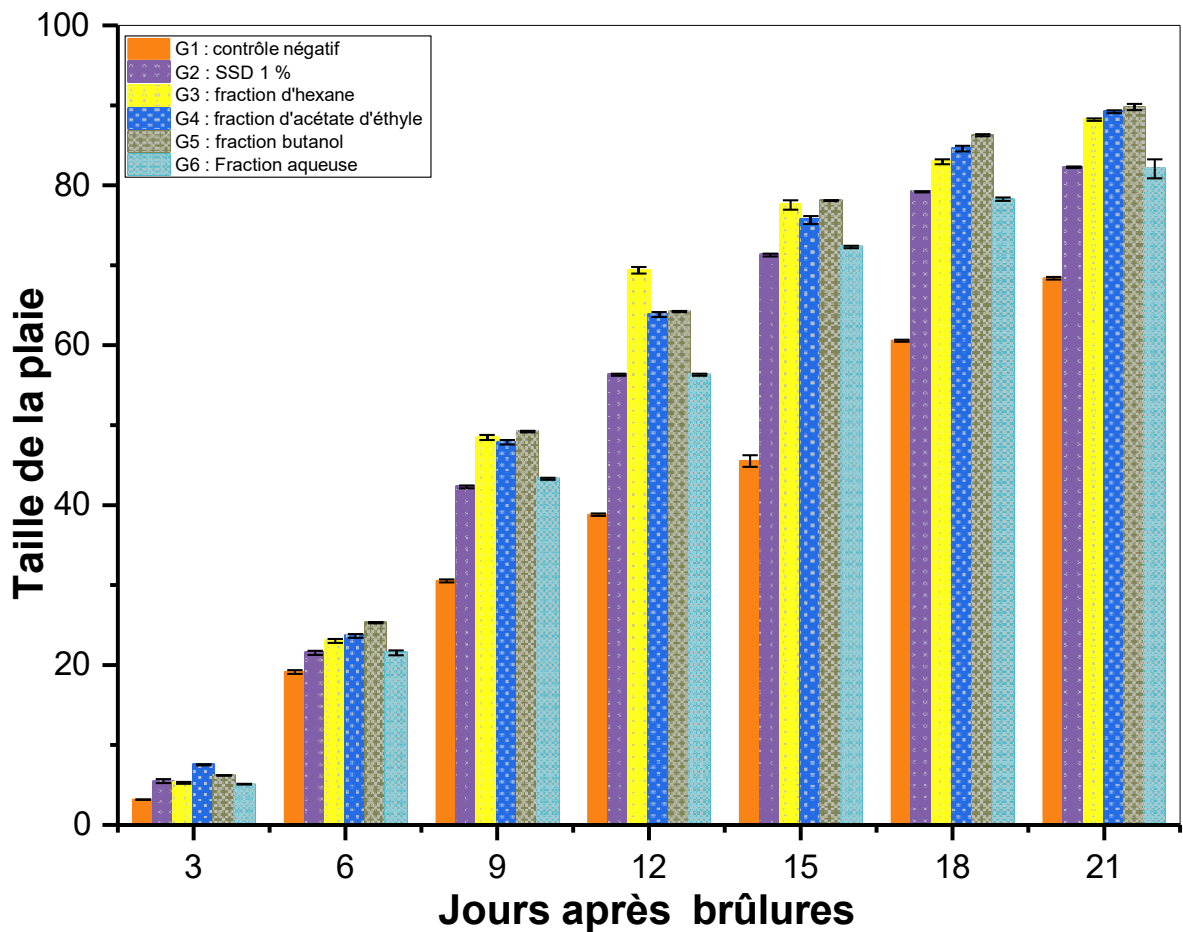


Figure 46 : Effet du traitement avec des différentes fractions de *D. viscosa* sur la superficie des plaies chez les rats traités pendant 21 jours par rapport au traitement avec la crème SSD 1%. Valeurs (moyenne \pm écart-type).

La fraction d'hexane montre une amélioration significative dans la réduction des plaies, surtout à partir du jour 12, surpassant les résultats du contrôle négatif et atteignant des niveaux similaires à ceux observés avec SSD 1%. Pour la fraction acétate la superficie des plaies varie de $7,512 \pm 0,067$ au jour 3 à $89,195 \pm 0,177$ au jour 21.

Pour le butanol La superficie des plaies commence à $6,197 \pm 0,038$ au jour 3 et atteint $89,782 \pm 0,387$ au jour 21. Les résultats montrent la réduction des plaies similaire à celle des fractions d'hexane et d'acétate d'éthyle, avec des valeurs comparables à celles du SSD 1% à la fin de la période observée. La fraction aqueuse la superficie des plaies commence à $5,097 \pm 0,038$ au jour 3 et atteint $82,062 \pm 1,192$ au jour 21. Les données montrent que toutes les fractions d'extrait de *D. viscosa* ont un effet sur la réduction de la superficie des plaies par rapport au contrôle négatif (**Figure 46**).

Ces résultats suggèrent que les extraits de *D. viscosa*, en particulier la fraction hexanique, pourraient être une alternative pour la gestion des plaies.

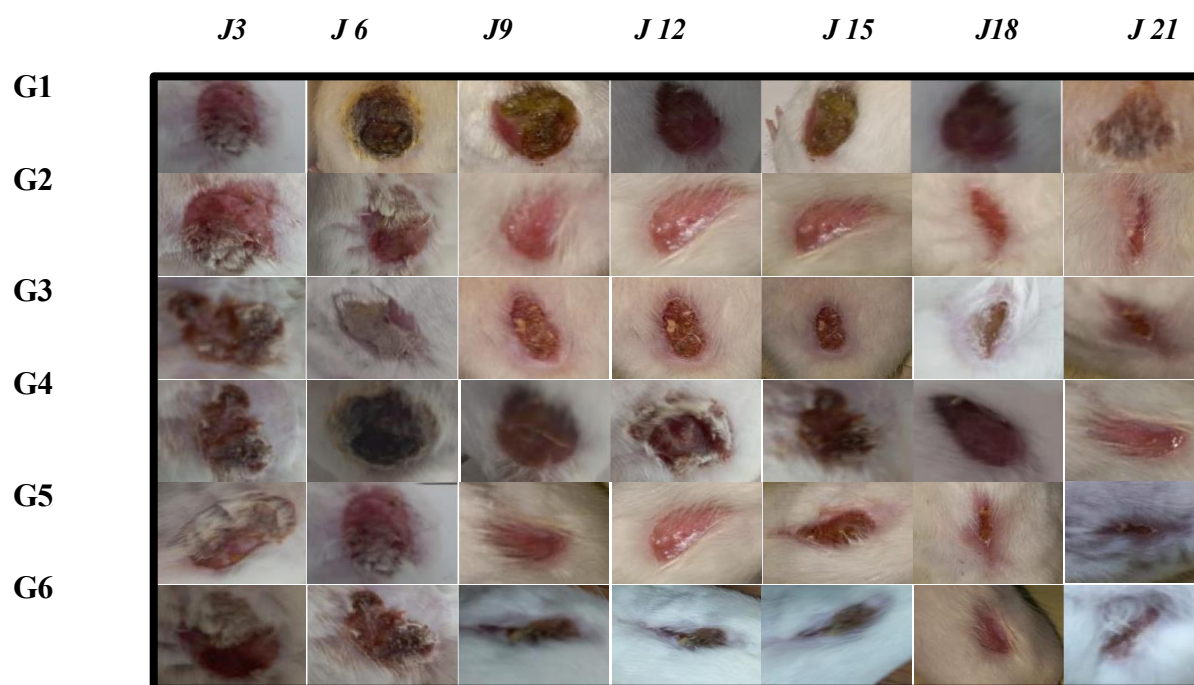


Figure 47 : Illustration des plaies au cours du traitement par les différentes fractions de *D. viscosa*

Une étude a montré que *D. viscosa* est considéré comme cicatrisant ; des brûlures ont été effectués sur un groupe de rats, qui ont ensuite été traités avec des pommades à base d'extrait hydro éthanolique à 10 % de *D. viscosa*, d'extrait hydro éthanolique à 10 % de *Marrubium vulgare* et un mélange des deux extraits, le Madecadol a été utilisé comme témoin. La taille des plaies a été observée pendant 21 jours, et le diamètre des plaies a été comparé à celles ayant reçu uniquement de la Vaseline. Les résultats ont montré que le groupe traité avec la pommade à base de *D. viscosa* a présenté une meilleure fermeture des plaies au jour 21 ($99,28 \pm 0,44$ %) par rapport à tous les autres groupes (Mssillou et al. 2022). En accord avec nos résultats, Rhimi et al. (2019) ont observé que le groupe traité avec une pommade à base de 5 % de *D. viscosa* a connu une diminution significative du diamètre des plaies comparé au groupe témoin négatif (Rhimi et al. 2019). Soutenant davantage ces résultats, une autre étude a impliqué l'induction de plaies dans la zone dorsale de souris, suivie d'un traitement pendant 16 jours avec des extraits de cinq plantes médicinales différentes, à savoir *Parietaria diffusa*, *Laurus nobilis*, *Ajuga chia*, et *Rubia taenifolia*, en plus de *D. viscosa*. L'extrait de *D. viscosa* a montré l'activité de cicatrisation des plaies la plus

significative, avec une surface de plaie de $0,54 \pm 0,12$ au jour 16, contre $1,00 \pm 0,43$ pour le groupe contrôle. Cet extrait a également montré de meilleurs résultats histologiques, avec une couverture complète de la plaie par une épidermie organisée et la présence de tissu cicatriciel mature dans le derme (Khalil et al. 2007).

La régénération tissulaire repose essentiellement sur la formation de tissu de granulation, un processus dans la réparation du tissu conjonctif (Pan-Yue et al. 2022).

Le collagène, en tant que protéine structurale, joue un rôle important dans la restauration de derme, il confère une résistance et une stabilité au tissu en cours de cicatrisation (Guo et al. 2023).

La quantification de l'hydroxyproline, un acide aminé spécifique et composant du collagène, sert d'indicateur biochimique pour évaluer la synthèse de collagène au cours de la cicatrisation. La mesure des concentrations d'hydroxyproline dans les tissus constitue un paramètre pour suivre l'efficacité des extraits à favoriser la cicatrisation et à optimiser la qualité de la régénération tissulaire (Pan-Yue et al. 2022 ; Guo et al. 2023).

L'analyse des niveaux d'hydroxyproline, exprimés en microgrammes par milligramme de tissu, révèle des variations significatives entre les différents groupes de traitement. Ces résultats sont présentés dans **la figure 48**. Le groupe contrôle négatif présente la concentration la plus basse en hydroxyproline ($15,55 \pm 0,44 \mu\text{g}/\text{mg}$), ce qui suggère une activité limitée de la synthèse du collagène en l'absence de traitement.

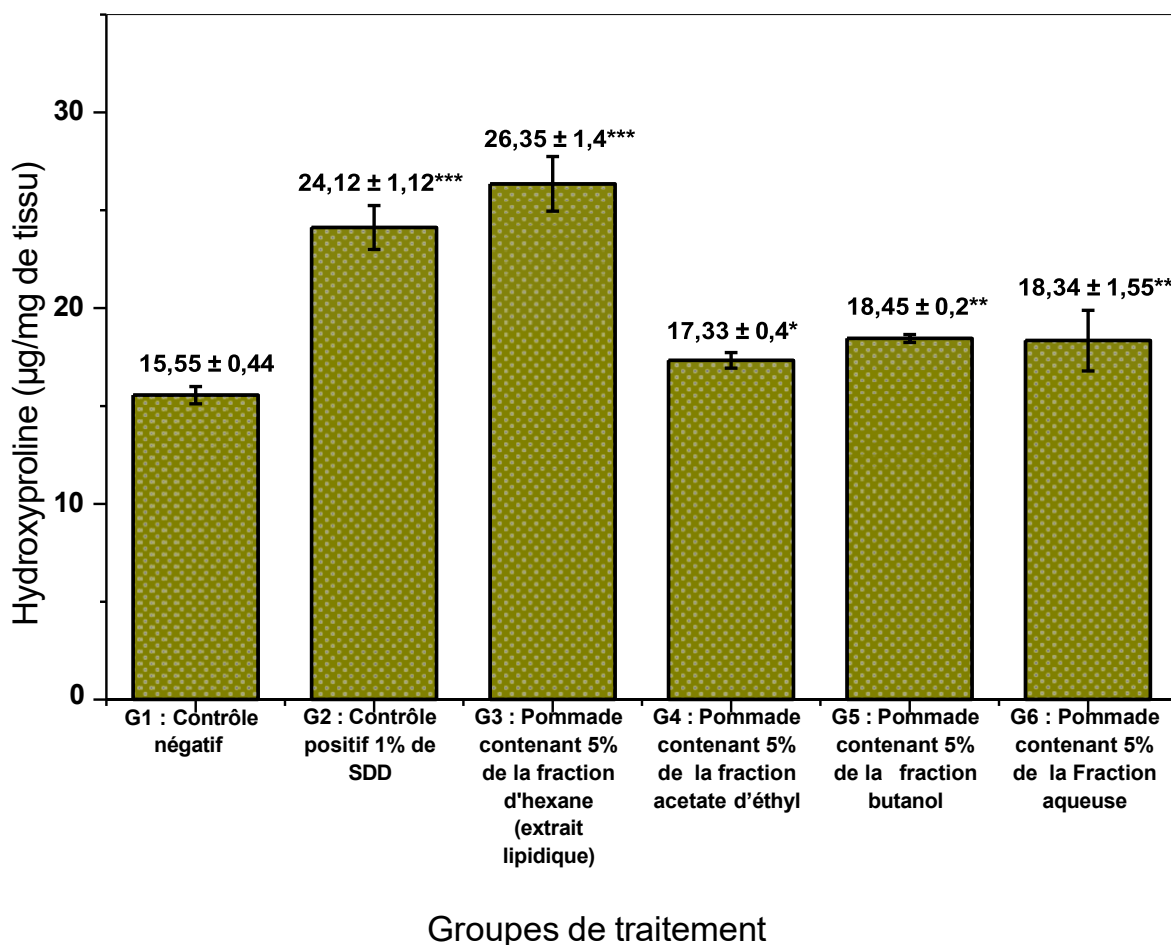


Figure 48 : Quantification de la teneur en hydroxyproline dans des biopsies de plaies expérimentales chez le rat

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm SD. Une signification statistique ($p < 0,01$) a été observée lors de la comparaison avec le groupe de contrôle.

Les résultats ont révélé une augmentation significative des niveaux d'hydroxyproline dans le groupe traité avec l'extrait lipidique de *D. viscosa* ($26,35 \pm 1,4 \mu\text{g/mg}$) par rapport au groupe témoin ($p < 0,01$). De plus, il était également plus élevé que dans les groupes traités avec SDD. Ces résultats suggèrent que l'extrait lipidique de *D. viscosa* favorise la production de collagène, ce qui indique son potentiel à faciliter le processus de guérison des plaies et le remodelage des tissus.

Les autres groupes traités avec des extraits aqueux, acétate, et butanol montrent des concentrations d'hydroxyproline intermédiaires ($18,34 \pm 1,55 \mu\text{g/mg}$, $17,33 \pm 0,4 \mu\text{g/mg}$, et $18,45 \pm 0,2 \mu\text{g/mg}$, respectivement). Bien que ces valeurs soient supérieures à celles du groupe contrôle négatif, elles sont inférieures à celles observées avec l'extrait lipidique.

En conclusion, ces résultats montrent l'efficacité de l'extrait lipidique de *D. viscosa* dans l'amélioration de la cicatrisation par l'augmentation de la synthèse de collagène.

Pour évaluer l'étendue de la guérison des plaies, des échantillons de tissu cutané de rats traités avec une pommade de base, 1% SDD et 5% d'extrait lipidique de *D. viscosa* ont été prélevés à la fin et colorés avec de l'hématoxyline-éosine.

Les analyses histologiques menées dans cette étude ont permis d'examiner les effets de l'extrait lipidique de *D. viscosa* sur la guérison des brûlures en utilisant des coupes de tissu de peau prélevées à différents moments au cours du processus de cicatrisation. Ces échantillons ont été fixés, inclus dans de la paraffine, coupés en sections fines et colorés à l'hématoxyline-éosine pour évaluer les changements morphologiques et structuraux.

La figure 49 illustre les sections histologiques du tissu cicatriciel d'une épaisseur de 5 µm, examinées après coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E). Les photomicrographies ont été capturées à un grossissement de 100x, montrant la structure tissulaire et les composants cellulaires après 7 jours de traitement.

La figure 50 illustre l'analyse histopathologique comparative de la cicatrisation des plaies, évaluant l'efficacité des traitements topiques. Les traitements incluent un contrôle négatif (pommade topique de base), un contrôle positif (crème contenant 1 % de sulfadiazine argentique (SSD)), et une pommade contenant 5 % d'extrait lipidique de *D. viscosa*. L'analyse histologique porte sur divers critères : réépithélialisation, collagénation, prolifération des fibroblastes, présence de cellules inflammatoires, néovascularisation, tissu de granulation et angiogenèse.

La réépithélialisation a un rôle dans la restauration cutanée après une lésion ([Pastar et al.2014](#)). Ce mécanisme est caractérisé par la migration, la prolifération, et la différenciation des kératinocytes, les cellules principales de l'épiderme, qui se déplace pour recouvrir la plaie. Cette régénération des cellules épithéliales est essentielle non seulement pour reformer la barrière physique protectrice contre les agents pathogènes externes, mais aussi pour prévenir la perte excessive d'eau et d'électrolytes. Le processus de réépithélialisation implique une série d'événements biochimiques et cellulaires, incluant la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) par les métalloprotéinases matricielles (MMP), la réorganisation du cytosquelette des cellules épithéliales, et l'interaction entre les cytokines, les facteurs de croissance, et les intégrines. Ces interactions coordonnent la

migration des cellules épithéliales depuis les bords de la plaie vers le centre, pour la fermeture de la plaie. Par conséquent, l'efficacité de la réépithélialisation est un indicateur de la rapidité et de la qualité de la cicatrisation (Pastar et al.2014). En plus de la réépithélialisation et de la collagénation, la guérison des plaies cutanées repose sur plusieurs autres processus biologiques essentiels, dont la néovascularisation, la granulation des tissus, et l'angiogenèse. La néovascularisation est indispensable pour l'apport de nutriments et d'oxygène au tissu en régénération, facilitant ainsi la prolifération cellulaire et le dépôt de la matrice extracellulaire. Ce processus est étroitement lié à l'angiogenèse, qui correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des capillaires préexistants. L'angiogenèse est stimulée par une variété de facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), qui initie la prolifération et la migration des cellules endothéliales pour former un réseau vasculaire fonctionnel dans le tissu cicatriciel (Pastar et al.2014).

Simultanément, la granulation des tissus se produit, marquée par l'accumulation de fibroblastes, de collagène, et d'autres éléments de la matrice extracellulaire. Ce tissu de granulation remplit la plaie et sert de support structurel pour les cellules migrantes et proliférantes, ce qui facilite la réépithélialisation

L'évaluation histologique a montré que le traitement avec l'extrait lipidique favorise une réépithélialisation complète des brûlures. Cette réépithélialisation se manifeste par la régénération d'une couche continue de cellules épithéliales qui recouvre la surface de la plaie. Dans les échantillons traités avec l'extrait, on observe une couverture épithéliale uniforme et continue qui remplace l'épithélium endommagé. En contraste, les échantillons du groupe contrôle montrent une couverture épithéliale incomplète, avec des zones de déficit épithélial qui retardent la guérison.

De plus, les sections histologiques des échantillons traités avec l'extrait lipidique montrent une augmentation du nombre de capillaires et de petits vaisseaux sanguins dans la zone de la plaie.

Les infiltrations cellulaires inflammatoires sont souvent associées à des retards dans la guérison des brûlures et peuvent entraîner des complications supplémentaires. Les analyses histologiques ont révélé une diminution significative des infiltrations cellulaires

inflammatoires dans les échantillons traités avec l'extrait lipidique. Cette réduction de l'inflammation est indiquée par une diminution du nombre de cellules inflammatoires, telles que les neutrophiles et les macrophages, dans les tissus de la plaie. Moins d'infiltration inflammatoire suggère une résolution plus efficace de la réponse inflammatoire et une transition plus rapide vers les phases réparatrices du processus de cicatrisation.

Les sections histologiques des tissus traités avec l'extrait lipidique montrent une augmentation significative de la densité et de l'organisation des fibres de collagène dans la zone de la plaie. Les fibres de collagène sont plus denses et mieux orientées, ce qui indique une réparation tissulaire plus structurée et plus efficace. En comparaison, les échantillons du groupe contrôle montrent une organisation désorganisée des fibres de collagène, avec des zones de collage dispersées et moins compactes.

En résumé, les observations histologiques indiquent que l'extrait lipidique de *D. viscosa* exerce des effets significatifs sur la guérison des brûlures, notamment en favorisant une réépithélialisation complète, en stimulant la néovascularisation et en réduisant les infiltrations inflammatoires. Ces résultats histologiques sont en accord avec les mesures quantitatives de la synthèse du collagène, alors l'extrait lipidique améliore la réparation cutanée en contribuant à une organisation structurée des fibres de collagène et à une régénération tissulaire efficace.

Nos résultats sont cohérents avec les recherches précédentes menées par Rahimi et al qui ont également démontré les propriétés de cicatrisation des plaies de l'extrait éthanolique de *D. viscosa* lorsqu'il est appliqué localement. Dans leur étude, les pommades contenant 2,5 % et 5 % d'extrait de *D. viscosa* ont conduit à une guérison presque complète des plaies, comme en témoignent une régénération significative de la peau et une réépithélialisation, par rapport aux groupes témoins et véhicules (Rahimi et al. 2019).

L'analyse de la composition de l'extrait lipidique de *D. viscosa* a révélé la présence des acides gras, des stérols et des tocophérols.

Les acides gras insaturés jouent un rôle important dans la modulation de la réponse inflammatoire au cours de la guérison des plaies, en régulant la production et l'activité des cytokines, molécules signalétiques dans l'inflammation (Ishak et al. 2019) Ces acides gras

sont essentiels non seulement pour maintenir l'intégrité des membranes cellulaires, en favorisant la fluidité et la stabilité membranaire, mais ils soutiennent également divers processus anaboliques nécessaires à la régénération tissulaire. En particulier, les acides gras polyinsaturés oméga-3 (PUFAs) ont démontré une capacité à stimuler la synthèse de collagène, une protéine structurale dans les tissus conjonctifs tels que les fibroblastes, ce qui accélère la réparation et le remodelage des tissus endommagés. Les PUFAs oméga-3 favorisent également une réduction de l'inflammation, permettant ainsi une transition plus efficace vers les phases de prolifération et de remodelage de la guérison (Ishak et al. 2019).

De plus, plusieurs études ont démontré le potentiel thérapeutique des acides gras polyinsaturés, tels que l'acide linoléique, l'acide oléique et l'acide linoléique, dans les processus de guérison des plaies (Castilho et al. 2015; Ishak et al. 2019 ; King et al. 2006). L'acide linoléique, un oméga-3, et les acides linoléique et oléique, des oméga-6 et oméga-9 respectivement, sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires, régénératrices et réparatrices (Castilho et al. 2015; Ishak et al. 2019). L'acide linoléique, un acide gras oméga-3, est particulièrement connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, qui aident à réduire la réponse inflammatoire excessive souvent associée aux brûlures (Castilho et al. 2015). Il a été démontré que les acides gras oméga-3 favorisent la production de médiateurs anti-inflammatoires et réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui aide à modérer l'inflammation et à améliorer la vitesse de guérison (Ishak et al. 2019). L'acide oléique, quant à lui, contribue à la réparation de la barrière cutanée et stimule la prolifération des fibroblastes, qui sont essentiels pour la formation de nouveau tissu conjonctive (King et al. 2006). L'acide linoléique est également essentiel pour la formation de prostaglandines qui régulent la réponse inflammatoire et la cicatrisation (King et al. 2006). Étant donné la présence abondante de ces acides gras dans notre extrait de *D. viscosa*, il est plausible que ces composés contribuent de manière significative à l'activité remarquable de cicatrisation des plaies observée. Leur synergie pourrait accentuer l'efficacité de l'extrait dans la guérison tissulaire.

On peut également expliquer l'effet de l'extrait lipidique par la présence des stérols ; Selon les données disponibles dans la littérature, il a été démontré que l'application de stérols à une concentration de 0,01 % sur des cellules fibroblastiques humaines normales exerce également un effet notable sur la peau (Wang et Wu 2019a). Cet effet se manifeste par une augmentation significative des quantités d'acide hyaluronique et de collagène de type III,

deux composants essentiels du tissu conjonctif, ce qui contribue à l'amélioration de la fonction de barrière cutanée (Wang et Wu 2019b; Tanaka et al. 2016). En outre, les stérols appliqués ont été associés à une diminution des scores d'érythème, ce qui met en évidence leur potentiel anti-inflammatoire (Vilahur et al. 2019).

Les phytostérols présents dans l'extrait lipidique de *D. viscosa*, tels que le campestérol, le 7- β -sitostérol et le stigmastérol, peut également aider à restaurer la structure normale de l'épiderme et du derme après une brûlure.

La fraction lipidique de *D. viscosa* pourrait jouer également un rôle dans la guérison des brûlures grâce à ses propriétés antioxydantes, principalement attribuées à son contenu en tocophérols. Ces composés, en particulier la vitamine E, sont reconnus pour leurs puissantes propriétés antioxydantes, qui neutralisent les radicaux libres et réduisent le stress oxydatif au niveau cellulaire (Zahid et al. 2019). Les tocophérols exercent plusieurs effets dans le processus de guérison des brûlures. Tout d'abord, ils protègent les cellules en empêchant l'oxydation des lipides membranaires, ce qui préserve l'intégrité des membranes cellulaires et limite les dommages causés par les radicaux libres (Zahid et al. 2019). De plus, les tocophérols jouent un rôle anti-inflammatoire en modérant la production de cytokines pro-inflammatoires et en régulant la réponse des cellules immunitaires, réduisant ainsi les symptômes d'inflammation tels que la douleur et l'œdème (Ehterami et al. 2019). Ils stimulent également la réparation tissulaire en favorisant la synthèse de composés essentiels tels que l'hyaluronane et le sulfate de dermatan (Zahid et al. 2019). Le sulfate de dermatan, quant à lui, joue un rôle dans la régulation de la matrice extracellulaire et la formation de tissu granulaire, essentiels pour une cicatrisation efficace. En outre, les tocophérols augmentent l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants endogènes (Zahid et al. 2019).

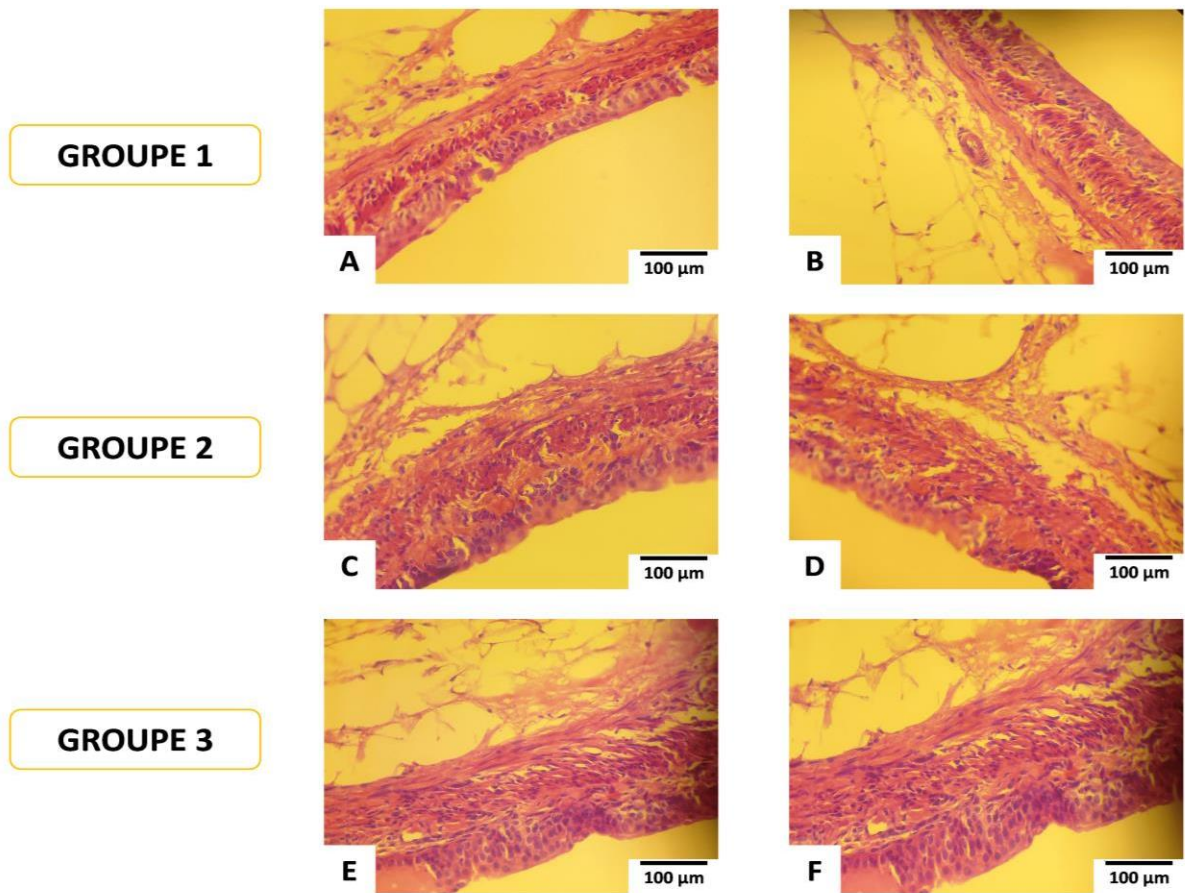


Figure 49 : Des sections histologiques du tissu cicatriciel ont été examinées en utilisant une coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E).

Des photomicrographies des tissus ont été capturées sous un microscope optique à un grossissement de 100x. Les images montrent la structure tissulaire et les composants cellulaires après 7 jours de traitement. Les sections avaient une épaisseur de 5 mm pour assurer une visualisation et une analyse adéquates. Groupe 1 : traité avec une pommade topique de base (Vaseline). Groupe 2 : contrôle positif traité avec une pommade topique de référence (crème contenant 1% de sulfadiazine argentique (SSD)). Groupe 3 : traité avec une pommade contenant 5% d'extrait lipidique de *D. viscosa*.

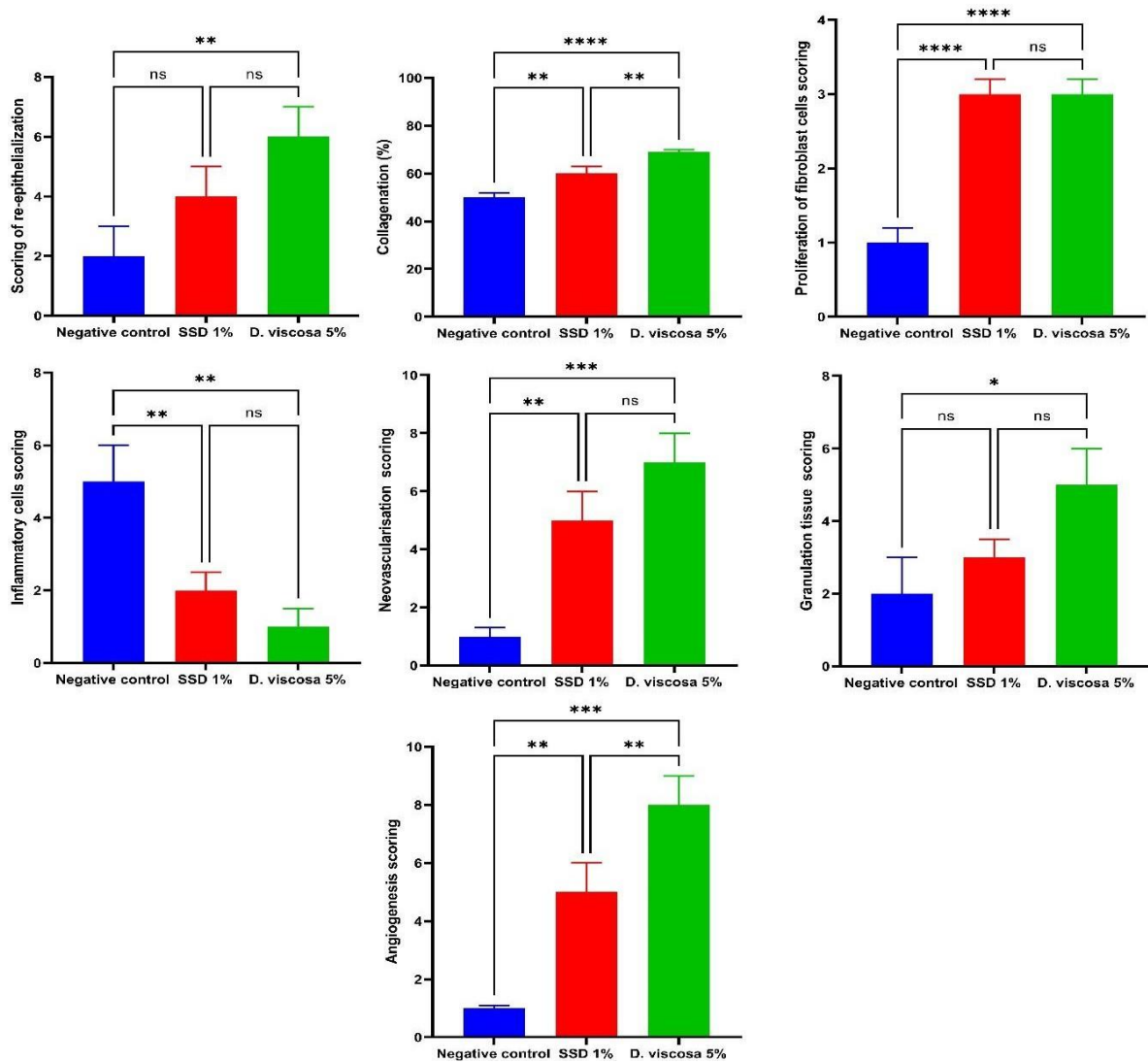


Figure 50 : Analyse histopathologique comparative de la cicatrisation des plaies : Évaluation de l'efficacité des traitements topiques avec un contrôle négatif (base de pommade topique), un contrôle positif (crème contenant 1% de sulfadiazine d'argent (SSD), et pommade contenant 5% d'extrait lipidique de *D. viscosa*

Evaluation histologique de la réépithélialisation, de la collagénation, de la prolifération des cellules broblastes, de la présence de cellules inflammatoires, de la néovascularisation, du tissu de granulation et de l'angiogenèse, ns : non significatif ; * : significatif à $p < 0,05$; ** : significatif à $p < 0,01$; *** : significatif à $p < 0,001$; **** : significatif à $p < 0,0001$.

Tableau 19. Analyse des relations structure-activité des composés de *D. viscosa*

Nom de la cible	Composés	Affinité (kcal/mol)
MMP-2	Stigmastérol	-9.3
MMP-2	7-Campesterol	-8.4
MMP-2	7- β -Sitosterol	-8.3
MMP-9	Stigmastérol	-8
MMP-1	7-Campesterol	-7.7
MMP-9	7-Campesterol	-7.6
MMP-9	7- β -Sitosterol	-7.6
MMP-1	Stigmastérol	-7.5
MMP-2	Acide linoléique	-7.5
VEGF	Stigmastérol	-7.4
VEGF	7-Campesterol	-7.4
MMP-1	7- β -Sitosterol	-7.2
VEGF	7- β -Sitosterol	-7.1
MMP-2	Acide linoléique	-7.1
FGF-2	7-Campesterol	-7
MMP-2	γ -Tocophérol	-6.9
MMP-2	Acide oléique	-6.8
FGF-2	Stigmastérol	-6.8
MMP-9	Acide linoléique	-6.7
FGF-2	7- β -Sitosterol	-6.7
VEGF	γ -Tocophérol	-6.7
MMP-9	Acide linoléique	-6.6
MMP-9	γ -Tocophérol	-6.3
MMP-1	γ -Tocophérol	-6.2
VEGF	Acide oléique	-5.6
VEGF	Acide linoléique	-5.5
VEGF	Acide linoléique	-5.5
FGF-2	γ -Tocophérol	-5.5
MMP-1	Acide linoléique	-5.3
MMP-9	Acide oléique	-5.2
MMP-1	Acide linoléique	-5.2
FGF-2	Acide linoléique	-4.6

FGF-2	Acide oléique	-4.6
FGF-2	Acide linoléique	-4.4
MMP-1	Acide oléique	-4.4

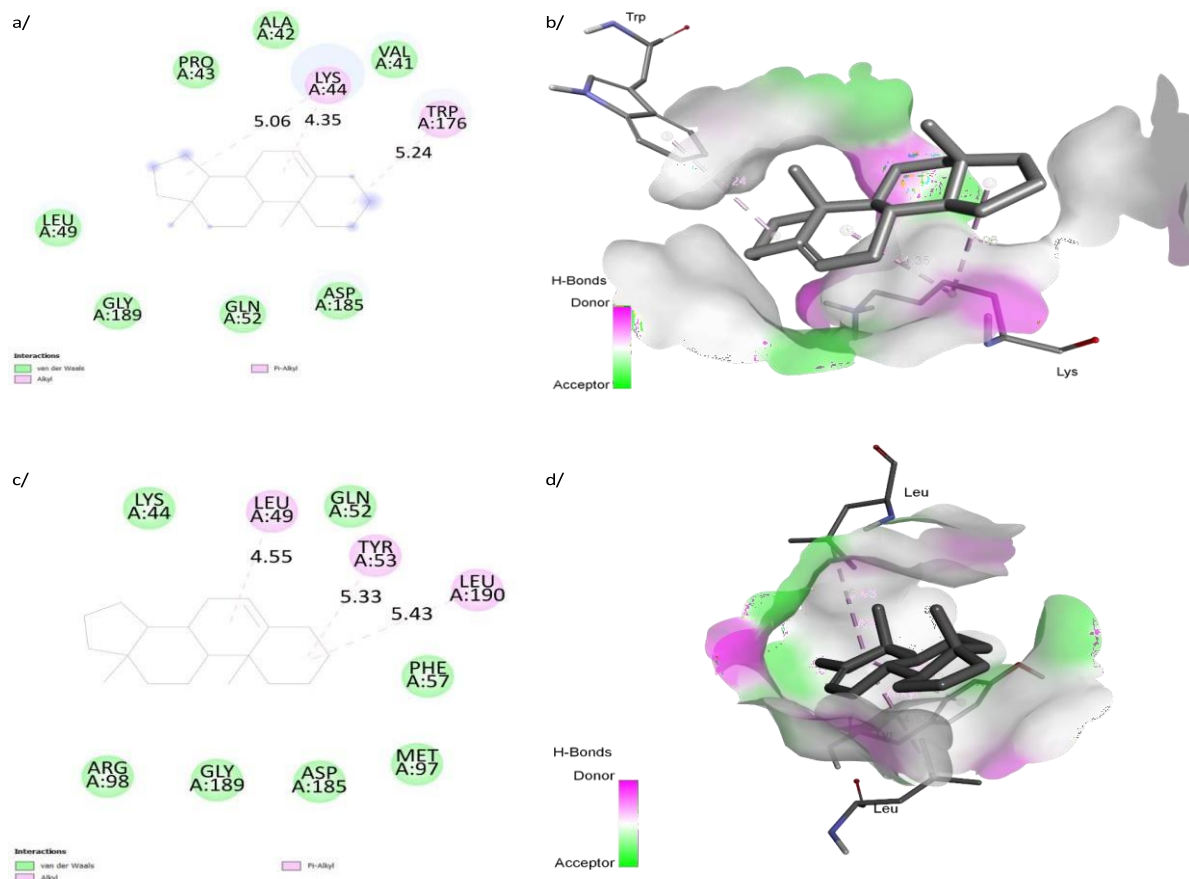


Figure 51 : Diagrammes 2D et 3D des interactions protéine-ligand pour les composés flavonoïdes avec la MMP-2 (1CK7). (a,b) Stigmastérol (CHEMBL400247) (b,c) 7-Campestérol (CHEMBL520535).

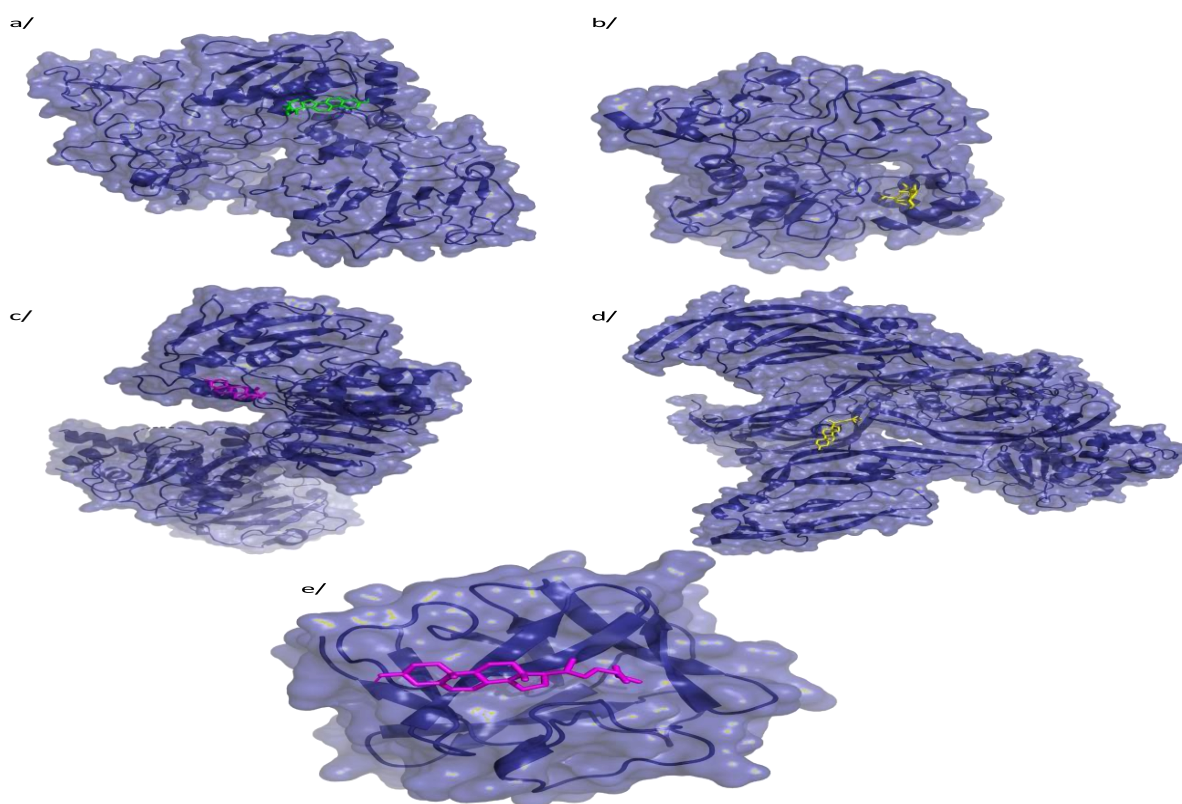


Figure 52 : Carte 3D des interactions protéine-ligand pour les composés avec divers récepteurs.

a/ MMP-2 (1CK7) & 7-β-Sitostérol (CHEMBL221542/Vert), b/ MMP-9 (1L6J) & Stigmastérol (CHEMBL400247/Jaune), c/ MMP-1 (1SU3) & 7-Campestérol (CHEMBL520535/Magneta), d/ VEGF (2VPF) & Stigmastérol (CHEMBL400247/Jaune), e/ FGF-2 (6L4O) & 7-Campestérol (CHEMBL520535/Magneta).

L'analyse des interactions entre les composés de *D. viscosa* et diverses cibles protéiques met en évidence des variations significatives des affinités, reflétant des relations structure-activité distinctes. Parmi les composés testés, le stigmastérol se distingue par une affinité élevée pour plusieurs cibles, notamment MMP-2 (-9,3 kcal/mol), MMP-9 (-8,0 kcal/mol), et VEGF (-7,4 kcal/mol). De même, 7-campestérol et 7-β-sitostérol montrent des interactions remarquables avec des cibles clés telles que MMP-2, MMP-9, et VEGF, avec des valeurs allant de -8,4 à -7,1 kcal/mol (**Tableau 19**).

Les métalloprotéinases matricielles, en particulier MMP-2 et MMP-9, sont des cibles importantes en raison de leur rôle dans la dégradation de la matrice extracellulaire et leur implication dans des maladies telles que l'inflammation. Les affinités élevées observées pour ces enzymes renforcent l'intérêt de la fraction lipidique riche en stérols de *D. viscosa*

comme inhibiteurs potentiels. Par ailleurs, les interactions avec VEGF et FGF-2 indiquent une possible modulation de l'angiogenèse, un processus important dans la régénération tissulaire.

45 L'évaluation de l'activité analgésique centrale des différentes fractions de *D.*

viscosa

Tableau 20. L'évaluation de l'activité analgésique centrale des différentes fractions de *D.*

viscosa

MPE Moyenne (%)							
Traitement	Les doses	15min	30min	45min	60min	120min	180min
Fraction d'hexane	500 mg/kg	1,2±1,1 ^a	4,27±1,5 ^a	5,91±0,3 ^a	12,87±0,09 ^a	14,67±3,57 ^a	17,87±6,3 ^a
Fraction acétate	500 mg/kg	29,08±1,3 ^b	45,73±3,2 ^b	58,13±0,4 ^b	70,75±0,05 ^c	100±0,00 ^c	100±0,00 ^c
Fraction butanol	500 mg/kg	18,80±0,3 ^b	36,86±0,9 ^b	51,59±0,1 ^b	69,36±0,06 ^b	89,79±1,32 ^{bc}	100±0,00 ^c
Fraction aqueuse	500 mg/kg	28,47±0,9 ^b	48,08±1,4 ^b	63,96±0,3 ^b	85,98±0,12 ^{cb}	100±3,13 ^c	100±0,00 ^c
Morphine	10 mg/kg	30±2,34 ^b	42±0,2 ^b	56±0,32 ^b	100±0,00 ^c	100±0,00 ^c	100±0,00 ^c

Les moyennes qui ne partagent aucune lettre sont significativement différentes à $p < 0,05$

L'évaluation des effets analgésiques des différentes fractions de *D. viscosa* a montré des variations significatives dans leur efficacité par rapport aux témoins positifs (morphine). Les résultats montrent des différences statistiques significatives entre les groupes à différents temps d'observation (**Tableau 20**). La fraction d'acétate d'éthyle (500 mg/kg) a présenté une MPE initiale de $29,08 \pm 1,3$ % à 15 minutes, augmentant significativement à $45,73 \pm 3,2$ % à 30 minutes, $58,13 \pm 0,4$ % à 45 minutes, et atteignant $70,75 \pm 0,05$ % à 60 minutes. Dès 120 minutes, cette fraction a atteint une MPE de 100 %.

La fraction de butanol (500 mg/kg) a également montré une augmentation progressive de la MPE, débutant à $18,80 \pm 0,3$ % à 15 minutes, augmentant à $36,86 \pm 0,9$ % à 30 minutes, $51,59 \pm 0,1$ % à 45 minutes, et atteignant $69,36 \pm 0,06$ % à 60 minutes. Cette fraction a

finalement atteint une MPE de $89,79 \pm 1,32$ % à 120 minutes, pour atteindre 100 % à 180 minutes. Bien que l'effet analgésique de la fraction de butanol soit légèrement plus lent que celui de la morphine, cette fraction a montré une efficacité statistiquement comparable à celle de la morphine à partir de 120 minutes.

La fraction aqueuse (500 mg/kg) s'est distinguée par une efficacité analgésique élevée dès le début de l'observation, avec une MPE de $28,47 \pm 0,9$ % à 15 minutes, augmentant significativement à $48,08 \pm 1,4$ % à 30 minutes, $63,96 \pm 0,3$ % à 45 minutes, et atteignant $85,98 \pm 0,12$ % à 60 minutes. À partir de 120 minutes, cette fraction a atteint une MPE de 100 % et a maintenu ce niveau jusqu'à 180 minutes, sans différences significatives avec la morphine après 60 minutes.

En revanche, la fraction lipidique (500 mg/kg) a montré une activité analgésique nettement inférieure, avec une MPE initiale de $1,2 \pm 1,1$ % à 15 minutes, augmentant progressivement pour atteindre seulement $17,87 \pm 6,34$ % à 180 minutes. Comparée à la morphine (10 mg/kg), qui a atteint une MPE de 100 % dès 60 minutes, la fraction d'hexane a montré une efficacité analgésique significativement plus faible tout au long de l'étude ($p < 0,05$).

La morphine, utilisée comme témoin positif, agit principalement via son interaction avec les récepteurs opioïdes, les fractions, présentant une efficacité comparable à celle de la morphine, on peut expliquer ces résultats par l'écrit que ces fractions peut contenir des métabolites capables d'interagir avec les récepteurs opioïdes, les récepteurs benzodiazépines ou les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), qui sont importants dans la modulation des signaux douloureux (Duarte et Ferreira 1992 ; Attal et al. 2002).

Les fractions d'acétate d'éthyle, butanol et aqueuse ont montré une activité analgésique, ces résultats pourrait être attribuée à une concentration élevée de flavonoïdes, connus pour leur affinité avec les récepteurs opioïdes et benzodiazépines. Ces flavonoïdes sont également impliqués dans l'inhibition des enzymes COX-2, ce qui limite la production de prostaglandines pro-inflammatoires responsables de la douleur (Catarino et al. 2016).

Les flavonoïdes peuvent jouer également un rôle important dans l'inhibition des voies de signalisation inflammatoires, notamment le facteur de transcription NF- κ B, qui régule l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β et IL-6. L'inhibition

de NF- κ B réduit la réponse inflammatoire et, par conséquent, la douleur (Serafini et al. 2010 ; Rathee et al. 2009).

Les résultats de cette étude sont corroborés par plusieurs travaux antérieurs. Par exemple, Mssillou et al. (2022) ont démontré une réduction significative des torsions abdominales chez des rats traités par un extrait hydro éthanolique de *D. viscosa* (Mssillou et al. 2022), tandis qu'Ouahchia et al. (2020) ont rapporté une forte inhibition des torsions abdominales induites par l'acide acétique avec un extrait éthanolique de feuilles (Ouahchia et al. 2020). Ces effets analgésiques ont été attribués à des métabolites bioactifs tels que l'acide gallique, l'acide caféique, la quercétine et la rutine, identifiés comme inhibiteurs des enzymes COX et LOX (Grauso et al. 2020 ; Al-Ostoot et al. 2021).

46 L'activité antidiabétique

L' α -glucosidase est une enzyme intestinale intégrée dans la digestion des glucides. Les inhibiteurs de l' α -glucosidase peuvent retarder l'absorption des glucides alimentaires et ainsi réduire l'hyperglycémie. Cette action peut également contribuer à diminuer les dommages oxydatifs (Ag 1994). **Le tableau 21** présente les activités inhibitrices de l' α -glucosidase des différentes fractions de *D. viscosa*. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour différentes concentrations. Les résultats montrent que la fraction butanol est la plus efficace pour inhiber cette enzyme. En effet, cette fraction présente des pourcentages d'inhibition croissants de 18,00 % à 64,63 % avec l'augmentation des concentrations, surpassant les autres fractions ainsi que l'acarbose, qui est utilisée comme contrôle positif. La fraction acétate d'éthyl, bien qu'efficace, se situe en second avec une inhibition allant de 17,01 % à 46,36 %. En revanche, la fraction d'hexane et la fraction aqueuse montrent des capacités d'inhibition statistiquement inférieure à celle des autres traitements, avec des pourcentages respectifs de 10,21 % à 30,18 % et 13,32 % à 54,73 %.

En ce qui concerne l' α -amylase, **le tableau 22** présente les activités inhibitrices de l' α -amylase des différentes fractions de *D. viscosa*. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour différentes concentrations. La fraction butanol se révèle également la plus efficace, avec des taux d'inhibition augmentant de 5,48 % à 55,29 % en fonction de la concentration. La fraction acétate d'éthyl suit, montrant une inhibition allant de 4,40 % à 45,36 %. La fraction d'hexane et la fraction aqueuse sont moins efficaces dans l'inhibition

de l' α -amylase, avec des pourcentages de 2,55 % à 30,18 % et de 3,40 % à 42,85 %, respectivement.

Tableau 21. Inhibition de l' α -Glucosidase (%) par différentes fractions de *D. viscosa*

	0,5 mg/ml	0,9 mg/ml	1,6 mg/ml	2 mg/ml
Fraction d'hexane	10,21 ± 0,1 ^a	14,16 ± 0,1 ^a	20,54 ± 0,02 ^a	30,18 ± 0,01 ^b
Fraction acétate d'éthyle	17,01 ± 0,1 ^a	30,11 ± 0,03 ^b	40,61 ± 0,04 ^b	46,36 ± 0,01 ^b
Fraction butanol	18,00 ± 0,09 ^a	42,09 ± 0,23 ^b	63,12 ± 0,87 ^c	64,63 ± 0,44 ^c
Fraction aqueuse	13,32 ± 1,42 ^a	37,33 ± 0,91 ^b	54,73 ± 0,89 ^c	42,85 ± 1,09 ^b
Acarbose	31,21±0,01 ^b	56,21 ± 0,01 ^c	69,11±0,01 ^c	78,23 ± 0,14 ^c

Les moyennes qui ne partagent aucune lettre sont significativement différentes à $p < 0,05$

Tableau 22. Inhibition de l' α -Amylase (%) par différentes fractions de *D. viscosa*

	0,07 mg/ml	0,15 mg/ml	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
Fraction d'hexane	2,55 ± 0,12 ^a	19,51 ± 0,37 ^b	21,87 ± 0,09 ^b	30,18 ± 0,12 ^c
Fraction acétate d'éthyle	4,40 ± 0,34 ^a	32,53 ^a ± 0,30 ^b	42,21 ± 0,06 ^c	45,36 ± 0,26 ^c
Fraction butanol	5,48 ± 0,24 ^a	36,05 ± 1,30 ^b	48,97 ± 0,80 ^c	55,29 ± 0,68 ^c

Fraction aqueuse	3,40 ± 0,41 ^a	23,88 ± 0,69 ^b	38,47 ± 0,38 ^c	42,85 ± 1,09 ^c
Acarbose	5,21 ± 0,01 ^a	29 ± 0,11 ^b	37,32 ± 0,06 ^c	50,22 ± 0,55 ^d

Les moyennes qui ne partagent aucune lettre sont significativement différentes à $p < 0,05$

Un déséquilibre entre la sécrétion d'insuline et les niveaux de glucose sanguin est caractéristique du diabète de type 2. Par conséquent, la régulation des niveaux de sucre dans le plasma est essentielle pour retarder ou prévenir le diabète de type 2 ([Chatterjee et al. 2017](#)). Une méthode couramment utilisée pour réduire l'hyperglycémie consiste à inhiber ou diminuer l'absorption des glucides. La réduction de l'hyperglycémie peut être obtenue en diminuant l'activité des enzymes digestives telles que l' α -amylase et l' α -glucosidase ([Zhu et al. 2020](#)).

En effet, l'acarbose est un médicament antidiabétique connu pour ses activités inhibitrices sur l' α -amylase et l' α -glucosidase. Cependant, comme tout médicament, l'acarbose présente certains effets secondaires, principalement liés à la toxicité hépatique ([Andrade et al. 1998](#)). Par conséquent, l'intérêt des chercheurs s'est tourné vers les molécules bioactives naturelles possédant des activités inhibitrices sur l' α -amylase et l' α -glucosidase, tout en ayant quasiment pas d'effets secondaires. De nombreux composés naturels ont démontré leur efficacité dans l'inhibition de ces deux enzymes. À cet égard, L'efficacité des fractions butanol et acétate d'éthyle dans l'inhibition des enzymes α -glucosidase et α -amylase peut être expliquée par la présence de composés bioactifs capables de se lier aux sites actifs de ces enzymes, perturbant ainsi leur fonction ([Zhu et al. 2020](#)).

Les flavonoïdes et acides phénoliques, fréquemment trouvés dans ces fractions, sont connus pour leur capacité à moduler diverses enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides. ([Tadera et al. 2006](#) ; [Ćorković et al. 2022](#) ; [Zhu et al. 2020](#)). Ces composés exercent une inhibition enzymatique, ce qui peut expliquer leur efficacité supérieure comparée à d'autres fractions ou inhibiteurs conventionnels comme l'acarbose ([Mahdi et al. 2020](#); [Krishnan et al. 2022](#)).

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques connus pour leur capacité à interagir avec les enzymes en se liant à leurs sites actifs ou en se fixant à des sites allostériques, modifiant ainsi leur activité catalytique (Bamigboye et al. 2020).

La quercétine, par exemple, peut se lier à l' α -glucosidase en formant des complexes stables qui perturbent le site actif de l'enzyme, réduisant ainsi son efficacité à catalyser la dégradation des glucides. Cette interaction est souvent caractérisée par une inhibition compétitive ou non compétitive, selon la nature du complexe formé et la concentration du flavonoïde (Lim et al.2022; Cui et al. 2022).

Ces composés peuvent agir en formant des liaisons hydrogène avec les résidus de l'enzyme ou en interférant avec la configuration spatiale du site actif de l'enzyme, altérant ainsi son activité. L'inhibition par les acides phénoliques est souvent associée à une compétition avec les substrats naturels des enzymes, réduisant la vitesse de réaction enzymatique (Yu et al. 2024).

L'inhibition des enzymes α -glucosidase et α -amylase par les fractions de *D. viscosa* pourrait également affecter les voies métaboliques liées à la gestion des glucides. En inhibant ces enzymes, les fractions de *D. viscosa* peuvent réduire l'absorption des glucides, ce qui entraîne une diminution des pics glycémiques postprandiaux. Cette modulation du métabolisme des glucides pourrait potentiellement réduire le risque de diabète de type 2 et d'autres troubles métaboliques associés à des niveaux élevés de glucose sanguin (Lim et al.2022; Cui et al. 2022).

Des niveaux de glucose plus contrôlés peuvent également influencer la biosynthèse des lipides (Hilton et al. 2023). Un excès de glucose sanguin est souvent converti en lipides par le foie, contribuant à des conditions telles que l'obésité et la stéatose hépatique (Hilton et al. 2023); En modulant l'absorption des glucides et en maintenant les niveaux de glucose sanguin plus stables, les fractions de *D. viscosa* peuvent potentiellement réduire l'accumulation de lipides et contribuer à une gestion plus efficace de la composition corporelle.

Il est important de noter que la variabilité des effets entre les différentes fractions peut être due à la complexité de leur composition chimique. Les fractions butanol et acétate d'éthyle semblent contenir des composés actifs à haute affinité pour les enzymes ciblées, tandis que

les fractions d'hexane et aqueuse montrent des capacités d'inhibition plus faibles. Cette variabilité pourrait refléter des différences dans les types et concentrations de composés bioactifs présents dans chaque fraction. L'interaction complexe entre ces composés et les cibles enzymatiques pourrait influencer l'efficacité globale de chaque fraction.

Les études bibliographiques se sont concentrées sur l'activité antidiabétique des différentes parties de la plante *D. viscosa* ; Mrid et al. (2022) ont étudié l'action inhibitrice de l' α -amylase et de l' α -glucosidase de l'extrait méthanolique des feuilles de *D. viscosa*. L'étude a confirmé que les extraits exercent un effet inhibiteur élevé sur les deux enzymes. La concentration inhibitrice moitié (IC₅₀) de l' α -amylase était de 1,381 mg/mL comparée à 0,046 mg/mL pour l'acarbose, utilisée comme contrôle positif, tandis que l'IC₅₀ de l' α -glucosidase était de 0,118 mg/mL contre 0,329 mg/mL pour l'acarbose (Mrid et al. 2022)

En accord avec ces résultats, Asraoui et al. (2021) ont découvert que l'extrait méthanolique possédait une meilleure activité anti- α -glucosidase que les extraits d'acétate d'éthyle et de chloroforme, avec un IC₅₀ de 0,030 mg/mL et 0,040 mg/mL, respectivement, contre un IC₅₀ de 0,033 μ g/mL pour le médicament de contrôle (acarbose). L'activité anti- α -amylase suit le même schéma. À 1 mg/mL, les extraits de méthanol, d'acétate d'éthyle et de chloroforme ont respectivement inhibé l' α -amylase de 27 %, 22 % et 17 % (Asraoui et al. 2021).

D'autres recherches ont révélé que les extraits méthanoliques provenant de différentes parties de *D. viscosa* ont une activité antidiabétique plus élevée que les extraits d'autres solvants. À une concentration de 3000 g/mL, le pourcentage d'inhibition pour l' α -glucosidase dans les extraits méthanoliques des différentes parties de la plante varie de 50,65 % pour les racines à 90,90 % et 92,87 % pour les fleurs et les feuilles, respectivement. En revanche, l'inhibition pour les extraits aqueux fluctue entre 5 % et 65 % selon les parties utilisées (Orhan, et al. 2017). Les analyses HPLC ont montré que les fleurs de *D. viscosa* contiennent des quantités de rutine, quercétine, lutéoline et kaempférol variant de 0,03 à 0,07 % (p/p) (Orhan, et al. 2017).

Tadera et al. (2006) ont examiné les activités inhibitrices des flavonoïdes sur l' α -glucosidase et l' α -amylase, notant que l'ordre décroissant des activités inhibitrices pour six groupes de flavonoïdes est : anthocyanidines \geq isoflavones \geq flavanols \geq flavones \geq flavanones \geq flavan-3-ols (Tadera et al. 2006). La structure des anneaux A, B et C est fortement liée à l'activité inhibitrice, avec une hydroxylation en positions 3 et 5 des flavones

améliorant cette activité. Ces résultats corroborent les données obtenues dans notre étude concernant les activités inhibitrices de l' α -glucosidase des flavonoïdes investigués (quercétine, lutéoline et hispiduline) (Orhan, et al. 2017).

Sachant que les extraits de *D. viscosa* sont riches en sesquiterpènes, Aydin et al. (2022) ont tenté d'isoler la Tomentosine, une lactone sesquiterpénique trouvée dans les extraits éthanoliques et dichlorométhaniques de *D. viscosa*. L'analyse de l'activité antidiabétique de ce composé a montré que son IC₅₀ pour l' α -amylase est de $26,89 \pm 1,54 \mu\text{M}$ contre $0,01 \mu\text{M}$ pour l'acarbose, tandis que son IC₅₀ pour l' α -glucosidase est de $26,61 \pm 0,236 \mu\text{M}$ contre $22,80 \mu\text{M}$ pour l'acarbose (Aydin et al. 2022).

En effet, les résultats ont varié entre les études in vitro et in vivo concernant les effets antidiabétiques de *D. viscosa*. Alkofahi et al. (2017) ont administré une dose de 1 mg/kg de l'extrait éthanolique de *D. viscosa* à des rats normaux et diabétiques induits par l'alloxane, mais n'ont trouvé aucun impact significatif sur les niveaux de sucre dans le sang dans les deux groupes (Alkofahi et al. 2017). En revanche, Assi et al. (2015) ont observé une diminution substantielle des niveaux de glucose sanguin chez les rats diabétiques recevant une dose plus élevée de 50 mg/kg de *D. viscosa*, avec des niveaux passant de 180,00 à 120,33 mg/dl. Cela suggère que les effets antidiabétiques de *D. viscosa* peuvent être dépendants de la dose (Assi et al. 2015). De même, Zeggwagh et al. (2006) ont rapporté un effet hypoglycémiant important à une dose de 20 mg/kg, mais cet effet n'était pas accompagné de changements dans les niveaux plasmatiques d'insuline chez les rats diabétiques ou normaux. Cela indique que l'activité hypoglycémiante de *D. viscosa* pourrait fonctionner indépendamment de la sécrétion d'insuline (Zeggwagh et al. 2006).

47 L'activité antimicrobienne

Les résultats obtenus révèlent des différences significatives ($p < 0,05$) dans les diamètres des zones d'inhibition selon les fractions testées pour l'ensemble des microorganismes étudiés. Pour *Escherichia coli*, la fraction hexanique ($19,05 \pm 0,7 \text{ mm}$) présente une inhibition comparable à celle de l'acétate d'éthyle ($21,05 \pm 0,1 \text{ mm}$) et du butanol, tandis que la fraction aqueuse montre les valeurs les plus faibles ($15,41 \pm 0,44 \text{ mm}$) (Tableau 23). En ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*, la fraction d'acétate d'éthyle induit l'inhibition la plus élevée ($22,32 \pm 0,1 \text{ mm}$), suivie par le butanol ($19,21 \pm 0,14 \text{ mm}$), l'eau ($17,22 \pm 0,12 \text{ mm}$) et enfin l'hexane ($13,25 \pm 0,1 \text{ mm}$). Pour *Staphylococcus aureus*, les

diamètres d'inhibition sont globalement élevés et homogènes ($34,75 \pm 0,2$ mm) pour les fractions hexanique, acétate d'éthyle et butanol, mais légèrement réduits pour la fraction aqueuse. Dans le cas de *Staphylococcus epidermidis*, l'acétate d'éthyle offre la meilleure inhibition ($25,11 \pm 0,22$ mm), comparativement à l'hexane ($8,25 \pm 0,1$ mm), à l'eau ($9,25 \pm 0,3$ mm) et au butanol ($18,11 \pm 0,4$ mm). La souche *Bacillus subtilis* est également plus sensible à l'acétate d'éthyle ($25,32 \pm 0,23$ mm), suivie par le butanol ($21,75 \pm 0,1$ mm), alors que les autres fractions montrent des inhibitions plus faibles. Enfin, pour les levures, *Candida albicans* et *Candida glabrata* démontrent une sensibilité marquée envers les fractions d'acétate d'éthyle et de butanol. *C. albicans* présente des zones d'inhibition élevées avec l'hexane ($25,07 \pm 0,2$ mm), le butanol ($26,07 \pm 0,21$ mm) et l'acétate d'éthyle ($23,44 \pm 0,12$ mm), traduisant une activité antifongique robuste. De manière similaire, *C. glabrata* affiche une inhibition notable avec l'acétate d'éthyle ($23,32 \pm 0,45$ mm) et le butanol ($25 \pm 0,54$ mm), tandis que la fraction aqueuse est légèrement moins efficace ($20 \pm 0,04$ mm).

Tableau 23. Activité antimicrobienne in vitro des différentes fractions de D. viscosa et comparaison avec des antimicrobiens standards

L'analyse statistique des diamètres d'inhibition a été réalisée en utilisant une analyse de variance (ANOVA unifactorielle) afin d'évaluer l'effet des différentes fractions et antibiotiques sur la croissance des souches microbiennes.

Microorganismes	Fraction d'hexane	Fraction d'acétate d'éthyle	Fraction butanolique	Fraction aqueuse	Gentamicine 10 ug/mL	Acide Nalidixique 30 ug/mL	Ampicilline 10 ug/mL	Pénicilline 6 ug/mL	Fluconazole 30 ug/mL	Itraconazole 30 ug/mL
<i>E. coli</i>	19.05 ±0.7***	21.05 ±0.1***	18.31 ±0.51**	15.41±0.44*	18.75 ±0.3**	19±0.00**	Na	10.62±0.3*	Nt	Nt
<i>P. aeruginosa</i>	13.25 ±0.1*	22.32 ±0.1***	19.21 ±0.14**	11.22±0.012*	10.00 ±0.7*	Na	Na	Na	Nt	Nt
<i>S. aureus</i>	9.62 ±0.4*	18.56 ±0.2**	19.62 ±0.21**	10.33±0.25*	21 ±0.1***	Na	34.75±0.2***	32.05±0.4****	Nt	Nt
<i>S. epidermidis</i>	8.25 ±0.1*	25.11 ±0.22***	18.11 ±0.4**	9.25±0.3*	13.05 ±0.4*	11.25±0.2*	Na	Na	Nt	Nt
<i>B. subtilis</i>	11.75 ±0.1*	25.32 ±0.23***	21.75 ±0.1***	11.2±0.23*	Na	19.05±0.00**	12±0.3*	14.25±0.6*	Nt	Nt
<i>C. albicans</i>	25.07 ±0.2***	23.44 ±0.12***	26.07 ±0.21***	Na	Nt	Nt	Nt	Nt	12±0.00*	19±0.0***
<i>C. glabrata</i>	24 ±0.6***	23.32 ±0.45***	25±0.54***	20±00**	Nt	Nt	Nt	Nt	14±0.1*	16±1.2**
<i>M. furfur</i>	22 ±0.7***	25 ±0.32***	25.22 ±0.21***	Na	Nt	Nt	Nt	Nt	Na	20±0.4**

* : significatif à $p < 0,05$; ** : significatif à $p < 0,01$; *** : significatif à $p < 0,001$; **** : significatif à $p < 0,0001$.

Ces données présentent la variabilité de l'activité antimicrobienne selon la fraction d'extraction et la sensibilité à chaque espèce microbienne. Les fractions d'extraction diffèrent en composition chimique en raison des solvants utilisés. Les solvants non polaires, comme l'hexane, extraient principalement des composés lipophiles tels que les stéroïdes, les acides gras et certains tocophérols. Les acides gras peuvent perturber les membranes des cellules bactériennes en modifiant leur fluidité et leur perméabilité, entraînant une fuite de constituants essentiels et une mort cellulaire (Huang et al. 2011).

Les stéroïdes, notamment les phytostéroïdes, peuvent interférer avec la synthèse des membranes cellulaires en perturbant l'organisation des lipides membranaires, ce qui peut

également contribuer à une activité antimicrobienne (Geethalakshmi et Sarada 2018). Les tocophérols, qui sont des antioxydants, peuvent jouer un rôle indirect dans l'activité antimicrobienne en neutralisant les radicaux libres et en protégeant les cellules contre le stress oxydatif, ce qui peut potentiellement affecter la viabilité des microorganismes (Hai et al. 2023 ; Poudel et al 2023).

Les fractions d'acétate d'éthyle et de butanol, quant à elles, sont capables d'extraire une gamme plus large de composés, y compris, flavonoïdes, qui peuvent interférer avec divers processus biologiques dans les microorganismes. Les flavonoïdes, ont montré des propriétés antimicrobiennes en inhibant la synthèse des protéines et en perturbant les membranes cellulaires. Ils peuvent également posséder des propriétés antioxydantes, ce qui pourrait contribuer à leur efficacité antimicrobienne en réduisant le stress oxydatif chez les microorganismes (Veiko et al. 2023).

Les composés hydrosolubles extraits dans la fraction aqueuse peuvent ne pas être aussi efficaces pour traverser les membranes lipidiques des microorganismes, car ils sont moins capables d'interagir avec les structures lipidiques des membranes cellulaires. De plus, ces composés peuvent ne pas avoir une activité antimicrobienne aussi forte que ceux extraits par des solvants moins polaires, qui sont souvent plus efficaces contre une large gamme de microorganismes (Mammate et al. 2023).

Les variations dans les zones d'inhibition peuvent être attribuées à la manière dont les composés des fractions interagissent avec les structures cellulaires des microorganismes. Les bactéries Gram-positives, comme *Staphylococcus aureus*, possèdent une paroi cellulaire épaisse composée principalement de peptidoglycane (Kumar et Engle 2023). Cette structure peut rendre leur membrane plus ou moins perméable aux différents composés. Les composés lipophiles extraits par l'hexane peuvent interagir avec les lipides de la membrane cellulaire, perturbant son intégrité, tandis que les composés plus polaires extraits par d'autres solvants peuvent avoir des mécanismes d'action différents, comme l'inhibition des enzymes spécifiques ou la perturbation de la synthèse du peptidoglycane (Huang et al. 2011). Les champignons, tels que *Candida albicans*, ont une membrane cellulaire contenant des stérols, notamment l'ergostérol, qui est une cible pour de nombreux antifongiques (Cruz et Wuest 2023; Scalese et al. 2024).

Les fractions d'acétate d'éthyle et de butanol peuvent contenir des composés capables de perturber cette membrane ou d'inhiber la biosynthèse des stérols, ce qui explique leur efficacité contre les champignons. Les antifongiques ciblant l'ergostérol peuvent provoquer des dommages à la membrane cellulaire, perturbant sa fonction et entraînant la mort du champignon.

Les différents microorganismes ont des cibles biologiques distinctes et des mécanismes de résistance variés. Par exemple, les bactéries Gram-négatives comme *Pseudomonas aeruginosa* ont une membrane externe riche en lipopolysaccharides, ce qui peut rendre leur membrane plus résistante aux composés antimicrobiens (Gaub et Rahman 2023). Les fractions plus efficaces contre ces bactéries pourraient contenir des composés capables de traverser cette membrane externe ou de perturber les processus internes essentiels, comme la synthèse des protéines ou des acides nucléiques.

Les résultats obtenus montrent une efficacité remarquable des différentes fractions de *D. viscosa* contre une large gamme de microorganismes, y compris des bactéries Gram-positives, Gram-négatives et des levures. En les comparant aux études bibliographiques disponibles, plusieurs observations significatives émergent, tant sur le plan de l'activité antibactérienne que sur celui de l'activité antifongique. Les bactéries Gram-positives, notamment *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Bacillus subtilis*, ont montré une sensibilité élevée contre les extraits, en particulier aux fractions d'acétate d'éthyle, de butanol, et d'hexane. Avec un diamètre d'inhibition atteignant 34,75 mm pour *S. aureus*, ces extraits surpassent les performances rapportées dans la littérature, comme celles d'Alfarrayeh et al. (2022), qui indiquaient une inhibition maximale de 25 mm avec un extrait méthanolique. De même, ces résultats pour *B. subtilis* (25,32 mm avec l'acétate d'éthyle) confirment une efficacité supérieure par rapport aux études précédentes (Alfarrayeh et al. 2022). Pour *S. epidermidis*, nos résultats (25,11 mm pour l'acétate d'éthyle) mettent également en évidence une activité statistiquement significative, dépassant les valeurs rapportées par Ozkan et al. (2019) pour un extrait méthanolique (16,4 mm) (Ozkan et al. 2019).

Les résultats obtenus pour les bactéries Gram-négatives, bien qu'inférieurs à ceux observés pour les Gram-positives, révèlent tout de même des inhibitions significatives. Par exemple, *Escherichia coli* a montré des zones d'inhibition allant jusqu'à 21,05 mm avec la fraction

d'acétate d'éthyle, ce qui dépasse les valeurs rapportées par Mohti et al. (2020) et Alfarrayeh et al. (2022) (Mohti et al. 2020 ; et Alfarrayeh et al. 2022). Pour *Pseudomonas aeruginosa*, la fraction d'acétate d'éthyle a montré une inhibition remarquable (22,32 mm), supérieure aux diamètres d'inhibition rapportés par Chekroud et al. (2019), qui variaient entre 10,8 et 21 mm (Chekroud et al.2019).

L'activité antifongique des fractions est particulièrement remarquable contre *Candida albicans* et *Candida glabrata*. Les fractions d'acétate d'éthyle et de butanol ont produit des diamètres d'inhibition allant jusqu'à 26 mm, ce qui est bien supérieur aux 8–14 mm rapportés par Rhimi et al. (2018) pour des extraits lipidiques (Rhimi et al. 2018). De plus, nos résultats indiquent une efficacité significative par rapport à Mohti et al. (2020), qui avaient observé une MIC de 125 mg/mL pour *C. albicans* (Mohti et al. 2020).

L'efficacité des fractions d'hexane, d'acétate d'éthyle, et de butanol contre *Candida albicans* et *Candida glabrata* met en évidence la présence de composés lipophiles ou semi-polaires dans les feuilles de *D. viscosa*, qui agissent efficacement sur les membranes cellulaires des levures. Cette activité pourrait s'expliquer par la synergie entre les flavonoïdes, les terpènes et les composés phénoliques, connus pour perturber les structures membranaires des champignons.

Un aspect pertinent de notre étude est la performance variable des différents solvants. L'acétate d'éthyle et le butanol se distinguent par leur efficacité globale, offrant les plus grands diamètres d'inhibition contre la majorité des souches testées. Cela corrobore les études antérieures (Chekroud et al.; Ozkan et al. 2019) qui indiquent que les solvants polaires intermédiaires favorisent l'extraction de composés bioactifs, notamment les polyphénols et les flavonoïdes.

48 Activité antioxydante

L'analyse des valeurs d'IC₅₀ obtenues par la méthode du DPPH met en évidence des différences significatives dans l'activité antioxydante des extraits et des standards testés. L'acide ascorbique se distingue par une IC₅₀ de 52,33 mg/ml, indiquant la plus forte capacité à neutraliser les radicaux libres parmi les échantillons étudiés. L'extrait obtenu par macération avec un mélange éthanol-eau (80 :20) affiche une IC₅₀ de 54,23 mg/ml, ce qui

témoigne également d'une activité antioxydante remarquable et proche de celle du standard de référence.

Les fractions butanol et Trolox présentent des IC_{50} modérément élevées, respectivement de 62,51 mg/ml et 63,67 mg/ml, révélant une activité antioxydante notable, bien qu'inférieure à celle des extraits les plus performants.

En revanche, les fractions acétate d'éthyle et aqueuse présentent des valeurs IC_{50} plus élevées, atteignant 74,13 mg/ml et 78,44 mg/ml, traduisant une efficacité plus faible. L'extrait obtenu par macération avec l'éthanol pur présente la valeur IC_{50} la plus élevée à 85,12 mg/ml, ce qui en fait l'extrait le moins actif parmi les échantillons testés (**Figure 53**).

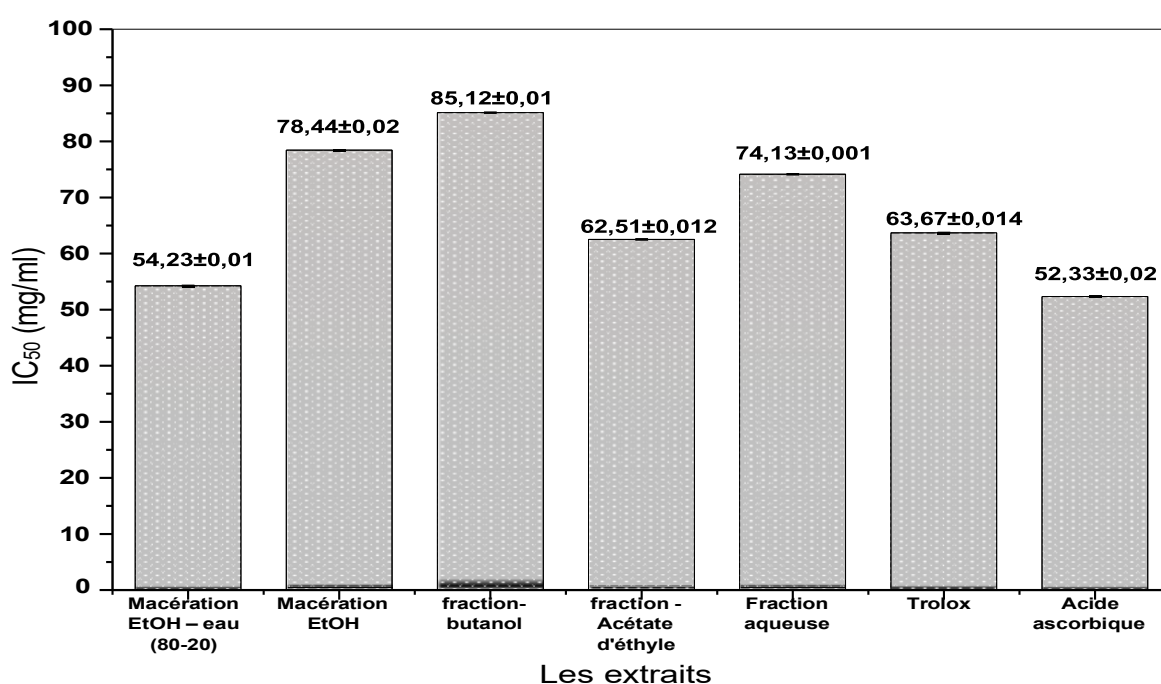


Figure 53 : Méthode du Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)

Ces résultats soulignent l'influence du solvant d'extraction sur l'efficacité de la récupération des composés antioxydants. Le mélange éthanol-eau (80 :20) se distingue par une capacité remarquable à extraire des composés bioactifs dotés d'une activité neutralisante des radicaux libres, avec des performances proches de celles de l'acide ascorbique. À l'inverse, les solvants moins polaires ou les fractions aqueuses semblent limiter l'extraction ou la concentration de ces composés, ce qui pourrait expliquer leur activité antioxydante réduite.

La comparaison avec les standards de référence, notamment l'acide ascorbique et le Trolox, souligne que, bien que les extraits de *D. viscosa* présentent une activité antioxydante significative, cependant, les résultats obtenus pour l'extrait éthanol-eau démontrent un fort potentiel pour des applications antioxydantes naturelles.

De nombreux chercheurs ont entrepris d'évaluer les propriétés antioxydantes des extraits obtenus de *D. viscosa*, avec un grand nombre de ces investigations confirmant une activité antioxydante substantielle. Diverses techniques de dépistage, notamment le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH), le pouvoir réducteur ferrique (FRAP), le 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS) et la capacité antioxydante totale (TAC), ont été employées sur différentes parties de la plante *D. viscosa* pour réaliser ces évaluations.

Les résultats obtenus dans la présente étude montrent que les extraits de *D. viscosa* diffèrent significativement dans leur activité antioxydante selon les solvants, les méthodes d'extraction et les parties de la plante utilisées. Dans notre étude, l'extrait obtenu par macération avec un mélange éthanol-eau (80 :20) a présenté une IC_{50} de 54,23 mg/ml pour le test DPPH, se rapprochant de celle de l'acide ascorbique (52,33 mg/ml). Cette activité est supérieure à celle des fractions acétate d'éthyle ($IC_{50} = 74,13$ mg/ml) et aqueuse ($IC_{50} = 78,44$ mg/ml), ainsi qu'à celle de l'extrait à l'éthanol pur ($IC_{50} = 85,12$ mg/ml). Ces observations permettent une comparaison directe avec des études antérieures qui ont également exploré les effets des solvants, des régions de collecte et des méthodes d'extraction.

Dans une étude menée par Zeouk et al. (2022) au Maroc, l'extrait éthanolique des feuilles de *D. viscosa* a montré une IC_{50} de $768,06 \pm 0,5$ µg/ml pour le DPPH et $452,08 \pm 0,5$ µg/ml pour le test ABTS, des valeurs significativement plus élevées que celles de l'acide ascorbique ($IC_{50} = 58,43 \pm 1,74$ µg/ml pour le DPPH et $IC_{50} = 65,36 \pm 2,34$ µg/ml pour l'ABTS). Ces résultats montrent que l'éthanol seul n'est pas le solvant optimal pour maximiser l'activité antioxydante, ce qui concorde avec nos observations. À l'inverse, Rhimi et al. (2019) en Tunisie ont trouvé que les extraits éthanoliques présentaient une activité significativement meilleure, avec une IC_{50} de $56,25 \pm 1,2$ µg/ml pour le DPPH et $147,26 \pm 1,5$ µg/ml pour l'ABTS. Les méthodes FRAP et TAC ont également montré des résultats favorables avec des valeurs de $296,425 \pm 3,3$ mg TE/g et $133,02 \pm 3,1$ mg AAE/g, respectivement. Ces variations entre les études mettent en évidence le rôle des conditions

environnementales et des régions de collecte, qui influencent la teneur en composés bioactifs (Zeouk et al. 2022 ; Rhimi et al. 2019).

L'étude de Mohti et al. (2020) a exploré l'effet des solvants et des méthodes d'extraction sur l'activité antioxydante. Les extraits méthanoliques obtenus par Soxhlet ont montré des IC_{50} faibles ($54,24 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ pour les feuilles et $39,77 \pm 0,23 \mu\text{g/ml}$ pour les boutons floraux), surpassant ceux obtenus par macération méthanolique ($IC_{50} = 148,79 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$ pour les feuilles). Nos résultats, où l'éthanol-eau (80 :20) a produit une IC_{50} de $54,23 \text{ mg/ml}$, s'alignent sur ces observations, indiquant que les solvants polaires ou semi-polaires optimisent l'extraction des composés bioactifs. Cependant, les valeurs plus élevées obtenues pour l'éthanol pur dans notre étude ($IC_{50} = 85,12 \text{ mg/ml}$) montrent que l'ajout d'eau favorise l'efficacité de l'extraction. De plus, l'étude de Mohti et al. a également révélé que les extraits aqueux obtenus par macération chaude avaient une activité inférieure, avec une IC_{50} allant de $86,06 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ (boutons floraux) à $148,79 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$ (feuilles) (Mohti et al. 2020).

Les résultats de Chahmi et al. (2015) soulignent que l'activité antioxydante des extraits varie selon les régions de collecte au Maroc. Par exemple, les extraits éthanoliques des échantillons de Taounate avaient une IC_{50} de $0,18 \text{ g/L}$, tandis que ceux de Sefrou et Imouzzer présentaient des valeurs plus élevées. En ce qui concerne les extraits d'acétate d'éthyle, les échantillons de Sefrou ont montré la meilleure activité antioxydante ($IC_{50} = 0,63 \text{ g/L}$), suivis par ceux de Taounate et d'Imouzzer. Ces variations géographiques sont cohérentes avec l'étude d'Asraoui et al. (2021), où l'extrait d'acétate d'éthyle des parties aériennes a présenté une IC_{50} exceptionnellement faible de $0,6 \mu\text{g/ml}$ pour le DPPH et $8,6 \mu\text{g/ml}$ pour l'ABTS, surpassant les extraits méthanoliques et chloroformiques. Les différences dans la composition chimique des échantillons pourraient être attribuées à des facteurs environnementaux tels que le sol, le climat et la saison de collecte (Chahmi et al. 2015 ; Asraoui et al. 2021).

Les travaux de Gökbulut et al. (2013) et de Salim et al. (2017) ont montré que les fleurs de *D. viscosa* présentaient systématiquement une activité antioxydante supérieure à celle des feuilles et des racines. Par exemple, Gökbulut et al ont rapporté une IC_{50} pour les fleurs allant de $0,28 \pm 0,03 \text{ mg/ml}$ (extraits aqueux) à $0,36 \pm 0,04 \text{ mg/ml}$ (extraits méthanoliques), tandis que les racines présentaient des IC_{50} plus élevées ($1,07 \pm 0,09 \text{ mg/ml}$ pour l'eau et

0,42 ± 0,02 mg/ml pour le méthanol). Ces résultats confirment nos observations selon lesquelles les parties aériennes, notamment les fleurs, sont les plus riches en composés antioxydants (Salim et al. 2017a ; Gökbulut et al. 2013).

L'acide ascorbique et le Trolox, utilisés comme standards, ont montré une activité antioxydante supérieure dans toutes les études. Par exemple, Zeouk et al. (2022) ont rapporté des IC₅₀ de 58,43 ± 1,74 µg/ml (DPPH) et 65,36 ± 2,34 µg/ml (ABTS) pour l'acide ascorbique, tandis que Asraoui et al. (2021) ont trouvé une IC₅₀ de 0,97 µg/ml (DPPH). Nos résultats (IC₅₀ = 52,33 mg/ml pour l'acide ascorbique) corroborent cette supériorité des standards par rapport aux extraits, bien que certains extraits spécifiques, comme l'éthanol-eau (80 :20), présentent une activité relativement proche (Zeouk et al. 2022).

Les extraits méthanoliques des parties aériennes se sont révélés particulièrement efficaces, avec des valeurs IC₅₀ basses, témoignant d'une forte activité antiradicalaire. Les extraits aqueux montrent également des résultats intéressants, notamment pour les fleurs, avec une IC₅₀ de 0,28 ± 0,03 mg/mL, surpassant celle des racines. Les extraits d'acétate d'éthyle, bien que présentant une activité antioxydante plus faible que les autres solvants, ont des IC₅₀ variant de 0,99 ± 0,09 mg/mL pour les fleurs à 2,90 ± 0,13 mg/mL pour les racines. Ces résultats confirment une variabilité de l'activité antioxydante selon la partie de la plante et le solvant utilisé

En parallèle, une étude menée sur *D. viscosa* au Nord du Maroc corrobore ces conclusions, en démontrant que l'extrait d'acétate d'éthyle des parties aériennes possède une meilleure activité de scavenging des radicaux DPPH, avec une IC₅₀ de 0,5 µg/mL, dépassant celle de l'acide ascorbique utilisé comme contrôle positif. L'activité de cet extrait est également supérieure à celle de l'extrait d'éther di éthylique, qui présente une IC₅₀ de 0,85 µg/mL. Ces données soulignent l'importance de la sélection du solvant et de la partie de la plante dans l'optimisation de l'extraction des composés bioactifs.

49 L'activité hépatoprotectrice

Le paracétamol (PCM) est largement utilisé en tant qu'analgésique et antipyrétique, mais son potentiel hépatotoxique est bien documenté lorsqu'il est administré à des doses élevées (Yan et al. 2018). La toxicité hépatique associée au PCM est principalement due à l'accumulation du métabolite toxique N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), qui se

forme lorsque les voies de glucuronidation et de sulfoconjugaison, les principales voies métaboliques du PCM, sont saturées (Jaeschke et Bajt 2006). En temps normal, le NAPQI est rapidement conjugué avec le glutathion (GSH), un antioxydant intracellulaire, formant des composés non toxiques qui sont excrétés dans les urines (Georgiou-Siafis et Tsiftoglou 2023). Cependant, en cas de surdosage, les réserves de GSH sont épuisées rapidement (Chidiac et al. 2023). Cet épuisement conduit à une accumulation de NAPQI, ce qui engendre un stress oxydatif important, une dysfonction mitochondriale, et finalement des lésions hépatiques graves (Ahmed et al. 2022). Lors d'un surdosage, les voies métaboliques saturées entraînent la conversion d'une quantité significative de PCM en NAPQI via le cytochrome P450 (CYP450) (Pingili et al. 2023). Ce métabolite hautement réactif forme des adduits covalents avec des protéines et des lipides cellulaires, provoquant des dommages cellulaires (Badra et Houria 2022).

Les enzymes antioxydantes clés dans le foie, telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), jouent des rôles critiques dans la protection contre le stress oxydatif (Chen et al. 2023). La SOD catalyse la conversion des radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène, réduisant ainsi les dommages causés par ces radicaux (Jomova et al. 2023). Cependant, en présence d'une quantité excessive de NAPQI, la capacité de la SOD à neutraliser les radicaux superoxydes est compromise par l'oxydation des protéines et des lipides (Jomova et al. 2023).

L'augmentation des niveaux de peroxyde d'hydrogène, due à l'épuisement du GSH, met également à l'épreuve la capacité de la CAT à convertir ce peroxyde en eau et en oxygène (Baker et al. 2023). La GPx, quant à elle, joue un rôle important dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène et des hydro peroxydes lipidiques (Vašková et al. 2023). Lors d'une intoxication au PCM, l'activité de la GPx est significativement réduite, indiquant une réponse antioxydante altérée (Cruikshank, Reed, et Nijhout 2024). Cette diminution est directement proportionnelle à la dose de PCM administrée, les doses plus élevées entraînant un épuisement plus important du GSH et une augmentation du stress oxydatif (Okiljević et al. 2024). Une diminution significative de l'activité de GPx a été observée, pouvant atteindre près de 60% dans les cas de surdosage (« Beyond Conventional Treatment: Exploring Natural Therapies for Paracetamol Overdose » 2023). Ce phénomène est expliqué par la réduction des niveaux de GSH, qui est un cofacteur essentiel pour l'activité de GPx (Georgiou-Siafis et Tsiftoglou 2023). L'épuisement du GSH entraîne

également l'oxydation de la thioredoxine, ce qui provoque sa dissociation de la kinase régulatrice du signal de l'apoptose (ASK-1) (Zhang et al. 2022).

Les transaminases, telles que l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST), sont des biomarqueurs importants de la fonction hépatique (Tamber et al. 2023). Des niveaux élevés de ces enzymes dans le sérum indiquent des dommages aux hépatocytes (Banerjee et al. 2023). Les traitements par notre extrait ont montré une capacité significative à atténuer la toxicité hépatique induite par le PCM. Ce traitement a amélioré les paramètres biochimiques altérés par le PCM, comme les niveaux des enzymes hépatiques et les marqueurs de stress oxydatif (Sahlan et al. 2021). L'administration de l'extrait à haute dose (100 mg/kg) a particulièrement montré une amélioration marquée des activités des enzymes antioxydantes. Cela pourrait être dû à la capacité de l'extrait à restaurer les niveaux de GSH, à stimuler la synthèse de nouvelles molécules antioxydantes et à protéger les hépatocytes contre les dommages oxydatifs (Miltonprabu et al. 2017). La normalisation des niveaux de bilirubine et des paramètres lipidiques dans les groupes traités indique une restauration de la fonction hépatique (Tong et al. 2015). Les flavonoïdes présents dans notre extrait peuvent jouer un rôle dans la réduction de l'inflammation et du stress oxydatif, contribuant ainsi à une meilleure récupération des fonctions hépatiques et rénales. De plus, la restauration des niveaux d'albumine et des protéines totales suggère une amélioration de la fonction hépatique et une réduction de la congestion hépatique (Tong et al. 2015).

Les niveaux d'alanine aminotransférase (ALT, U/L) sont significativement plus élevés dans le groupe PCM (paracétamol) par rapport au groupe NC (contrôle négatif). En revanche, les groupes LD (faible dose, 50 mg/kg) et RS présentent des niveaux comparables à ceux du groupe NC. Le groupe HD (haute dose, 100 mg/kg) montre une augmentation modérée par rapport au groupe NC. De manière similaire, les niveaux d'aspartate aminotransférase (AST, U/L) sont nettement plus élevés dans le groupe PCM, tandis que les groupes LD, HD et RS affichent des niveaux intermédiaires.

Pour la phosphatase alcaline (ALP, U/L), le groupe PCM présente des niveaux significativement supérieurs à ceux du groupe NC. Les groupes LD et RS montrent des niveaux comparables au groupe NC, alors que le groupe HD présente une légère augmentation.

Les niveaux d'albumine (ALB, g/dL) ne présentent pas de différences significatives entre les groupes. Cependant, les niveaux de protéines totales (TP, g/dL) sont significativement plus élevés dans le groupe PCM par rapport au groupe NC. Les groupes LD et HD affichent des niveaux intermédiaires, inférieurs à ceux du groupe PCM mais supérieurs à ceux du groupe NC.

Les niveaux de bilirubine totale (TBIL, $\mu\text{mol/L}$) sont significativement plus élevés dans le groupe PCM comparés au groupe NC. Les groupes LD, HD et RS présentent des niveaux similaires à ceux du groupe NC. Les niveaux de créatinine sérique (Cr, mg/dL) sont également significativement plus élevés dans le groupe PCM. Les groupes LD et RS présentent des niveaux proches de ceux du groupe NC, tandis que le groupe HD montre une augmentation modérée. Les niveaux d'urée (Ur, mmol/L) suivent une tendance similaire, avec des augmentations significatives dans le groupe PCM, tandis que les groupes LD et RS affichent des niveaux comparables au groupe NC. Concernant l'acide urique (URA, $\mu\text{mol/L}$), le groupe PCM présente des niveaux plus élevés que le groupe NC, tandis que les groupes LD et RS affichent des valeurs similaires à celles du groupe NC. Le groupe HD montre une augmentation modérée.

Les niveaux de triglycérides (TG, mmol/L) sont significativement réduits dans le groupe PCM par rapport au groupe NC. Les groupes LD, HD et RS affichent des niveaux similaires à ceux du groupe NC. Les niveaux de glucose (Glu, mg/dL) sont comparables entre les groupes, à l'exception du groupe HD, qui présente une légère augmentation. Les niveaux de cholestérol (CHL, mg/dL) sont légèrement inférieurs dans le groupe PCM par rapport au groupe NC, tandis que les groupes LD, HD et RS affichent des niveaux similaires à ceux du groupe NC.

Les niveaux de sodium (Na, mmol/L) sont significativement augmentés dans le groupe PCM comparé au groupe NC. Les groupes LD et RS montrent des niveaux comparables à ceux du groupe NC, tandis que le groupe HD présente une légère augmentation. Les niveaux de potassium (K, mmol/L) suivent une tendance similaire. Les niveaux de calcium (Ca, mmol/L) sont réduits dans le groupe PCM par rapport au groupe NC, avec des diminutions significatives observées dans les groupes HD et RS. En ce qui concerne le magnésium (Mg, mmol/L), le groupe PCM présente des niveaux supérieurs à ceux du

groupe NC, tandis que les groupes LD, HD et RS affichent des niveaux comparables à ceux du groupe NC.

Les résultats de cette étude montrent que le traitement par le paracétamol (PCM) induit une réduction significative de l'activité des principales enzymes antioxydantes, notamment la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le superoxyde dismutase (SOD), comparé au groupe de contrôle normal (NC). Ces diminutions suggèrent un stress oxydatif renforcée en réponse à l'administration de PCM (**Figure 54**).

L'activité de la CAT est fortement réduite dans le groupe PCM par rapport au groupe NC, témoignant d'une altération significative de la défense antioxydante. Le traitement par la silymarine (RS) améliore partiellement l'activité de la CAT, bien que les niveaux ne soient pas entièrement restaurés à ceux du groupe NC. Par ailleurs, les doses faibles (LD) et élevées (HD) de l'extrait flavonoïdique de *D. viscosa* montrent une amélioration progressive, la dose élevée étant associée à une restauration partielle plus marquée de l'activité enzymatique. Le traitement par le PCM entraîne une réduction significative de l'activité de la GPx comparée au groupe NC. L'administration de silymarine (RS) augmente l'activité de cette enzyme, bien que les niveaux restent inférieurs à ceux du groupe NC. Les doses LD et HD de l'extrait flavonoïdique de *D. viscosa* produisent une amélioration remarquable, avec la dose élevée atteignant des niveaux d'activité enzymatique comparables à ceux du NC.

Une réduction significative de l'activité de la SOD est également observée dans le groupe PCM par rapport au groupe NC. Le traitement par la silymarine entraîne une amélioration modérée de l'activité de la SOD, bien que les niveaux ne reviennent pas aux valeurs observées dans le groupe NC. Les doses LD et HD de l'extrait flavonoïdique de *D. viscosa* augmentent l'activité de la SOD de manière dose-dépendante, la dose élevée montrant un effet particulièrement prononcé.

Les résultats de l'analyse biochimique montrent des perturbations significatives dans le groupe traité avec du PCM (**tableau 24**). Les niveaux élevés d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) observés dans ce groupe indiquent une hépatotoxicité accrue. Ces enzymes sont des biomarqueurs clés des lésions hépatiques, et leur élévation est révélatrice d'une cytolysse des hépatocytes, résultant de la fixation

covalente du NAPQI aux protéines et aux lipides cellulaires. En outre, l'augmentation des niveaux de bilirubine totale et de créatinine sérique dans le groupe PCM suggère une détérioration de la fonction hépatique et rénale, respectivement. Cette altération fonctionnelle peut être attribuée à la surcharge toxique, qui compromet la capacité du foie à métaboliser efficacement les produits toxiques et affecte également la fonction rénale.

L'évaluation des paramètres biochimiques dans les groupes traités avec les doses faibles (LD) et élevées (HD) de l'extrait révèle une atténuation notable des effets toxiques du PCM. Les améliorations des niveaux des enzymes hépatiques et des marqueurs de stress oxydatif dans ces groupes indiquent que l'extrait possède des propriétés protectrices contre les lésions causées par le PCM. En particulier, le traitement à haute dose de l'extrait a montré une amélioration marquée des activités des enzymes antioxydantes, suggérant que l'extrait pourrait restaurer partiellement les niveaux de GSH, stimuler la synthèse de nouvelles molécules antioxydantes et protéger les hépatocytes contre les dommages oxydatifs.

Les résultats indiquent une diminution significative de l'activité des enzymes antioxydantes, telles que la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la superoxyde dismutase (SOD), dans le groupe PCM. La réduction de ces activités enzymatiques suggère un stress oxydatif important. Ces enzymes jouent des rôles critiques dans la neutralisation des radicaux libres et la protection contre les dommages oxydatifs. La diminution de leur activité dans le groupe PCM est directement liée à l'augmentation du stress oxydatif causé par l'accumulation de NAPQI, qui altère les mécanismes de défense antioxydante du foie.

Les traitements avec l'extrait à doses faibles et élevées ont montré une amélioration dans les activités enzymatiques antioxydantes, l'effet étant plus prononcé à la dose élevée. Cela suggère que l'extrait pourrait aider à restaurer partiellement la capacité antioxydante du foie ou minimiser le stress oxydatif.

Les perturbations observées dans les niveaux de triglycérides et de cholestérol dans le groupe PCM pourraient refléter une perturbation du métabolisme lipidique, causée par les dommages hépatiques. Étant donné que le foie joue un rôle central dans la régulation des lipides sanguins, les lésions hépatiques peuvent altérer ce processus. De plus, les variations des niveaux d'électrolytes, telles que le sodium, le potassium et le calcium, observées dans

le groupe PCM, pourraient être liées à une perturbation de l'homéostasie électrolytique due à l'altération de la fonction hépatique et rénale. Ces perturbations peuvent également influencer d'autres paramètres biochimiques et fonctionnels du corps.

Tableau 24. Paramètres biochimiques sériques

Paramètres	NC	PCM	LD	HD	RS
ALAT (U/L)	55.13±0.71 ^a	70.22±0.08 ^b	54.38±0.20 ^a	58.21±0.06 ^c	54.13±0.71 ^a
ASAT (U/L)	209.46±0.29 ^a	251.31±0.05 ^b	214.05±0.05 ^d	220.25±0.09 ^c	211.06±0.09 ^a
ALP (U/L)	164.03±0.45 ^a	190.26±0.10 ^b	162.50±0.09 ^d	167.20±0.15 ^c	163.01±0.22 ^a
ALB (g/dL)	4.17±0.08 ^a	4.24±0.09 ^a	4.33±0.07 ^a	4.28±0.06 ^a	4.56±0.01 ^a
TP (g/dL)	6.24±0.06 ^a	8.55±0.18 ^b	7.61±0.26 ^c	7.31±0.11 ^c	6.22±0.02 ^a
TBIL (µmol/L)	6.27±0.06 ^a	7.51±0.19 ^b	6.20±0.11 ^a	6.26±0.09 ^a	6.33±0.01 ^a
Cr (mg/dL)	0.32±0.02 ^a	1.26±0.09 ^a	0.33±0.06 ^a	0.55±0.02 ^c	0.34±0.07 ^a
Ur (mmol/L)	46.25±0.09 ^a	52.27±0.6 ^b	46.40±0.14 ^a	47.51±0.15 ^c	47.05±0.09 ^a
URA (µmol/L)	120.42±0.21 ^a	134.30±0.12 ^b	121.62±0.12 ^d	125.35±0.13 ^c	123.32±0.21 ^a
TG (mmol/L)	0.72±0.03 ^a	0.14±0.02 ^b	0.65±0.06 ^a	0.70±0.05 ^a	0.73±0.05 ^a
Glu (mg/dL)	80.21±0.06 ^a	80.29±0.09 ^a	80.41±0.09 ^a	82.61±0.10 ^b	81.11±0.04 ^a
CHL (mg/dL)	47.29±0.12 ^a	46.18±0.06 ^b	46.48±0.09 ^b	46.39±0.09 ^b	46.56±0.13 ^a
Na (mmol/L)	140.18±0.06 ^a	147.32±0.12 ^b	145.40±0.07 ^c	147.00±0.00 ^b	141.56±0.06 ^a
K (mmol/L)	5.27±0.19 ^a	8.39±0.21 ^b	5.50±0.19 ^a	6.43±0.15 ^c	6.38±0.32 ^c
Ca (mmol/L)	2.90±0.04 ^a	2.45±0.24 ^a	2.48±0.14 ^a	1.37±0.26 ^b	2.40±0.07 ^b
Mg (mmol/L)	1.26±0.13 ^a	2.32±0.05 ^b	1.19±0.12 ^a	1.26±0.07 ^a	1.3±0.15 ^a
Fe (µmol/L)	48.32±0.21 ^a	54.51±0.17 ^b	48.29±0.12 ^a	51.43±0.12 ^c	47.02±0.78 ^a

Les moyennes sont exprimées comme la moyenne de trois déterminations ± écart-type. Les valeurs indiquées par des lettres minuscules différentes sont significativement différentes à $p < 0,05$ selon l'ANOVA et le test Tukey HSD. Les abréviations utilisées sont les suivantes : NC : Contrôle normal, PCM : Contrôle PCM, RS : Standard de référence, LD : Faible dose (50 mg/kg), HD : Forte dose (100 mg/kg). En outre, les paramètres suivants sont mesurés : ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, ALP : Phosphatase alcaline, ALB : Albumine, TP : Protéine totale, TBI : Bilirubine totale, Cr : Créatinine, Ur : Urée, URA : Acide

urique, TG : Triglycérides, Glu : Glucose, CHL : Cholestérol, Na : Sodium, K : Potassium, Ca : Calcium, Mg : Magnésium, Fe : Fer.

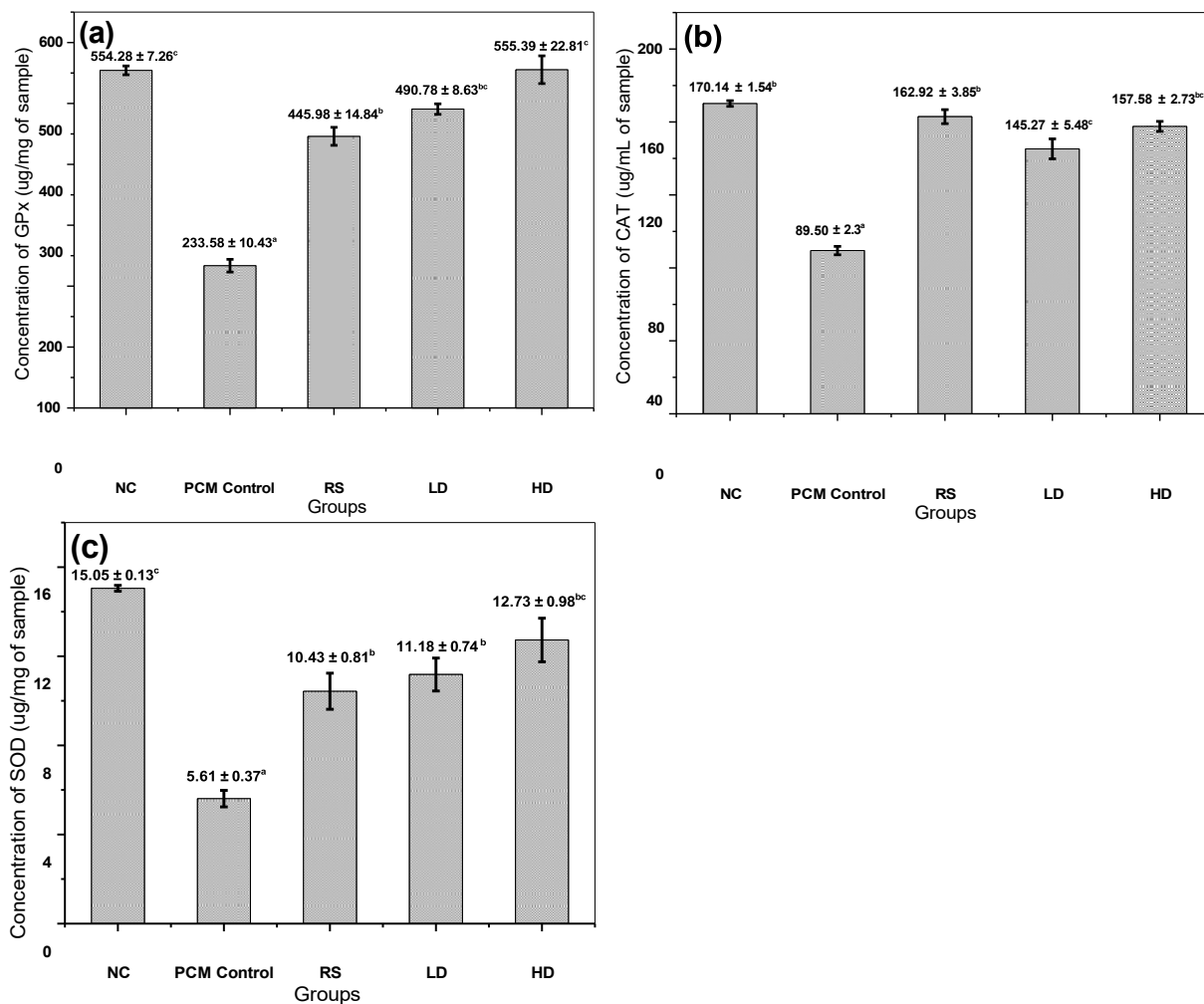


Figure 54 : Effet des traitements sur les niveaux d'enzymes antioxydantes : (a) SOD : activité de le superoxyde dismutase ; (b) CAT : Activité de la catalase ; (c) GPx : Activité de la glutathion peroxydase.

Les données sont présentées pour le contrôle normal, le contrôle PCM et les groupes traités avec le standard de référence (silymarine), la dose faible et la dose élevée. Moyennes de trois déterminations ± écart-type. Les valeurs suivies de lettres minuscules différentes sont significativement différentes à $p < 0,05$ selon l'ANOVA et le test Tukey HSD. NC : Contrôle normal

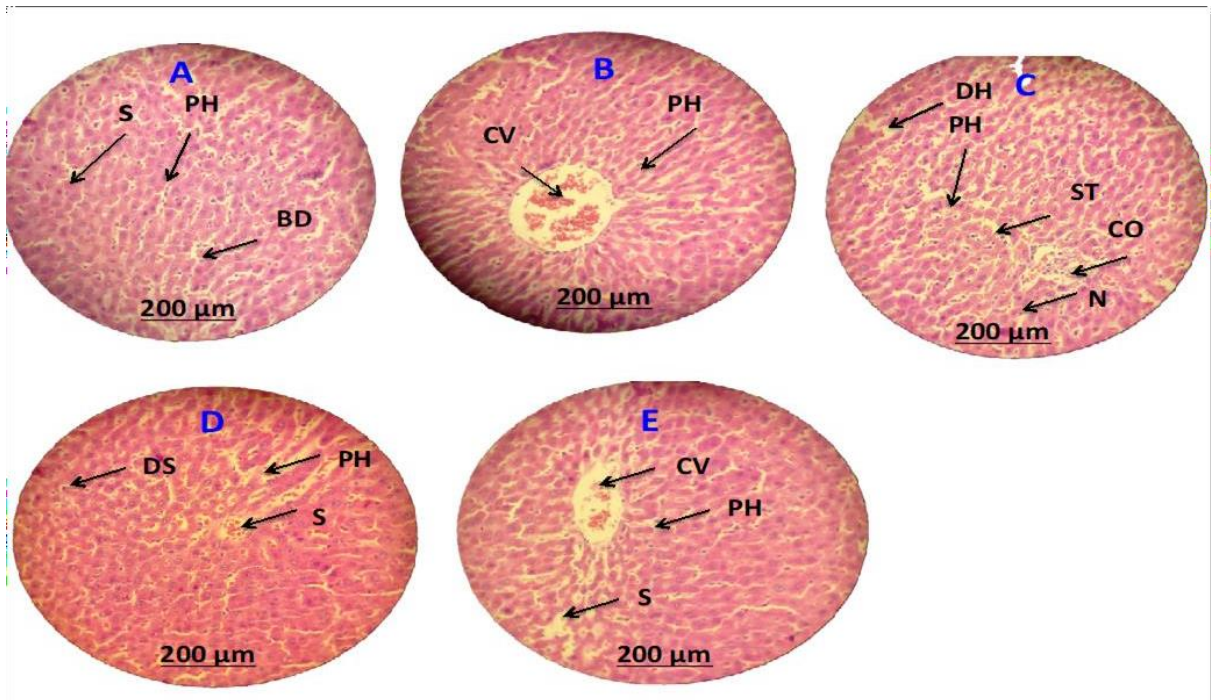


Figure 55 : Effets des modifications histopathologiques induites par le paracétamol dans le foie des animaux (coloration H&E). A : contrôle normal ; B : norme de référence ; C : contrôle PCM ; D : Les flèches indiquent les hépatocytes (PH), les sinusoides (S), la veine centrale (CV), le canal biliaire (BD), les hépatocytes dégénérés (DH), la stéatose (ST), les sinusoides dilatés (DS), la nécrose (N), la veine centrale congestionnée (CO).

Les analyses histopathologiques ont confirmé les résultats observés dans les tests biochimiques et les tests d'activité enzymatique ; les coupes de foie du groupe PCM ont révélé une nécrose sévère avec des zones étendues de mort hépatocellulaire, une congestion marquée des veines centrales dans les lobules hépatiques et une infiltration inflammatoire significative, indiquant une réponse inflammatoire aiguë au stress toxique. En revanche, les sections des groupes traités ont montré une architecture hépatique mieux préservée, avec une disposition normale des hépatocytes et une réduction significative des signes de nécrose et d'inflammation. Ces observations suggèrent que le FEDV offre une protection efficace contre les dommages hépatocellulaires induits par le PCM (**Figure 55**).

Les coupes histopathologiques du tissu hépatique colorées au H&E (figure 6) ont révélé que l'administration de paracétamol induisait de graves altérations du parenchyme hépatique, notamment une dégénérescence des hépatocytes (HD), une stéatose (ST), une dilatation des sinusoides (S), ainsi qu'une congestion marquée de la veine centrale (CV) et, parfois, des signes de nécrose (N). Dans le groupe témoin normal (image A), l'architecture

des hépatocytes (PH) était préservée, avec des sinusoides régulières et une veine centrale intacte, indiquant une fonction hépatique normale. Dans les groupes traités avec des doses de 50 mg/kg (image D) et 100 mg/kg (image E) du composé testé, une atténuation des lésions induites par le paracétamol a été observée. À la dose de 50 mg/kg, bien que des signes de dilatation sinusoidale (SD) et de légère dégénérescence hépatocytaire (HD) aient persisté, l'architecture hépatique a été nettement mieux préservée que dans le groupe traité avec le paracétamol seul.

À la dose supérieure de 100 mg/kg, l'architecture hépatique semblait presque restaurée, avec des sinusoides non dilatées, une congestion veineuse centrale (CV) réduite et une absence notable de nécrose ou de stéatose. Les hépatocytes (PH) étaient disposés plus uniformément, ce qui suggère un effet cytoprotecteur accru à cette dose. Ces observations suggèrent que le composé testé exerce un effet hépatoprotecteur dose-dépendant, limitant les dommages structurels induits par le paracétamol, notamment en préservant l'intégrité des hépatocytes, en réduisant la congestion vasculaire et la stéatose, et en minimisant la nécrose hépatique.

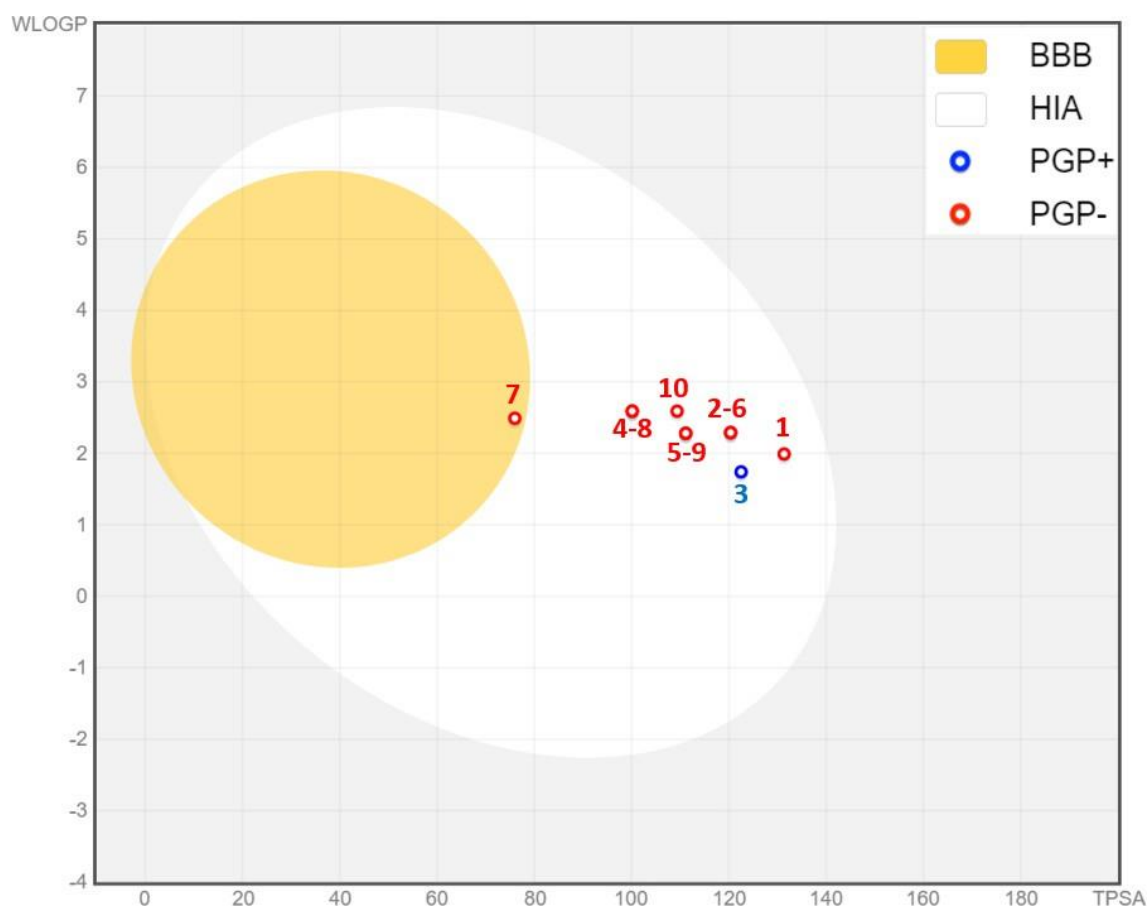


Figure 56 : Modèle de l'œuf bouilli pour dix flavonoïdes extraits de la FEDV.

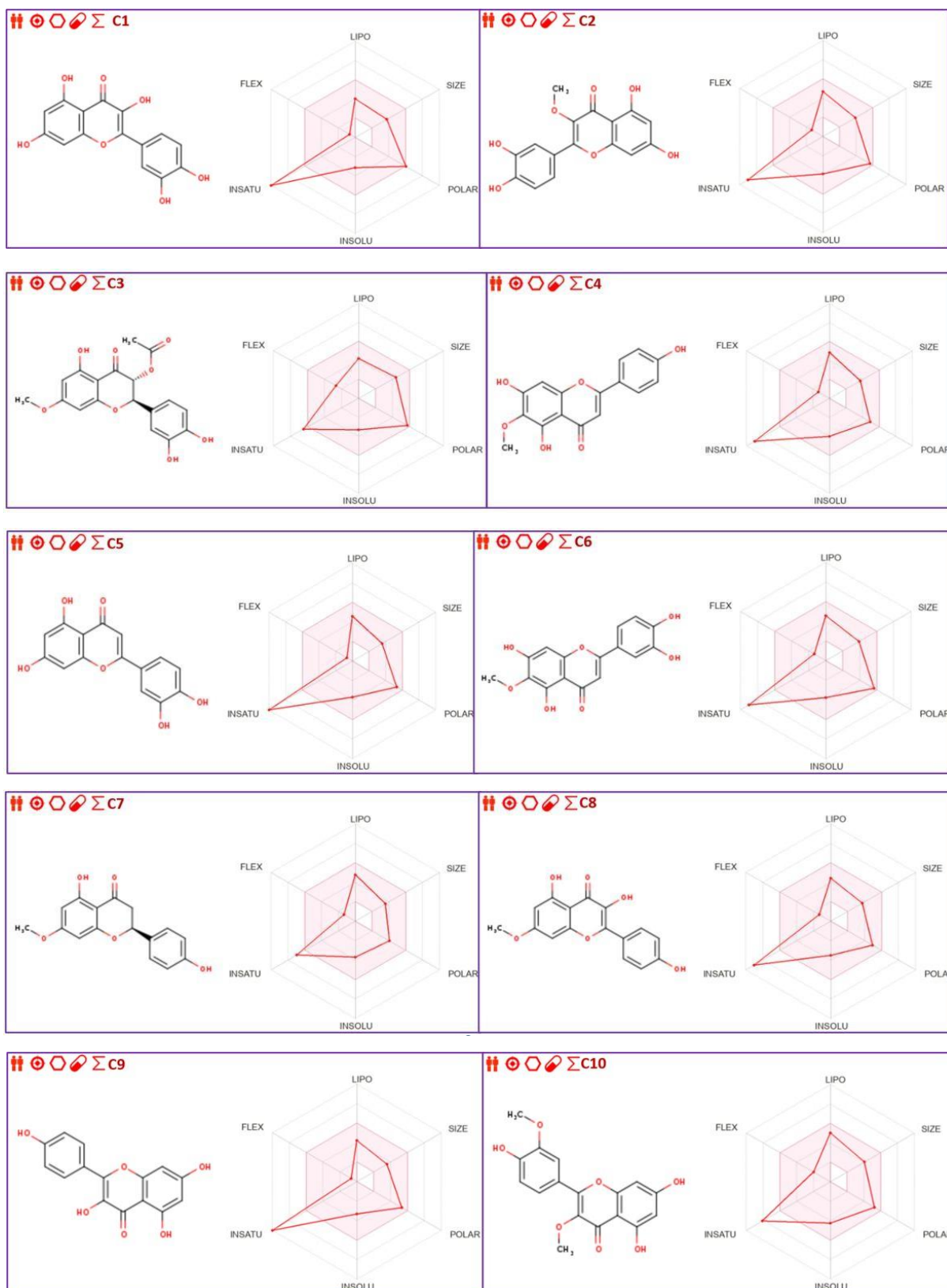


Figure 57 : Radars de biodisponibilité de dix composés extraits de la FEDV C/1 quercétine, C/2 3-O-méthylquercétine, C/3 3-O-acétylpadmatine, C/4 hispiduline, C/5 lutéoline, C/6 népétine, C/7 sakuranétine, C/8 rhamnocitrine, C/9 kaempférol, et C/10 3,3'-di-O-méthylquercétine.

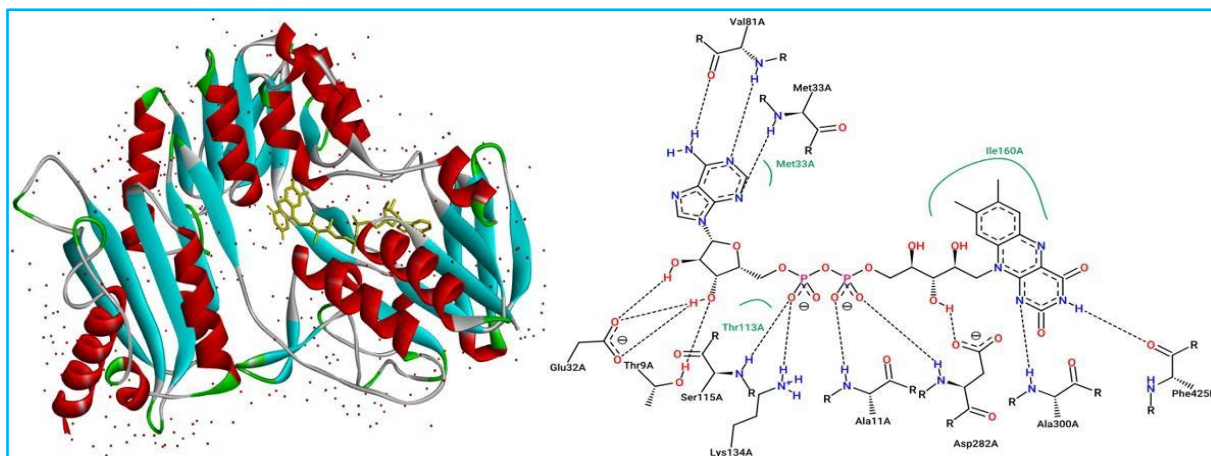


Figure 58 : Sites actifs de la protéine NADPH oxydase en complexe avec la flavine- adénine dinucléotide.

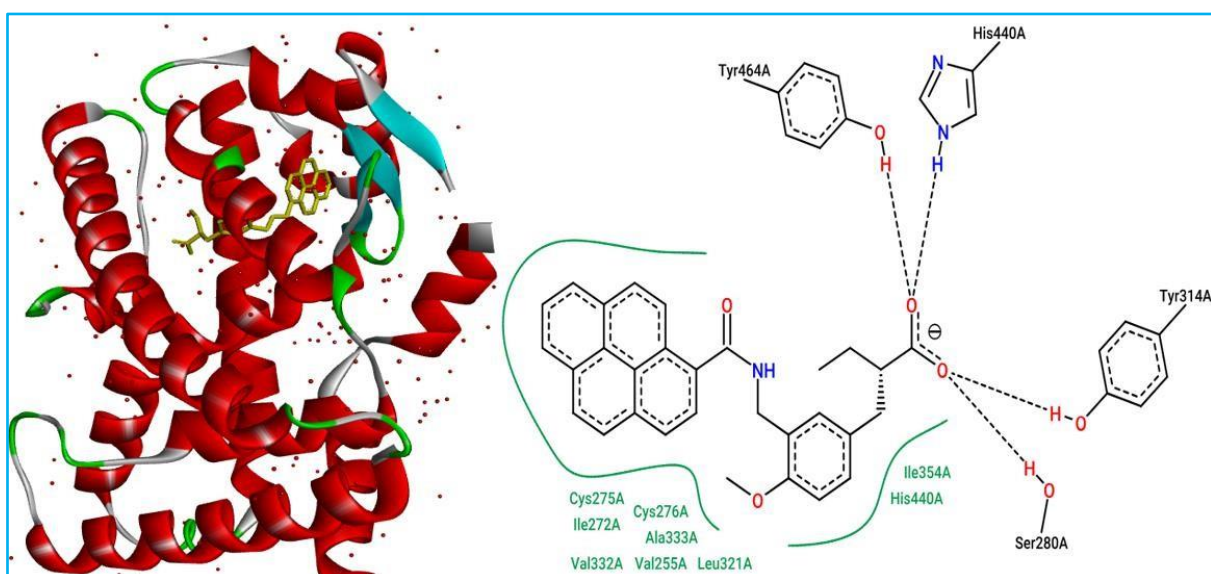


Figure 59 : Sites actifs de la protéine PPAR alpha humaine dans le complexe avec un agoniste synthétique APHM13

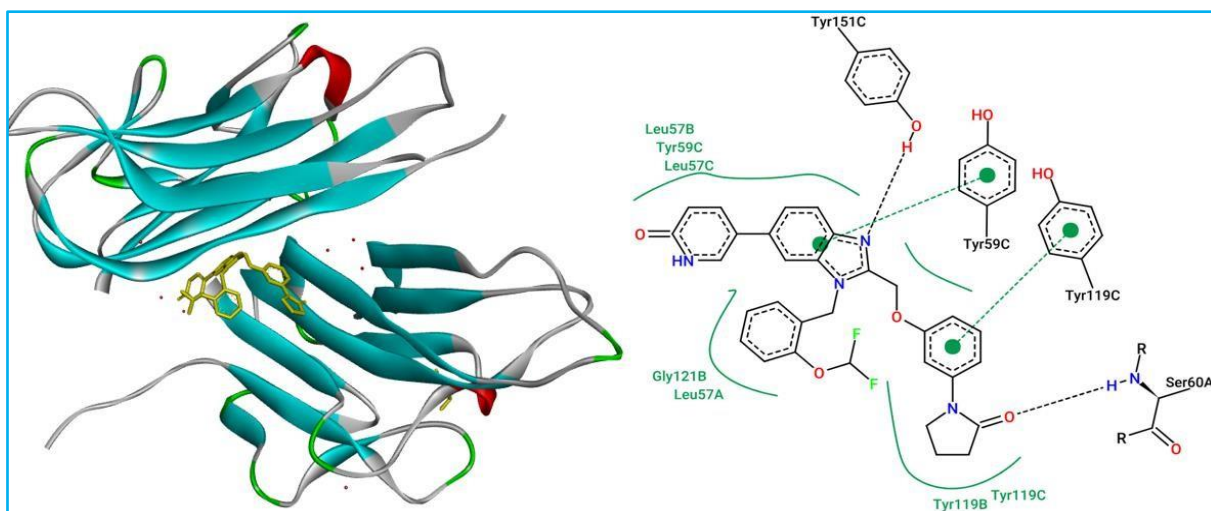
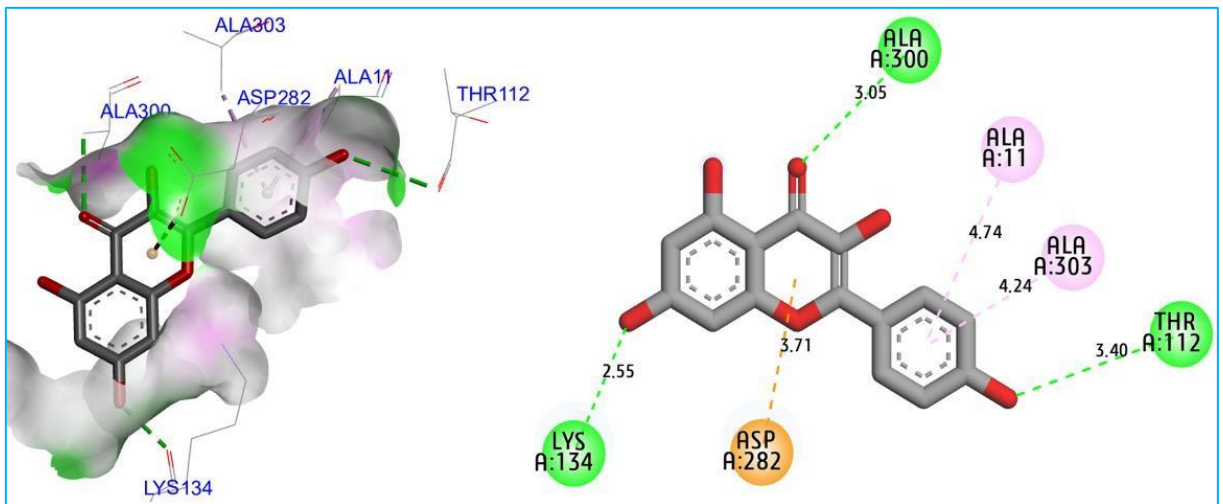
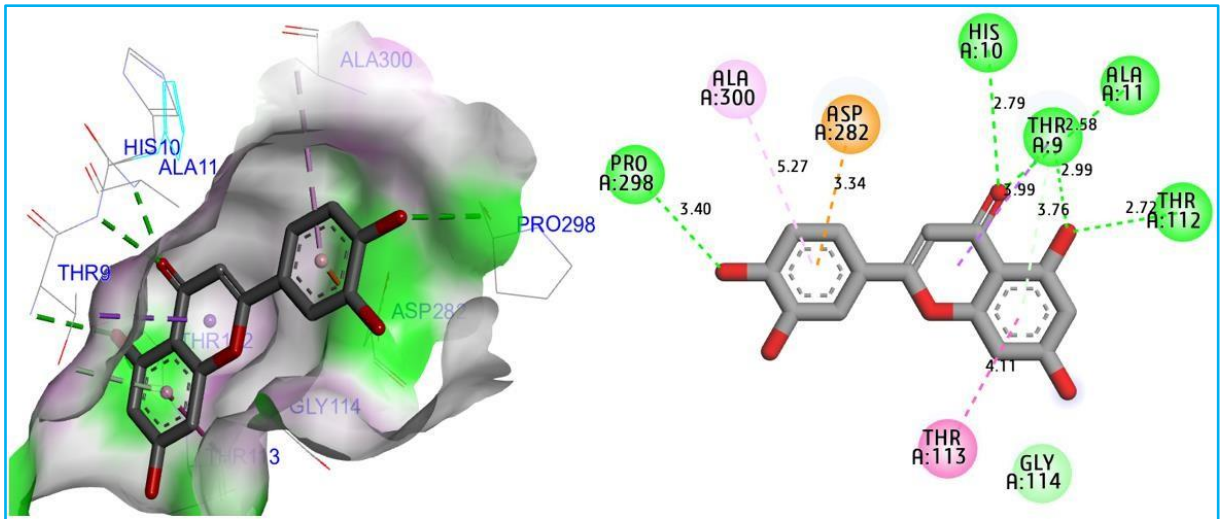


Figure 60 : Sites actifs de la protéine TNF-alpha humaine en complexe avec la 5-(1-{[2-(difluorométhoxy)phényl]méthyl}-2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phénoxy]méthyl}-1H-benzimidazol-6-yl)pyridine-2(1H)-one.



Interactions








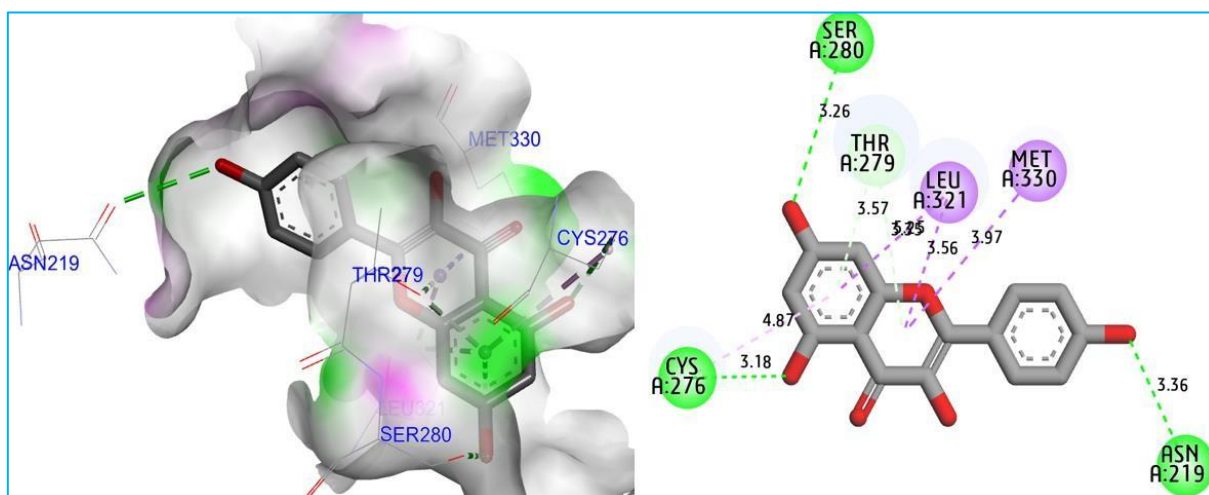
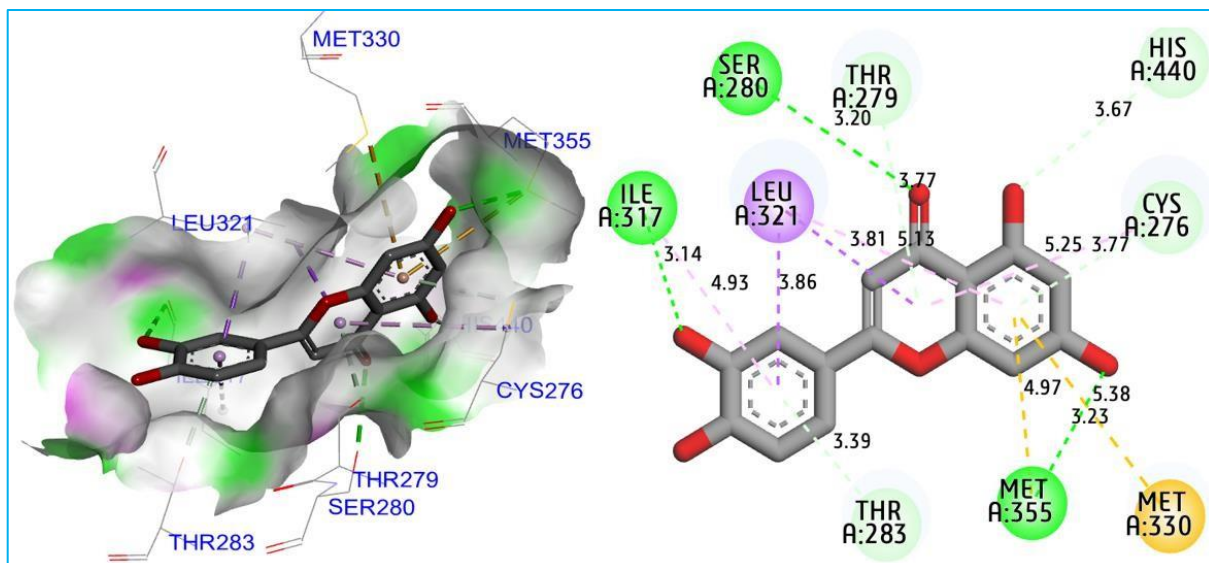
	van der Waals		Pi-Sigma
	Conventional Hydrogen Bond		Amide-Pi Stacked
	Pi-Anion		Pi-Alkyl
	Pi-Donor Hydrogen Bond		

Figure 61 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la protéine NADPH oxydase.







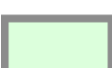

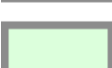
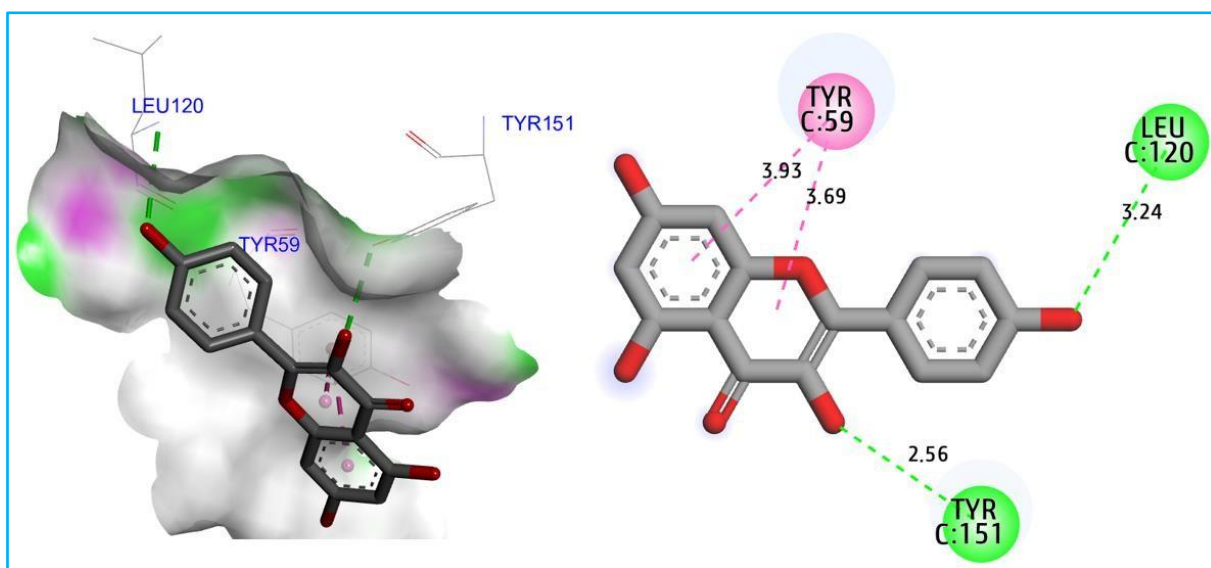
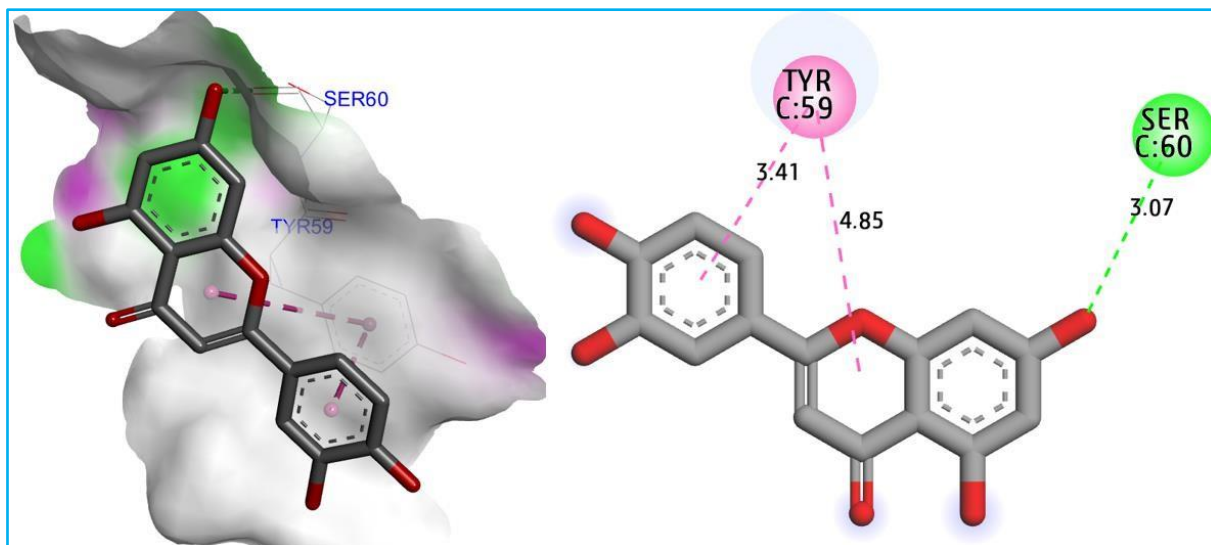
Interactions			
	van der Waals		Pi-Sigma
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Sulfur
	Carbon Hydrogen Bond		Pi-Alkyl
	Pi-Donor Hydrogen Bond		

Figure 62 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la protéine PPAR-alpha humaine.



Interactions



	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Pi Stacked
---	----------------------------	---	---------------

Figure 63 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la première protéine TNF-Alpha.

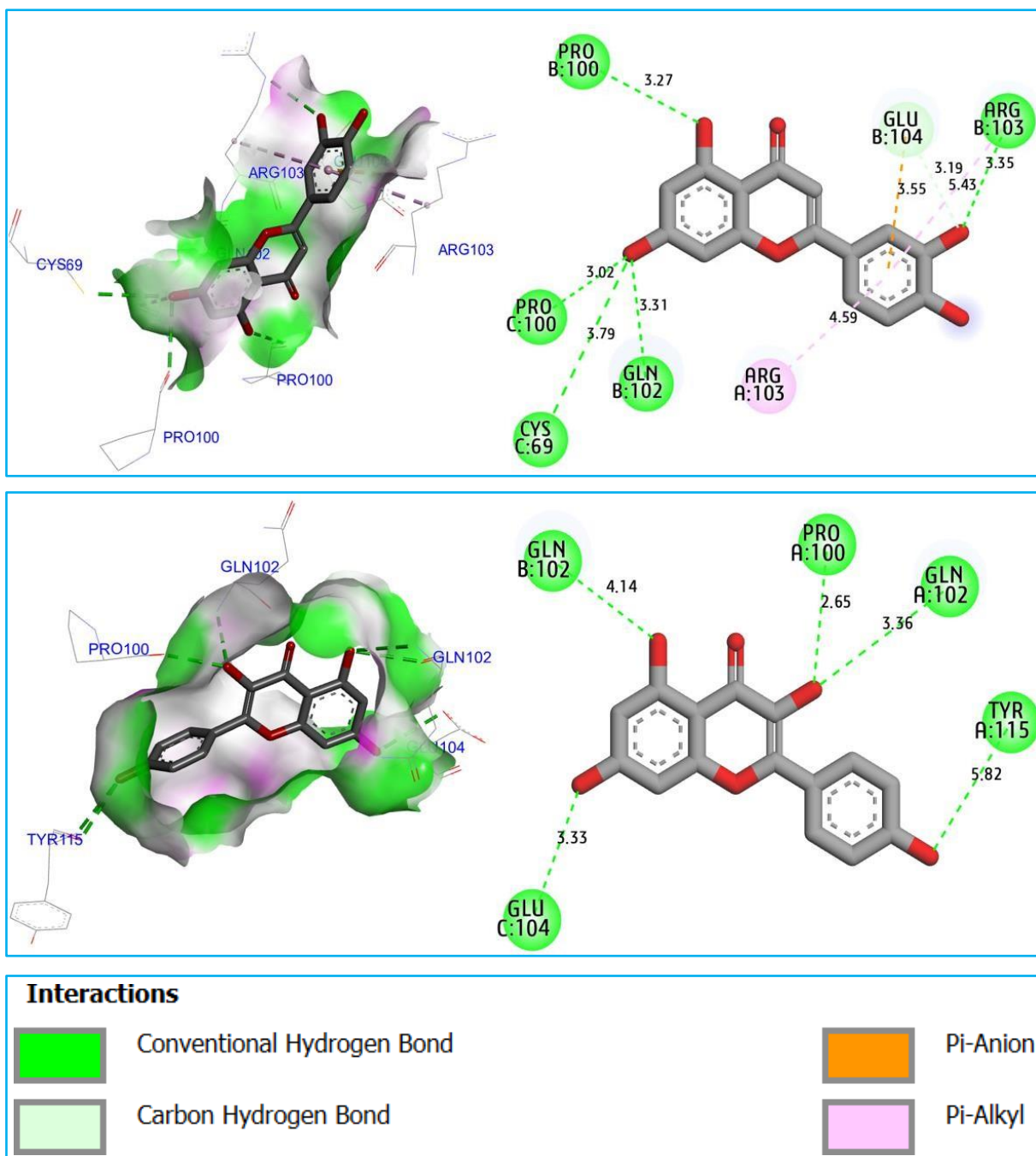


Figure 64 : Interactions produites par les ligands C/5 et C/9 dans le complexe avec la deuxième protéine TNF-Alpha.

La prédiction des caractéristiques physicochimiques confirme que les flavonoïdes extraits des plantes de *D.viscosa* satisfont aux cinq règles de Lipinski (poids moléculaire ne dépassant pas 500 daltons, réfractivité molaire inférieure à 140 A2, lipophilie dans le solvant eau/octanol définie par un LogP inférieur à cinq, nombre d'accepteurs et de donneurs de liaisons hydrogène inférieur à dix et cinq respectivement, ce qui vérifie fortement les règles restantes de Veber, Egan, Muegge et Rhose où tous les nombres de

violation sont inférieurs au seuil de 2, comme le montre **le tableau annexe 2**. En outre, la prédiction des propriétés pharmacocinétiques ADME et de toxicité révèle l'absence de tout effet toxique de sensibilisation cutanée et d'hépatotoxicité pour les flavonoïdes C/4, C/5, C/6, C/8, C/9 et C/10. Toutefois, les flavonoïdes C/1, C/2, C/3 et C/7 présentent une toxicité AMES positive en tant que test in vitro de toxicologie génétique, de sorte qu'ils sont considérés comme des agents potentiellement cancérigènes susceptibles de provoquer des modifications génétiques importantes dans le corps humain. En outre, il a été prévu qu'ils présentent un bon niveau d'absorption intestinale humaine (IHA), supérieur à 75 %, et une bonne perméabilité au système nerveux central (SNC) et à la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Le test de métabolisme révèle que les six flavonoïdes candidats sont censés inhiber le cytochrome 1A2 et que les composés chimiques C/4, C/8 et C/10 sont en outre censés inhiber le cytochrome 2C19, comme le montre **le tableau annexe 3**. Le modèle prédictif d'Egan montre que le composé chimique étiqueté C/7 fait partie de l'œuf d'Egan jaune en raison de la plus forte absorption intestinale de 92,231 % et de la plus faible perméabilité négative à la BHE et au SNC dans l'ordre de Log BB et Log PS respectivement, tandis que les molécules restantes faisaient partie de l'œuf d'Egan blanc, de sorte qu'il a été prédit qu'elles seraient absorbées passivement par le tractus gastro-intestinal, comme le montre **la figure 56**. Au cours de l'étape suivante, les molécules extraites ont également été testées à l'aide de radars de biodisponibilité, conçus pour prédire la biodisponibilité orale des petites molécules dans le corps humain sur la base de la polarité, de la solubilité, de la flexibilité, de la saturation et de la taille. Les flavonoïdes candidats ont été sélectionnés pour leurs bons niveaux de biodisponibilité orale, car les radars prédits étaient centralisés autour de la zone rose, qui est idéale pour la biodisponibilité, en particulier pour les composés chimiques C/3 et C/7, comme le montre **la figure 57**.

Lors de la dernière étape, deux flavonoïdes marqués C/5 et C/9 ont été choisis pour l'ancrage moléculaire, en raison de leur absence d'hépatotoxicité ou d'allergie cutanée. La protéine NADPH oxydase codée par l'ID PDB 2CDU a été sélectionnée comme récepteur ciblé pour l'activité antioxydante, dans laquelle les sites actifs sont ceux détectés vers le ligand Co-cristallisé de flavine-adenine dinucléotide dans la chaîne A, y compris les résidus d'acides aminés (AA) Asp282, Ala11, Ala300, Thr9, Gly32, Lys134, Val81, Met33, et Ser115, comme le montre **la figure 58**. PPAR alpha humain codé par PDB ID de 7KBP, en

complexe avec un agoniste synthétique APHM13, et deux récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF-alpha) codés par PDB ID de 3VI8(boundto5-(1-{[2(difluorométhoxy)phényl]méthyl}-2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phénoxy]méthyl}-1Hbenzimidazol-6-yl)pyridin-2(1H)-one), Les sites actifs du PPAR-alpha humain sont les résidus AA Tyr464, His440, Ser280 et Tyr314, comme le montre **la figure 59**, tandis que les sites actifs du TNF-alpha sont ceux détectés vis-à-vis du ligand natif du 3VI8. Pdb, y compris les résidus AA Tyr151, Tyr59, Tyr119 et Ser60, comme le montre **la figure 60**.

Les résultats des simulations d'amarrage moléculaire confirment que les deux ligands candidats (C/5 et C/9) ont été amarrés à la protéine NADPH oxydase avec des énergies de liaison de -7,96 et -7. 88 kcal/mol, respectivement, révélant diverses interactions intermoléculaires, notamment deux liaisons hydrogène fixées aux sites actifs Ala11 et Thr9, plus d'une liaison Pi-anion créée avec le site actif Asp282, et une liaison Pi-Alkyl fixée au site actif Ala300 (pour le composé C5 (lutéoline)) et deux liaisons hydrogène réagissant avec les sites actifs Ala300 et Lys134 pour le composé C9, comme le montre **la figure 61**. Les deux ligands candidats ont été arrimés de la même manière aux sites actifs de la protéine PPAR-alpha humaine avec des énergies de liaison de -7,18 et -7,00 kcal/mol, respectivement, à l'exception d'une liaison hydrogène commune formée vers le site actif Ser280 dans la chaîne A, comme le montre **la figure 62**. Les mêmes petites molécules ont également été arrimées à la protéine TNF-alpha avec des énergies de liaison de -7,74 et -7,79 kcal/mol, respectivement, partageant une liaison Pi-Pi empilée commune fixée avec le site actif Tyr59 dans la chaîne C, en plus d'une liaison hydrogène formée vers le site actif Ser60 pour C5 (lutéoline), et une autre liaison hydrogène créée avec le site actif Tyr151 dans la même chaîne, comme le montre **la figure 63**. Enfin, les composés C5 (lutéoline) et C9 (kaempférol) ont été arrimés au second TNF-alpha avec des sites actifs non définis, produisant des liaisons chimiques communes, y compris une liaison hydrogène détectée avec les résidus Pro11 et Gln102 AA (**Figure 64**).

L'analyse chimique de *D. viscosa* a montré une composition flavonoïde complexe et diversifiée, caractérisée par des composés bioactifs identifiés par HPLC-MS. Les flavonoïdes majeurs comprennent la quercétine, la 3-O-méthylquercétine et le kaempférol, des molécules largement reconnues pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires ([Zhang et al., 2022](#)). Ces composés jouent un rôle central dans la défense contre les radicaux libres et les mécanismes inflammatoires, deux processus impliqués dans

les maladies chroniques du foie. En outre, des flavonoïdes secondaires, tels que la lutéoline, l'hispiduline, la Sakuranetine et la rhamnocitrine, enrichissent encore le profil chimique de cette plante (Flemming et al., 2021). La présence de composés additionnels comme la Népétine, la 3,3'-di-O-méthylquercétine et la 3-O-acétylpadmatine souligne son exploitation thérapeutique, notamment dans le traitement des infections bactériennes et des désordres oxydatifs (Bouslamti et al., 2022).

Les résultats expérimentaux et les simulations d'amarrage moléculaire confirment le rôle des flavonoïdes identifiés dans la modulation des processus enzymatiques et des récepteurs moléculaires associés à l'inflammation et au métabolisme hépatique. La lutéoline (C/5) et le kaempférol (C/9) se distinguent par leur capacité à cibler la NADPH oxydase, une enzyme majeure dans la génération de ROS, en interagissant spécifiquement avec des résidus catalytiques comme Ala11, Thr9 et Asp282 (Sahu et al., 2023). Cette interaction inhibe l'activité de l'enzyme, limitant la production de ROS et réduisant les dommages oxydatifs dans les cellules hépatiques. Ces propriétés antioxydantes sont particulièrement pertinentes dans la prévention des lésions induites par le paracétamol, où un stress oxydatif exacerbé joue un rôle central. En parallèle, la modulation du récepteur PPAR-alpha par ces flavonoïdes, via des interactions avec Tyr464, Ser280 et His440, favorise l'activation de voies métaboliques impliquées dans la dégradation des acides gras, réduisant ainsi l'accumulation lipidique et protégeant contre la stéatose hépatique (Montagner et al., 2016 ; Rigano et al., 2017). De plus, ces composés interagissent avec le récepteur TNF-alpha, un acteur pro-inflammatoire clé, en se liant à des résidus critiques tels que Tyr59, Ser60 et Tyr151. Cette liaison inhibe les voies de signalisation pro-inflammatoires, limitant le recrutement des cellules immunitaires et la destruction des tissus hépatiques (Jang et al., 2021, Peluso et al., 2013).

En plus de leur capacité à moduler les processus métaboliques et inflammatoires, les flavonoïdes de *D. viscosa* présentent également une activité anticancéreuse significative. Le kaempférol et la lutéoline ont démontré des effets antiprolifératifs sur les lignées cellulaires hépatiques HepG2 et Huh-7, inhibant les voies d'activation de la xanthine oxydoréductase, une enzyme impliquée dans la progression du cancer du foie (Paravati et al., 2024). Ces composés réduisent également l'expression des enzymes pro-inflammatoires, notamment la cyclooxygénase-2 (COX-2) et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), atténuant les réponses inflammatoires chroniques et protégeant contre

les dommages cellulaires associés aux maladies inflammatoires du foie (Seydi et al., 2018). Le kaempférol, en particulier, protège contre les lésions aiguës induites par le paracétamol en inhibant l'activité du CYP2E1, une enzyme impliquée dans la bio activation toxique du paracétamol, et en activant l'UGT1A1, facilitant la détoxification hépatique. Ces mécanismes sont soutenus par les propriétés antioxydantes et anti-apoptotiques du kaempférol, qui contribuent à réduire la mortalité cellulaire et à préserver l'intégrité des hépatocytes (Tsai et al., 2018).

Un autre aspect essentiel de l'activité pharmacologique de ces flavonoïdes réside dans leur capacité à moduler les enzymes de biotransformation, telles que le cytochrome P450. La combinaison synergique de la lutéoline et du kaempférol améliore l'efficacité métabolique de ces enzymes, augmentant leur capacité à traiter les composés exogènes et les toxines hépatiques (Kitakaze et al., 2020). Cette modulation enzymatique se traduit par une biodisponibilité élevée et un profil pharmacocinétique stable, augmentant le potentiel de ces flavonoïdes pour des applications cliniques à long terme.

Les évaluations ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) ont confirmé la sécurité et l'efficacité des flavonoïdes de *D. viscosa* dans des modèles de toxicité aiguë et chronique. Les résultats montrent une absorption intestinale efficace et l'absence de toxicité hépatique ou systémique, renforçant leur aptitude à être administrés par voie orale (Hasan et al. 2022). Ces propriétés sont particulièrement importantes dans le contexte des lésions hépatiques induites par le paracétamol, où *D. viscosa* s'est avéré capable d'améliorer l'activité des enzymes antioxydantes telles que la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le superoxyde dismutase (SOD), tout en préservant l'architecture histologique du foie.

En conclusion, cette étude met en avant le potentiel thérapeutique significatif des flavonoïdes de *D. viscosa*, en particulier la lutéoline et le kaempférol, qui se distinguent par leur capacité à moduler les processus inflammatoires, à atténuer les déséquilibres métaboliques et à offrir une protection contre les lésions hépatiques. Ces composés exercent leurs effets via des interactions spécifiques avec des cibles moléculaires clés, notamment la NADPH oxydase, le récepteur PPAR-alpha et le récepteur TNF-alpha, réduisant ainsi le stress oxydatif et l'inflammation, tout en favorisant la détoxification hépatique. En outre, les propriétés anticancéreuses observées, combinées à leur faible

toxicité et à leur biodisponibilité favorable, renforcent leur pertinence pour des applications cliniques.

Les résultats montrent également l'importance de la diversité chimique de *D. viscosa*, qui représente une source riche et multifonctionnelle de composés bioactifs. Ces découvertes offrent une base solide pour des recherches futures visant à exploiter pleinement le potentiel thérapeutique de ces flavonoïdes, en explorant notamment leurs effets synergiques et leur incorporation dans des formulations innovantes pour cibler des pathologies complexes. L'intégration de *D. viscosa* dans le développement de thérapies naturelles pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement des maladies hépatiques et métaboliques, en répondant à des besoins médicaux non satisfaits de manière efficace et sécurisée.

V. Conclusion et perspectives

La présente étude a été réalisée pour explorer le potentiel pharmacologique de *Dittrichia viscosa*.

Les études menées sur les extraits de *Dittrichia viscosa* ont permis d'évaluer leur toxicité ainsi que leurs propriétés cicatrisantes, analgésiques, hépatoprotectrice, antioxydante, antidiabétique et antimicrobienne. La caractérisation des extraits a été réalisée par GC et LC-MS, l'analyse phytochimique qualitative et quantitative a révélé une forte concentration en métabolites secondaires, notamment en flavonoïdes tels que le kaempférol, la lutéoline et la quercétine. la fraction lipidique révèle une richesse en acides gras tel que l'acide linoléique, l'acide linoléique, et aussi la présence des tocophérols et phytostérols.

L'étude de la toxicité a montré que les extraits de cette plante ne provoquent aucun signe de toxicité ou de mortalité chez les animaux testés. L'administration orale des extraits à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg n'a entraîné aucune anomalie biologique ou histopathologique, ce qui indique une absence de toxicité aiguë et subchronique.

Les effets cicatrisants des extraits ont été évalués sur des brûlures de deuxième degré induites chez le rat. Les résultats ont montré une accélération du taux de cicatrisation notamment la fraction hexanique et une réduction significative du temps de guérison par rapport aux animaux traités par la sulfadiazine argentine. L'analyse histologique des plaies traitées a révélé une diminution du nombre de cellules inflammatoires. La cicatrisation des brûlures fait partie de la propriété pour laquelle *D. viscosa* est utilisée dans la médecine traditionnelle populaire marocaine. Mais aucune étude complète n'a été rapportée auparavant. Les résultats de cette étude pourraient fournir le terrain pour entreprendre d'autres études plus approfondies, ainsi d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la formulation de pommades à base de plantes pour des investigations ultérieures.

L'effet analgésique des extraits a été testé à l'aide du modèle de douleur Tail Flick chez le rat. Les résultats ont révélé une activité analgésique significative, probablement due à l'interaction des flavonoïdes avec les récepteurs opioïdes du système nerveux central. Nos résultats pourraient expliquer sa large utilisation dans la médecine traditionnelle marocaine pour soulager les maux de tête.

En ce qui concerne l'activité anti diabétique in vitro, les extraits *D. viscosa* révèlent une activité inhibitrice de l' α -amylase et le α -glucosidase également la plus efficace. L'inhibition de ces enzymes par les fractions de *D. viscosa* pourrait également affecter les voies métaboliques liées à la gestion des glucides. En inhibant ces enzymes, les fractions de *D. viscosa* peuvent réduire l'absorption des glucides, ce qui entraîne une diminution des pics glycémiques.

L'activité antioxydante des extraits a été évaluée par les tests DPPH. Les résultats obtenus ont montré une capacité importante à neutraliser les radicaux libres, ce qui pourrait être important comme source d'anti oxydant naturelle.

L'activité hépatoprotectrice des extraits de *D. viscosa* a été étudiée chez des rats soumis à une hépatotoxicité induite par le paracétamol. L'administration des extraits a permis de réduire significativement les niveaux des biomarqueurs, ainsi que les enzymes hépatiques tels que GPX, CAT et SOD.

Des études d'amarrage moléculaire ont été menées pour explorer les interactions entre les flavonoïdes de *Dittrichia Viscosa* et les protéines PPAR α , TNF α et NADPH oxydase. L'analyse histopathologique a confirmé que le FEDV atténuait les lésions hépatiques et préservait l'architecture du foie. L'amarrage moléculaire a révélé de fortes affinités de liaison entre les flavonoïdes du FEDV et les protéines cibles, suggérant le potentiel du FEDV en tant que candidat thérapeutique contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments. Dans l'ensemble, le FEDV présente de fortes propriétés hépatoprotectrice et antioxydantes avec un profil de sécurité favorable, soulignant son potentiel pour le maintien de la santé du foie.

Cette étude constitue une nouvelle matrice pour poursuivre davantage les recherches afin de comprendre le mécanisme physiologique derrière les activités biologiques et les effets pharmacologiques des extraits de *Dittrichia Viscosa*. D'autres vertus thérapeutiques restent à être dévoilés, dans l'espoir de trouver des phytomédicaments en minimisant les effets secondaires indésirables des traitements conventionnels

Annexes

1. Echantillonnage et choix des quartiers de Rabat-Salé

La liste des quartiers comprenant des points de vente dans la zone de Rabat-Salé est disponible ci- dessous :

Les quartiers de Rabat	Les quartiers de Salé
1. Hassan	20. Hay Karima
2. L'Océan	21. Taliouine
3. Diour Jamaa	22. Hay Salam
4. Akkari	23. Hay Errahma
5. Yacoub el Mansour	24. Bettana
6. Massira	25. Karia
7. Hay el Fath	26. Sala Al Jadida
8. Youssoufia	27. Hay inbiaat
9. Mabella	28. Médina de Salé
10. Takaddoum	29. Hay chmaou
11. Hay Nahda	
12. Agdal	
13. Hay Riad	
14. Souissi	
15. Temara	
16. Mellah	
17. El Manal	
18. Kebibat	
19. Bab El Hed	

17 7 5 28 8 18 14 15 11 24 4 16 20 25 12 29 2 1 10 23

Générer d'autres nombres aléatoires

Plage de numéros à partir de: à
Décompte des numéros: ▼
Numéros uniques:

Générer des nombres aléatoires

Utilisation d'un « générateur de nombre aléatoire » pour échantillonner aléatoirement 15 quartiers : <https://www.calcprofi.fr/generateur-de-nombres-aleatoires-en-ligne.html>

Les 15 premiers numéros de la liste forment la liste principale des 15 quartiers à enquêter (les chiffres correspondants sont dans l'encadré vert, et sont mis en gras dans la liste). Les 5 derniers (en rouge), font partie de la liste complémentaire en cas de commerces manquant dans la liste principale.

1. Questionnaire de l'enquête réalisé auprès des herboristes

Code référence :

Nom de l'herboriste :	<u>Observation</u>
Age :	
Sexe : Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>	Date :
Niveau d'étude : Néant <input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Universitaire <input type="checkbox"/>	Heure :
Situation familiale : Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/>	Conditions climatiques :
Quartier :	
Adresse :	
Numéro de téléphone :	
Périodes de disponibilité :	
Composition du ménage :	

Matériel végétal	– Nom vernaculaire : – Nom scientifique :
Usage de la plante :	Thérapeutique <input type="checkbox"/> Cosmétique <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> – Plante seule <input type="checkbox"/> Association possible (de plantes) <input type="checkbox"/>
Partie utilisée :	Tige <input type="checkbox"/> Fleurs <input type="checkbox"/> Fruits <input type="checkbox"/> Graine <input type="checkbox"/> Écorce <input type="checkbox"/> Rhizome <input type="checkbox"/> Bulbe <input type="checkbox"/> Feuilles <input type="checkbox"/> Plante entière <input type="checkbox"/> Autres
Forme d'emploi :	Tisane <input type="checkbox"/> Poudre <input type="checkbox"/> Huiles essentielles <input type="checkbox"/> Huiles grasses <input type="checkbox"/> Extrait (teinture, solution, gélule) <input type="checkbox"/>
Mode de préparation :	Infusion <input type="checkbox"/> Décoction <input type="checkbox"/> Cataplasme <input type="checkbox"/> Cru <input type="checkbox"/> Cuit <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> :
Dose utilisée :	- Pincée <input type="checkbox"/> Poignée <input type="checkbox"/> Cuillerée <input type="checkbox"/> - Dose précise : Quantité en g / verre : Quantité en g/ litre : Autres :
Mode d'administration :	Oral <input type="checkbox"/> Massage <input type="checkbox"/> Rinçage <input type="checkbox"/> Badigeonnage <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> :
– Posologie : Nombre de prise par jour	. - Pour les enfants : 1 fois/jour <input type="checkbox"/> 2fois/jour <input type="checkbox"/> 3fois/jour <input type="checkbox"/> Autres - Pour les personnes âgées : 1 fois/jour <input type="checkbox"/> 2fois/jour <input type="checkbox"/> 3fois/jour <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> . - Pour les Adultes : 1 fois/jour <input type="checkbox"/> 2fois/jour <input type="checkbox"/> 3fois/jour <input type="checkbox"/> Autres
– Durée d'utilisation (durée de traitement)	Un jour <input type="checkbox"/> Une semaine <input type="checkbox"/> Un mois <input type="checkbox"/> Jusqu'à la guérison <input type="checkbox"/> .

– Type de maladie :	Utilisation cardio-vasculaires <input type="checkbox"/> - Affections génito-urinaires <input type="checkbox"/> - Affections ostéoarticulaires <input type="checkbox"/> - Affections dermatologiques <input type="checkbox"/> - Affections respiratoires <input type="checkbox"/> - Affections métaboliques <input type="checkbox"/> - Affections du tube digestif <input type="checkbox"/> - Affections des glandes annexes du tube digestif <input type="checkbox"/> - Affections neurologiques <input type="checkbox"/>
En cas d'intoxication comment procéder	
Taux de satisfaction	Déçu <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/>

Sexe des clients :	>50 % femmes <input type="checkbox"/> >50 % hommes <input type="checkbox"/>
Quel type d'aliment manger ou éviter pendant le traitement	
Quels sont les effets secondaires liés à la prise de la plante	
Raison de la phytothérapie selon les herboristes : Faible cout <input type="checkbox"/> Efficacité Meilleure que la médecine moderne <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	

Commentaires :

50 Caractéristiques physicochimiques de dix flavonoïdes provenant de la FEDV.

Tableau. Caractéristiques physicochimiques de dix flavonoïdes provenant de la FEDV.

	MW	MR	LogP	n-HBA	n-HBD	Violations number				
						Lipinski	Veber	Egan	Muegge	Rhose
Rule	<500 D.a	<140 A ²	≤5	<10	<5	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
C/1	302.24	78.03	1.63	7	5	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/2	316.26	82.50	2.00	7	4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/3	360.31	88.96	2.03	8	3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/4	300.26	80.48	2.27	6	4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/5	286.24	76.01	1.86	6	4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/6	316.26	82.50	2.13	7	4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/7	286.28	76.04	2.41	5	2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/8	300.26	80.48	2.31	6	3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C/9	286.24	76.01	1.70	6	4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

C/10	330.29	86.97	2.61	7	3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
-------------	--------	-------	------	---	---	------------	------------	------------	------------	------------

C/1 quercétine, C/2 3-O-méthylquercétine, C/3 3-O-acétylpadmatine, C/4 hispiduline, C/5 lutéoline, C/6 Népétine, C/7 Sakuranetine, C/8 rhamnocitrine, C/9 kaempférol, et C/10 3,3'-di-O-méthylquercétine.

51 Caractéristiques pharmacocinétiques de dix flavonoïdes provenant de FEDV

Tableau. Caractéristiques pharmacocinétiques de dix flavonoïdes provenant de FEDV

models	ADME and Toxicity Properties													
	Absorption	Distribution		Metabolism							Excretion	Toxicity		
	Intestinal absorption	BBB	CNS	CYP450							Total	AMES toxicity	Hepatotoxicity	Skin sensitization
	(human)	permeability	Permeability	Substrate	Inhibitor				Clearance					
			2D6	3A4	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4					
Unity	Numeric (%absorbed)	Numeric	Numeric	Categorical (YES/NO)							Numeric (log mL min ⁻¹ kg ⁻¹)	Categorical		
		(Log BB)	(Log PS)								(Yes/no)			
Predicted values														
C/1	74.994	-1.355	-3.432	No	No	Yes	No	No	No	Yes	0.578	Yes	No	No
C/2	83.566	-1.421	-3.507	No	No	Yes	No	No	No	No	0.597	Yes	No	No
C/3	70.596	-1.343	-3.57	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	0.416	Yes	No	No
C/4	83.108	-1.042	-2.452	No	No	Yes	Yes	No	No	No	0.645	No	No	No
C/5	84.159	-1.152	-2.455	No	No	Yes	No	No	No	Yes	0.615	No	No	No
C/6	78.171	-1.343	-3.488	No	No	Yes	No	No	No	No	0.604	No	No	No
C/7	<i>92.231</i>	<i>-0.132</i>	<i>-2.242</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>0.249</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
C/8	<i>88.285</i>	<i>-1.111</i>	<i>-2.463</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>0.768</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
C/9	<i>75.342</i>	<i>-1.234</i>	<i>-2.368</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>0.592</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
C/10	<i>85.141</i>	<i>-1.208</i>	<i>-3.468</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>0.683</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>

52 Bibliothèque de composés testés de la fraction lipidique

Tableau. Bibliothèque de composés testés de la fraction lipidique

Composés	ID ChEMBL	SMILES
Acide linoléique	CHEMBL8739	<chem>CC/C=C\C/C=C\C/C=C\C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
Acide oléique	CHEMBL8659	<chem>CCCCCCCC/C=C\C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
Acide linoléique	CHEMBL267476	<chem>CCCCC/C=C\C/C=C\C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
γ-Tocopherols	CHEMBL2151591	<chem>Cc1c(O)cc2c(c1C)O[CO](C)(CCC[COH](C)CCC[COH](C)CCCC(C)C)CC2</chem>
7-Campesterol	CHEMBL520535	<chem>CC(C)[COH](C)CC[COOH](C)[COH]1CC[COH]2[COOH]3CC=C4C[COOH](O)CC[CO]4(C)[COH]3CC[CO]12C</chem>
7-β-Sitosterol	CHEMBL221542	<chem>CC[COH](CC[COOH](C)[COH]1CC[COH]2[COOH]3CC=C4C[COOH](O)CC[CO]4(C)[COH]3CC[CO]12C)C(C)C</chem>
Stigmastérol	CHEMBL400247	<chem>CC[COH] (/C=C/[COOH](C)[COH]1CC[COH]2[COOH]3CC=C4C[COOH](O)CC[CO]4(C)[COH]3CC[CO]12C) C(C)C</chem>

Bibliographie

- Abad, M. J., J. A. Guerra, P. Bermejo, A. Irurzun, et L. Carrasco. 2000. « Search for Antiviral Activity in Higher Plant Extracts ». *Phytotherapy Research* 14 (8): 604-7. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200012\)](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200012)).
- Abbad, Zineb, Marouane Aouji, Lamyaa Zelmat, Asmaa Oubihi, Rabab Ez-Zriouli, Rachid Bengueddour, et Lalla Aicha Lrhorfi. 2023. « Antifungal activity of plant extracts against tomato's fungal diseases ». Édité par M. Arabi, H. Amhamdi, A. Didi, M. El Haji, M. El Jarroudi, M. El Malki, D. Kouotou, et I. Lahmass. *E3S Web of Conferences* 364:01001. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202336401001>.
- Abbas, Manal, Naghm Hameed, Ekbal Al-Khateeb, et Rana Haj. 2017. « Evaluation of toxicity and fertility effects of *Inula viscosa* aerial parts extract in male rats ». *Jordan Journal of Biological Sciences* 11 (janvier).
- Abdullahzadeh, Mehrdad, et Saeed Shafiee. 2021. « To Compare the Effect of SEA BUCKTHORN and Silver Sulfadiazine Dressing on Period of Wound Healing in Patients with Second-degree Burns: A Randomized TRIPLE-BLIND Clinical Trial ». *Wound Repair and Regeneration* 29 (5): 732-40. <https://doi.org/10.1111/wrr.12916>.
- Aboufaras, Mohamed, Karima Selmaoui, et Nadia Ouzennou. 2023. « Efficacies and Side Effects of Medicinal Plants Used by Patients with Cancer in Morocco: A Retrospective Treatment- Outcome Study ». *Journal of Ethnopharmacology* 301 (janvier):115783. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115783>.
- Abou-Jawdah, Yusuf, Hana Sobh, et Abdu Salameh. 2002. « Antimycotic Activities of Selected Plant Flora, Growing Wild in Lebanon, against Phytopathogenic Fungi ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50 (11): 3208-13. <https://doi.org/10.1021/jf0115490>.
- Abreu, Maria E, Maren Müller, Leonor Alegre, et Sergi Munné-Bosch. 2008. « Phenolic Diterpene and A-tocopherol Contents in Leaf Extracts of 60 *Salvia* Species ». *Journal of the Science of Food and Agriculture* 88 (15): 2648-53. <https://doi.org/10.1002/jsfa.3384>.
- Abu Zarga, Musa H., Emad M. Hamed, Salim S. Sabri, Wolfgang Voelter, et Klaus-Peter Zeller. 1998.« New Sesquiterpenoids from the Jordanian Medicinal Plant *Inula Viscosa* ». *Journal of Natural Products* 61 (6): 798-800. <https://doi.org/10.1021/np9701992>.

- Ag, H. Bischoff Bayer. 1994. « Pharmacology of A-glucosidase Inhibition ». *European Journal of Clinical Investigation* 24 (S3): 3-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb02249.x>.
- Ager, Ann. 2017. « High Endothelial Venules and Other Blood Vessels: Critical Regulators of Lymphoid Organ Development and Function ». *Frontiers in Immunology* 8 (février). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00045>.
- Ahmad Khan, Mohd Sajjad, et Iqbal Ahmad. 2019. « Herbal Medicine ». In *New Look to Phytomedicine*, 3-13. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814619-4.00001-X>.
- Ahmadpour, Fathollah, Hamid Reza Rasouli, Samira Talebi, Diba Golchin, Mohammad Reza Esmailinejad, et Ali Razie. 2023. « Effects of Exosomes Derived from Fibroblast Cells on Skin Wound Healing in Wistar Rats ». *Burns* 49 (6): 1372-81. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2023.02.003>.
- Ahmed, Hend, Hanan Shehata, Gamila Mohamed, Hoda Abo-Gabal, et Sherien El-Daly. 2022. « Paracetamol Overdose Induces Acute Liver Injury Accompanied by Oxidative Stress and Inflammation ». *Egyptian Journal of Chemistry* <https://doi.org/10.21608/ejchem.2022.140587.6153>.
- Akita, Sadanori. 2019. « Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (24): 6328. <https://doi.org/10.3390/ijms20246328>.
- Alami Merrouni, Ilyass, et Mostafa Elachouri. 2021. « Anticancer Medicinal Plants Used by Moroccan People: Ethnobotanical, Preclinical, Phytochemical and Clinical Evidence ». *Journal of Ethnopharmacology* 266(février):113435. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113435>.
- Alcalá Herrera, Rafael, Juan Castro-Rodríguez, María Luisa Fernández-Sierra, et Mercedes Campos. 2019. « *Dittrichia viscosa* (Asterales: Asteraceae) as an Arthropod Reservoir in Olive Groves ». *Frontiers in Sustainable Food Systems* 3 (septembre):64. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00064>.
- Aldhafiri, Fahad K. 2022. « Investigating the Role of EPA and DHA on Cellular Oxidative Stress; Profiling Antidiabetic and Antihypertensive Potential ». *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 14 (4): 178-85. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_383_22.
- Al-Dissi, Nisreen M., Abdulazim S. Salhab, et Hameed A. Al-Hajj. 2001a. « Effects of *Inula Viscosa* Leaf Extracts on Abortion and Implantation in Rats ». *Journal of Ethnopharmacology* 77 (1): 117-21. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00261-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00261-6).

- Alfarrayeh, Ibrahim, Khaled Tarawneh, Dima Almajali, et Wajdy Al-Awaida. 2022. « Evaluation of the Antibacterial and Antioxidant Properties of the Methanolic Extracts of Four Medicinal Plants Selected from Wadi Al-Karak, Jordan Related to Their Phenolic Contents ». *Research Journal of Pharmacy and Technology*, mai, 2110-16. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00350>.
- Ali-Shtayeh, Mohammed S., Zohara Yaniv, et Jamal Mahajna. 2000. « Ethnobotanical Survey in the Palestinian Area: A Classification of the Healing Potential of Medicinal Plants ». *Journal of Ethnopharmacology* 73 (1-2): 221-32. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00316-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00316-0).
- Alkadi, Hourieh. 2020. « A Review on Free Radicals and Antioxidants ». *Infectious Disorders - Drug Targets* 20 (1): 16-26. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180628124323>.
- Alkofahi, Ahmad S., Khalid K. Abdul-Razzak, Karem H. Alzoubi, et Omar F. Khabour. 2017. « Report - Screening of the Anti-Hyperglycemic Activity of Some Medicinal Plants of Jordan ». *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 30 (3): 907-12.
- Allali, Hocine, H Benmehdi, Mohammed Dib, Tabti Boufeldja, Ghalem Said, et Noury Benabadj. 2008. « Phytotherapy of Diabetes in West Algeria ». *Asian Journal of Chemistry* 20 (avril):2701-10.
- Alma, Antonio, Guya Diletta Marconi, Elena Rossi, Cristina Magnoni, et Alessia Paganelli. 2023. « Obesity and Wound Healing: Focus on Mesenchymal Stem Cells ». *Life* 13 (3): 717. <https://doi.org/10.3390/life13030717>.
- Almazroo, Omar Abdulhameed, Mohammad Kowser Miah, et Raman Venkataramanan. 2017. « Drug Metabolism in the Liver ». *Clinics in Liver Disease* 21 (1): 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>.
- Al-Ostoot, Fares Hezam, Zabiulla, S. Grisha, Yasser Hussein Eissa Mohammed, H.K Vivek, et Shaukath Ara Khanum. 2021. « Molecular Docking and Synthesis of Caffeic Acid Analogous and Its Anti- Inflammatory, Analgesic and Ulcerogenic Studies ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 33 (février):127743. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127743>.
- Al-Qura'n, S. 2009. « Ethnopharmacological Survey of Wild Medicinal Plants in Showbak, Jordan ». *Journal of Ethnopharmacology* 123 (1): 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.02.031>.
- Al-Worafi, Yaser Mohammed. 2020. « Herbal Medicines Safety Issues ». In *Drug Safety in Developing Countries*, 163-78. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819837-7.00014-5>.

- Amudha, P., et V. Vanitha. 2019. « Toxicological, Biochemical and Histopathological Evaluation of the Ethanolic Extract of Seagrass-*Enhalus Acoroides* in Albino Wistar Rats ». *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 18 (mars):101082. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101082>.
- Anaduaka, Emeka Godwin, Innocent Uzochukwu Okagu, Nene Orizu Uchendu, Lawrence Uchenna Sunday Ezeanyika, et Benneth Chima Nwanguma. 2022. « Hepato-Renal Toxicity of *Myristica Fragrans* Houtt. (Myristicaceae) Seed Extracts in Rats ». *Journal of King Saud University - Science* 34 (1): 101694. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101694>.
- Andolfi, Anna, Nadjia Zermane, Alessio Cimmino, Fabiana Avolio, Angela Boari, Maurizio Vurro, et Antonio Evidente. 2013. « Inuloxins A–D, Phytotoxic Bi- and Tri-Cyclic Sesquiterpene Lactones Produced by *Inula Viscosa*: Potential for Broomrapes and Field Dodder Management ». *Phytochemistry* 86 (février):112-20. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.10.003>.
- Andrade, R J, M Lucena, J L Vega, M Torres, F J Salmerón, V Bellot, M D García-Escaño, et P Moreno. 1998. « Acarbose-Associated Hepatotoxicity. » *Diabetes Care* 21 (11): 2029-30. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.11.2029>.
- Anekar, Aabha A., Joseph Maxwell Hendrix, et Marco Cascella. 2024. « WHO Analgesic Ladder ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>. « Antifungal Activity of Essential Oils and Aqueous Extracts of Three Moroccan Plants: A Study on Ten Phytopathogenic Fungi ». 2024. *Tropical Journal of Natural Product Research* 8 (8). <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v8i8.14>.
- Arslan, Doruk. 2022. « Interactions Between The Painful Disorders and The Autonomic Nervous System ». *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. <https://doi.org/10.14744/agri.2021.43078>.
- Asraoui, Fadoua, Ayoub Kounoun, Francesco Cacciola, Fouad El Mansouri, Imad Kabach, Yassine Oulad El Majdoub, Filippo Alibrando, et al. 2021. « Phytochemical Profile, Antioxidant Capacity, α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Potential of Wild Moroccan *Inula Viscosa* (L.) Aiton Leaves ». *Molecules* 26 (11): 3134. <https://doi.org/10.3390/molecules26113134>.
- Atiyeh, Bishara S., Michel Costagliola, Shady N. Hayek, et Saad A. Dibo. 2007. « Effect of Silver on Burn Wound Infection Control and Healing: Review of the Literature ». *Burns* 33 (2): 139-48. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.06.010>.
- Attal, N. 2019. « Pharmacological Treatments of Neuropathic Pain: The Latest Recommendations ». *Revue Neurologique* 175 (1-2): 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.005>.

- Attal, N., F. Guirimand, L. Brasseur, V. Gaude, M. Chauvin, et D. Bouhassira. 2002. « Effects of IV Morphine in Central Pain: A Randomized Placebo-Controlled Study ». *Neurology* 58 (4): 554-63. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.4.554>.
- Averna, Justin F., et George C. Chang Chien. 2017. « Physical Therapy in the Management of Chronic Pain ». In *Treatment of Chronic Pain Conditions*, édité par Jason E. Pope et Timothy R. Deer, 69-71. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6976-0_19.
- Aydin, Tuba, Ruya Saglamtas, Busra Dogan, Evin Kostekci, Rukiye Durmus, et Ahmet Cakir. 2022. « A New Specific Method for Isolation of Tomentosin with a High Yield from *INULA VISCOSA* (L.) and Determination of Its Bioactivities ». *Phytochemical Analysis* 33 (4): 612-18. <https://doi.org/10.1002/pca.3114>.
- Aziz, Zouhri, et Aarab Lotfi. s. d. « Ethnobotanical Survey of Medicinal and Aromatic Plants Used by the People of Targuist in the North of Morocco ». Consulté le 29 octobre 2024. <https://www.derpharmachemica.com/pharmachemica/ethnobotanical-survey-of-medicinal-and-aromatic-plants-used-by-the-people-of-targuist-in-the-north-of-morocco-14993.html>.
- Badra, Bouguerra, et ABDELLAOUI Hadjira Houria. 2022. « Contribution à l'étude de la maladie de fusariose du pois chiche causée par l'agent pathogène *Fusarium oxysporum* f.sp. *ciceri* : Diagnostic, identification et lutte ». Thesis. <http://dspace.univ-temouchent.edu.dz/handle/123456789/2342>.
- Baker, Alison, Chi-Chuan Lin, Casey Lett, Barbara Karpinska, Megan H. Wright, et Christine H. Foyer. 2023. « Catalase: A Critical Node in the Regulation of Cell Fate ». *Free Radical Biology and Medicine* 199 (avril):56-66. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.009>.
- Bamigboye, Taiwo Josiah, Olawuni Julius Idowu, Olubiyi Oludayo Olujide, et Van Heerden Retif Fanie. 2020. « Structure-Activity-Relationship of the Polyphenols Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase ». *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 17 (2): 55-65. <https://www.ajol.info/index.php/ajtcam/article/view/244854>.
- Banerjee, Priyanka, Niyanshi Gaddam, Vanessa Chandler, et Sanjukta Chakraborty. 2023. « Oxidative Stress-Induced Liver Damage and Remodeling of the Liver Vasculature ». *The American Journal of Pathology* 193 (10): 1400-1414. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.002>.
- Barbetti, P., I. Chiappini, G. Fardella, et A. Menghini. 1985. « A New Eudesmane Acid from *Dittrichia (Inula) Viscosa* ». *Planta Medica* 51 (05): 471-471. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969564>.

- Barke, Antonia, Beatrice Korwisi, Robert Jakob, Nenad Konstanjsek, Winfried Rief, et Rolf-Detlef Treede. 2022. « Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11): Results of the 2017 International World Health Organization Field Testing ». *Pain* 163(2): e310-18. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002287>.
- Barreda, Viviana D., Luis Palazzesi, Liliana Katinas, Jorge V. Crisci, María C. Tellería, Kåre Bremer, Mauro G. Passala, Florencia Bechis, et Rodolfo Corsolini. 2012. « An Extinct Eocene Taxon of the Daisy Family (Asteraceae): Evolutionary, Ecological and Biogeographical Implications ». *Annals of Botany* 109 (1): 127-34. <https://doi.org/10.1093/aob/mcr240>.
- Barrero, Alejandro F., M. Mar Herrador, Pilar Arteaga, et Julieta V. Catalán. 2008a. « *Dittrichia Viscosa* L. Greuter: Phytochemistry and Biological Activity ». *Natural Product Communications* 3 (11): 1934578X0800301110. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800301110>.
- Bar-Shalom, Rinat, Margalit Bergman, Shlomo Grossman, Naiel Azzam, Lital Sharvit, et Fuad Fares. 2019. « Inula Viscosa Extract Inhibits Growth of Colorectal Cancer Cells in vitro and in vivo Through Induction of Apoptosis ». *Frontiers in Oncology* 9 (avril):227. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00227>.
- Bedoya, L. M., S. Sanchez Palomino, M. J. Abad, P. Bermejo, et J. Alcamí. 2002. « Screening of Selected Plant Extracts for *in Vitro* Inhibitory Activity on Human Immunodeficiency Virus ». *Phytotherapy Research* 16 (6): 550-54. <https://doi.org/10.1002/ptr.992>.
- Belayachi, Lamiae. 2013. « Screening of North African Medicinal Plant Extracts for Cytotoxic Activity Against Tumor Cell Lines ». *European Journal of Medicinal Plants* 3 (3): 310-32. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2013/3403>.
- Belhaj, Souad, Noureddine Chaachouay, et Lahcen Zidane. 2021a. « Ethnobotanical and toxicology study of medicinal plants used for the treatment of diabetes in the High Atlas Central of Morocco ». *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 9 (5): 619-62. https://doi.org/10.56499/jppres21.1014_9.5.619.
- Benbacer, L., N. Merghoub, H. El, S. Gmouh, M. Attaleb, H. Morjani, S. Amzazi, et M. El. 2012. « Antiproliferative Effect and Induction of Apoptosis by *Inula Viscosa* L. and *Retama Monosperma* L. Extracts in Human Cervical Cancer Cells ». In *Topics on Cervical Cancer With an Advocacy for Prevention*, édité par R. Rajamanickam. InTech. <https://doi.org/10.5772/30025>.
- Bergeron, Jean-Marie, et Louise Jodoin. 1982. « Effets Des Composés Secondaires Des Plantes Sur Le Poids Corporel et Le Poids de Certains Organes de La Souris de Laboratoire ». *Canadian Journal of Zoology* 60 (8): 1855-66. <https://doi.org/10.1139/z82-241>.

- Berry, Charlotte E., Mauricio Downer, Annah G. Morgan, Michelle Griffin, Norah E. Liang, Lionel Kameni, Jennifer B. Laufey Parker, Jason Guo, Michael T. Longaker, et Derrick C. Wan. 2023. « The effects of mechanical force on fibroblast behavior in cutaneous injury ». *Frontiers in Surgery* 10 (avril):1167067. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1167067>.
- Bessada, Sílvia M.F., João C.M. Barreira, et M. Beatriz P.P. Oliveira. 2015. « Asteraceae Species with Most Prominent Bioactivity and Their Potential Applications: A Review ». *Industrial Crops and Products* 76 (décembre):604-15. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.073>.
- Białek, Małgorzata, et Jarosława Rutkowska. 2015. « The importance of γ -linolenic acid in the prevention and treatment ». *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 69 (juillet):892-904. <https://doi.org/10.5604/17322693.1162991>.
- Bianchi, S.E.; Kaiser, S.; Pittol, V.; Doneda, E.; De Souza, K.C.B.; Bassani, V.L. Semi-Preparative Isolation and Purification of Phenolic Compounds from *Achyrocline Satureioides* (Lam) D.C. by High-Performance Counter-Current Chromatography. *Phytochem. Anal.* 2019, 30, 182–192, [doi:10.1002/pca.2803](https://doi.org/10.1002/pca.2803).
- Bohlmann, Ferdinand, et Rajinder K. Gupta. 1982. « Ineupatorolide-like Sesquiterpene Lactones from *Dittrichia Viscosa* ». *Phytochemistry* 21 (6): 1443-45. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(82\)80163-5](https://doi.org/10.1016/0031-9422(82)80163-5).
- Bohns, Vanessa K., et Scott S. Wiltermuth. 2012. « It Hurts When I Do This (or You Do That): Posture and Pain Tolerance ». *Journal of Experimental Social Psychology* 48 (1): 341-45. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2011.05.022>.
- Borow, Kenneth M., John R. Nelson, et R. Preston Mason. 2015. « Biologic Plausibility, Cellular Effects, and Molecular Mechanisms of Eicosapentaenoic Acid (EPA) in Atherosclerosis ». *Atherosclerosis* 242 (1): 357-66. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035>.
- Boudouda, Houria, Abbes Benmerache, Sawsen Chibani, Ahmed Kabouche, Sawsan Abuhamdah, Z. Semra, et Zahia Kabouche. 2012. « Antibacterial Activity and Chemical Composition of Essential Oils of *Inula viscosa* (L.) Ait. (Asteraceae) from Constantine, Algeria. » *Der Pharmacia Lettre* 4 (janvier):1863-1867.
- Boughrara, Boudjema, et Legseir Belgacem. 2016. « Ethnobotanical Study Close to the Population of the Extreme North East of Algeria: The Municipalities of El Kala National Park (EKNP) ». *Industrial Crops and Products* 88 (octobre):2-7. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.03.009>.
- Bouhlali, Eimad Dine Tariq, Mgal Derouich, Abdelbassat Hmidani, Bouchra Bourkhis, Tarik Khouya, Younes Filali-Zegzouti, et Chakib Alem. 2021. « Protective Effect of *Phoenix Dactylifera* L. Seeds against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats:

- A Comparison with Vitamin C ». Édité par Ghadir A. El-Chaghaby. *The Scientific World Journal* 2021 (juillet):1-7. <https://doi.org/10.1155/2021/6618273>.
- Boukhalkhal, S.; Gourine, N.; Pinto, D.C.G.A.; Silva, A.M.S.; Yousfi, M. UHPLC-DAD-ESI-MSn Profiling Variability of the Phenolic Constituents of *Artemisia Campestris* L. Populations Growing in Algeria. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2020, 23, 101483, [doi:10.1016/j.bcab.2019.101483](https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101483).
- Bouslamti, M.; Metouekel, A.; Chelouati, T.; El Moussaoui, A.; Barnossi, A.E.; Chebaibi, M.; Nafidi, H.-A.; Salamatullah, A.M.; Alzahrani, A.; Aboul-Soud, M.A.M.; et al. *Solanum Elaeagnifolium* Var. *Obtusifolium* (Dunal) Dunal: Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activities of Polyphenol-Rich Extracts Chemically Characterized by Use of In Vitro and In Silico Approaches. *Molecules* 2022, 27, 8688, [doi:10.3390/molecules27248688](https://doi.org/10.3390/molecules27248688).
- Bouyahya, A., A. Et-Touys, A. Khouchlaa, A. El-Baaboua, A. Benjouad, S. Amzazi, N. Dakka, et Y. Bakri. 2018. « Notes ethnobotaniques et phytopharmacologiques sur *Inula viscosa* ». *Phytothérapie*. <https://doi.org/10.3166/s10298-017-1176-2>.
- Bouyahya, Abdelhakim, Jamal Abrini, Abdeslam Et-Touys, Youssef Bakri, et Nadia Dakka. 2017. « Indigenous Knowledge of the Use of Medicinal Plants in the North-West of Morocco and Their Biological Activities ». *European Journal of Integrative Medicine* 13 (août):9-25. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.06.004>.
- Bouyahya, Abdelhakim, Nasreddine El Omari, Naoual Elmenyiy, Fatima-Ezzahrae Guaouguaou, Abdelaali Balahbib, Omar Belmehdi, Najoua Salhi, et al. 2021. « Moroccan Antidiabetic Medicinal Plants: Ethnobotanical Studies, Phytochemical Bioactive Compounds, Preclinical Investigations, Toxicological Validations and Clinical Evidences; Challenges, Guidance and Perspectives for Future Management of Diabetes Worldwide ». *Trends in Food Science & Technology* 115 (septembre):147-254. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.032>.
- Brahmi-Chendouh, Nabila, Simona Piccolella, Giuseppina Crescente, Francesca Pacifico, Lila Boulekbache, Sabrina Hamri-Zeghichi, Salah Akkal, Khodir Madani, et Severina Pacifico. 2019a. « A Nutraceutical Extract from *Inula Viscosa* Leaves: UHPLC-HR-MS/MS Based Polyphenol Profile, and Antioxidant and Cytotoxic Activities ». *Journal of Food and Drug Analysis* 27 (3): 692-702. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.11.006>.
- Brand-Williams, W., M.E. Cuvelier, et C. Berset. 1995. « Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity ». *LWT - Food Science and Technology* 28 (1): 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5).
- Broughton, George, Jeffrey E. Janis, et Christopher E. Attinger. 2006. « The Basic Science of Wound Healing »: *Plastic and Reconstructive Surgery* 117 (SUPPLEMENT): 12S-34S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>.

- Buddhakala, Nopparat, et Chusri Talubmook. 2020. « Toxicity and Antidiabetic Activity of Ethanolic Extract of Sphagneticola Trilobata (L.) Pruski Flower in Rats ». *Journal of Ethnopharmacology* 262 (novembre):113128. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113128>.
- Cai, Yixin, Kangli Chen, Changsheng Liu, et Xue Qu. 2023. « Harnessing Strategies for Enhancing Diabetic Wound Healing from the Perspective of Spatial Inflammation Patterns ». *Bioactive Materials* 28 (octobre):243-54. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.04.019>.
- Caldwell, Michael D. 2020. « Bacteria and Antibiotics in Wound Healing ». *Surgical Clinics of North America* 100 (4): 757-76. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.05.007>.
- Calixto, João B, Cristiano Scheidt, Michel Otuki, et Adair Rs Santos. 2001. « Biological Activity of Plant Extracts: Novel Analgesic Drugs ». *Expert Opinion on Emerging Drugs* 6 (2): 261-79. <https://doi.org/10.1517/14728214.6.2.261>.
- Canchy, Ludivine, Delphine Kerob, Ann'Laure Demessant, et Jean-Michel Amici. 2023. « Wound Healing and Microbiome, an Unexpected Relationship ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 37 (S3): 7-15. <https://doi.org/10.1111/jdv.18854>.
- Castilho, Tiago Jacometo Coelho De, Antônio Carlos Ligoeki Campos, et Eneri Vieira De Souza Leite Mello. 2015. « EFFECT OF OMEGA-3 FATTY ACID IN THE HEALING PROCESS OF COLONIC ANASTOMOSIS IN RATS ». *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 28 (4): 258-61. <https://doi.org/10.1590/s0102-6720201500040010>.
- Catarino, M.D., O. Talhi, A. Rabahi, A.M.S. Silva, et S.M. Cardoso. 2016. « The Antiinflammatory Potential of Flavonoids ». In *Studies in Natural Products Chemistry*, 48:65-99. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63602-7.00003-5>.
- Ceccherelli, Paolo, Massimo Curini, Maria Carla Marcotullio, et Alessandro Menghini. 1988. « Structure of Cyperanic Acid, a New Sesquiterpene from *Dittrichia Viscosa* ». *Journal of Natural Products* 51 (5): 1006-9. <https://doi.org/10.1021/np50059a038>.
- Chaachouay, Noureddine, Ouafae Benkhigui, et Lahcen Zidane. 2022a. « Ethnobotanical and Ethnomedicinal Study of Medicinal and Aromatic Plants Used against Dermatological Diseases by the People of Rif, Morocco ». *Journal of Herbal Medicine* 32 (mars):100542. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100542>.
- Chahmi, Naima, Jaouad Anissi, Sanae Jennan, Abdellah Farah, Khalid Sendide, et Mohammed El Hassouni. 2015. « Antioxidant Activities and Total Phenol Content of *Inula Viscosa* Extracts Selected from Three Regions of Morocco ». *Asian Pacific*

- Journal of Tropical Biomedicine* 5 (3): 228-33. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30010-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30010-1).
- Chang, Ray W., Danielle M. Tompkins, et Stephen M. Cohn. 2021. « Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management ». *The American SurgeonTM* 87 (6): 872-79. <https://doi.org/10.1177/0003134820952834>.
- Chapman, C. Richard, Robert P. Tuckett, et Chan Woo Song. 2008. « Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions ». *The Journal of Pain* 9 (2): 122-45. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.006>.
- Chatterjee, Sudesna, Kamlesh Khunti, et Melanie J Davies. 2017. « Type 2 Diabetes ». *The Lancet* 389 (10085): 2239-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- Chazaud, Bénédicte. 2014. « Macrophages: Supportive Cells for Tissue Repair and Regeneration ». *Immunobiology* 219 (3): 172-78. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.09.001>.
- Chekroud, Z., A. Kheffif, et R. Bassout. 2019. « Valorisation of Algerian Medicinal Plants: *Inula viscosa* L. A Future Source of Antibacterial Drugs ». *Asian Journal of Scientific Research* 13 (1): 58-66. <https://doi.org/10.3923/ajsr.2020.58.66>.
- Chen, Longyan, Yang Liu, Yonggang Zhang, Yanmin Zhang, Wei Wang, Hongyu Han, Chunyu Yang, et Xueqian Dong. 2023. « Superoxide Dismutase Ameliorates Oxidative Stress and Regulates Liver Transcriptomics to Provide Therapeutic Benefits in Hepatic Inflammation ». *PeerJ* 11 (août):e15829. <https://doi.org/10.7717/peerj.15829>.
- Chen, Sunni, Ruiqi Wang, Mingyan Cheng, Guohua Wei, Yingxue Du, Yawei Fan, Jing Li, Hongyan Li, et Zeyuan Deng. 2020. « Serum Cholesterol-Lowering Activity of β -Sitosterol Laurate Is Attributed to the Reduction of Both Cholesterol Absorption and Bile Acids Reabsorption in Hamsters ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 68 (37): 10003-14. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04386>.
- Chernonosov, A.A.; Karpova, E.A.; Lyakh, E.M. Identification of Phenolic Compounds in *Myricaria Bracteata* Leaves by High-Performance Liquid Chromatography with a Diode Array Detector and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2017, 27, 576–579, [doi:10.1016/j.bjp.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.07.001).

- Chesko, David M., et Traci A. Wilgus. 2022. « Immune Cells in Cutaneous Wound Healing: A Review of Functional Data from Animal Models ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (5): 2444. <https://doi.org/10.3390/ijms23052444>.
- Chiappini, I., G. Fardella, A. Menghini, et C. Rossi. 1982. « Flavonoids from *Dittrichia Viscosa* ». *Planta Medica* 44 (03): 159-61. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971429>.
- Chidiac, Annabelle S, Nicholas A Buckley, Firouzeh Noghrehchi, et Rose Cairns. 2023. « Paracetamol (Acetaminophen) Overdose and Hepatotoxicity: Mechanism, Treatment, Prevention Measures, and Estimates of Burden of Disease ». *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 19 (5): 297-317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>.
- Clark, Richard A. F. 1988. « Wound Repair ». In *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, édité par Richard A. F. Clark, 3-50. Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0185-9_1.
- Coelho, Aline Meireles, Isabela Ferreira Queiroz, Wanderson Geraldo Lima, André Talvani, Luiza Oliveira Perucci, Melina Oliveira De Souza, et Daniela Caldeira Costa. 2023. « Temporal Analysis of Paracetamol-Induced Hepatotoxicity ». *Drug and Chemical Toxicology* 46 (3): 472-81. <https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2052891>.
- Cohen, S. P., et J. Mao. 2014. « Neuropathic Pain: Mechanisms and Their Clinical Implications ». *BMJ* 348 (feb05 6): f7656-f7656. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>.
- Colak, Dilara Kamer, Unal Egeli, Isil Ezgi Eryilmaz, Onder Aybastier, Hulusi Malyer, Gulsah Cecener, et Berrin Tunca. 2022. « The Anticancer Effect of *Inula Viscosa* Methanol Extract by miRNAs' Re- Regulation: An *in Vitro* Study on Human Malignant Melanoma Cells ». *Nutrition and Cancer* 74(1): 211-24. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1869791>.
- Contrera, Joseph F., Edwin J. Matthews, Naomi L. Kruhlak, et R. Daniel Benz. 2004. « Estimating the Safe Starting Dose in Phase I Clinical Trials and No Observed Effect Level Based on QSAR Modeling of the Human Maximum Recommended Daily Dose ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 40 (3): 185-206. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.08.004>.
- Ćorković, Ina, Dajana Gašo-Sokač, Anita Pichler, Josip Šimunović, et Mirela Kopjar. 2022. « Dietary Polyphenols as Natural Inhibitors of α -Amylase and α -Glucosidase ». *Life* 12 (11): 1692. <https://doi.org/10.3390/life12111692>.
- Cornara, L., A. La Rocca, S. Marsili, et M.G. Mariotti. 2009. « Traditional Uses of Plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy) ». *Journal of Ethnopharmacology* 125 (1): 16-30. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.021>.
- Crombez, Geert, Christopher Eccleston, Petra De Vlieger, Stefaan Van Damme, et Armand De Clercq. 2008. « Is It Better to Have Controlled and Lost than Never to Have

- Controlled at All? An Experimental Investigation of Control over Pain ». *Pain* 137 (3): 631-39. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.028>.
- Cruikshank, Allison, Michael C. Reed, et H. Frederik Nijhout. 2024. « Sex differences in glutathione metabolism and acetaminophen toxicity ». *Metabolism and Target Organ Damage* 4 (2). <https://doi.org/10.20517/mtod.2023.44>.
- Crump, K. 1984. « A New Method for Determining Allowable Daily Intakes*1 ». *Fundamental and Applied Toxicology* 4 (5): 854-71. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(84\)90107-6](https://doi.org/10.1016/0272-0590(84)90107-6).
- Crupi, Rosalia, et Salvatore Cuzzocrea. 2022. « Role of EPA in Inflammation: Mechanisms, Effects, and Clinical Relevance ». *Biomolecules* 12 (2): 242. <https://doi.org/10.3390/biom12020242>.
- Cruz, Ricardo, et William M. Wuest. 2023. « Beyond Ergosterol: Strategies for Combatting Antifungal Resistance in *Aspergillus Fumigatus* and *Candida Auris* ». *Tetrahedron* 133 (mars):133268. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133268>.
- Cui, Jue, Siman Zeng, et Chuyun Zhang. 2022. « Anti-hyperglycaemic Effects of Burdock (*Arctium Lappa L.*) Leaf Flavonoids through Inhibiting A-amylase and A-glucosidase ». *International Journal of Food Science & Technology* 57 (1): 541-51. <https://doi.org/10.1111/ijfs.15026>.
- Da Silva, Andreia R.H., Fernanda Z. Reginato, Camille G. Guex, Kássia C. Figueredo, Isabel C. Da C. Araldi, Robson B. De Freitas, Aline A. Boligon, et al. 2016. « Acute and Sub-Chronic (28 Days) Oral Toxicity Evaluation of Tincture *Baccharis Trimeria* (Less) Backer in Male and Female Rodent Animals ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74 (février):170-77. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.024>.
- Dalisson, Benjamin, et Jake Barralet. 2019. « Bioinorganics and Wound Healing ». *Advanced Healthcare Materials* 8 (18): 1900764. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900764>.
- Das, Amitava, Mithun Sinha, Soma Datta, Motaz Abas, Scott Chaffee, Chandan K. Sen, et Sashwati Roy. 2015. « Monocyte and Macrophage Plasticity in Tissue Repair and Regeneration ». *The American Journal of Pathology* 185 (10): 2596-2606. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.001>.
- Degenhardt, Thorsten P., Linda Grass, Sharanya Reddy, Suzanne R. Thorpe, Eleftherios P. Diamandis, et John W. Baynes. 1997. « The Serum Concentration of the Advanced Glycation End-Product N^ε-(Carboxymethyl)Lysine Is Increased in Uremia: Technical Note ». *Kidney International* 52 (4): 1064-67. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.429>.
- Deivasigamani, Malarvizhi, Nagaraj Kannan, Nishu Sekar, et Hariprasath Lakshmanan. 2021. « Safety Assessment of Ethanolic Root Extract of *Zaleya Decandra* (EEZD)

- in Wistar Rats ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 119 (février):104822.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104822>.
- Devi, Mohan Vimala, Velswamy Poornima, et Uma Tiruchirapalli Sivagnanam. 2022. « Wound Healing in Second-Degree Burns in Rats Treated with Silver Sulfadiazine: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Wound Care* 31 (Sup4): S31-45.
<https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.Sup4.S31>.
- Di Vincenzo, Angelo, Claudio Tana, Hamza El Hadi, Claudio Pagano, Roberto Vettor, et Marco Rossato. 2019. « Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (20): 5101. <https://doi.org/10.3390/ijms20205101>.
- Djidel, S., S. Khennouf, A. Baghiani, D. Harzallah, et L. Arrar. 2010. « medicinal plants used traditionally in the algerian folk medicine for gastrointestinal disorders and hypertension: total polyphenols, flavonoids and antioxidant activity. *Acta Horticulturae*, n o 854 (février), 59-65.
<https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2010.854.6>.
- Dresen, Ellen, Jose M. Pimiento, Jayshil J. Patel, Daren K. Heyland, Todd W. Rice, et Christian Stoppe. 2023. « Overview of Oxidative Stress and the Role of Micronutrients in Critical Illness ». *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 47 (S1). <https://doi.org/10.1002/jpen.2421>.
- Duarte, Igor D.G., et Sérgio H. Ferreira. 1992. « The Molecular Mechanism of Central Analgesia Induced by Morphine or Carbachol and the L-Arginine-Nitric Oxide-cGMP Pathway ». *European Journal of Pharmacology* 221 (1): 171-74.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90789-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90789-7).
- Eddouks, M., M. Maghrani, A. Lemhadri, M.-L. Ouahidi, et H. Jouad. 2002. « Ethnopharmacological Survey of Medicinal Plants Used for the Treatment of Diabetes Mellitus, Hypertension and Cardiac Diseases in the South-East Region of Morocco (Tafilalet) ». *Journal of Ethnopharmacology* 82 (2-3): 97-103.
[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00164-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00164-2).
- Ehterami, Arian, Majid Salehi, Saeed Farzamfar, Hadi Samadian, Ahmad Vaez, Sadegh Ghorbani, Jafar Ai, et Hamed Sahrpeyma. 2019. « Chitosan/Alginate Hydrogels Containing Alpha-Tocopherol for Wound Healing in Rat Model ». *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 51 (juin):204-13.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.032>.
- El Midaoui, Mohammed, Abdelwahed Maataoui, Mohamed Benbella, Abdelhadi Ait Houssa, et Nadia Labazi. 2011. « Ethnobotanical Study of Some Aromatic and Medicinal Plants in the Middle Atlas Mountains of Morocco ». *Natural Product Communications* 6 (10): 1455-58.

- El Yaagoubi, Ouadie Mohamed, Ayoub Lahmadi, Abdelhakim Bouyahya, Hassan Filali, Hamid Samaki, Said El Antri, et Souad Aboudkhal. 2021. « Antitumor Effect of Inula Viscosa Extracts on DMBA- Induced Skin Carcinoma Are Mediated by Proteasome Inhibition ». Édité par Kosuru Ramoji. *BioMed Research International* 2021 (mars):1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/6687589>.
- Ela Ma, Assi M. 2015. « Role of Antioxidants in the Antidiabetic Potential of Two Indigenous Lebanese Inula Species ». *Medicinal & Aromatic Plants* s2. <https://doi.org/10.4172/2167-0412.S2-002>.
- Elachouri, M, L Kharchoufa, J Fakchich, Z Lorigooini, P Subhasis, et M Subhash. 2021. « Ancestral Phytotherapeutic Practices in Morocco: Regards on History, Current State, Regulatory and Safety of Commonly Used Herbal Medicine ».
- Elachouri, Mostafa. 2018. « Ethnobotany/Ethnopharmacology, and Bioprospecting ». In *Natural Products and Drug Discovery*, 105-18. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102081-4.00005-8>.
- El-Hilaly, Jaouad, Mohamed Hmammouchi, et Badiâa Lyoussi. 2003. « Ethnobotanical Studies and Economic Evaluation of Medicinal Plants in Taounate Province (Northern Morocco) ». *Journal of Ethnopharmacology* 86 (2-3): 149-58. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00012-6).
- Eming, Sabine A., Paul Martin, et Marjana Tomic-Canic. 2014. « Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation ». *Science Translational Medicine* 6 (265). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>.
- Enoch, Stuart, et David John Leaper. 2005. « Basic Science of Wound Healing ». *Surgery (Oxford)* 23 (2): 37-42. <https://doi.org/10.1383/surg.23.2.37.60352>.
- Erasto, Paul, Donald S. Grierson, et Anthony J. Afolayan. 2007. « Evaluation of Antioxidant Activity and the Fatty Acid Profile of the Leaves of Vernonia Amygdalina Growing in South Africa ». *Food Chemistry* 104 (2): 636-42. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.12.013>.
- Ettakifi, Hajar, Kaoutar Abbassi, Safae Maouni, El Hadi Erbiai, Abderrahmane Rahmouni, Mounir Legssyer, Rabah Saidi, et al. 2023. « Chemical Characterization and Antifungal Activity of Blue Tansy (Tanacetum Annuum) Essential Oil and Crude Extracts against Fusarium Oxysporum f. Sp. Albedinis, an Agent Causing Bayoud Disease of Date Palm ». *Antibiotics* 12 (9): 1451. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091451>.
- Fernandes, A., P.M. Rodrigues, M. Pintado, et F.K. Tavoria. 2023. « A Systematic Review of Natural Products for Skin Applications: Targeting Inflammation, Wound Healing, and Photo-Aging ». *Phytomedicine* 115 (juillet):154824. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154824>.

- Fernández-Guarino, Montserrat, Maria Luisa Hernández-Bule, et Stefano Bacci. 2023. « Cellular and Molecular Processes in Wound Healing ». *Biomedicines* 11 (9): 2526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>.
- Ferrante, Christopher J., et Samuel Joseph Leibovich. 2012. « Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing ». *Advances in Wound Care* 1 (1): 10-16. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0307>.
- Ferraz, Camila R., Thacyana T. Carvalho, Marília F. Manchope, Nayara A. Artero, Fernanda S. Rasquel- Oliveira, Victor Fattori, Rubia Casagrande, et Waldiceu A. Verri. 2020. « Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development ». *Molecules* 25 (3): 762. <https://doi.org/10.3390/molecules25030762>.
- Finnerup, Nanna Brix, Søren Hein Sindrup, et Troels Staehelin Jensen. 2010. « The Evidence for Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain ». *Pain* 150 (3): 573-81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.019>.
- Flemming, J.; Meyer-Probst, C.T.; Speer, K.; Kölling-Speer, I.; Hannig, C.; Hannig, M. Preventive Applications of Polyphenols in Dentistry—A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4892, doi:10.3390/ijms22094892.
- Flesch, F. 2012. « Plantes toxiques: les dangers du retour à la nature ». *Réanimation* 21 (5): 525-32. <https://doi.org/10.1007/s13546-012-0494-5>.
- Fontana, Gianfranco, Salvatore La Rocca, Salvatore Passannanti, et Maria Pia Paternostro. 2007. « Sesquiterpene Compounds from *Inula Viscosa* ». *Natural Product Research* 21 (9): 824-27. <https://doi.org/10.1080/14786410701415681>.
- Fourasté, Isabelle. 2000. « Rappel de la toxicité de quelques plantes ». *Revue Française des Laboratoires* 2000 (323): 51-55. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(00\)80268-1](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(00)80268-1).
- Gabrielle, Pierre-Henry. 2022. « Lipid Metabolism and Retinal Diseases ». *Acta Ophthalmologica* 100 (S269): 3-43. <https://doi.org/10.1111/aos.15226>.
- Gan, Tong J., Ashraf S. Habib, Timothy E. Miller, William White, et Jeffrey L. Apfelbaum. 2014. « Incidence, Patient Satisfaction, and Perceptions of Post- Surgical Pain: Results from a US National Survey ». *Current Medical Research and Opinion* 30 (1): 149-60. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860019>.
- Garayev, E.; Di Giorgio, C.; Herbette, G.; Mabrouki, F.; Chiffolleau, P.; Roux, D.; Sallanon, H.; Ollivier, E.; Elias, R.; Baghdikian, B. Bioassay-Guided Isolation and UHPLC-DAD-ESI-MS/MS Quantification of Potential Anti-Inflammatory Phenolic Compounds from Flowers of *Inula Montana* L. *J. Ethnopharmacol.* 2018, 226, 176–184, doi:10.1016/j.jep.2018.08.005.

- Gauba, Anusha, et Khondaker Miraz Rahman. 2023. « Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria ». *Antibiotics* 12 (11): 1590. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111590>.
- Geethalakshmi, Rajarathinam, et V.L. Dronamraju Sarada. 2018. « In Vitro and in Silico Antimicrobial Activity of Sterol and Flavonoid Isolated from *Trianthema Decandra* L. » *Microbial Pathogenesis* 121 (août):77-86. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.018>.
- Georgiou-Siafis, Sofia K., et Asterios S. Tsiftoglou. 2023. « The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates ». *Antioxidants* 12 (11): 1953. <https://doi.org/10.3390/antiox12111953>.
- Gharami, Kusumika, Moitreyi Das, et Sumantra Das. 2015. « Essential Role of Docosahexaenoic Acid towards Development of a Smarter Brain ». *Neurochemistry International* 89 (octobre):51-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.014>.
- Giamberardino, Maria Adele, Giannapia Affaitati, et Raffaele Costantini. 2010. « Visceral Referred Pain ». *Journal of Musculoskeletal Pain* 18 (4): 403-10. <https://doi.org/10.3109/10582452.2010.502624>.
- Ginter, E., V. Simko, et V. Panakova. 2014. « Antioxidants in health and disease ». *Bratislava Medical Journal* 115 (10): 603-6. https://doi.org/10.4149/BLL_2014_116.
- Gliszczyńska-Świgło, Anna, Ewa Sikorska, Igor Khmelinskii, et Marek Sikorski. 2007. « tocopherol content in edible plant oils ». *polish journal of food and nutrition sciences* 57 (4a): 157-61. <https://journal.pan.olsztyn.pl/tocopherol-content-in-edible-plant-oils,98802,0,2.html>.
- Gökbulut, Alper, Onural Özhan, Basri Satılmış, Kadir Batçioğlu, Selami Günel, et Engin Şarer. 2013. « Antioxidant and Antimicrobial Activities, and Phenolic Compounds of Selected *Inula* Species from Turkey ». *Natural Product Communications* 8 (4): 1934578X1300800417. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800417>.
- Gokkaya, Erdi Onur, Sukriye Yesilot, Meltem Ozgocmen, Rahime Aslankoc, et Cigdem Aydin Acar. 2022. « Protective Effects of Resveratrol and Avocado Oil against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats ». *Drug and Chemical Toxicology* 45 (5): 2131-39. <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1908716>.
- Gonzalez, Ana Cristina De Oliveira, Tila Fortuna Costa, Zilton De Araújo Andrade, et Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado. 2016. « Wound healing - A literature review ». *Anais Brasileiros de Dermatologia* 91 (5): 614-20. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>.

- González Mosquera, D.M., Y. Hernández Ortega, P.L. Fernández, Y. González, D. Doens, Y. Vander Heyden, K. Foubert, et L. Pieters. 2018. « Flavonoids from *Boldoa Purpurascens* Inhibit Proinflammatory Cytokines (TNF- α and IL-6) and the Expression of COX-2 ». *Phytotherapy Research* 32 (9): 1750-54. <https://doi.org/10.1002/ptr.6104>.
- González-Fernández, Maria L., Saúl Pérez-Castrillo, Jaime A. Sánchez-Lázaro, Julio G. Prieto- Fernández, Maria E. López-González, Sandra Lobato-Pérez, Bruno J. Colaço, Elías R. Olivera, et Vega Villar-Suárez. 2016a. « Assessment of regeneration in meniscal lesions by use of mesenchymal stem cells derived from equine bone marrow and adipose tissue ». *American Journal of Veterinary Research* 77 (7): 779-88. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.7.779>.
- González-Fernández, Maria L., Saúl Pérez-Castrillo, Jaime A. Sánchez-Lázaro, Julio G. Prieto- Fernández, Maria E. López-González, Sandra Lobato-Pérez, Bruno J. Colaço, Elías R. Olivera, et Vega Villar-Suárez. 2016b. « Assessment of regeneration in meniscal lesions by use of mesenchymal stem cells derived from equine bone marrow and adipose tissue ». *American Journal of Veterinary Research* 77 (7): 779-88. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.7.779>.
- Grambow, Eberhard, Heiko Sorg, Christian G. G. Sorg, et Daniel Strüder. 2021. « Experimental Models to Study Skin Wound Healing with a Focus on Angiogenesis ». *Medical Sciences* 9 (3): 55. <https://doi.org/10.3390/medsci9030055>.
- Grammas, Paula, Ladan Hamdheydari, Elaine J Benaksas, Shenyun Mou, Quentin N Pye, William J Wechter, Robert A Floyd, Charles Stewart, et Kenneth Hensley. 2004. « Anti-Inflammatory Effects of Tocopherol Metabolites ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 319 (3): 1047-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.082>.
- Grande, M., F. Piera, A. Cuenca, P. Torres, et I. Bellido. 1985. « Flavonoids from *Inula Viscosa* ». *Planta Medica* 51 (05): 414-19. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969536>
- Grande, Manuel, Ines S. Bellido, Pascual Torres, et Francisco Piera. 1992. « 9-Hydroxynerolidol Esters and Bicyclic Sesquiterpenoids from *Dittrichia Viscosa* ». *Journal of Natural Products* 55 (8): 1074-79. <https://doi.org/10.1021/np50086a007>.
- Grande, Manuel, Pascual Torres, Francisco Piera, et Inés S. Bellido. 1992. « Triterpenoids from *Dittrichia Viscosa* ». *Phytochemistry* 31 (5): 1826-28. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)83159-V](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)83159-V).
- Grauso, Laura, Gaspare Cesarano, Maurizio Zotti, Marta Ranesi, Wen Sun, Giuliano Bonanomi, et Virginia Lanzotti. 2020. « Exploring *Dittrichia Viscosa* (L.) Greuter Phytochemical Diversity to Explain Its Antimicrobial, Nematicidal and Insecticidal Activity ». *Phytochemistry Reviews* 19 (3): 659-89. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09607-1>.

- Guaouguaou, Fatima-Ezzahrae, Khalid Taghzouti, Mohamed Oukabli, et Nour Eddine Es-Safi. 2018. « The Effect of Salvia Verbenaca Extracts for Healing of Second-Degree Burn Wounds in Rats ». *Current Bioactive Compounds* 14 (4): 419-27. <https://doi.org/10.2174/1573407213666170621074336>.
- Gueguen, Yann, Caroline Rouas, et François A. Leblond. 2012. « Les biomarqueurs d'atteinte rénale ». *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (3): 146-55. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2012.02.004>.
- Guinobert, I., V. Bardot, et M. Dubourdeaux. 2019. « De la plante aux effets biologiques de l'extrait : quand la démarche scientifique éclaire les usages ». *Phytothérapie* 17 (3): 149-55. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0132>.
- Guo, Haoji, Qianhui Zhang, Xin Liu, Haoran Zhang, Shuqi Wang, Xiaobo Wen, et Fan Lin. 2023. « Dietary Hydroxyproline Promotes Collagen Deposition in Swim Bladder through Regulating Biosynthesis of Amino Acid: In-Vitro and in-Vivo Investigations in Nibeia Coibor ». *Aquaculture* 573 (août):739614. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2023.739614>.
- Gurtner, Geoffrey C., Sabine Werner, Yann Barrandon, et Michael T. Longaker. 2008. « Wound Repair and Regeneration ». *Nature* 453 (7193): 314-21. <https://doi.org/10.1038/nature07039>.
- Hai, Ping, Yunqing He, Ruirui Wang, Yuan Gao, Xudong Wu, Xuanqin Chen, Xianyan Li, Jin Yang, Jian Yang, et Rongtao Li. 2023. « New Tocopherol and Acylphloroglucinol Derivatives from Dryopteris Crassirhizoma and Their Antimicrobial Activities ». *Fitoterapia* 165 (mars):105401. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105401>.
- Hakkou, Zineb, Alexandre Maciuk, Veronique Leblais, Nour Elhouda Bouanani, Hassane Mekhfi, Mohammed Bnouham, Mohammed Aziz, et al. 2017. « Antihypertensive and Vasodilator Effects of Methanolic Extract of Inula Viscosa: Biological Evaluation and POM Analysis of Cynarin, Chlorogenic Acid as Potential Hypertensive ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 93 (septembre):62-69. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.015>.
- Halliwell, Barry, et Matthew Whiteman. 2004. « Measuring Reactive Species and Oxidative Damage *in Vivo* and in Cell Culture: How Should You Do It and What Do the Results Mean? ». *British Journal of Pharmacology* 142 (2): 231-55. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705776>.
- Harrell, C. Randall, Bojana Simovic Markovic, Crissy Fellabaum, Aleksandar Arsenijevic, Valentin Djonov, et Vladislav Volarevic. 2018a. « Molecular Mechanisms Underlying Therapeutic Potential of Pericytes ». *Journal of Biomedical Science* 25 (1): 21. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0423-7>.

- Hasan, M.M.; Khan, Z.; Chowdhury, M.S.; Khan, M.A.; Moni, M.A.; Rahman, M.H. In Silico Molecular Docking and ADME/T Analysis of Quercetin Compound with Its Evaluation of Broad-Spectrum Therapeutic Potential against Particular Diseases. *Inform. Med. Unlocked* 2022, 29, 100894, [doi:10.1016/j.imu.2022.100894](https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100894).
- Hawkey, Cullen, Pearson, Holmes, Doherty, Wilson, Garrud, Garner, Maynard, et Logan. 2000. « Ibuprofen versus Other Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Use in General Practice and Patient Perception ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 14 (2): 187-91. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00699.x>.
- Hepokur, Ceylan, Yakup Budak, Hasan Basri Karayel, Bedrettin Selvi, et İlhan Yaylim. 2019. « Investigation of Cytotoxic Effects of Inula Viscosa Extract ». *Cumhuriyet Science Journal* 40 (3): 578-82. <https://doi.org/10.17776/cs.j.437993>.
- Hernández, Victoriano, María Del Carmen Recio, Salvador Máñez, José Prieto, Rosa Giner, et José Ríos*. 2001. « A Mechanistic Approach to the *In Vivo* Anti-Inflammatory Activity of Sesquiterpenoid Compounds Isolated from *Inula Viscosa* ». *Planta Medica* 67 (08): 726-31. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18342>.
- Hersh, E.V., P.A. Moore, T. Grosser, R.C. Polomano, J.T. Farrar, M. Saraghi, S.A. Juska, C.H. Mitchell, et K.N. Theken. 2020. « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Opioids in Postsurgical Dental Pain ». *Journal of Dental Research* 99 (7): 777-86. <https://doi.org/10.1177/0022034520914254>.
- Hilton, Catriona, Rugivan Sabaratnam, Hal Drakesmith, et Fredrik Karpe. 2023. « Iron, Glucose and Fat Metabolism and Obesity: An Intertwined Relationship ». *International Journal of Obesity* 47 (7): 554-63. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01299-0>.
- Honda, C. N. 1985. « Visceral and Somatic Afferent Convergence onto Neurons near the Central Canal in the Sacral Spinal Cord of the Cat ». *Journal of Neurophysiology* 53 (4): 1059-78. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.53.4.1059>.
- Huang, Chifu B., Yelena Alimova, Taylor M. Myers, et Jeffrey L. Ebersole. 2011. « Short- and Medium- Chain Fatty Acids Exhibit Antimicrobial Activity for Oral Microorganisms ». *Archives of Oral Biology* 56 (7): 650-54. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.01.011>.
- Hunt, Stephen P., et Martin Koltzenburg. 2005. *The Neurobiology of Pain: (Molecular and Cellular Neurobiology)*. Oxford University Press.
- Isaac, César, André Oliveira Paggiaro, Johnny Leandro Conduto Borda Aldunate, Marisa Roma Herson, Silvana Cerejido Altran, Mathor Mônica Beatriz, et Marcus Castro Ferreira. 2011. « Role of Keratinocytes in Wound Contraction: An Impact Assessment Using a Model of Collagen Matrix Populated with Fibroblasts ».

Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Impresso) 26 (3): 402-6.
<https://doi.org/10.1590/S1983-51752011000300007>.

- Ibrahim, R.M.; El-Halawany, A.M.; Saleh, D.O.; Naggar, E.M.B.E.; El-Shabrawy, A.E.-R.O.; El-Hawary, S.S. HPLC-DAD-MS/MS Profiling of Phenolics from *Securigera Securidaca* Flowers and Its Anti-Hyperglycemic and Anti-Hyperlipidemic Activities. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2015, 25, 134–141, [doi:10.1016/j.bjp.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.02.008).
- Ishak, Wan Maznah Wan, Haliza Katas, Ng Pei Yuen, Maizatun Atmadini Abdullah, et Mohd Hanif Zulfakar. 2019. « Topical Application of Omega-3-, Omega-6-, and Omega-9-Rich Oil Emulsions for Cutaneous Wound Healing in Rats ». *Drug Delivery and Translational Research* 9 (2): 418-33. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0522-8>.
- Jaeschke, Hartmut, et Mary Lynn Bajt. 2006. « Intracellular Signaling Mechanisms of Acetaminophen- Induced Liver Cell Death ». *Toxicological Sciences* 89 (1): 31-41. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kf336>.
- Jaeschke, Hartmut, et Anup Ramachandran. 2024. « Central Mechanisms of Acetaminophen Hepatotoxicity: Mitochondrial Dysfunction by Protein Adducts and Oxidant Stress ». *Drug Metabolism and Disposition* 52 (8): 712-21. <https://doi.org/10.1124/dmd.123.001279>.
- Jahromi, Behdad, Iulia Pirvulescu, Kenneth D. Candido, et Nebojsa Nick Knezevic. 2021. « Herbal Medicine for Pain Management: Efficacy and Drug Interactions ». *Pharmaceutics* 13 (2): 251. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020251>.
- Jang, D.; Lee, A.-H.; Shin, H.-Y.; Song, H.-R.; Park, J.-H.; Kang, T.-B.; Lee, S.-R.; Yang, S.-H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2719, [doi:10.3390/ijms22052719](https://doi.org/10.3390/ijms22052719).
- Jain, Avijeet, Manish Soni, Lokesh Deb, Anurekha Jain, S.P. Rout, V.B. Gupta, et K.L. Krishna. 2008. « Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Ethanolic and Aqueous Extracts of *Momordica Dioica* Roxb. Leaves ». *Journal of Ethnopharmacology* 115 (1): 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.09.009>.
- Jiang, Qing, et Bruce N. Ames. 2003. « γ -Tocopherol, but Not α -tocopherol, Decreases Proinflammatory Eicosanoids and Inflammation Damage in Rats ». *The FASEB Journal* 17 (8): 816-22. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0877com>.
- Jiang, Qing, Suji Im, James G. Wagner, Michelle L. Hernandez, et David B. Peden. 2022. « Gamma- Tocopherol, a Major Form of Vitamin E in Diets: Insights into Antioxidant and Anti- Inflammatory Effects, Mechanisms, and Roles in Disease Management ». *Free Radical Biology and Medicine* 178 (janvier):347-59. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.012>.

- Jomova, Klaudia, Renata Raptova, Suliman Y. Alomar, Saleh H. Alwasel, Eugenie Nepovimova, Kamil Kuca, et Marian Valko. 2023. « Reactive Oxygen Species, Toxicity, Oxidative Stress, and Antioxidants: Chronic Diseases and Aging ». *Archives of Toxicology* 97 (10): 2499-2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>.
- Jouad, H., M. Haloui, H. Rhiouani, J. El Hilaly, et M. Eddouks. 2001. « Ethnobotanical Survey of Medicinal Plants Used for the Treatment of Diabetes, Cardiac and Renal Diseases in the North Centre Region of Morocco (Fez–Boulemane) ». *Journal of Ethnopharmacology* 77 (2-3): 175-82. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00289-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00289-6).
- Jussila, Lotta, et Kari Alitalo. 2002. « Vascular Growth Factors and Lymphangiogenesis ». *Physiological Reviews* 82 (3): 673-700. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2002>.
- Kaileh, Mary, Wim Vanden Berghe, Elke Boone, Tamer Essawi, et Guy Haegeman. 2007. « Screening of Indigenous Palestinian Medicinal Plants for Potential Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activity ». *Journal of Ethnopharmacology* 113 (3): 510-16. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.008>.
- Kalluri, Raghu, et Robert A. Weinberg. 2009. « The Basics of Epithelial-Mesenchymal Transition ». *Journal of Clinical Investigation* 119 (6): 1420-28. <https://doi.org/10.1172/JCI39104>.
- Kang, Eun-Jung, Jae-Kwon Lee, Hye-Ryung Park, Hoon Kim, Hyun-Seok Kim, et Jiyong Park. 2020. « Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Phenolic Compounds Extracted from Lemon Myrtle (*Backhousia Citriodora*) Leaves at Various Extraction Conditions ». *Food Science and Biotechnology* 29 (10): 1425-32. <https://doi.org/10.1007/s10068-020-00795-7>.
- Karacor, Kayihan, et Meryem Cam. 2015. « Effects of oleic acid ». *Medical Science and Discovery* 2 (1): 125. <https://doi.org/10.17546/msd.25609>.
- Karunarathna, Indunil, Konara Kusumarathna, Pradeep Jayathilaka, B. Rathnayake, Nimantha Priyalath, Indira Gunarathna, D. Dissanayake, et al. 2024. « Understanding Pain Physiology: Foundations for Effective Chronic Pain Management (Part 2) », avril.
- Karygianni, Lamprini, Manuel Cecere, Alexios Leandros Skaltsounis, Aikaterini Argyropoulou, Elmar Hellwig, Nektarios Aligiannis, Annette Wittmer, et Ali Al-Ahmad. 2014. « High-Level Antimicrobial Efficacy of Representative Mediterranean Natural Plant Extracts against Oral Microorganisms ». *BioMed Research International* 2014:1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/839019>.
- Katiri, Abderrahmane, Mohamed BARKAOUI, et Hassan Boubaker. 2017. « Ethnobotanical Survey of Medicinal Plants Used for the Treatment of Diabetes in

the Tizi n' Test Region (Taroudant Province, Morocco) ». *International Journal of Pharmacognosy* Volume 3 (janvier):1000130.

- Katiri, Abderrahmane, Mohamed Barkaoui, Fouad Msanda, et Hassan Boubaker. 2017. « Ethnobotanical Survey of Medicinal Plants Used for the Treatment of Diabetes in the Tizi n Test Region (Taroudant Province, Morocco) ». *Journal of Pharmacognosy & Natural Products* 03 (01). <https://doi.org/10.4172/2472-0992.1000130>.
- Kattouf, J., M. Belmoukhtar, H. Harnafi, H. Mekhfi, A. Ziyat, M. Aziz, M. Bnouham, et A. Legssyer. 2009a. « Effet antihypertenseur des feuilles d'*Inula viscosa* ». *Phytothérapie* 7 (6): 309-12. <https://doi.org/10.1007/s10298-009-0517-1>.
- Kattouf, J., M. Belmoukhtar, H. Harnafi, H. Mekhfi, A. Ziyat, M. Aziz, M. Bnouham, et A. Legssyer. 2009b. « Effet antihypertenseur des feuilles d'*Inula viscosa* ». *Phytothérapie* 7 (6): 309-12. <https://doi.org/10.1007/s10298-009-0517-1>.
- Kazeem, M. I., J. O. Adamson, et I. A. Ogunwande. 2013. « Modes of Inhibition of α - Amylase and α -Glucosidase by Aqueous Extract of *Morinda Lucida* Benth Leaf ». *BioMed Research International* 2013:1-6. <https://doi.org/10.1155/2013/527570>.
- Kenny, O., T.J. Smyth, D. Walsh, C.T. Kelleher, C.M. Hewage, et N.P. Brunton. 2014. « Investigating the Potential of Under-Utilised Plants from the Asteraceae Family as a Source of Natural Antimicrobial and Antioxidant Extracts ». *Food Chemistry* 161 (octobre):79-86. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.126>.
- Khalil, Enam A., Fatma U. Afifi, et Maysa Al-Hussaini. 2007. « Evaluation of the Wound Healing Effect of Some Jordanian Traditional Medicinal Plants Formulated in Pluronic F127 Using Mice (*Mus Musculus*) ». *Journal of Ethnopharmacology* 109 (1): 104-12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.010>.
- Kheyar, Naoual, Yuva Bellik, Ana Serra, Farida Kheyar, et Fatiha Bedjou. 2022. « *Inula viscosa* phenolic extract suppresses colon cancer cell proliferation and ulcerative colitis by modulating oxidative stress biomarkers ». *BioTechnologia* 103 (3): 269-81. <https://doi.org/10.5114/bta.2022.118670>.
- Kim, Geon Ha, Jieun E. Kim, Sandy Jeong Rhie, et Sujung Yoon. 2015. « The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases ». *Experimental Neurobiology* 24 (4): 325-40. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325>.
- Kim, W. Ray, Steven L. Flamm, Adrian M. Di Bisceglie, et Henry C. Bodenheimer. 2008. « Serum Activity of Alanine Aminotransferase (ALT) as an Indicator of Health and Disease ». *Hepatology* 47 (4): 1363-70. <https://doi.org/10.1002/hep.22109>.
- King, Von R., Wenlong L. Huang, Simon C. Dyall, Olimpia E. Curran, John V. Priestley, et Adina T. Michael-Titus. 2006. « Omega-3 Fatty Acids Improve Recovery, Whereas

- Omega-6 Fatty Acids Worsen Outcome, after Spinal Cord Injury in the Adult Rat ». *The Journal of Neuroscience* 26 (17): 4672-80. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5539-05.2006>.
- Kitakaze, T.; Makiyama, A.; Nakai, R.; Kimura, Y.; Ashida, H. Kaempferol Modulates TCDD- and t-BHQ-Induced Drug-Metabolizing Enzymes and Luteolin Enhances This Effect. *Food Funct.* 2020, 11, 3668–3680, [doi:10.1039/C9FO02951F](https://doi.org/10.1039/C9FO02951F)
- Koh, Timothy J., et Luisa Ann DiPietro. 2011. « Inflammation and Wound Healing: The Role of the Macrophage ». *Expert Reviews in Molecular Medicine* 13 (juillet):e23. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>.
- Kolimi, Praveen, Sagar Narala, Dinesh Nyavanandi, Ahmed Adel Ali Youssef, et Narendar Dudhipala. 2022. « Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements ». *Cells* 11 (15): 2439. <https://doi.org/10.3390/cells11152439>.
- Koshak, Maimonah Fuad, Mahmoud Zaki El-Readi, Mohamed Elzubier Elzubier, Bassem Refaat, Riyad Adnan Almaimani, Shakir Idris, Mohammad Althubiti, Hiba Saeed Al-Amodi, et Safaa Yehia Eid. 2023. « Antioxidative and Anti-Inflammatory Protective Effects of Fucoxanthin against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats ». *Marine Drugs* 21 (11): 592. <https://doi.org/10.3390/md21110592>.
- Koumba Madingou, Noreen Orianna, Aristide Traore, Alain Souza, Marlaine Michelle Boukandou Mounanga, Raissa Reine Aworet Samseny, Sylvain Ouedraogo, et Alfred Sababenedyo Traore. 2016. « Preliminary Studies of Acute and Sub-Chronic Toxicity of the Aqueous Extract of *Guibourtia Tessmannii* (Harms) J. Leonard Stem Barks (Caesalpiniaceae) in Mice and Rats ». *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 6 (6): 506-10. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.04.001>.
- Krause, Martin R., et Steven L. Regen. 2014. « The Structural Role of Cholesterol in Cell Membranes: From Condensed Bilayers to Lipid Rafts ». *Accounts of Chemical Research* 47 (12): 3512-21. <https://doi.org/10.1021/ar500260t>.
- Krishnan, Veda, Piyush Verma, Supriyo Saha, Bhupinder Singh, T. Vinutha, R.R. Kumar, Ankur Kulshreshta, et al. 2022. « Polyphenol-Enriched Extract from Pearl Millet (*Pennisetum Glaucum*) Inhibits Key Enzymes Involved in Post Prandial Hyper Glycemia (α -Amylase, α -Glucosidase) and Regulates Hepatic Glucose Uptake ». *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 43 (août):102411. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2022.102411>.
- Kudryavtseva, Anna V., George S. Krasnov, Alexey A. Dmitriev, Boris Y. Alekseev, Olga L. Kardymon, Asiya F. Sadritdinova, Maria S. Fedorova, et al. 2016. « Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Aging and Cancer ». *Oncotarget* 7 (29): 44879-905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>.

- Kumar, Gautam, et Kritika Engle. 2023. « Natural Products Acting against *S. Aureus* through Membrane and Cell Wall Disruption ». *Natural Product Reports* 40 (10): 1608-46. <https://doi.org/10.1039/D2NP00084A>.
- Lai, Ming-Nan, Jung-Nien Lai, Pau-Chung Chen, Shu-Ching Hsieh, Fu-Chang Hu, et Jung-Der Wang. 2010. « Risks of Kidney Failure Associated With Consumption of Herbal Products Containing Mu Tong or Fangchi: A Population-Based Case-Control Study ». *American Journal of Kidney Diseases* 55 (3): 507-18. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.055>.
- Laid, Benderradji, Khellaf Rebbas, Ghadbane Mouloud, Bounar Rabah, Brini Faiçal, et Hamenna Bouzerzour. 2014. « Ethnobotanical study of medicinal plants in djebel Messaad region (M'sila, Algeria) ». *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine* 3 (décembre):445-59.
- Latremoliere, Alban, et Clifford J. Woolf. 2009. « Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity ». *The Journal of Pain* 10 (9): 895-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>.
- Leto, Claudio, Teresa Tuttolomondo, Salvatore La Bella, et Mario Licata. 2013. « Ethnobotanical Study in the Madonie Regional Park (Central Sicily, Italy)—Medicinal Use of Wild Shrub and Herbaceous Plant Species ». *Journal of Ethnopharmacology* 146 (1): 90-112. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.042>.
- Levine, Jon D., et Nicole Alessandri-Haber. 2007. « TRP Channels: Targets for the Relief of Pain ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1772 (8): 989-1003. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.01.008>.
- Li, Ning, Quanbin Zhang, et Jinming Song. 2005. « Toxicological Evaluation of Fucoidan Extracted from *Laminaria Japonica* in Wistar Rats ». *Food and Chemical Toxicology* 43 (3): 421-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.12.001>.
- Li, Y.; Wang, C.; Li, H.; Yu, T.; Tan, L. Simultaneous Determination of Formononetin, Calycosin and Rhamnocitrin from *Astragalus Complanatus* by UHPLC-MS-MS in Rat Plasma: Application to a Pharmacokinetic Study. *J. Chromatogr. Sci.* 2016, 54, 1605–1612, [doi:10.1093/chromsci/bmw110](https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw110).
- Li, Yiwen, Yanfei Liu, Shiwei Liu, Mengqi Gao, Wenting Wang, Keji Chen, Luqi Huang, et Yue Liu. 2023. « Diabetic Vascular Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8 (1): 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>.
- Li, Zhitao, Wubin Zheng, Hanjin Wang, Ye Cheng, Yijiao Fang, Fan Wu, Guoqiang Sun, Guangshun Sun, Chengyu Lv, et Bingqing Hui. 2021. « Application of Animal Models in Cancer Research: Recent Progress and Future Prospects ». *Cancer Management and Research* Volume 13 (mars):2455-75. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S302565>.

- Lim, Jongbin, Mario G. Ferruzzi, et Bruce R. Hamaker. 2022. « Structural Requirements of Flavonoids for the Selective Inhibition of α -Amylase versus α -Glucosidase ». *Food Chemistry* 370 (février):130981. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130981>.
- Lingen, Mark W. 2001. « Role of Leukocytes and Endothelial Cells in the Development of Angiogenesis in Inflammation and Wound Healing ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 125 (1): 67-71. <https://doi.org/10.5858/2001-125-0067-ROLAEC>.
- Liu, Jian Ping, Eric Manheimer, Kiichiro Tsutani, et Christian Gluud. 2001. « Medicinal Herbs for Hepatitis C Virus Infection ». Édité par Cochrane Hepato-Biliary Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003183>.
- Liu, Qingsheng, Ran Pan, Lei Ding, Fuli Zhang, Linfeng Hu, Bin Ding, Linwensi Zhu, Yongliang Xia, et Xiaobing Dou. 2017. « Rutin Exhibits Hepatoprotective Effects in a Mouse Model of Non- Alcoholic Fatty Liver Disease by Reducing Hepatic Lipid Levels and Mitigating Lipid-Induced Oxidative Injuries ». *International Immunopharmacology* 49 (août):132-41. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.05.026>.
- Lopez-Huertas, Eduardo. 2010. « Health Effects of Oleic Acid and Long Chain Omega-3 Fatty Acids (EPA and DHA) Enriched Milks. A Review of Intervention Studies ». *Pharmacological Research* 61 (3): 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.10.007>.
- Lozada Hernández, Edgard Efrén, Juan Pablo Hernández Bonilla, Diego Hinojosa Ugarte, Miguel Magdaleno García, Juan Carlos Mayagoitia González, Luis Abraham Zúñiga Vázquez, Enrique Obregón Moreno, Aldo Edyair Jiménez Herevia, Roland Kevin Cethorth Fonseca, et Paulina Ramírez Guerrero. 2023. « Abdominal Wound Dehiscence and Incisional Hernia Prevention in Midline Laparotomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis ». *Langenbeck's Archives of Surgery* 408 (1): 268. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02954-w>.
- M44 Antifungal Disk Diffusion Susceptibility, Yeasts ». s. d. Clinical & Laboratory Standards Institute. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m44/>.
- Ma, C.; Lv, H.; Zhang, X.; Chen, Z.; Shi, J.; Lu, M.; Lin, Z. (2013). Identification of regioisomers of methylated kaempferol and quercetin by ultra high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight (UHPLC–QTOF) tandem mass spectrometry combined with diagnostic fragmentation pattern analysis. *Analytica Chimica Acta*, 795, 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.07.038>.

- March, R.E.; Miao, X.-S. A Fragmentation Study of Kaempferol Using Electrospray Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry at High Mass Resolution. *Int. J. Mass Spectrom.* 2004, 231, 157–167, [doi:10.1016/j.ijms.2003.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ijms.2003.10.008).
- Maehly, A. C. 1954. « The Assay of Catalases and Peroxidases ». In *Methods of Biochemical Analysis*, édité par David Glick, 1^{re} éd., 1:357-424. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470110171.ch14>.
- Mahdi, Souad, Rachid Azzi, et Farid Boucif Lahfa. 2020. « Evaluation of in Vitro α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Potential and Hemolytic Effect of Phenolic Enriched Fractions of the Aerial Part of *Salvia Officinalis* L. » *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (4): 689-94. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.002>.
- Mahmoudi, Hela, Karim Hosni, Wafa Zaouali, Ismail Amri, Hanene Zargouni, Nesrine Ben Hamida, Rym Kaddour, Lamia Hamrouni, Mouhiba Ben Nasri, et Zeineb Ouerghi. 2016. « Comprehensive Phytochemical Analysis, Antioxidant and Antifungal Activities of *Inula Viscosa* Aiton Leaves ». *Journal of Food Safety* 36 (1): 77-88. <https://doi.org/10.1111/jfs.12215>.
- Mailis, Angela, Perry S. Tepperman, et Eleni G. Hapidou. 2020. « Chronic Pain: Evolution of Clinical Definitions and Implications for Practice ». *Psychological Injury and Law* 13 (4): 412-26. <https://doi.org/10.1007/s12207-020-09391-w>.
- Maimaiti, Aikebaier, Li Jing-Jing, et Linsen Shi. 2021. « Investigating the Acute and Sub-Acute Toxicity of Medicinal *Cuscuta Chinensis* Lam Plant ». *Journal of Ethnopharmacology* 273 (juin):114005. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114005>.
- Mammate, Naima, Fatima Ezzahra El Oumari, Hamada Imtara, Salim Belchkar, Ghita Benjelloun Touimi, Mohammed Al-Zharani, Hassan A. Rudayni, et al. 2023. « Anti-Struvite, Antimicrobial, and Anti-Inflammatory Activities of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Saussurea Costus* (Falc) Lipsch Asteraceae ». *Molecules* 28 (2): 667. <https://doi.org/10.3390/molecules28020667>.
- Mantovani, Alberto, Subhra K Biswas, Maria Rosaria Galdiero, Antonio Sica, et Massimo Locati. 2013.« Macrophage Plasticity and Polarization in Tissue Repair and Remodelling ». *The Journal of Pathology* 229 (2): 176-85. <https://doi.org/10.1002/path.4133>.
- Maoz, Michal, Yoel Kashman, et Ishak Neeman. 1999. « Isolation and Identification of a New Antifungal Sesquiterpene Lactone from *Inula Viscosa* ». *Planta Medica* 65 (03): 281-82. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960780>.
- Markiewicz-Gospodarek, Agnieszka, Małgorzata Koziół, Maciej Tobiasz, Jacek Baj, Elżbieta Radzikowska-Büchner, et Agata Przekora. 2022. « Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice ».

- International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (3): 1338.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19031338>.
- Marongiu, Bruno, Alessandra Piras, Federica Pani, Silvia Porcedda, et Mauro Ballero. 2003. « Extraction, Separation and Isolation of Essential Oils from Natural Matrices by Supercritical CO₂ ». *Flavour and Fragrance Journal* 18 (6): 505-9.
<https://doi.org/10.1002/ffj.1258>.
- Masé, Guido. 2013. *The Wild Medicine Solution: Healing with Aromatic, Bitter, and Tonic Plants*. 1st edition. Rochester, Vt: Healing Arts Press.
- Matar, Dany Y., Brian Ng, Oliver Darwish, Mengfan Wu, Dennis P. Orgill, et Adriana C. Panayi. 2023. « Skin Inflammation with a Focus on Wound Healing ». *Advances in Wound Care* 12 (5): 269-87.
<https://doi.org/10.1089/wound.2021.0126>.
- Meresman, Gabriela F, Martin Götte, et Matthias W Laschke. 2021. « Plants as Source of New Therapies for Endometriosis: A Review of Preclinical and Clinical Studies ». *Human Reproduction Update* 27 (2): 367-92.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa039>.
- Messaoudi, M, N Chahmi, M El-Mzibri, S Gmouh, S Amzazi, L Benbacer, et M El-Hassouni. 2016. « Cytotoxic Effect and Chemical Composition of *Inula viscosa* from Three Different Regions of Morocco ». *European Journal of Medicinal Plants* 16 (4): 1-9. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2016/28340>.
- Miara, Mohamed Djamel, Hamdi Bendif, Khellaf Rebbas, Bounar Rabah, Mohammed Ait Hammou, et Filippo Maggi. 2019. « Medicinal Plants and Their Traditional Uses in the Highland Region of Bordj Bou Arreridj (Northeast Algeria) ». *Journal of Herbal Medicine* 16 (juin):100262. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100262>.
- Michael, Bindhu, Barry Yano, Rani S. Sellers, Rick Perry, Daniel Morton, Nigel Roome, Julie K. Johnson, et Ken Schafer. 2007. « Evaluation of Organ Weights for Rodent and Non-Rodent Toxicity Studies: A Review of Regulatory Guidelines and a Survey of Current Practices ». *Toxicologic Pathology* 35 (5): 742-50.
<https://doi.org/10.1080/01926230701595292>.
- Midaoui, Mohammed El, Abdelwahed Maataoui, Mohamed Benbella, Abdelhadi Ait Houssa, et Nadia Labazi. 2011. « Ethnobotanical Study of Some Aromatic and Medicinal Plants in the Middle Atlas Mountains of Morocco ». *Natural Product Communications* 6 (10): 1934578X1100601011.
<https://doi.org/10.1177/1934578X1100601011>.
- Miltonprabu, Selvaraj, Michał Tomczyk, Krystyna Skalicka-Woźniak, Luca Rastrelli, Maria Daglia, Seyed Fazel Nabavi, Seyed Moayed Alavian, et Seyed Mohammad Nabavi. 2017. « Hepatoprotective Effect of Quercetin: From Chemistry to Medicine ». *Food and Chemical Toxicology* 108 (octobre):365-74.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.034>.

- Mishra, Arun K., Amrita Mishra, Pragma, et Pronobesh Chattopadhyay. 2018. « Screening of Acute and Sub-Chronic Dermal Toxicity of *Calendula Officinalis* L Essential Oil ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 98 (octobre):184-89. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.07.027>.
- Misra, Hara P., et Irwin Fridovich. 1977. « Superoxide Dismutase: A Photochemical Augmentation Assay ». *Archives of Biochemistry and Biophysics* 181 (1): 308-12. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(77\)90509-4](https://doi.org/10.1016/0003-9861(77)90509-4).
- Mohd Sairazi, Nur Shafika, et K. N. S. Sirajudeen. 2020. « Natural Products and Their Bioactive Compounds: Neuroprotective Potentials against Neurodegenerative Diseases ». Édité par Tadaaki Satou. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020 (1): 6565396. <https://doi.org/10.1155/2020/6565396>.
- Mohit, et Bodhisatwa Das. 2023. « Role of Debridement and Its Biocompatibility in Antimicrobial Wound Dressings ». In *Antimicrobial Dressings*, 89-112. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95074-9.00011-7>.
- Mohti, H., M. F. Taviano, F. Cacciola, P. Dugo, L. Mondello, A. Marino, G. Crisafi, Q. Benameur, A. Zaid, et N. Miceli. 2020. « *Inula Viscosa* (L.) Aiton Leaves and Flower Buds: Effect of Extraction Solvent/Technique on Their Antioxidant Ability, Antimicrobial Properties and Phenolic Profile ». *Natural Product Research* 34 (1): 46-52. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1569659>.
- Montagner, A.; Polizzi, A.; Fouché, E.; Ducheix, S.; Lippi, Y.; Lasserre, F.; Barquissau, V.; Régnier, M.; Lukowicz, C.; Loiseau, N.; et al. CO-73: Rôle de PPARalpha hépatocytaire dans la réponse à la lipolyse adipocytaire et dans le diabète de type II. *Diabetes Metab.* 2016, 42, A22, [doi:10.1016/S1262-3636\(16\)30091-X](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(16)30091-X).
- Moreira, Davyson De L., Sabrina Schaaf Teixeira, Maria Helena D. Monteiro, Ana Cecilia A.X. De- Oliveira, et Francisco J.R. Paumgartten. 2014. « Traditional Use and Safety of Herbal Medicines1 ». *Revista Brasileira de Farmacognosia* 24 (2): 248-57. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.006>.
- Mosihuzzaman, Mohammed. 2012. « Herbal Medicine in Healthcare-An Overview ». *Natural Product Communications* 7 (6): 1934578X1200700628. <https://doi.org/10.1177/1934578X1200700628>.
- Mrid, Reda Ben, Najat Bouchmaa, Imad Kabach, Zakia Zouaoui, Houda Chtibi, Mohammed El Maadoudi, Ayoub Kounoun, et al. 2022. « *Dittrichia Viscosa* L. Leaves: A Valuable Source of Bioactive Compounds with Multiple Pharmacological Effects ». *Molecules* 27 (7): 2108. <https://doi.org/10.3390/molecules27072108>.

- Mssillou, Ibrahim, Abdelkrim Agour, Aimad Allali, Hamza Saghrouchni, Mohammed Bourhia, Abdelfattah El Moussaoui, Ahmad Mohammad Salamatullah, et al. 2022. « Antioxidant, Antimicrobial, and Insecticidal Properties of a Chemically Characterized Essential Oil from the Leaves of *Dittrichia Viscosa* L. » *Molecules* 27 (7): 2282. <https://doi.org/10.3390/molecules27072282>.
- Mssillou, Ibrahim, Abdelkrim Agour, Meryem Slighoua, Mohamed Chebaibi, Fatima Ez-Zahra Amrati, Samar Zuhair Alshawwa, Omkulthom Al Kamaly, Abdelfattah El Moussaoui, Badiaa Lyoussi, et Elhoussine Derwich. 2022. « Ointment-Based Combination of *Dittrichia Viscosa* L. and *Marrubium Vulgare* L. Accelerate Burn Wound Healing ». *Pharmaceuticals* 15 (3): 289. <https://doi.org/10.3390/ph15030289>.
- Mueller-Riebau, Frank, Bernhard Berger, et Oktay Yegen. 1995. « Chemical Composition and Fungitoxic Properties to Phytopathogenic Fungi of Essential Oils of Selected Aromatic Plants Growing Wild in Turkey ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 43 (8): 2262-66. <https://doi.org/10.1021/jf00056a055>.
- Mugale, Madhav Nilakanth, Shubha Shukla, Manish K. Chourasia, Kashif Hanif, Aamir Nazir, Sarika Singh, Jiaur R. Gayen, et al. 2021. « Regulatory Safety Pharmacology and Toxicity Assessments of a Standardized Stem Extract of *Cassia Occidentalis* Linn. in Rodents ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 123 (juillet):104960. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104960>.
- Mukherjee, P., S. Roy, D. Ghosh, et S. K. Nandi. 2022. « Role of Animal Models in Biomedical Research: A Review ». *Laboratory Animal Research* 38 (1): 18. <https://doi.org/10.1186/s42826-022-00128-1>.
- Mukinda, James. T., et Peter. F.K. Eagles. 2010. « Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Profiles of the Aqueous Extract of *Polygala Fruticosa* in Female Mice and Rats ». *Journal of Ethnopharmacology* 128 (1): 236-40. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.022>.
- Nabila TAHRI, Abdelkrim EL BASTI, Lahcen ZIDANE, Atmane ROCHDI, et Allal DOUIRA. s. d.« Etude Ethnobotanique Des Plantes Medicinales Dans La Province De Settat (Maroc) ». In *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 2:192. Consulté le 9 novembre 2024. <https://paperity.org/p/150843127>.
- Nair, AnroopB, et Shery Jacob. 2016. « A Simple Practice Guide for Dose Conversion between Animals and Human ». *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 7 (2): 27. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>.
- Nawaz, Haq, Muhammad Aslam Shad, Najiha Rehman, Hina Andaleeb, et Najeeb Ullah. 2020. « Effect of solvent polarity on extraction yield and antioxidant properties of phytochemicals from bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds ». *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 56:e17129. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000417129>.

- News, Anesthesiology. s. d. « A Basic Review of Pain Pathways and Analgesia: Pain and the Brain ». <https://www.AnesthesiologyNews.com/Review-Articles/Article/10-18/A-Basic-Review-of-Pain-Pathways-and-Analgesia-Pain-and-the-Brain/52868?ses=ogst>.
- Nguyen, Tan Phat, Cong Luan Tran, Chi Hung Vuong, Thi Hong Tuoi Do, Tien Dung Le, Dinh Tri Mai, et Nhat Minh Phan. 2017. « Flavonoids with Hepatoprotective Activity from the Leaves of *Cleome Viscosa* L. » *Natural Product Research* 31 (22): 2587-92. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1283497>.
- Nijat, D.; Abdulla, R.; Liu, G.; Luo, Y.; Aisa, H.A. Identification and Quantification of Meiguihua Oral Solution Using Liquid Chromatography Combined with Hybrid Quadrupole-Orbitrap and Triple Quadrupole Mass Spectrometers. *J. Chromatogr. B* 2020, 1139, 121992, [doi:10.1016/j.jchromb.2020.121992](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.121992).
- Nirenjen, S., J. Narayanan, T. Tamilanban, Vetrivelvan Subramaniyan, V. Chitra, Neeraj Kumar Fuloria, Ling Shing Wong, et al. 2023. « Exploring the contribution of pro-inflammatory cytokines to impaired wound healing in diabetes ». *Frontiers in Immunology* 14 (juillet):1216321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1216321>.
- Noh, Joungyoun, Byeongsu Kwon, Eunji Han, Minhyung Park, Wonseok Yang, Wooram Cho, Wooyoung Yoo, Gilson Khang, et Dongwon Lee. 2015. « Amplification of Oxidative Stress by a Dual Stimuli-Responsive Hybrid Drug Enhances Cancer Cell Death ». *Nature Communications* 6 (avril):6907. <https://doi.org/10.1038/ncomms7907>.
- OCDE. 2008. *Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs*. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. OECD. <https://doi.org/10.1787/9789264070691-fr>.
- OCDE.. 2016. *Essai n° 490 : Essai In Vitro de Mutation Génique Sur Cellules de Mammifères Utilisant le Gène de la Thymidine Kinase*. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. OECD. <https://doi.org/10.1787/9789264264915-fr>.
- Ochi, Eisuke, et Yosuke Tsuchiya. 2018. « Eicosapentaenoic Acid (EPA) and Docosahexaenoic Acid (DHA) in Muscle Damage and Function ». *Nutrients* 10 (5): 552. <https://doi.org/10.3390/nu10050552>.
- OECD. 2019. *Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD. <https://doi.org/10.1787/9789264264618-en>.
- OECD et Organisation de coopération et de développement économiques, éd. 2008. *Essai n 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses*. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264071056-fr>.
- Ogle, Molly E, Claire E Segar, Sraeyes Sridhar, et Edward A Botchwey. 2016. « Monocytes and Macrophages in Tissue Repair: Implications for Immunoregenerative Biomaterial

- Design ». *Experimental Biology and Medicine* 241 (10): 1084-97. <https://doi.org/10.1177/1535370216650293>.
- Okiljević, Bogdan, Nikola Martić, Srđan Govedarica, Bojana Andrejić Višnjić, Milana Bosanac, Jovan Baljak, Branimir Pavlić, Isidora Milanović, et Aleksandar Rašković. 2024. « Cardioprotective and Hepatoprotective Potential of Silymarin in Paracetamol-Induced Oxidative Stress ». *Pharmaceutics* 16 (4): 520. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040520>.
- Öksüz, Sevil. 1976. « ω-TARAXASTEROL ACETATE FROM *INULA VISCOSA* ». *Planta Medica* 29 (04): 343-45. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1097673>.
- Orch, H, A Douira, et L Zidane. 2015. « Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète, et des maladies cardiaques dans la région d'Izarène (Nord du Maroc) ». *Journal of Applied Biosciences* 86 (1): 7940. <https://doi.org/10.4314/jab.v86i1.3>.
- Orhan, Ilkay, Didem Deliorman-Orhan, et Berrin Özçelik. 2009. « Antiviral Activity and Cytotoxicity of the Lipophilic Extracts of Various Edible Plants and Their Fatty Acids ». *Food Chemistry* 115 (2): 701-5. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.024>.
- Orhan, N., A. Gökbulut, et D. Deliorman Orhan. 2017. « Antioxidant Potential and Carbohydrate Digestive Enzyme Inhibitory Effects of Five Inula Species and Their Major Compounds ». *South African Journal of Botany* 111 (juillet):86-92. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.03.040>.
- Osadebe, Patience O, Festus Bc Okoye, Philip F Uzor, Nneka R Nnamani, Ijeoma E Adiele, et Nkemakonam C Obiano. 2012. « Phytochemical Analysis, Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Alchornea Cordifolia Methanol Leaf Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage in Rats ». *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 5 (4): 289-93. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60041-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60041-8).
- Ouahchia, C., F. Hamaidi-Chergui, H.-S. Cherif, R. Hemma, I. Negab, K. Azine, et F. Saidi. 2020a. « Total Phenolic Content, Anti-inflammatory, Analgesic, and Antipyretic Activities of Some Extracts of *Inula viscosa* (L.) from Algeria ». *Phytothérapie* 18 (2): 81-91. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019- 0125>.
- Ouhaddou, H, H Boubaker, F Msanda, et A El Mousadik. 2015. « An ethnobotanical study of medicinal plants of the Agadir Ida Ou Tanane province (southwest Morocco) ». *Journal of Applied Biosciences* 84 (1): 7707. <https://doi.org/10.4314/jab.v84i1.5>.
- Ounaissia, Karima. 2021. « Total phenol content, antioxidant and anti-inflammatory activities of inula viscosa from guelma-algeria ». *International Journal of Agricultural and Natural Sciences* 14 (3): 186-93. <https://www.ijans.org/index.php/ijans/article/view/544>.
- Ounoughi, Abdelkader, Messaoud Ramdani, Takia Lograda, Pierre Chalard, et Gilles Figueredo. 2020. « Chemotypes and antibacterial activities of *Inula viscosa* essential oils from

- Algeria ». *Biodiversitas Journal of Biological Diversity* 21 (4). <https://doi.org/10.13057/biodiv/d210431>.
- Ozkan, Erva, Fatma Pehlivan Karakas, Arzu Birinci Yildirim, Isa Tas, Ismail Eker, Muhsine Zeynep Yavuz, et Arzu Ucar Turker. 2019. « Promising Medicinal Plant *Inula Viscosa* L.: Antiproliferative, Antioxidant, Antibacterial and Phenolic Profiles ». *Progress in Nutrition* 21 (3).
- Pacher, Pál, Joseph S. Beckman, et Lucas Liaudet. 2007. « Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease ». *Physiological Reviews* 87 (1): 315-424. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>.
- Pak, Daniel J., R. Jason Yong, Alan David Kaye, et Richard D. Urman. 2018. « Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications ». *Current Pain and Headache Reports* 22 (2): 9. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0666-8>.
- Palmieri, B., M. Vadalà, et C. Laurino. 2017. « Review of the Molecular Mechanisms in Wound Healing: New Therapeutic Targets? ». *Journal of Wound Care* 26 (12): 765-75. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.12.765>.
- Pan, Yijun, Hanan Khalil, et Joseph A. Nicolazzo. 2015. « The Impact of Docosahexaenoic Acid on Alzheimer's Disease: Is There a Role of the Blood-Brain Barrier ». *Current Clinical Pharmacology* 10 (3): 222-41.
- Panfili, Gianfranco, Serena Niro, Annarita Bufano, Annacristina D'Agostino, Alessandra Fratianni, Bruno Paura, Luisa Falasca, et Luciano Cinquanta. 2020. « Bioactive Compounds in Wild Asteraceae Edible Plants Consumed in the Mediterranean Diet ». *Plant Foods for Human Nutrition* 75 (4): 540-46. <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00842-y>.
- Pan-Yue, Qin, Xu Ya-Jing, Zuo Xiang-Duo, Duan Jun-Hua, Qiu Bin, Li Xue-Fang, Li Jing-Ping, et Yu Jie. 2022. « Effect and Mechanisms of *Polygonatum Kingianum* (Polygonati Rhizome) on Wound Healing in Diabetic Rats ». *Journal of Ethnopharmacology* 298 (novembre):115612. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115612>.
- Paravati, M.R.; Scarlata, G.G.M.; Milanović, M.; Milić, N.; Abenavoli, L. The Anticancer Activity of Quercetin, Luteolin, Myricetin, and Kaempferol in the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *Hepatoma Res.* 2024, [doi:10.20517/2394-5079.2024.86](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2024.86).
- Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 Jul 1;3(7):445-464. [doi: 10.1089/wound.2013.0473](https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473).
- Paul, Tanushree, Moumita Nandi, Kannan Pakshirajan, et G. Pugazhenth. 2022. « Product Evaluation: Safety and Toxicity Studies ». In *Biomedical Product and Materials Evaluation*, 409-34. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823966-7.00016-5>.

- Pavanato, Amalia, María J. Tuñón, Sonia Sánchez-Campos, Claudio A. Marroni, Susana Llesuy, Javier González-Gallego, et Norma Marroni. 2003. *Digestive Diseases and Sciences* 48 (4): 824-29. <https://doi.org/10.1023/A:1022869716643>.
- Peck, Michael D. 2012. « Epidemiology of Burns throughout the World. Part II: Intentional Burns in Adults ». *Burns* 38 (5): 630-37. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.12.028>.
- Peluso, I.; Raguzzini, A.; Serafini, M. Effect of Flavonoids on Circulating Levels of TNF- α and IL-6 in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 784–801, [doi:10.1002/mnfr.201200721](https://doi.org/10.1002/mnfr.201200721).
- Peña, Oscar A., et Paul Martin. 2024. « Cellular and Molecular Mechanisms of Skin Wound Healing ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 25 (8): 599-616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>.
- Pereira, Ana Carolina Da Silva, Ana Paula Dionísio, Nedio Jair Wurlitzer, Ricardo Elesbão Alves, Edy Souza De Brito, Ana Mara De Oliveira E Silva, Isabella Montenegro Brasil, et Jorge Mancini Filho. 2014. « Effect of Antioxidant Potential of Tropical Fruit Juices on Antioxidant Enzyme Profiles and Lipid Peroxidation in Rats ». *Food Chemistry* 157 (août):179-85. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.090>.
- Pérez-Alonso, María José, Arturo Velasco-Negueruela, M. Emin Duru, M. Harmandar, et María Concepción García Vallejo. 1996. « Composition of the Volatile Oil from the Aerial Parts of *Inula Viscosa* (L.) Aiton ». *Flavour and Fragrance Journal* 11 (6): 349-51. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1026\(199611\)11:6<349::AID-FFJ593>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1026(199611)11:6<349::AID-FFJ593>3.0.CO;2-1).
- Pergolizzi, Joseph, Rainer H Böger, Keith Budd, Albert Dahan, Serdar Erdine, Guy Hans, Hans-Georg Kress, et al. 2008. « Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone) ». *Pain Practice* 8 (4): 287-313. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>.
- Peyrin-Biroulet, Laurent, Hélène Barraud, Fabien Petit-Laurent, David Ancel, Jérôme Watelet, Laurence Chone, Hervé Hudziak, Marc-André Bigard, et Jean-Pierre Bronowicki. 2004. « Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 28 (6-7): 540-50. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(04\)95009-9](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(04)95009-9).
- Pingili, Ravindra Babu, Sridhar Vemulapalli, Manideep V. V. N. Gadamsetty, Divya Presingu, Ruthvik Katuri, Vijayalakshmi Rachamsetty, et Naveen Babu Kilaru. 2023. « Chlorzoxazone Reduced the Paracetamol-Induced Toxicity via Competitive Inhibition of CYP2E1-Mediated Metabolism ». *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 9 (1): 34. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00484-2>.
- Pober, J.S., M.A. Gimbrone Jr., T. Collins, R.S. Cotran, K.A. Ault, W. Fiers, A.M. Krensky, Carol Clayberger, Carol S. Reiss, et S.J. Burakoff. 1984. « Interactions of T

- Lymphocytes with Human Vascular Endothelial Cells: Role of Endothelial Cells Surface Antigens ». *Immunobiology* 168 (3-5): 483-94. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(84\)80132-1](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(84)80132-1).
- Ponnuchamy, Veerapandian, Oihana Gordobil, René Herrera Diaz, Anna Sandak, et Jakub Sandak. 2021. « Fractionation of Lignin Using Organic Solvents: A Combined Experimental and Theoretical Study ». *International Journal of Biological Macromolecules* 168 (janvier):792-805. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.139>.
- Poudel, Pradip, Spyridon A. Petropoulos, et Francesco Di Gioia. 2023. « Plant Tocopherols and Phytosterols and Their Bioactive Properties ». In *Natural Secondary Metabolites*, édité par Márcio Carochó, Sandrina A. Heleno, et Lillian Barros, 285-319. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-18587-8_8.
- Przewłocki, Ryszard, et Barbara Przewłocka. 2001. « Opioids in Chronic Pain ». *European Journal of Pharmacology* 429 (1-3): 79-91. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01308-5](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01308-5).
- Pyati, Srinivas, et Tong J Gan. 2007. « Perioperative Pain Management ». *CNS Drugs* 21 (3): 185-211. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721030-00002>.
- Rainville, Pierre, Quoc Viet Huynh Bao, et Pablo Chrétien. 2005. « Pain-Related Emotions Modulate Experimental Pain Perception and Autonomic Responses ». *Pain* 118 (3): 306-18. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.022>.
- Raspe, Djéssica Tatiane, Camila Da Silva, et Silvio Cláudio Da Costa. 2023. « Pressurized Liquid Extraction of Compounds from Stevia Leaf: Evaluation of Process Variables and Extract Characterization ». *The Journal of Supercritical Fluids* 193 (février):105813. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105813>.
- Rathee, Permender, Hema Chaudhary, Sushila Rathee, Dharmender Rathee, Vikash Kumar, et Kanchan Kohli. 2009. « Mechanism of Action of Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents: A Review ». *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 8 (3): 229-35. <https://doi.org/10.2174/187152809788681029>.
- Rebbas, K., R. Bounar, R. Gharzouli, M. Ramdani, Y. Djellouli, et D. Alatou. 2012. « Plantes d'intérêt médicinale et écologique dans la région d'Ouanougha (M'sila, Algérie) ». *Phytothérapie* 10 (2): 131-42. <https://doi.org/10.1007/s10298-012-0701-6>.
- Reinke, J.M., et H. Sorg. 2012. « Wound Repair and Regeneration ». *European Surgical Research* 49 (1): 35-43. <https://doi.org/10.1159/000339613>.
- Reiter, Elke, Qing Jiang, et Stephan Christen. 2007. « Anti-Inflammatory Properties of α - and γ - Tocopherol ». *Molecular Aspects of Medicine* 28 (5-6): 668-91. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.01.003>.

- Rhazi Filali, Fouzia, Fatima-zahra Ennacirie, et Abdelilah Rahou. 2016. « Ethnobotanical study of medicinal plants used in traditional medicine in the province of sidi kacem, morocco ». *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 10 (1): 121. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i1.14326>.
- Rhimi, Wafa, Issam Ben Salem, Roberta Iatta, Hedia Chaabane, Mouldi Saidi, Abdennacer Boulila, et Claudia Cafarchia. 2018. « *Dittrichia Viscosa* L. Leaves Lipid Extract: An Unexploited Source of Essential Fatty Acids and Tocopherols with Antifungal and Anti-Inflammatory Properties ». *Industrial Crops and Products* 113 (mars):196-201. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.032>.
- Rhimi, Wafa, Raoudha Hlel, Issam Ben Salem, Abdennacer Boulila, Ahmed Rejeb, et Mouldi Saidi. 2019.« *Dittrichia Viscosa* L. Ethanolic Extract Based Ointment with Antiradical, Antioxidant, and Healing Wound Activities ». *BioMed Research International* 2019 (avril):1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/4081253>.
- Rhudy, Jamie L, et Mary W Meagher. 2003. « Negative Affect: Effects on an Evaluative Measure of Human Pain ». *Pain* 104 (3): 617-26. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00119-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00119-2).
- Ribeiro, Maycon Carvalho, Viviane Lopes Rocha Correa, Francenya Kelley Lopes Da Silva, Ariadine Amorim Casas, Angelica De Lima Das Chagas, Leiny Paula De Oliveira, Marina Pacheco Miguel, Danielle Guimaraes Almeida Diniz, Andre Correa Amaral, et Liliana Borges De Menezes. 2020. « Wound Healing Treatment Using Insulin within Polymeric Nanoparticles in the Diabetes Animal Model ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 150 (juillet):105330. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105330>.
- Rigano, D.; Sirignano, C.; Taglialatela-Scafati, O. The Potential of Natural Products for Targeting PPAR α . *Acta Pharm. Sin. B* 2017, 7, 427–438, [doi:10.1016/j.apsb.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.05.005).
- Rodrigues, Adrian E., David Dolivo, Yingxing Li, Thomas A. Mustoe, Robert Galiano, et Seok Jong Hong. 2022. « Comparison of Thermal Burn-Induced and Excisional-Induced Scarring in Animal Models: A Review of the Literature ». *Advances in Wound Care* 11 (3): 150-62. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0035>.
- Rolland, Yohan. 2004. « Antioxydants naturels végétaux ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 11 (6): 419-24. <https://doi.org/10.1051/ocl.2004.0419>.
- Rolnik, Agata, et Beata Olas. 2021. « The Plants of the Asteraceae Family as Agents in the Protection of Human Health ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (6): 3009. <https://doi.org/10.3390/ijms22063009>.
- Rosenbloom, Joel, Margaret Harsch, et Sergio Jimenez. 1973. « Hydroxyproline Content Determines the Denaturation Temperature of Chick Tendon Collagen ». *Archives of Biochemistry and Biophysics* 158 (2): 478-84. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(73\)90539-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(73)90539-0).

- Rotruck, J. T., A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, et W. G. Hoekstra. 1973. « Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase ». *Science* 179 (4073):588-90. <https://doi.org/10.1126/science.179.4073.588>.
- Roy, Bikash, Amlan Kanti Sarkar, Pinaki Sengupta, Goutam Dey, Anjan Das, et Tapan Kumar Pal. 2010. « Twenty-Eight Days Repeated Oral Dose Toxicity Study of Gemifloxacin in Wistar Albino Rats ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58 (2): 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.05.008>.
- Sahlan, Muhamad, Nur Rizka Alia Hapsari, Kartika Diah Pratami, Apriliana Cahya Khayrani, Kenny Lischer, Alaa Alhazmi, Zuhair M. Mohammedsaleh, et al. 2021. « Potential Hepatoprotective Effects of Flavonoids Contained in Propolis from South Sulawesi against Chemotherapy Agents ». *Saudi Journal of Biological Sciences* 28 (10): 5461-68. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.022>.
- Sahu, R.; Goswami, S.; Narahari Sastry, G.; Rawal, R.K. The Preventive and Therapeutic Potential of the Flavonoids in Liver Cirrhosis: Current and Future Perspectives. *Chem. Biodivers.* 2023, 20, e202201029, [doi:10.1002/cbdv.202201029](https://doi.org/10.1002/cbdv.202201029).
- Saldeen, Katarina, et Tom Saldeen. 2005. « Importance of Tocopherols beyond α -Tocopherol: Evidence from Animal and Human Studies ». *Nutrition Research* 25 (10): 877-89. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2005.09.019>.
- Salem, Norman, Burton Litman, Hee-Yong Kim, et Klaus Gawrisch. 2001. « Mechanisms of Action of Docosahexaenoic Acid in the Nervous System ». *Lipids* 36 (9): 945-59. <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0805-6>.
- Salhi, Nasrine, Sultan Ayesh Mohammed Saghir, Valeria Terzi, Iman Brahmi, Naima Ghedairi, et Samia Bissati. 2017. « Antifungal Activity of Aqueous Extracts of Some Dominant Algerian Medicinal Plants ». *BioMed Research International* 2017:1-6. <https://doi.org/10.1155/2017/7526291>.
- Salhi, Souad, Mohamed Fadli, Lahcen Zidane, et Allal Douira. 2010. « Etudes floristique et ethnobotanique des plantes medicinales de la ville de Kenitra (Maroc) ». *Lazaroa* 31 (janvier):133-47.
- Salim, Hatim, Waleed H. Rimawi, et & Arwa Mjahed. 2017a. « Analysis of Extracts from Palestinian *Inula Viscosa* for Their Phenolic, Flavonoid and Lipid Contents, Antioxidant and Antibacterial Activity », juin. <http://scholar.ppu.edu/handle/123456789/7996>.
- Salim, Hatim, Waleed H. Rimawi, et Arwa Mjahed. 2017b. « Analysis of Extracts from Palestinian *Inula Viscosa* for Their Phenolic, Flavonoid and Lipid Contents, Antioxidant, Antibacterial Activity ». *Journal of Chemistry and Biochemistry*. <https://doi.org/10.15640/jcb.v5n1a2>.
- Samtiya, Mrinal, Rotimi E. Aluko, Tejpal Dhewa, et José Manuel Moreno-Rojas. 2021. « Potential Health Benefits of Plant Food-Derived Bioactive Components: An Overview ». *Foods* 10 (4): 839. <https://doi.org/10.3390/foods10040839>.

- Sandkühler, Jürgen. 2009. « Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia ». *Physiological Reviews* 89 (2): 707-58. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2008>.
- Sanz, Juan F., Carmen Ferrando, et J. Alberto Marco. 1991. « Oxygenated Nerolidol Esters and Eudesmane Acids from *Inula Viscosa* ». *Phytochemistry* 30 (11): 3653-55. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(91\)80086-G](https://doi.org/10.1016/0031-9422(91)80086-G).
- Sarri, Madani, Amel Boudjelal, Noui Hendel, Djamel Sarri, et Abderrahim Benkhaled. 2015. « Flora and Ethnobotany of Medicinal Plants in the Southeast of the Capital of Hodna (Algeria) ». *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants* Vol 1 (août):24-30 Pages. <https://doi.org/10.48347/IMIST.PRSM/AJMAP-VIII.3255>.
- Scalese, Gonzalo, María Florencia Mosquillo, Leticia Pérez-Díaz, et Dinorah Gambino. 2024. « Biosynthesis of Ergosterol as a Relevant Molecular Target of Metal-Based Antiparasitic and Antifungal Compounds ». *Coordination Chemistry Reviews* 503 (mars):215608. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215608>.
- Schafer, M, et S Werner. 2008. « Oxidative Stress in Normal and Impaired Wound Repair ». *Pharmacological Research* 58 (2): 165-71. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.06.004>.
- Seca, Ana M.L., Alice Grigore, Diana C.G.A. Pinto, et Artur M.S. Silva. 2014. « The Genus *Inula* and Their Metabolites: From Ethnopharmacological to Medicinal Uses ». *Journal of Ethnopharmacology* 154 (2): 286-310. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.010>.
- Sellers, Rani S., Daniel Mortan, Bindu Michael, Nigel Roome, Julie K. Johnson, Barry L. Yano, Rick Perry, et Ken Schafer. 2007. « Society of Toxicologic Pathology Position Paper: Organ Weight Recommendations for Toxicology Studies ». *Toxicologic Pathology* 35 (5): 751-55. <https://doi.org/10.1080/01926230701595300>.
- Serafini, Mauro, Ilaria Peluso, et Anna Raguzzini. 2010. « Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents ». *Proceedings of the Nutrition Society* 69 (3): 273-78. <https://doi.org/10.1017/S002966511000162X>.
- Sevgi, Ece, Aydan Dag, Çağla Kızıllarslan-Hançer, Sezen Atasoy, Belma Zengin Kurt, et Öznur Aksakal. 2021. « Evaluation of Cytotoxic and Antioxidant Potential of *Dittrichia Viscosa* (L.) Greuter Used in Traditional Medicine ». *Journal of Ethnopharmacology* 276 (août):114211. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114211>.
- Seydi, E.; Salimi, A.; Rasekh, H.R.; Mohsenifar, Z.; Pourahmad, J. Selective Cytotoxicity of Luteolin and Kaempferol on Cancerous Hepatocytes Obtained from Rat Model of Hepatocellular Carcinoma: Involvement of ROS-Mediated Mitochondrial Targeting. *Nutr. Cancer* 2018, 70, 594–604, [doi:10.1080/01635581.2018.1460679](https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1460679).
- Sharma, Anket, Cristiano Soares, Bruno Sousa, Maria Martins, Vinod Kumar, Babar Shahzad, Gagan P.S. Sidhu, et al. 2020. « Nitric Oxide-mediated Regulation of Oxidative Stress in Plants under Metal Stress: A Review on Molecular and Biochemical Aspects ». *Physiologia Plantarum* 168 (2): 318-44. <https://doi.org/10.1111/ppl.13004>.

- Sharma, Munish, Munish Sharma, Navneet Bithel, et Munit Sharma. 2022. « Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology and Nutritional Potential of Medicinal Plants from Asteraceae Family ». *Journal of Mountain Research* 17 (2). <https://doi.org/10.51220/jmr.v17i2.7>.
- Shaw, Tanya J., et Paul Martin. 2009. « Wound Repair at a Glance ». *Journal of Cell Science* 122 (18): 3209-13. <https://doi.org/10.1242/jcs.031187>.
- Shi, Xingmin, Jingfen Cai, Guimin Xu, Hongbin Ren, Sile Chen, Zhengshi Chang, Jinren Liu, Chongya Huang, Guanjun Zhang, et Xili Wu. 2016. « Effect of Cold Plasma on Cell Viability and Collagen Synthesis in Cultured Murine Fibroblasts ». *Plasma Science and Technology* 18 (4): 353-59. <https://doi.org/10.1088/1009-0630/18/4/04>.
- Shimizu, T.; Lin, F.; Hasegawa, M.; Okada, K.; Nojiri, H.; Yamane, H. Purification and Identification of Naringenin 7-O-Methyltransferase, a Key Enzyme in Biosynthesis of Flavonoid Phytoalexin Sakuranetin in Rice. *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 19315–19325, [doi:10.1074/jbc.M112.351270](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.351270).
- Shtacher, G., et Y. Kashman. 1971. « Chemical Investigation of Volatile constituents of *Inula Viscosa* Ait ». *Tetrahedron* 27 (6): 1343-49. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90885-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90885-3).
- Shtacher, Gad, et Yoel Kashman. 1970. « 12-Carboxy-eudesma-3,11(13)-Diene. Novel Sesquiterpenic Acid with a Narrow Antifungal Spectrum ». *Journal of Medicinal Chemistry* 13 (6): 1221-23. <https://doi.org/10.1021/jm00300a047>.
- Side Larbi, Khadidja, Boumediene Meddah, Aicha Tir, et Tir Touil Meddah Aicha. 2016a. « Central Analgesic Property of Extracts and Essential Oils from *Inula viscosa* And *Anacyclus valentinus* (Asteraceae) In Wistar Rats », janvier.
- Sies, H. 1997. « Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants ». *Experimental Physiology* 82 (2): 291-95. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>.
- Simões-Pires, C.A.; Queiroz, E.F.; Henriques, A.T.; Hostettmann, K. Isolation and On-Line Identification of Anti-Oxidant Compounds from Three *Baccharis* Species by HPLC-UV-MS/MS with Post-Column Derivatisation. *Phytochem. Anal.* 2005, 16, 307–314, [doi:10.1002/pca.826](https://doi.org/10.1002/pca.826).
- Snoussi, A., F. Kachouri, M.M. Chaabouni, et N. Bouzouita. 2013. « Activité antioxydante et teneur en polyphénols des différents extraits des fruits, des racines et de bourgeons floraux de *myrtus communis*. » *Acta Horticulturae*, n° 997 (juillet), 103-10. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2013.997.12>.
- Snyder, Robert J., John Lantis, Robert S. Kirsner, Vivek Shah, Michael Molyneaux, et Marissa J. Carter. 2016. « Macrophages: A Review of Their Role in Wound Healing and Their Therapeutic Use ». *Wound Repair and Regeneration* 24 (4): 613-29. <https://doi.org/10.1111/wrr.12444>.

- Souza Monteiro De Araujo, Daniel, Romina Nassini, Pierangelo Geppetti, et Francesco De Logu. 2020. « TRPA1 as a Therapeutic Target for Nociceptive Pain ». *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 24 (10): 997-1008. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1815191>.
- Sreekeesoon, D. Priyamka, et M. Fawzi Mahomoodally. 2014. « Ethnopharmacological Analysis of Medicinal Plants and Animals Used in the Treatment and Management of Pain in Mauritius ». *Journal of Ethnopharmacology* 157 (novembre):181-200. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.030>.
- Stark, Aliza H, Michael A Crawford, et Ram Reifen. 2008. « Update on Alpha-Linolenic Acid: Nutrition Reviews©, Vol. 66, No. 6 ». *Nutrition Reviews* 66 (6): 326-32. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00040.x>.
- Stevenson, David G., Fred J. Eller, Liping Wang, Jay-Lin Jane, Tong Wang, et George E. Inglett. 2007. « Oil and Tocopherol Content and Composition of Pumpkin Seed Oil in 12 Cultivars ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55 (10): 4005-13. <https://doi.org/10.1021/jf0706979>.
- Struck, Maggie B., Karl A. Andrutis, Harvey E. Ramirez, et August H. Battles. 2011. « Effect of a Short- Term Fast on Ketamine–Xylazine Anesthesia in Rats ». *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS* 50 (3): 344. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3103284/>.
- Sturgeon, John. 2014. « Psychological Therapies for the Management of Chronic Pain ». *Psychology Research and Behavior Management*, avril, 115. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S44762>.
- Su, Yingjun, et Ann Richmond. 2015. « Chemokine Regulation of Neutrophil Infiltration of Skin Wounds ». *Advances in Wound Care* 4 (11): 631-40. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0559>.
- Sümer, Engin, Gözde Erkanli Senturk, Özlem Unay Demirel, et Erdem Yesilada. 2020. « Comparative Biochemical and Histopathological Evaluations Proved That Receptacle Is the Most Effective Part of Cynara Scolymus against Liver and Kidney Damages ». *Journal of Ethnopharmacology* 249 (mars):112458. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112458>.
- Süntar, Ipek. 2020. « Importance of Ethnopharmacological Studies in Drug Discovery: Role of Medicinal Plants ». *Phytochemistry Reviews* 19 (5): 1199-1209. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09629-9>.
- Susplugas, C., G. Balansard, J.C. Rossi, J. Julien, M. Gasquet, et P. Timon-David. 1980. « Evidence of anthelmintic action of aerial parts from inula viscosa ait. attribution to a sesquiterpenic acid of this activity ». *Acta Horticulturae*, n° 96 (juin), 19-34. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.1980.96.40>.

- Tabeshpour, Jamshid, Hossein Hosseinzadeh, Mahmoud Hashemzaei, et Gholamreza Karimi. 2020. « A Review of the Hepatoprotective Effects of Hesperidin, a Flavanon Glycoside in Citrus Fruits, against Natural and Chemical Toxicities ». *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 28 (1): 305-17. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00344-x>.
- Tadera, Kenjiro, Yuji Minami, Kouta Takamatsu, et Tomoko Matsuoka. 2006. « Inhibition of ALPHA. - Glucosidase and ALPHA. -Amylase by Flavonoids ». *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 52 (2): 149-53. <https://doi.org/10.3177/jnsv.52.149>.
- Tahri, Nabila, Abdelkrim EL Basti, Lahcen Zidane, Atmane Rochdi, et Allal Douira. 2012. « Etude Ethnobotanique Des Plantes Medicinales Dans La Province De Settat (Maroc) ».
- Talib, Wamidh H. 2010. « Antiproliferative Activity of Plant Extracts Used Against Cancer in Traditional Medicine ». *Scientia Pharmaceutica* 78 (1): 33-45. <https://doi.org/10.3797/scipharm.0912-11>.
- Talib, Wamidh H., Musa H. Abu Zarga, et Adel M. Mahasneh. 2012. « Antiproliferative, Antimicrobial and Apoptosis Inducing Effects of Compounds Isolated from *Inula Viscosa* ». *Molecules* 17 (3): 3291-3303. <https://doi.org/10.3390/molecules17033291>.
- Talib, Wamidh, et Adel Mahasneh. 2010. « Antimicrobial, Cytotoxicity and Phytochemical Screening of Jordanian Plants Used in Traditional Medicine ». *Molecules* 15 (3): 1811-24. <https://doi.org/10.3390/molecules15031811>.
- Tamber, Sukhbir Singh, Palak Bansal, Suraj Sharma, Rai Barinder Singh, et Ramica Sharma. 2023. « Biomarkers of Liver Diseases ». *Molecular Biology Reports* 50 (9): 7815-23. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08666-0>.
- Tan, Bee Ling, Mohd Esa Norhaizan, Winnie-Pui-Pui Liew, et Heshu Sulaiman Rahman. 2018. « Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases ». *Frontiers in Pharmacology* 9 (octobre):1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>.
- Tanaka, Leonardo Y., et Francisco R.M. Laurindo. 2017. « Vascular Remodeling: A Redox-Modulated Mechanism of Vessel Caliber Regulation ». *Free Radical Biology and Medicine* 109 (août):11-21. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.025>.
- Tanaka, Miyuki, Yuki Yamamoto, Eriko Misawa, Kazumi Nabeshima, Marie Saito, Koji Yamauchi, Fumiaki Abe, et Fukumi Furukawa. 2016. « Effects of *Aloe* Sterol Supplementation on Skin Elasticity, Hydration, and Collagen Score: A 12-Week Double-Blind, Randomized, Controlled Trial ». *Skin Pharmacology and Physiology* 29 (6): 309-17. <https://doi.org/10.1159/000454718>.
- Tavilla, Gianmarco, Alessandro Crisafulli, Veronica Ranno, Rosa Maria Picone, Fatima Zahrae Redouan, et Gianpietro Giusso Del Galdo. 2022a. « First contribution to the ethnobotanical knowledge in the Peloritani Mounts (NE Sicily) ». *Research Journal of*

- Thiery, Jean Paul, Hervé Acloque, Ruby Y.J. Huang, et M. Angela Nieto. 2009. « Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease ». *Cell* 139 (5): 871-90.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>.
- Thomas, Hannah, Allison Cowin, et Stuart Mills. 2017. « The Importance of Pericytes in Healing: Wounds and Other Pathologies ». *International Journal of Molecular Sciences* 18 (6): 1129. <https://doi.org/10.3390/ijms18061129>.
- Tong, Jing, Xincheng Yao, Hong Zeng, Gao Zhou, Yuxin Chen, Bingxin Ma, et Youwei Wang. 2015. « Hepatoprotective Activity of Flavonoids from Cichorium Glandulosum Seeds in Vitro and in Vivo Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity ». *Journal of Ethnopharmacology* 174 (novembre):355-63.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.045>.
- Toyang, Ngeh J., Eugene N. Ateh, Jennifer Keiser, Mireille Vargas, Horacio Bach, Pierre Tane, Luc B. Sondengam, Harry Davis, Joseph Bryant, et Rob Verpoorte. 2012. « Toxicity, Antimicrobial and Anthelmintic Activities of Vernonia Guineensis Benth. (Asteraceae) Crude Extracts ». *Journal of Ethnopharmacology* 144 (3): 700-704.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.016>.
- Traesel, Giseli Karenina, Juliane Coelho De Souza, Aline Lima De Barros, Marcos Alexandre Souza, Wanderley Onofre Schmitz, Rozanna Marques Muzzi, Silvia Aparecida Oesterreich, et Arielle Cristina Arena. 2014. « Acute and Subacute (28 Days) Oral Toxicity Assessment of the Oil Extracted from Acrocomia Aculeata Pulp in Rats ». *Food and Chemical Toxicology* 74 (décembre):320-25.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.026>.
- Treede, Rolf-Detlef, Winfried Rief, Antonia Barke, Qasim Aziz, Michael I. Bennett, Rafael Benoliel, Milton Cohen, et al. 2015. « A Classification of Chronic Pain for ICD-11 ». *Pain* 156 (6): 1003-7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>.
- Truong, Dieu-Hien, Nhat Thuy Anh Ta, Thanh Vy Pham, Tan Dat Huynh, Quoc Truong Giang Do, Nguyen Chau Giang Dinh, Cong Danh Dang, Thi Kim Chi Nguyen, et Anh Vo Bui. 2021. « Effects of Solvent—Solvent Fractionation on the Total Terpenoid Content and in Vitro Anti-inflammatory Activity of *Serevenia Buxifolia* Bark Extract ». *Food Science & Nutrition* 9 (3): 1720-35.
<https://doi.org/10.1002/fsn3.2149>.
- Tsai, M.-S.; Wang, Y.-H.; Lai, Y.-Y.; Tsou, H.-K.; Liou, G.-G.; Ko, J.-L.; Wang, S.-H. Kaempferol Protects against Propacetamol-Induced Acute Liver Injury through CYP2E1 Inactivation, UGT1A1 Activation, and Attenuation of Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Mice. *Toxicol. Lett.* 2018, 290, 97–109,
[doi:10.1016/j.toxlet.2018.03.024](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.024).

- Tsatsakis, Aristidis M., Aristidis S. Veskoukis, Christina Tsitsimpikou, Ioannis Tsatsakis, et Ramin Rezaee. 2021. « Safety Profile of Plants and Phytoconstituents Used in Traditional Medicine Worldwide ». In *Toxicological Risk Assessment and Multi-System Health Impacts from Exposure*, 435-47. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85215-9.00021-0>.
- Tunheim, Erin Grinde, Hans Erling Skallevoid, et Dinesh Rokaya. 2023. « Role of Hormones in Bone Remodeling in the Craniofacial Complex: A Review ». *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 13 (2): 210-17. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2023.01.009>.
- Turkmen, Nihal, Ferda Sari, et Y. Sedat Velioglu. 2006. « Effects of Extraction Solvents on Concentration and Antioxidant Activity of Black and Black Mate Tea Polyphenols Determined by Ferrous Tartrate and Folin–Ciocalteu Methods ». *Food Chemistry* 99 (4): 835-41. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.08.034>.
- Tuttolomondo, Teresa, Mario Licata, Claudio Leto, Valentina Savo, Giuseppe Bonsangue, Maria Letizia Gargano, Giuseppe Venturella, et Salvatore La Bella. 2014. « Ethnobotanical Investigation on Wild Medicinal Plants in the Monti Sicani Regional Park (Sicily, Italy) ». *Journal of Ethnopharmacology* 153 (3): 568-86. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.02.032>.
- Uddin, Md. Sahab, Abdullah Al Mamun, Md. Aatur Rahman, Md. Tanvir Kabir, Saad Alkahtani, Ibtesam S. Alanazi, Asma Perveen, Ghulam Md Ashraf, May N. Bin-Jumah, et Mohamed M. Abdel-Daim. 2020. « Exploring the Promise of Flavonoids to Combat Neuropathic Pain: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Implications ». *Frontiers in Neuroscience* 14 (juin):478. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00478>.
- Van De Donk, Tine, Marieke Niesters, Mikael A. Kowal, Erik Olofsen, Albert Dahan, et Monique Van Velzen. 2019. « An Experimental Randomized Study on the Analgesic Effects of Pharmaceutical-Grade Cannabis in Chronic Pain Patients with Fibromyalgia ». *Pain* 160 (4): 860-69. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>.
- Vašková, Janka, Ladislav Kočan, Ladislav Vaško, et Pál Perjési. 2023. « Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review ». *Molecules* 28 (3): 1447. <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>.
- Veiko, Artem G., Ewa Olchowik-Grabarek, Szymon Sekowski, Anna Roszkowska, Elena A. Lapshina, Izabela Dobrzynska, Maria Zamaraeva, et Ilya B. Zavodnik. 2023. « Antimicrobial Activity of Quercetin, Naringenin and Catechin: Flavonoids Inhibit Staphylococcus Aureus-Induced Hemolysis and Modify Membranes of Bacteria and Erythrocytes ». *Molecules* 28 (3): 1252. <https://doi.org/10.3390/molecules28031252>.
- Vilahur, Gemma, Soumaya Ben-Aicha, Elisa Diaz-Riera, Lina Badimon, et Teresa Padró. 2019. « Phytosterols and Inflammation ». *Current Medicinal Chemistry* 26 (37): 6724-34. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180622151438>.

- Viridis, Patrizia, Rossana Migheli, Grazia Galleri, Silvia Fancello, Maria Piera L Cadoni, Giorgio Pintore, Giacomo Luigi Petretto, et al. 2020. « Antiproliferative and Proapoptotic Effects of *Inula Viscosa* Extract on Burkitt Lymphoma Cell Line ». *Tumor Biology* 42 (2): 101042831990106. <https://doi.org/10.1177/1010428319901061>.
- Virruso, Cosimo. 2003. Infusion of inula viscosa for controlling hematophagic insects, mosquitos, flies, and horseflies. World Intellectual Property Organization WO2003017768A2, filed 27 août 2002, et issued 6 mars 2003. <https://patents.google.com/patent/WO2003017768A2/en>.
- Vives-Bauza, Cristofol, Anatoly Starkov, et Elena Garcia-Arumi. 2007. « Measurements of the Antioxidant Enzyme Activities of Superoxide Dismutase, Catalase, and Glutathione Peroxidase ». In *Methods in Cell Biology*, 80:379-93. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(06\)80019-1](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(06)80019-1).
- Vuko, Elma, Valerija Dunkić, Ana Maravić, Mirko Ruščić, Marija Nazlić, Mila Radan, Ivica Ljubenkoy, Barbara Soldo, et Željana Fredotović. 2021. « Not Only a Weed Plant— Biological Activities of Essential Oil and Hydrosol of *Dittrichia Viscosa* (L.) Greuter ». *Plants* 10 (9): 1837. <https://doi.org/10.3390/plants10091837>.
- Wang, Gang, Feifei Yang, Weiying Zhou, Nanyang Xiao, Mao Luo, et Zonghao Tang. 2023a. « The Initiation of Oxidative Stress and Therapeutic Strategies in Wound Healing ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 157 (janvier):114004. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114004>.
- Wang, Xiaofeng, et Jianping Wu. 2019a. « Modulating Effect of Fatty Acids and Sterols on Skin Aging ». *Journal of Functional Foods* 57 (juin):135-40. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.04.011>.
- Wang, Yan-Qing, Chong-Bin Zhu, Gen-Cheng Wu, Xiao-Ding Cao, Yan Wang, et Da-Fu Cui. 1999. « Effects of Orphanin FQ on Endomorphin-1 Induced Analgesia ». *Brain Research* 835 (2): 241-46. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01589-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01589-9).
- Weltgesundheitsorganisation, éd. 1993. *Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*. Manila: World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific.
- Wirth, James H., J. Craig Hudgins, et Judith A. Paice. 2005. « Use of Herbal Therapies to Relieve Pain: A Review of Efficacy and Adverse Effects ». *Pain Management Nursing* 6 (4): 145-67. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2005.08.003>.
- Wollenweber, Eckhard, Klaus Mayer, et J.N. Roitman. 1991. « Exudate Flavonoids of *Inula Viscosa* ». *Phytochemistry* 30 (7): 2445-46. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(91\)83681-A](https://doi.org/10.1016/0031-9422(91)83681-A).
- Wong, Victor W., Geoffrey C. Gurtner, et Michael T. Longaker. 2013. « Wound Healing: A Paradigm for Regeneration ». *Mayo Clinic Proceedings* 88 (9): 1022-31. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.04.012>.

- Woolf, Clifford J., et Michael W. Salter. 2000. « Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain ». *Science* 288 (5472): 1765-68. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>.
- Xian, Dehai, Jing Song, Lingyu Yang, Xia Xiong, Rui Lai, et Jianqiao Zhong. 2019. « Emerging Roles of Redox-Mediated Angiogenesis and Oxidative Stress in Dermatoses ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019 (avril):1-14. <https://doi.org/10.1155/2019/2304018>.
- Xu, Y.J.; Zhao, D.X.; Fu, C.X.; Cheng, L.Q.; Wang, N.F.; Han, L.J.; Ma, F.S. Determination of Flavonoid Compounds from *Saussurea Involucrata* by Liquid Chromatography Electrospray Ionisation Mass Spectrometry. *Nat. Prod. Res.* 2009, 23, 1689–1698, [doi:10.1080/14786410802187742](https://doi.org/10.1080/14786410802187742).
- Xu, You Qing, et Zun Chang Liu. 2008. « Therapeutic Potential of Adult Bone Marrow Stem Cells in Liver Disease and Delivery Approaches ». *Stem Cell Reviews* 4 (2): 101-12. <https://doi.org/10.1007/s12015-008-9019-z>.
- Xu, Zeyu, Mei Dong, Shaoping Yin, Jie Dong, Ming Zhang, Rong Tian, Wen Min, Li Zeng, Hongzhi Qiao, et Jun Chen. 2023. « Why Traditional Herbal Medicine Promotes Wound Healing: Research from Immune Response, Wound Microbiome to Controlled Delivery ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 195 (avril):114764. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114764>.
- Yan, Mingzhu, Yazhen Huo, Shutao Yin, et Hongbo Hu. 2018. « Mechanisms of Acetaminophen- Induced Liver Injury and Its Implications for Therapeutic Interventions ». *Redox Biology* 17 (juillet):274-83. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>.
- Yang, Qiong-Qiong, Li-Zeng Cheng, Tongze Zhang, Sima Yaron, Hai-Xia Jiang, Zhong-Quan Sui, et Harold Corke. 2020. « Phenolic Profiles, Antioxidant, and Antiproliferative Activities of Turmeric (*Curcuma Longa*) ». *Industrial Crops and Products* 152 (septembre):112561. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112561>.
- Yap, Clementine Yf, et Tar Choon Aw. 2010. « Liver Function Tests (LFTs) ». *Proceedings of Singapore Healthcare* 19 (1): 80-82. <https://doi.org/10.1177/201010581001900113>.
- Yu, Meihui, Song Zhu, Dejian Huang, Xiumei Tao, et Yue Li. 2024. « Inhibition of Starch Digestion by Phenolic Acids with a Cinnamic Acid Backbone: Structural Requirements for the Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase ». *Food Chemistry* 435 (mars):137499. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137499>.
- Yue, Shuwen, Ning Xue, Honglei Li, Baosheng Huang, Zhen Chen, et Xing Wang. 2020. « Hepatoprotective Effect of Apigenin Against Liver Injury via the Non- Canonical NF- κ B Pathway In Vivo and In Vitro ». *Inflammation* 43 (5): 1634-48. <https://doi.org/10.1007/s10753-020- 01238-5>.
- Zaghloul, Randa A., Nehal M. Elsherbiny, Hany I. Kenawy, Amr El-Karef, Laila A. Eissa, et Mamdouh M. El-Shishtawy. 2017. « Hepatoprotective Effect of Hesperidin in Hepatocellular Carcinoma: Involvement of Wnt Signaling Pathways ».

- Zahid, Saba, Hamad Khalid, Fakhra Ikram, Haffsah Iqbal, Muhammad Samie, Lubna Shahzadi, Asma Tufail Shah, et al. 2019. « Bi-Layered α -Tocopherol Acetate Loaded Membranes for Potential Wound Healing and Skin Regeneration ». *Materials Science and Engineering: C* 101 (août):438-47. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.080>.
- Zawrzykraj, Małgorzata, Milena Deptuła, Karolina Kondej, Agata Tymińska, et Michał Pikuła. 2023. « The Effect of Chemotherapy and Radiotherapy on Stem Cells and Wound Healing. Current Perspectives and Challenges for Cell-Based Therapies ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 168 (décembre):115781. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115781>.
- Zeggwagh, N.-A., M.-L. Ouahidi, A. Lemhadri, et M. Eddouks. 2006. « Study of Hypoglycaemic and Hypolipidemic Effects of Inula Viscosa L. Aqueous Extract in Normal and Diabetic Rats ». *Journal of Ethnopharmacology* 108 (2): 223-27. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.05.005>.
- Zehr, Kayla R., et Mary K. Walker. 2018. « Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Improve Endothelial Function in Humans at Risk for Atherosclerosis: A Review ». *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 134 (janvier):131-40. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005>.
- Zeouk, Ikrame, Ines Sifaoui, Amel Ben Jalloul, Khadija Bekhti, Isabel L. Bazzocchi, José E. Piñero, Ignacio A. Jiménez, et Jacob Lorenzo-Morales. 2022. « Isolation, Identification, and Activity Evaluation of Antioxidant Components from Inula Viscosa: A Bioguided Approach ». *Bioorganic Chemistry* 119 (février):105551. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105551>.
- Zhang, Junmin, Xinming Li, Zhengjia Zhao, Wenqing Cai, et Jianguo Fang. 2022. « Thioredoxin Signaling Pathways in Cancer ». *Antioxidants & Redox Signaling*, août, ars.2022.0074. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0074>.
- Zhang, L.; Zengin, G.; Mahomoodally, M.F.; Yıldızıtugay, E.; Jugreet, S.; Simal-Gandara, J.; Roupheal, Y.; Pannico, A.; Lucini, L. Untargeted Phenolic Profiling and Functional Insights of the Aerial Parts and Bulbs of *Drimys Maritima* (L.) Stearn. *Plants* 2022, 11, 600, [doi:10.3390/plants11050600](https://doi.org/10.3390/plants11050600).
- Zhishen, Jia, Tang Mengcheng, et Wu Jianming. 1999. « The Determination of Flavonoid Contents in Mulberry and Their Scavenging Effects on Superoxide Radicals ». *Food Chemistry* 64 (4): 555-59. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(98\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(98)00102-2).
- Zhu, Jianzhong, Chun Chen, Bin Zhang, et Qiang Huang. 2020. « The Inhibitory Effects of Flavonoids on α -Amylase and α -Glucosidase ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 60 (4): 695-708. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1548428>.

- Ziani, Imane, Hamza Bouakline, Meryem Idrissi Yahyaoui, Yousra Belbachir, Marie-Laure Fauconnier, Abdeslam Asehraou, Abdesselam Tahani, Abdelmonaem Talhaoui, et Ali El Bachiri. 2023. « The Effect of Ethanol/Water Concentration on Phenolic Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Rosmarinus Tournefortii de Noé Hydrodistillation Solid Residues ». *Journal of Food Measurement and Characterization* 17 (2): 1602-15. <https://doi.org/10.1007/s11694-022-01722-6>.
- Ziboh, Vincent A., Yunhi Cho, Indu Mani, et Side Xi. 2002. « Biological Significance of Essential Fatty Acids/Prostanoids/ Lipoxygenase-Derived Monohydroxy Fatty Acids in the Skin ». *Archives of Pharmacal Research* 25 (6): 747-58. <https://doi.org/10.1007/BF0297698>

Résumé

Cette étude évalue le potentiel pharmacologique et phytochimique de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter, une plante médicinale riche en molécules bioactifs. Les analyses chromatographiques (HPLC-MS et GC-MS) ont identifié des flavonoïdes, des acides gras, des stérols et des tocophérols, des composés impliqués dans la régénération tissulaire, la réduction du stress oxydatif et la modulation de l'inflammation. Les tests de toxicité in vivo ont confirmé l'innocuité des extraits, y compris à une dose de 2000 mg/kg, administrée par voie orale et cutanée, dans des conditions aiguës et chroniques. Sur des modèles expérimentaux in vivo de brûlures, les extraits ont montré une activité cicatrisante en augmentant la synthèse de collagène, en accélérant la réépithélialisation et en réduisant les infiltrations inflammatoires. Les extraits ont également démontré une activité antimicrobienne et antioxydante significative contre divers pathogènes et radicaux libres. Les études in silico et les simulations d'amarrage moléculaire ont révélé des interactions stables entre les composés de *D. viscosa* et des cibles biologiques telles que TNF- α et PPAR- α . Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique de *D. viscosa* en tant qu'agent à propriétés cicatrisantes et hépatoprotectrice, tout en mettant en évidence la nécessité d'investigations supplémentaires pour favoriser son développement dans des applications biomédicales.

Mots-clefs : *Dittrichia viscosa* (L.) ; Toxicité ; Propriétés cicatrisantes ; Les flavonoïdes ; Les analyses chromatographiques ; les propriétés thérapeutiques.

Abstract

This thesis explores the pharmacological and biotechnological potential of *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter, a plant rich in bioactive secondary metabolites. By combining analytical chemistry, experimental pharmacology and toxicology, it reveals its therapeutic properties and applications in medicine, management of chronic inflammation and treatment of microbial infections. Advanced chromatographic analyses (HPLC-MS, GC-MS) identified flavonoids, such as quercetin, kaempferol and unsaturated fatty acids, known for their antioxidant, wound healing and anti-inflammatory properties. These compounds modulate essential biological mechanisms, promoting tissue regeneration, reducing oxidative damage and attenuating inflammation. In vivo toxicological tests confirmed the safety of the extracts, even at high doses. In burn models, the extracts demonstrated exceptional wound healing activity by stimulating collagen synthesis, re-epithelialization and reducing inflammatory infiltrations. In addition, the extracts displayed strong antimicrobial and antioxidant activity, effective against various pathogens and free radicals. In silico and molecular docking studies showed stable interactions with key biological targets, such as TNF- α and PPAR- α , reinforcing the potential of *D. viscosa* as an anti-inflammatory and hepatoprotective agent.

Keywords: *Dittrichia viscosa* (L.); Toxicity; Healing properties; Flavonoids; Chromatographic analysis; Therapeutic properties.