

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE
ET BIOCHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA NATURE
ET DE LA VIE
FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUE
OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

N° :

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Par: LADGHEM CHICUOCHE Ikram et MEZAACHE Asma

Intitulé

**Vertus médicinales de *Teucrium polium* L.
(Lamiaceae) ; Données bibliographiques et
perspectives de recherche**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr Kheniche A.	Université de M'Sila	Président
Dr. Cherief A.	Université de M'Sila	Rapporteur
Dr. Cherif K.	Université de M'Sila	Examineur

Année universitaire : 2019 /2020

Remerciement

Nous remercions en premier lieu Dieu qui nous a donné la santé, la patience et la volonté, pour arriver à ce stade et réaliser ce travail.

Nous remercions également

Monsieur. CHÉRIEF ABDLEKADER pour avoir acceptés de nous diriger pour les travaux de mémoire, en nous faisant bénéficier de son expérience, ses conseils, sa disponibilité et ses encouragements.

Nous avons eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche sous sa direction.

Dr. KHENICHE Abdelhakim d'avoir bien voulu présider le jury de ce mémoire

Nous remercions aussi le Dr. KAMEL CHÉRIEF d'avoir accepté d'examiner ce travail et pour l'honneur qu'il nous a fait en participant au jury de ce mémoire.

Nous remerciment vont également à tous nos enseignants du département de Microbiologie et Biochimie qui ont contribué à notre formation.

Nous tenons à remercier, tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail,

Dédicace

Du fond du cœur je dédie ce travail à tout qui me sont chers :

A mon père Seddik

Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son enseignement continu à m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils.

J'espère que ce mémoire sera à la hauteur de ses attentes .

A ma mère Taibi Djamila

Pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, son écoute permanente et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie.

Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous mes chères

Parents que je le dois, que Dieu vous garde.

A ma chère belle-sœur

Chaima.

A mes chers frères

Hamza et Mohamed El Said El Hachmi,

A toute la famille de mon oncle Mezaache Badr El Dine

Nadia, Bouchra, Bilal et Zakaria,

A ma tante Fatima Taibi et sa famille

A tout la famille de Mezaache et Taibi.

Je vous souhaite une vie pleine de joie et de bonheur.

A ma chère copine Ikram

Asma

Dédicace

Du fond du cœur je dédie ce travail à tout qui me sont chers :

A Mon Père Noureddine

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours

A la mémoire de ma Mère

Ce travail est dédié à la mémoire de ma mère qui est décédé trop tôt.

Qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études.

Que Dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A mes chères belles-sœurs

Aïcha, Nawel, Sara et Halima pour ses encouragements.

A toute la famille Ladgem Chicouche

A ma chère copine Asma

Ikram

Table des matières

Remerciement	
Liste des abréviations	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Résumé	
Introduction	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique sur <i>Teucrium polium</i>	3
I. Métabolites secondaires	3
I.1. Classification	3
I.1.1. Polyphénols	4
I.1.1.1. Structure chimique	4
I.1.1.2. Les principales classes des polyphénols	4
I.1.2. Les terpènes	7
I.1.2.1. Structure chimique	7
I.1.2.2. Classification	7
I.1.3. Les alcaloïdes	7
I.1.3.1. Classification	8
II. Plante étudié : <i>Teucrium polium</i> .L.....	9
II.1. Description botanique	9
II.2. Réparation et écologie.....	10
II.3. Classification botanique.....	10
II.4. Utilisation thérapeutique.....	10
II.5. Phytochimie	11
Chapitre II : L'extraction.....	12
I. Méthodes d'extraction traditionnelle	12
I.1. Infusion	12
I.2. Décoction	12
I.3. Macération.....	12
II. Technique d'extraction par solvant (solide liquide)	13
II.1. Soxhlet	13
II. 2. L'hydrodistillation	14
III. Matériels et méthodes.....	15
III.1. Matériel végétal	15

III.2. localisation géographique de zone de récolte	15
III.3. Appareils et produits chimiques	16
III.4. Préparation de l'extrait	16
III.5. Rendement d'extraction.....	17
Chapitre III : Les vertus médicinales de <i>T. polium</i>	18
I. Toxicité de plante	18
I.1. Les formes de toxicités.....	18
I.1.1. Toxicité aiguë.....	18
I.1.2. Toxicité à terme (subaiguë et chronique).....	18
I.2. Etude de la toxicité.....	19
I.2.1. Etude de la toxicité aiguë (Détermination de la dose létale, DL50 DL100)	19
I.2.2. Etude de la toxicité subaiguë et toxicité chronique.....	19
II. Les vertus médicinales <i>T. polium</i>	21
II.1. L'activité antioxydante	21
II.2. L'activité antibactérienne	22
II.3. L'activité anti diabétique	22
II.4. L'activité anti inflammatoire	22
II.5. L'activité anti spasmodique et anti nociceptive.....	22
II.6. L'activité anti fongique.....	23
II.7. L'activité antipyrétique.....	23
II.8. L'activité anti cancéreuse	23
II.9. L'activité cicatrisante.....	23
III. L'activité anti leishmanienne de <i>Teucrium polium</i>	28
III.1. Définition.....	28
III.2. Etude du parasite	28
III.2.1. Taxonomie	28
III.2.2. Morphologie	28
III.3. Vecteur.....	30
III.4. Le réservoir.....	31
III.5. Les formes cliniques de Leishmaniose.....	31
III.6. La leishmaniose cutanée zoonotique à <i>Leishmania major</i>	31
III.7. Traitement.....	32
Conclusion.....	35
Références bibliographiques.....	36

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ALT : Alanine aminotransférase

Amph B : Amphotéricine B

ARN : acide ribonucléique

AU : acide urique

Chol T : Cholestérol total

Créat : Créatine

DL50 : Dose létale qui tue 50% de la population

DL100 : Dose létale qui tue 100% de la population

G negative: Gram negative

G positive: Gram positive

HCT: Hématocrit

HGB: Hémoglobine

L: *Leishmania*

LCN : Leishmaniose cutanée sporadique du nord

LCZ : Leishmaniose cutanée zoonotique

LDH : Lactates déshydrogénases

LPS : Lipopolysaccharide

LV : Leishmaniose viscérale

MCH : Teneur corpusculaire en Hémoglobine

MCV : Volume globulaire moyen

MPV : Volume plaquettaire moyen

NI : Non indiquée

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la santé

SIRT3 : Sirtine 3(Protéine)

PAL : Phosphate alcaline

PLT : Plaquette

RBC : Red Blood Cells ou Globules rouges

RDW : Mesure de l'homogénéité du Globules rouges

T.polium: *Teucrium polium*

TGO: Transaminase Glutamate Oxalo-acetate

TGP: Transaminase Glutamate Pyruvate

TGT : Triglycérides totaux

Liste des Figures

Figure 1 : Acides hydroxycinnamique (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).	4
Figure 2 : Principe acide hydroxybenzoïque (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).	5
Figure 3 : Principe type de coumarine (Macheix et <i>al.</i> , 2005).	5
Figure 4 : Structure chimique de base des flavonoïdes (Krishna et <i>al.</i> , 2001).	6
Figure 5 : Structure de la molécule d'isoprène (Loomis et Croteau.,2011).	7
Figure 6 : <i>Teucrium polium</i> (https://it.wikipedia.org/wiki/Teucrium_polium).	9
Figure 7 : appareillage soxhlet (Rachel, 2007).	13
Figure 8 : Extraction par hydrodistillation (clevenger) (Rachel, 2007)	14
Figure 9: Zone de récolte de la plante	15
Figure 10 : Protocole d'extraction méthanolique par soxhlet.	16
Figure 11: forme promastigote de leishmania (Meksi, 2012)	29
Figure 12 : forme amastigote de <i>leishmania</i> (Meksi, 2012).	30
Figure 13 : Photos de l'insecte phlébotome femelle (www.alae.iquebec.com).	31
Figure 14 : Lésion ulcéro- crouteuse de LCZ due à <i>Leishmania major</i> (Ben Abda et al ., 2009).	32

Liste des Tableaux

Tableau 1: La toxicité de <i>T.Polium</i>	20
Tableau 2: les vertus médicinal de <i>T .Polium</i>	24
Tableau 3: L'activité antileishmaniennes de <i>T.polium</i>	34

Résumé

Teucrium polium est une plante médicinale qui appartient à la famille des Lamiaceae .elle est largement utilisée en médecine traditionnelle .Le but de ce travail est de déterminer son rendement et étude les ses vertus médicinales. Le rendement de l'extraction méthanolique par Soxhlet est de 20,4%. D'après la recherche sur les activités biologiques de *T.polium*, nous avons trouvé qu'elle est utilisée comme antioxydant, antimicrobien, antispasmodique, antipyrétique, antiinflammatoire, hypoglycémiant, hypolipidimiant, cicatrisant et anti cancéreuse.

A travers les travaux de recherche sur l'activité antileishmanienne de *T.polium* nous avons pu constater qu'elle est testée comme adjuvant pour la lutte contre *L. major* en tant que vaccin. L'huile essentielle de cette plante est utilisée également comme inhibitrice de la croissance de *L.major*. Ces résultats prometteux dans le domaine de la lutte antileishmanienne ouvrent des perspectives de recherches pour la découverte de nouvelles molécules naturelles susceptibles d'apporter remède et guérison.

Abstract

Teucrium polium is a medicinal plant that belongs to the Lamiaceae family. It is widely used in traditional medicine. The aim of this work is to determine its yield and study its medicinal properties. The yield of methanolic extraction by Soxhlet is 20.4%. Based on research on the biological activities of T. polium, we have found that it is used as an antioxidant, antimicrobial, antispasmodic, antipyretic, anti-inflammatory, hypoglycemic, lipid-lowering, wound healing and anti-cancer agent.

Through research on the antileishmanian activity of *T. polium*, we have seen that it is being tested as an adjuvant for the fight against L. major as a vaccine. The essential oil of this plant is also used as an inhibitor of the growth of L. major. These promising results in the field of anti-Leishmania control open up research perspectives for the discovery of new natural molecules capable of providing remedy and cure.

ملخص

Teucrium polium هو نبات طبي ينتمي الى عائلة Lamiaceae يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي , الهدف من هذا العمل هو تحديد الحاصل من استخلاص هذا النبات بواسطة الميثانول وباستعمال جهاز Soxhlet والذي وجدنا انه يساوي 20.4%, ودراسة الفوائد الطبية لهذا النبات من خلال جمع العديد من الأبحاث المجراة حول النشاط البيولوجي لهذا النبات والتي تتمثل في: مضادات الميكروبات والالتهابات والاكسدة وكذلك كخافض لنسبة السكر والدهون في الدم وخافض للحرارة وكمضاد لعدة أنواع من السرطانات و كعامل مساعد في التئام الجروح, ومن خلال الابحاث المجرات حول فعالية هذا النبات ضد داء الليشمانيات وجدنا ان تم ادراجه كعامل مساعد في تحضير لقاح ضد هذا المرض و الزيت العطري له يستخدم كمثبط لنمو L.major وهذه النتائج قد تفتح افاق بحثية واسعة لاكتشاف جزيئات طبيعية جديدة قادرة على توفير العلاج

INTRODUCTION

Introduction

Actuellement, l'usage de la médecine traditionnelle est très répandu et revêt une importance sanitaire et économique croissante. Dans les pays en voie de développement, l'usage de cette médecine est accessible et abordable particulièrement pour les patients les plus démunis, vu le coût élevé de certains médicaments ainsi que leur indisponibilité sur le marché.

Les plantes médicinales soignent, parfois très rapidement, non seulement la fatigue, l'insomnie, les maux de tête, la grippe, la toux, les rhumatismes, mais aussi de très nombreuses maladies chroniques parmi lesquelles on cite le diabète, la leishmaniose, le cancer (Ameenah., 2006).

Dans une logique de stratégie des études de plantes médicinales ; la valorisation ne s'arrête pas uniquement au niveau des connaissances ethnopharmacologiques et biologiques des plantes, mais aussi à l'étude photochimique qui est obligatoire pour cerner l'ensemble des informations nécessaires à cette valorisation (Macheix et *al.*, 2005).

En effet, les molécules bioactives naturelles font l'objet de nombreuses recherches et d'une nouvelle haleine vers l'exploitation des métabolites secondaires d'une manière générale et celle des huiles essentielles et des polyphénols en particulier, tant dans la santé et vis-à-vis des maladies pernicieuses (cancer) que dans l'industrie agro-alimentaire. Ces composés sont largement recherchés pour leurs propriétés biologiques : antioxydantes, antibactériennes, antiinflammatoires et antiallergiques (Harkati., 2011).

Teucrium polium L. plus connu sous le nom de germandrie dorée est une espèce d'arbuste méditerranéenne appartenant de la famille de *lamiaceae*, cette plante médicinale est utilisé depuis plus de deux mille ans en médecine traditionnelle .plusieurs études sur les extraits alcooliques de germandrie dorée ont révélé des propriétés antimicrobiennes, hypoglycémique, antinociceptives et antioxydantes (Fiorentino et *al.* , 2011).

Dans ce contexte s'inscrit ce présent travail dont l'objectif essentiel consiste à l'étude bibliographique sur les Vertus médicinales de *T. polium* le présent manuscrit, s'articule autour de trois chapitres :

Le premier consiste en une revue bibliographique dans laquelle sont détaillées les parties suivantes : les plantes médicinales, métabolites secondaires des plantes et *Teucrium polium*.

Le deuxième chapitre est consacré à l'extraction et le rendement de *T. polium* récolté au niveau d'une station située à Slim (M'Sila)

Pour remédier à l'arrêt de notre expérimentations suite aux circonstances atténuantes causées par COVID 19 nous avons été obligé de réorienté le thème vers une synthèse bibliographiques des travaux réalisés sur les vertus médicinales de *T. polium*. où nous avons compléter le travail par un troisième chapitre qui met en valeurs l'importance de notre choix de tester cette plante sur la l'activité antileishmanienne.

Chapitre I
Synthèse bibliographies sur
Teucrium poliuom

Chapitre I : Synthèse bibliographique sur *Teucrium polium*

Les plantes médicinales sont des espèces botaniques utilisées en phytothérapie et médecine populaire pour guérir certaines affections chez l'homme et les animaux. Elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futur médicaments (Harrar., 2012).

Les PM peuvent être des espèces cultivées mais dans la plupart des cas des espèces sauvages d'où la nécessité de l'identification précise des plantes employées. Étant donné que le nombre considérable de végétaux supérieurs, plus de 250000 dans le monde, il est nécessaire d'avoir un système de classification à la fois simple et rationnel. Encore faut-il, au préalable, pouvoir désigner toute espèce végétale, d'une façon claire, précise et identique pour tous (Arun et al. 2012).

Les parties d'une plante médicinale (les racines, les feuilles, les grains et l'écorce) possèdent un principe thérapeutique ou un précurseur de la synthèse de médicament utile (Alamagir., 2017). Ces principes contiennent au niveau de leurs organes appelés métabolites secondaires utilisables, qu'ils sont considérés comme des sources potentielles de nouveaux médicaments naturels des antibiotiques, insecticides et herbicides (Bruneton, 2001).

I. Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées par les plantes autotrophes (Boudjouref., 2011). Biosynthétisés à partir de métabolites primaires et jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement, contribuant ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème (Peeking et al. 1987).

I.1. Classification

Les métabolites secondaires sont classés en trois grands groupes : les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine (Krief., 2003).

I.1.1. Polyphénols

Les composés phénoliques ou les polyphénols constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. Ils sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la reproduction (Fleuriet., 1982 ;Yusuf.,2006).

Les polyphénols peuvent constituer des signaux de reconnaissance entre les plantes, ou bien lui permettant de résister aux diverses agressions vis-à-vis des organismes pathogènes. Ils participent de manière très efficace à la tolérance des végétaux à des stress variés, donc ces composés jouent un rôle essentiel dans l'équilibre et l'adaptation de la plante au sein de son milieu naturel. D'un point de vue thérapeutique, ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve dans les plantes médicinales (Macheix et *al.* 2005).

I.1.1.1. Structure chimique

La structure chimique des polyphénols est caractérisée par un ou plusieurs noyaux aromatiques hydroxylés. Ils sont classés en différents groupes en fonction du nombre de noyaux aromatiques qui les composent et des substitutions qui les relie (Manallah., 2012).

I.1.1.2. Les principales classes des polyphénols

I.1.1.2.1. Les acides phénoliques simples

Acides hydroxycinnamique

Dérivent de l'acide cinnamique et ont une structure générale de base de type C6-C3 (figure1). Existent souvent sous forme combinée avec des molécules organiques. Les degrés d'hydroxylation et de méthylation du cycle benzénique, conduisent une réactivité chimique importante de ces molécules (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

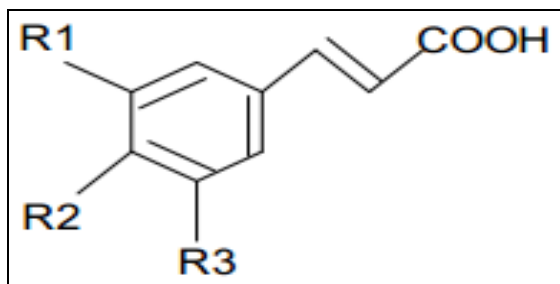


Figure 1 : Acides hydroxycinnamique (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

Acides hydroxybenzoïques

Sont des dérivés de l'acide benzoïque et ont une structure générale de base de type C6-C1 (figure2). Ces molécules existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides. Les acides hydroxybenzoïques les plus abondants sont répertoriés (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

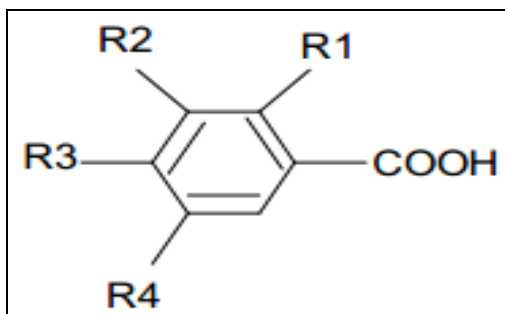


Figure 2: Principe acide hydroxybenzoïque (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

Coumarines

Les coumarines dérivent des acides hydroxycinnamiques par cyclisation interne de la chaîne latérale (figure 3). Les coumarines ont fréquemment un rôle écologique ou biologique (Macheix et al., 2005).

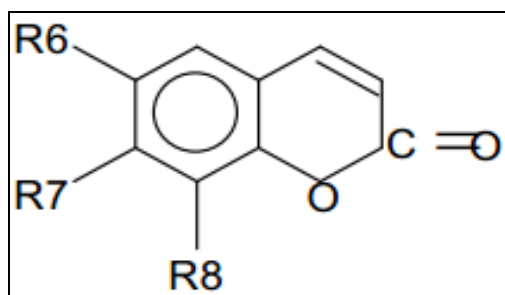


Figure 3 : Principe type de coumarine (Macheix et *al.*, 2005).

I.1.1.2.2. Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde (de flavus, « jaune » en latin) désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Bouakaz.,2006). Ils

constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (Havasteen., 2002).

Les flavonoïdes ont été désignés sous le nom de vitamine P, en raison de leur efficacité à normaliser la perméabilité des vaisseaux sanguins, cette dénomination fut abandonnée lorsqu'on se rendit compte que ces substances ne correspondaient pas à la définition officielle des vitamines, il devient clair que ces substances appartiennent aux flavonoïdes (Nijveldt *et al.*, 2001).

a. Structure chimique

La structure de base des flavonoïdes est le noyau du flavone (2-phenyl-benzo- γ -pyrane)(figure4) mais de point de vue classification, le groupe des flavonoïdes peut être divisé en plusieurs catégories. Cette division dépend de l'hydroxylation du noyau du flavonoïde aussi bien que du sucre lié.

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune, et de ce fait, possèdent le même élément structural de base (Krishna *et al.*, 2001).

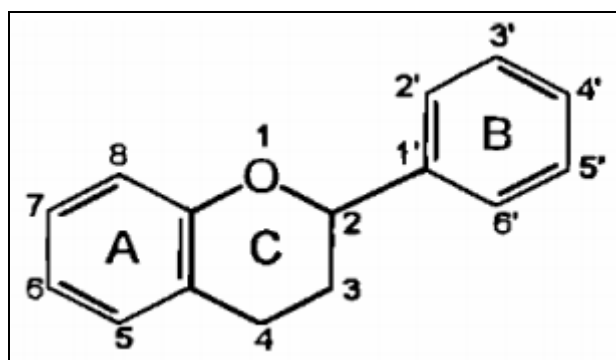


Figure 4: Structure chimique de base des flavonoïdes (Krishna *et al.*, 2001).

b. Classification

La nature chimique des flavonoïdes dépend de leur classe structurale, de degré d'hydroxylation et de méthylation, de degré de polymérisation, des substitutions et des conjugaisons sur le cycle C, c'est et la fonction 4-oxo (Yao *et al* 2004). leur squelette, les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes : anthocyanidines, flavonoles, isoflavonoles, flavones, isoflavones, flavanes, iso flavanones, isoflavanones et aurones (Havesteen., 2002 ; EdenharderetGrunhage., 2003).

I.1.2. Les terpènes

Les terpènes, constituent un vaste groupe de métabolites secondaires, sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou de chaîne ouverte. Le terme terpénoïde est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelé isoprène, ces composés sont majoritairement d'origine végétale (Malecky, 2005).

I.1.2.1. Structure chimique

La formule brute des terpènes est $(C_5H_X)_n$ (figure5) ; dont le x est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule, et (n) peut prendre des valeurs (1-8) sauf dans les polyterpènes qui peut atteindre plus de 100 (le caoutchouc). La molécule de base est l'isoprène de formule C_5H_8 . Le terme terpénoïde désigne un ensemble de substances présentant le squelette des terpènes avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone, etc.) (Mlackey,2005).

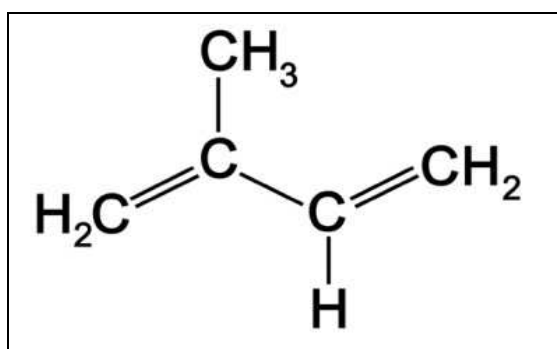


Figure 5: Structure de la molécule d'isoprène (Loomis et Croteau.,2011).

I.1.2.2. Classification

La classification des terpénoïdes est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène, ce qui donne des : hémiterpènes (C5), monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterpènes (C25), triterpènes (C30), tetraterpènes (C40) et polyterpènes (Loomis et Croteau.,2011).

I.1.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe de composés azotés, hétérocycliques et doué de propriétés physiologiques prononcées même à faible dose. Leurs noms se terminent toujours par < -ine >. Ils présentent des réactions communes de précipitation par lesquelles ils sont détectés (capacité de se combiner avec des métaux). Représentant un groupe fascinant de produits naturels, ils constituent l'un des plus grands groupes de près de 10000 à 12000 structures (Stockigt et *al.*,2002).

I.1.3.1. Classification

Parmi les nombreux systèmes proposés pour la classification des alcaloïdes, on peut citer, selon leur biogénèse et la position de l'azote, celui qui regroupe les alcaloïdes en trois classes. On distingue généralement : (Dhak., 2013)

- Alcaloïdes vrais.
- Pseudo-alcaloïdes.
- Proto-alcaloïdes.

a. Les alcaloïdes vrais

Les alcaloïdes vrais représentent le plus grand nombre d'alcaloïdes qui sont toxiques et disposent d'un large spectre d'activités biologiques. Ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Ils sont présents dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme de sel, soit comme N-Oxyde (Tadeusz, 2007)

b. Les pseudo-alcaloïdes

Ce sont des composés dont le squelette carboné de base ne dérive pas d'acide aminé. Il s'agit d'alcaloïdes aromatiques qui sont, dans la majorité des cas, des isoterpénoides comme la capsaïcine. La caféine et la noréphédrine sont aussi des pseudo-alcaloïdes (Tadeusz, 2007).

c. Les proto-alcaloïdes

Ce sont des amines simples qui dérivent d'acides aminés mais pour lesquels l'azote est en dehors des structures cycliques (exemple : la colchicine), certains s'associent à des résidus terpéniques, exemple : alcaloïdes indoliques monoterpéniques (utilisés contre le cancer) (Tadeusz, 2007).

II. Plante étudié : *Teucrium polium*.L

Le genre *Teucrium*, encore dénommé les germandrées, regroupe environ 260 espèces de plantes herbacées ou de sous-arbrisseaux appartenant à l'ordre des Lamiales et à la famille des Lamiacées (Krishnaiah *et al.*, 2011). Cette famille est une importante famille de plantes dicotylédones qui comprend environ 6900 espèces et près de 258 genres, largement répartie dans le bassin méditerranéen et très importante dans la flore de l'Algérie. Certains genres sont de détermination délicate en raison de la variabilité extrême des espèces (Quezel et Santa, 1963).). C'est une espèce très variable ; de nombreuses sous espèces ont été décrites dont certaines sont parfois érigées au rang d'espèce (Naghbiet *al.*, 2005).

Elle porte les noms communs comme mountain germander'(Anglais), pouliot de montagne, germandrée tomenteuse, germandrée blanc-grisâtre (Français).

En Algérie cette plante est connue par plusieurs noms vernaculaires tel que : Jaaïda, Khayata, Katabet le djrah (Abdollahi *et al.*, 2003).

II.1. Description botanique

T. polium est une plante arbustive vivace, de 20à50 cm de haut, très parfumée et très polymorphes, a tiges nombreuses et ramifiées avec des micromorphes reste toujours délicate et des feuilles linéaires vert gris à très fortement révolutés sur les marges ou jaunâtres (figure 6) (Quezel et Santa, 1963).

Les fleurs sont blanches ou jaunâtres, la floraison en mois d'avril à juin, la partie aérienne de cette plante possède une odeur agréable et aromatique (Ozenda,1977).



Figure 6: *Teucrium polium* (https://it.wikipedia.org/wiki/Teucrium_polium).

II.2. Réparation et écologie

Le genre *Teucrium* comprend plus de 300 espèces généralement aromatiques poussant à l'état spontané dans diverses régions du globe. Il est largement présent dans le bassin méditerranéen et plus particulièrement en Algérie où sont recensées respectivement 21 espèces. *Teucrium polium* L. est une plante à fleurs, très abondante dans le bassin méditerranéen (l'Europe, nord de l'Afrique et nord-ouest d'Asie). (Andary, 1988)

T. polium.se développe habituellement dans les régions appartenant aux bioclimats arides et semi-arides ; il aime le soleil et un sol bien drainé. Il pousse sur coteaux, les sables et dans les lieux arides. (Esmail, 2010).

II.3. Classification botanique

Selon Autore et al (1984), *Teucrium polium* est classée comme suit :

Règne : Plantae

Embranchement : Spermatophytes

Classe : Angiospermes

Sous classe : Asteridae

Ordre : Lamiales

Famille : Lamiacées

Genre : *Teucrium*

Espèce : *Teucrium polium* L.

II.4. Utilisation thérapeutique

Très tôt au cours de l'évolution, les hommes, pour se soigner, utilisèrent les ressources présentes dans leur environnement naturel. Les plantes tinrent une place très importante qui ne s'est jamais démentie. *Teucrium polium* L. possède un large spectre d'effet thérapeutique, en médecine traditionnelle, le *Teucrium* est employée comme analgésique, antispasmodique et hypolipidémique. Cette plante peut avoir quelques intérêts d'ordre clinique : cas de désordres stomacaux et gastro-intestinaux tels que la colite (Dehaghani et al, 2005 ; Kaileh et al, 2007).

Shahraki (2007) signale que l'infusé de la partie aérienne de *T. Polium* est utilisée son effets : anti-inflammatoire, contre la jaunisse, anti anorexie, contre les coliques spasmodique et gastrique, et elle a une activité anti diabétique, anti oxydante, anti bactérienne.

II.5. Phytochimie

Les investigations chimiques ont montré que les plantes appartenant au genre *Teucrium* sont riche en monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, stérols, saponines, iridoïdes, flavonoïdes, composés phénoliques, acides gras, alcaloïdes et en huiles essentielle (Boulila et *al.*, 2008).

Chapitre II : L'extraction

Chapitre II : L'extraction

Pour préparer un extrait d'une plante médicinale, on peut faire une extraction des principes actifs responsables d'action gériatrique, donc l'extraction est l'action de retirer une substance d'une autre, au moyen d'un solvant. Elle est utilisée pour extraire sélectivement un ou plusieurs composés du milieu initial. Il existe plusieurs méthodes d'extraction des principes actifs. Le choix de la méthode la mieux adaptée se fait en fonction de la nature de la matière végétale à traiter et des caractéristiques physico-chimiques de l'essence à extraire (Sid-Ahmed et *al*, 2008).

I. Méthodes d'extraction traditionnelle

Généralement pour préparer une tisane d'une plante médicinale, il existe plusieurs méthodes d'extractions traditionnelles telles que l'infusion, la décoction et la macération.

I.1. Infusion

Une infusion est préparée en versant de l'eau bouillante sur une quantité spécifique de matière végétale, en laissant reposer la mixture pendant 10-15 minutes (Sofowora, 2010).

I.2. Décoction

Les plantes sont versées dans l'eau froide et portées à ébullition un temps plus ou moins long, deux ou trois minutes pour les feuilles, les tiges et les fruits ; cinq minutes ou plus pour les écorces et les racines (Pierre et Lis, 2007).

I.3. Macération

Le liquide de macération peut être de l'eau, de l'alcool ou du vinaigre. Dans le cas de la macération à l'eau, les plantes doivent être versées dans le liquide froid ou tiède pendant quelques heures (10 ou 12 heures) ,la macérations à l'eau ne doivent pas dépasser une douzaine heures par risque d'oxydation et de fermentation du liquide et pour l'alcool, le vinaigre, huiles, cette macération peut se prolonger plusieurs jours sans inconvénients (Pierre et Lis, 2007).

II. Technique d'extraction par solvant (solide liquide)

Aujourd'hui avec l'évolution de la recherche, on utilise parfois des appareils plus efficaces comme l'extracteur Soxhlet et Clevenger

II.1. Soxhlet

L'extracteur Soxhlet est représenté sur la **figure 7**, le solide est placé dans une cartouche poreuse, le solvant contenu dans le ballon, est porté à ébullition, ce qui transfère dans la partie supérieure. Là, il est condensé grâce à un réfrigérant situé en haut de l'installation et s'accumule autour et à l'intérieur de la cartouche. Lorsque le solvant atteint le niveau supérieur du siphon, le mélange est renvoyé dans le ballon par différence de pression, où il est à nouveau évaporé. Plusieurs cycles d'extraction sont ainsi effectués, la durée de l'opération est laissée libre à l'utilisateur. On considère avoir alors atteint l'épuisement total en soluté du substrat solide et avoir concentré l'extrait (Rachel, 2007).

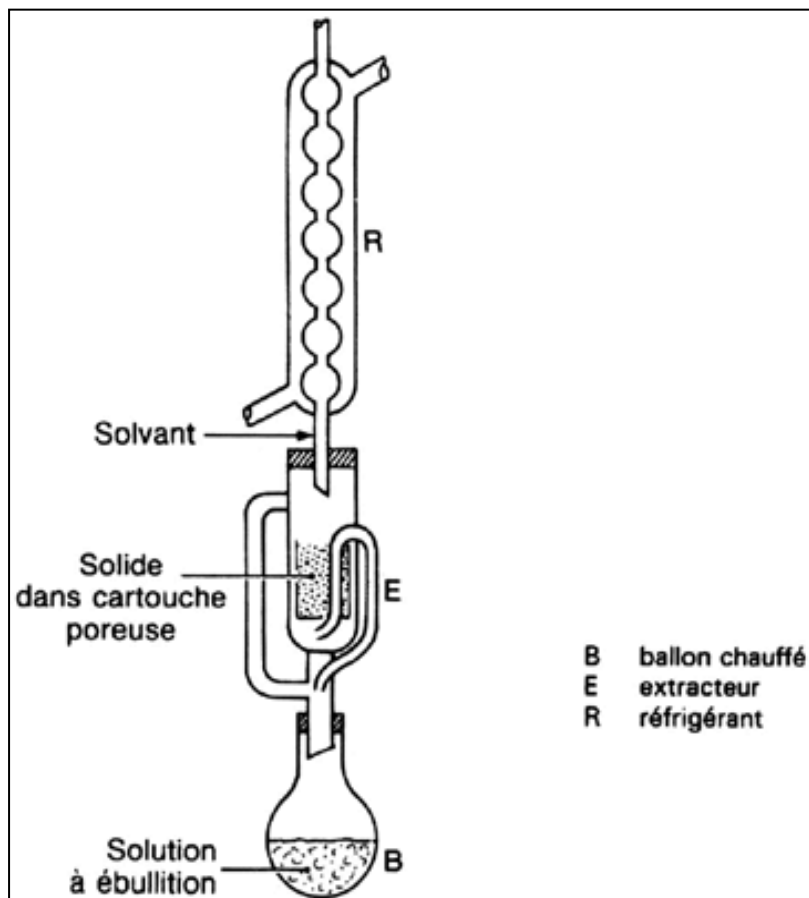


Figure 7: appareillage soxhlet (Rachel, 2007)

II. 2. L'hydrodistillation

L'hydrodistillation consiste à distiller un composé par entraînement à la vapeur d'eau, c'est une méthode très utilisée dans l'extraction des huiles essentielles. Elle consiste à placer la matière à extraire dans une chaudière avec de l'eau puis chauffer ; ou bien faire passer de la vapeur d'eau dans un récipient contenant les dites matières. L'ensemble est ensuite porté à ébullition ; la chaleur permet l'éclatement et la libération des molécules odorantes contenues dans les cellules végétales, il s'agit en fait d'un mélange de composés non miscibles (l'eau et une molécule odorante). La vapeur d'eau chargée en molécules organiques est condensée puis récupérée. Il y a alors séparation en deux phases : l'une aqueuse et l'autre organique, cette dernière contenant l'huile à extraire (Atti Santos *et al*, 2005).

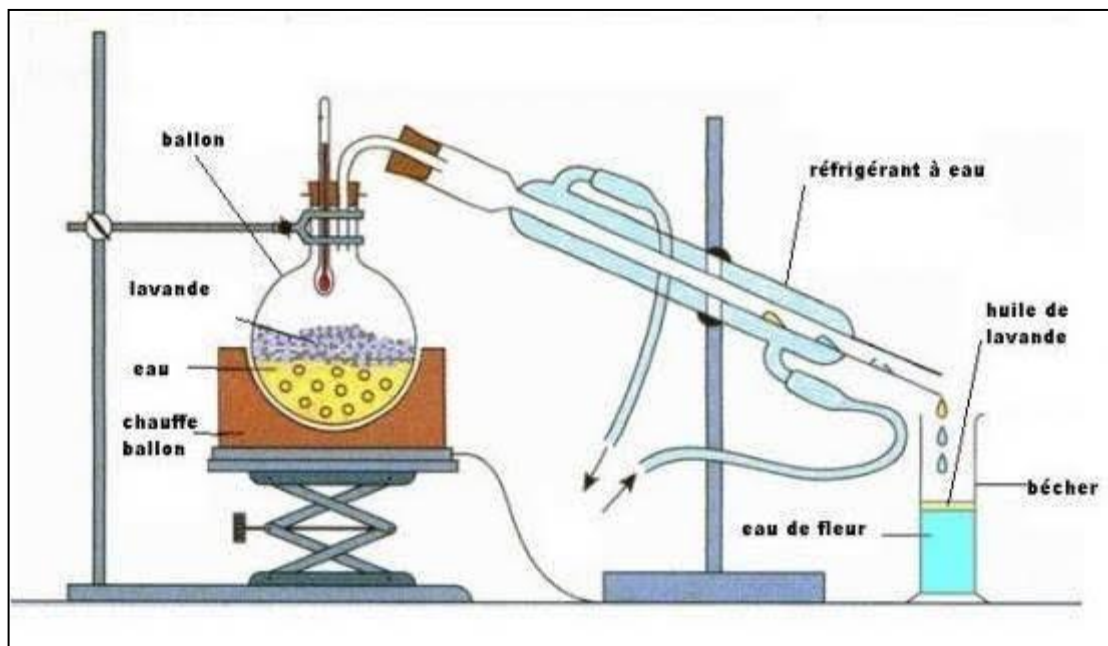


Figure 8: Extraction par hydrodistillation (clevenger) (Rachel, 2007)

III. Matériels et méthodes

III.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de la partie aérienne de la plante *T. Polium* qui a été récolté de la région de Boussaâda (sud de M'sila) d'une manière aléatoire en février 2020,

Elle est séchée à l'ombre dans un endroit sec et aéré et à température ambiante pendant quelque jour, puis le matériel végétal a été broyé à l'aide d'un broyeur électrique et pesé. Broyat obtenu a été conservé dans des sachets en papier à température ambiante, dans un endroit sec et à l'abri de l'humidité et de la lumière jusqu'à son utilisation.

III.2. localisation géographique de zone de récolte

Station Kef-Tiour (Slim)

C'est une exploitation agricole privé de 13 ha située sur la route nationale n 46 reliant Boussaâda à Djelfa

Implantée dans une vallée inter montagneuse à proximité du barrage vert (figure9)

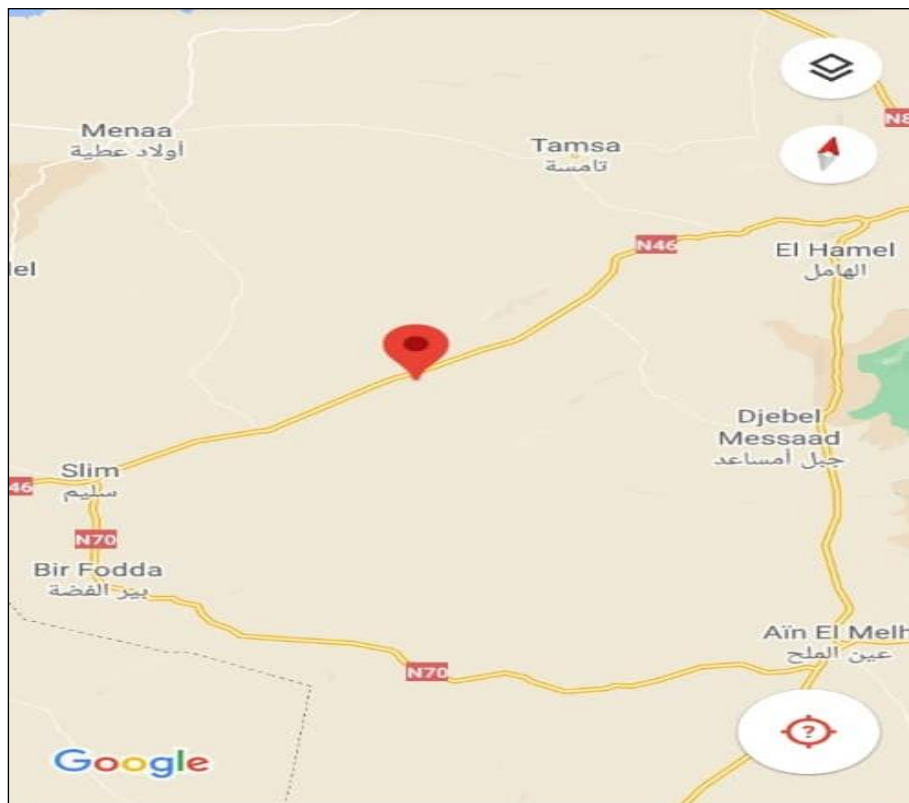


Figure 9: Zone de récolte de la plante

III.3. Appareils et produits chimiques

Dans notre expérimentation, nous sommes utilisés les appareils et les produits chimiques suivants :

- Balance de précision.
- L'appareil de Soxhlet.
- Rotavapeur.
- Moulin à café.
- Méthanol (600 ml).

III.4. Préparation de l'extrait

Selon le protocole décrit par Belhattab et al (2004) L'extrait méthanolique de la partie arienne a été préparé à l'aide d'un appareillage : Soxhlet. À partir de 100 g de poudre de plante séchée et 500 ml de solvant méthanol. Les 100 g de poudre est placé dans un cartouche qui sera exposée au solvant (méthanol) et on met dans une température d'évaporation (40°C) pendant 6 heures (environ 6 cycles d'extraction).Après on récupère le solvant et filtré à l'aide d'un papier filtre, ensuite on concentre au rotavapeur à 35°C, puis met le concentré dans des boîtes pétrées dans l'étuve pendant 48h et conserve l'extrait obtenu dans des flacons bruns à +4°C jusqu'à l'utilisation (sous forme poudre) .

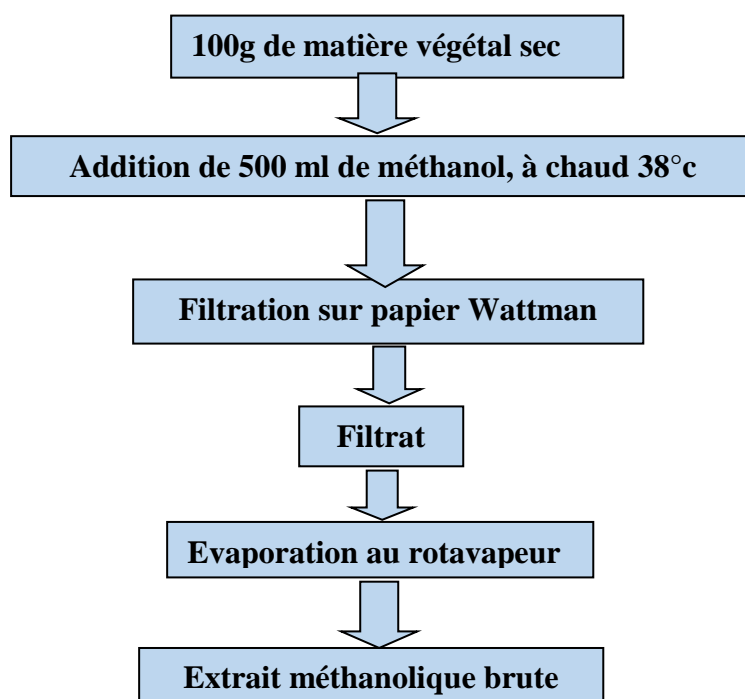


Figure 10: Protocole d'extraction méthanolique par soxhlet

III.5. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est calculé par la formule donnée par Bachiri et *al* (2016)

$$R(\%) = (M_{\text{ext}}/M_{\text{éch}}) \times 100$$

R est le rendement en (%)

M_{ext} est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en mg

M_{éch} est la masse sèche de l'échantillon végétal en mg

L'extrait méthanolique de *T. polium* est un extrait brute de forme poudre, d'une coloration verte avec forte odeur.

Le rendement de la méthode d'extraction dépend de plusieurs facteurs à savoir le temps d'extraction, la température, choix de solvants d'extraction ainsi que son volume. L'extraction méthanolique de *T. polium* donné selon Fertout-Mouri et *al*(2014) un rendement égale à $7.58 \pm 0.21\%$ et Sharififar et *al*(2008) un rendement 14.9%, ces taux sont faibles par rapport notre rendement qu'il est égal (20,4%) et à partir Boumerfeg et *al*(2012) est $20.07 \pm 1.03 \%$. Cette différence semble être liée aux caractères chimiotypiques ; de plus, aux propriétés génétiques des plantes, aux conditions et de la saison de récolte.

On fait une comparaison entre notre rendement méthanolique et un rendement éthanoïque de *T. polium*. On trouve selon Hasani et *al.* (2007) est égale 14%.

Le solvant le plus souvent utilisé pour l'extraction de substances phénoliques des Lamiacées est le méthanol. Sharififar et *al.* (2009) et Khaled-Khodja et *al.* (2014) ont indiqué que le méthanol donne le meilleur rendement d'extraction en composés phénoliques de *T. polium* par comparaison aux autres solvants utilisés (acétone, chloroforme et éther de pétrole).

*Chapitre III : Les vertus
médicinales de T. polium*

Chapitre III : Les vertus médicinales de T. polium

I. Toxicité de plante

Une plante est considérée toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'homme ou pour les animaux et dont l'utilisation provoque des troubles variés plus ou moins graves voire mortels (Fournier, 2001). La toxicité des plantes médicinales peut être liée à des mélanges de composés actifs qu'elles contiennent, leurs interactions avec d'autres herbes, médicaments et contaminants. Les plantes contiennent des mélanges complexes de terpènes, alcaloïdes, saponines et autres. Ceci augmente le risque de réactions indésirables par leurs effets additifs ou synergiques des interactions chimiques (Saad *et al.*, 2006).

La toxicité d'une substance dans l'organisme vivant dépend de sa nature, sa dose et de la durée d'exposition. Les différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal), des facteurs environnementaux et de l'exposition simultanée ou antérieure à d'autres produits chimiques participent également au degré de toxicité. Les facteurs propres à chaque individu peuvent modifier l'absorption, la distribution, l'excrétion, les transformations métaboliques et la sensibilité du récepteur dans l'organe cible (Singh *et al.*, 2011).

I.1. Les formes de toxicités

Selon la fréquence et la durée de l'exposition ou l'administration du toxique, on peut distinguer plusieurs formes de toxicité : la toxicité aiguë et la toxicité à terme : subaiguë et chronique :

I.1.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë englobe tous les phénomènes spécifiques et les signes adverses, qui se manifestent juste après l'exposition de l'organisme à une prise unique ou plusieurs prises très rapprochées d'un agent chimique. L'effet toxique aigu est généralement considéré comme un effet qui se produit immédiatement ou dans les premiers jours après l'exposition (Le blanc, 2010).

I.1.2. Toxicité à terme (subaiguë et chronique)

Certains effets néfastes peuvent prendre plusieurs semaines ou de nombreuses années avant d'être diagnostiqués et éventuellement se révéler irréversibles (exemple : Neurotoxicité

de l'hexane). L'évaluation de la toxicité aiguë d'une substance ne permet pas de prédire ce type de toxicité. Des études destinées à évaluer la toxicité subaiguë et chronique doivent donc être effectuées (Reichl, 2004).

La toxicité subaiguë est due à l'exposition répétée à une dose du toxique, qui ne cause aucune toxicité aiguë évidente, pendant une période assez prolongée mais à condition de ne pas constituer une partie significative de la vie de l'espèce examinée. Dans les essais de la toxicité subaiguë, l'administration orale pendant 28 ou 90 jours chez le rat ou bien la souris ou le chien, respectivement, serait typique (Hodgson et Cunny, 2010).

I.2. Etude de la toxicité

I.2.1. Etude de la toxicité aiguë (Détermination de la dose létale, DL50 DL100)

La dose létale DL50

La dose létale médiane est la valeur statistique de la dose d'une substance chimique qui provoque la mort de 50% des organismes d'une population donnée dans des conditions expérimentales définies (Laigneau, 2000).

La dose létale DL100

C'est la dose qui entraîne la mort de la population des animaux d'essais. La DL100 est un indice de létalité qui mène à mentionner le degré de toxicité d'un produit chimique donné (Bonvalot, 2002).

I.2.2. Etude de la toxicité subaiguë et toxicité chronique

I.2.2.1. Toxicité subaiguë

Elle consiste à étudier les conséquences néfastes de l'administration répétée du produit étudié. Le produit est administré quotidiennement, une ou deux fois par jour, pendant une durée de 90 jours en général (Laroche, 2001 ; Montgomery, 1990). Les expérimentations se font sur deux espèces de mammifère dont un rongeur et un non-rongeur (Pour les rongeurs, chaque groupe doit comprendre au moins dix animaux par sexe. Pour les autres espèces, chaque groupe doit comprendre au moins trois mâles et trois femelles) (Ruckebusch, 1981; OMS, 2000).

Les observations doivent porter sur l'aspect général, le comportement, la croissance et la mortalité. Dans certains cas, il peut être indiqué de faire une estimation de la quantité d'aliments consommés, d'étudier la chimie du sang et des urines et de pratiquer des explorations fonctionnelles de certains organes. L'étude des organes doit comprendre un examen macroscopique et microscopique et la mesure des poids relatifs des organes dans les groupes d'épreuve et dans les groupes témoins. Dans de nombreux cas, les organes les plus importants à observer de façon détaillée sont le foie et le rein (Shubik et Sicé, 1956; Truhaut, 1956).

I.2.2.2. Toxicité chronique

Elle permet de caractériser le profil toxicologique d'une substance chez le rat, à la suite d'une exposition répétée et prolongée au-delà de 90 jours. Dans ce cas, le produit est administré quotidiennement, une à deux fois par jour pendant 18 à 24 mois. Le protocole expérimental est similaire à celui utilisé pour la toxicité subaiguë, sauf que la période est plus longue (Laroche, 2001). Il est habituel de mettre fin au bout de deux ans aux expériences à long terme sur les rats, car on considère ordinairement que cette durée couvre la plus grande partie de leur vie (Shubik et Sicé, 1956; Truhaut, 1956).

Tableau 1: La toxicité de *T. Polium*

Type de toxicité	Mode d'action	Partie de plant utilisée	Type d'extrait	Référence
Hépatotoxicité	-Augmentation des valeurs du bilan hépatique (TGO) -Nécrose périlobulaire, infiltrat inflammatoire et prolifération ductulaire du foie	Partie aérienne	Extrait méthanolique	(Krache et al., 2017)
	Augmentation des enzymes sériques : (ALT, LDH, ALP, GGT), hépatite lobulaire, une infiltration de lymphocytes et modification graisseuses du foie	Partie aérienne	Lyophilisat	(Abu Sitta et al., 2009)

Néphrotoxicité	-Augmentation des valeurs du bilan rénal (Urée. Créat. AU. Na. K) -Présence de vacuoles intra cytoplasmique marqué dans le rien	Partie aérienne	Extrait méthanolique	(Krache. et al., 2017)
Hématotoxicité	Augmentation significative des paramètres hématologique :(RBC. MCV. RDW. HCT. PLT. MPV. MCH. HGB) et lipidiques (Chol T)	Partie aérienne	Extrait méthanolique	(Krache et al., 2017)

II. Les vertus médicinales *T. polium*

Les plantes médicinales restent toujours un domaine qui attire la curiosité des chercheurs. Dans le cadre de la mise en valeur des substances naturelles nous avons tenté à travers notre mémoire de faire une recherche bibliographique sur les vertus médicinales de *T. polium*.

II.1. L'activité antioxydante

Tajana K P et al (2005) ont évalué l'activité antioxydante de l'extrait alcoolique des feuilles de *T. polium* par le test de DPPH qui trouve que l'extrait de feuilles possède une activité de piégeage des radicaux libres et des radicaux hydroxyles ainsi qu'une activité antioxydante in vitro.

Un autre test d'évaluation de la même activité précédente, Aouadhi C et al (2013) ont utilisé l'extrait méthanolique de *T. polium* par les méthodes de folin-ciocalteau et la méthode de trichlorure d'aluminium pour l'estimation quantitative des polyphénols totaux et les flavonoïdes, ils ont montré que cette plante est plus riche en polyphénols et en flavonoïdes que les autres. Ces derniers sont très recherchés en phytothérapie vu les effets secondaires des médicaments.

II.2. L'activité antibactérienne

Ounise R et Boumaza D (2018) ont fait le test de diffusion en milieu gélose sur l'extrait méthanolique de feuilles de *T. polium* et les résultats : cette plante a un pouvoir antibactérien.

Diridi Amina (2017-2018) a testé un extrait méthanolique et huiles essentielles des feuilles de la plante par la méthode de diffusion sur disque, on résulte la sensibilité des souches bactériennes (G positif et G négatif).

D'autres recherches peuvent être menées pour l'évaluation d'autres activités biologiques intéressantes telles que l'activité antidiabétique, anti inflammatoire, anti spasmodique, anti nociceptive, anti fongique, anti pyrétique, anti cancéreuse et cicatrisante.

II.3. L'activité anti diabétique

Ali Reza Vahidi et al(2010), Munir N Gharaibeh et al (1988) et Esmaeilei M A Yazdanparast(2004) ont utilisé l'extrait aqueux de *T. polium* qui fait la réduction du taux du glucose sérique par l'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas et la diminution de taux des acides gras, donc ces résultats confirment que cette plante n'est pas antidiabétique car elle est hypoglycémisante et hypolipidémisante.

II.4. L'activité anti inflammatoire

Tariq et al (1989) ont induit une inflammation aiguë sur les rats par le carraghénine et traité par l'extrait éthanolique de *T. polium* et on observe l'inhibition significative de l'inflammation.

Federica M Filomena C (2009) a induit une inflammation par le LPS dans les lignées cellulaires microphagiques, on distingue une inhibition plus efficace de la production de NO.

II.5. L'activité anti spasmodique et anti nociceptive

Haydar Parsaee et Reza Shafiee et al (2006) ont appliqué l'extrait aqueux de *T. polium* sur cobaye précontracté à l'acétylcholine pour évaluer leur iléon isolé et l'effet est anti cholinergique. Ils ont aussi fait un test sur plaque chauffante sur des souris comparées à l'effet de la morphine. On conclut que ce extrait a un pouvoir anti spasmodique et anti nociceptive.

Mohammad Abdollahi et al(2003) ont fait un test de contorsion par l'injection intrapéritonéale de l'acide acétique sur les rats puis appliquée leur extrait ce forme huile essentielle, leur résultat est cette plante a des propriétés analgésiques ; anti viscérales de la douleur et anti spasmodique.

II.6. L'activité anti fongique

Aouadhi C Ghazghzi H (2013) ont évalué l'extrait méthanoïque de feuilles par deux méthodes la diffusion sur disque et dilution en bouillon contre les levures de *Candida albicans* donc on résulte cet extrait a un effet anti fongique.

II.7. L'activité antipyrétique

Shakhanbeh et Atrousse (2000) ont évalué l'effet hypothermique contre la levure et la pyrexie de carraghénine par l'extrait éthanoïque de *T.polium*, leur résultat est l'inhibition de la synthèse de prostaglandines au niveau périphérique.

II .8. L'activité anti cancéreuse

Forouzane et Kiyanoosh (2018) ont testés l'extrait hydrométhanolique de la partie aérienne de *T.polium* sur un type de cancer qu'il est le cancer de colorectal et leur résultats : l'effondrement potentiel de la membrane mitochondriale et augmenté la mort cellulaire des Augmenté l'activité de l'enzyme Sirt 3.

Menchini et al. (2009) ont testés huiles essentielles de la partie aérienne de *T. polium* sur trois cellules cancéreuses humaines et la conséquence est l'effet anti prolifératives contre ces cellules.

Kandouz et al (2010) ont testés l'extrait aqueux de la partie aérienne de *T.polium* sur un type de cancer qu'il est le cancer de prostate puis ils ont résulté que ce extrait est Inhibe la prolifération cellulaires et provoque l'arrêt du cycle cellulaire S et réduction de la phase G0-G1.

II.9. L'activité cicatrisante

Boutaleb (2014) a testé la partie aérienne de *T. polium* sous forme de poudre sur des plaies d'excision chez les rats, il a remarqué la diminution des signes de l'inflammation et accélération du processus de cicatrisation.

Chapitre III: Les vertus médicinales de *T. polium*

Tableau 2: les vertus médicinales de *T. Polium*

Activité	Mécanisme d'action	Type d'extrait	Référence	La partie de la plante utilisée
Hypoglycémiant Hypolipidémie	Réduction du taux de glucose sérique par l'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas Diminution du taux des acides gras	Extrait aqueux	(Vahidi et al 2010) (Gharaibeh et al 1988) (Esmaeili, 2009)	
Anti bactérienne	Diffusion en milieu gélose	Extrait méthanolique	(Fertout-Mouri et al 2014)	Les feuilles
	Sensibilité des souches bactériennes (G positif et G négatif) par la méthode de diffusion sur disque	Extrait méthanolique et huiles essentielles (Hydrodistillation)	(Diridi, 2018)	
Anti oxydante	Possèdent une activité de piégeage des radicaux libres et des radicaux hydroxyles ainsi qu'une activité antioxydante in vitro	Extrait alcoolique	(Tajana et al, 2005)	Les feuilles

Chapitre III: Les vertus médicinales de *T. polium*

	L'estimation quantitative des polyphénols totaux (par la méthode de Folin-Ciocalteu) et, flavonoïdes totaux (par la méthode au trichlorure d'aluminium) a montré que cette plante est plus riche en polyphénols et en flavonoïdes	Extrait méthanoïques	(Aouadhi et al, 2013)	
Anti inflammatoire	Inhibition significative de D'inflammations aigues induites par la carraghénine	Extrait éthanolique	(Tariq et al, 1989)	
	Inhibition plus efficace de la production de NO induite par le LPS dans des lignées cellulaires macrophagiques	huiles essentielles (Hydrodistillation)	(Menichini et al, 2009)	
Anti spasmodique Anti nociceptive	Evaluation de l'iléon isolé de cobaye précontracté à l'acétylcholine (l'effet anticholinergique) Test sur plaque chauffante sur des souris comparées à l'effet de la morphine	Extrait aqueux	(Parsaee et Shafiee-Nick, 2006)	

Chapitre III: Les vertus médicinales de *T. polium*

	Teste de contorsion par l'injection intrapéritonéale de l'acide acétique (propriété analgésiques ; anti viscérales de la douleur et anti spasmodique)	huiles essentielles (Hydrodistillation)	(Abdollahi et al, 2003)	
Anti fongique	Effet anti fongique contre levure (<i>Candida albicans</i>) évaluée par deux méthodes la diffusion sur disque et dilution en bouillon	Extrait méthanoïques	(Aouadhi et al,2013)	Les feuilles
Antipyrétique	Effet hypothermique contre la levure et le pyrexia de carragénine (inhibent la synthèse de prostaglandines au niveau périphérique)	Extrait éthanolique	(Shakhanbeh et Atrouse, 2001)	
Anti cancéreuse	-Effondement potentiel de la membrane mitochondriale et augmenté la mort cellulaire des Augmenté l'activité de l'enzyme Sirt 3(cancer colorectal)	Extrait hydro méthanoïques	(Khodaei, 2018)	Partie aérienne

Chapitre III: Les vertus médicinales de T. polium

	Inhibition de la prolifération cellulaires et provoque l'arrêt du cycle cellulaire S et réduction de la phase G0-G1 (cancer de prostate)	Extrait aqueux	(Kandoz et <i>al</i> , 2010)	
	Effet anti prolifératifs contre trois cellules cancéreuses humaines	huiles essentielles (Hydrodistillation)	(Nematollahi-Mahani et <i>al</i> , 2007)	
Cicatrisant	Diminution des signes de l'inflammation et accélération du processus cicatriciel sur des plaies d'excision chez le rat	Poudre de plante	(Boutaleb, 2014)	Partie aérienne

III. L'activité anti leishmanienne de *Teucrium polium*

III.1. Définition

Les leishmanioses constituent un ensemble hétérogène d'affections toutes dues à l'infection de l'hôte par un parasite protozoaire du genre *Leishmania*, et transmises par un insecte vecteur le phlébotome. Chez l'homme, les leishmanioses représentent un spectre clinique allant d'une simple lésion cutanée auto résolutive aux formes cutanéomuqueuse et viscérales (Pratlong et al. 1997).

III.2. Etude du parasite

III.2.1. Taxonomie

La classification des leishmanies a été établie par Levine *et al.* en 1980 (Pratlong et al., 1999). Selon l'OMS (1999), le parasite *Leishmania* appartient au :

- **Règne:** Protista
- **Sous-Règne:** Protozoa
- **Phylum:** Sacromastigophora
- **Sous-phylum:** Mastigophora
- **Classe:** Zoomastigophora
- **Ordre :** Kinetoplastida
- **Sous –ordre :** Typanosomatina
- **Famille:** Typanosomatidae
- **Genre :** *Leishmania*

III.2.2. Morphologie

Les leishmanies présentent au cours de leur cycle deux stades successifs distincts : le stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré (Dedet, 2009).

III.2.2.1. Le stade promastigote

Retrouvé dans le tube digestif du phlébotome et en culture ; C'est une forme allongée avec une longueur d'environ 10 à 25 μm . Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste est situé au niveau de la partie antérieure de l'organisme d'où s'échappe un flagelle libre (Figure 11) (Dedet ,2009).



Figure 11: forme promastigote de leishmania (Meksi, 2012)

III.2.2.2. Le stade amastigote

Est intracellulaire, à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés chez l'hôte vertébré (Amrani, 2011).

C'est un petit corpuscule ovalaire ou arrondi mesurant 2 à 6 μm de diamètre, il contient un noyau, un kinétoplaste, et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur (Figure 12). C'est un stade intracellulaire obligatoire, retrouvé dans les tissus de l'hôte vertébré (Dedet ,2009).

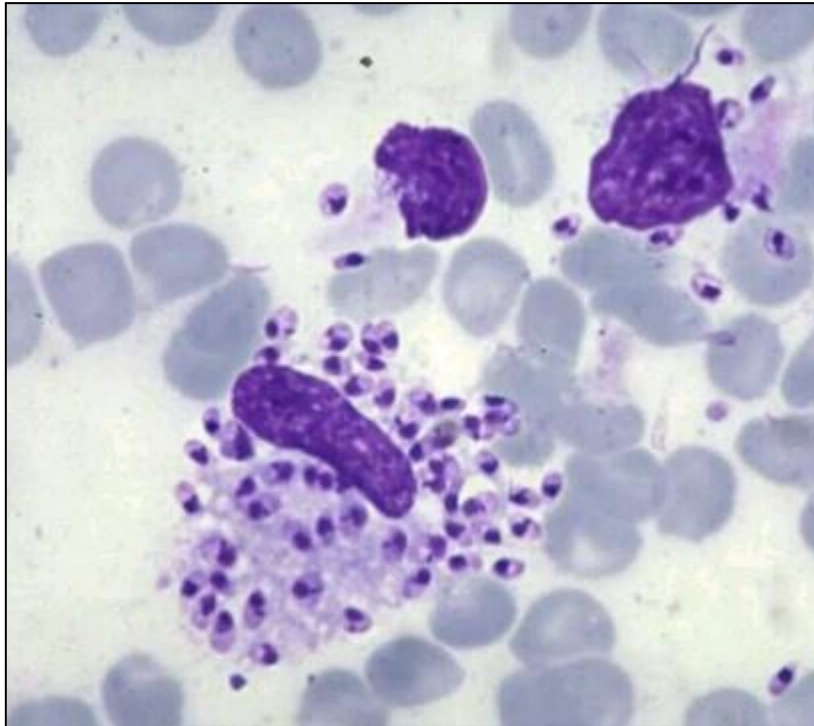


Figure 12: forme amastigote de *leishmania* (Meksi, 2012)

III.3. Vecteur

Il représente un maillon important dans la chaîne de transmission. Diptères nématocères de la famille des Psychodidae, les phlébotomes sont, à l'état adulte, des mouches piqueuses de petite taille (longueur du corps : 1,5 à 4mm) (Figure13). Ce sont des insectes à activité crépusculaire et nocturne. Seule la femelle, hémaphage, assure la transmission de la leishmaniose. Présents toute l'année en zone intertropicale, les phlébotomes apparaissent seulement l'été en région tempérée, où ils confèrent à la maladie un caractère saisonnier (Dedet, 2001).



Figure 13: Photos de l'insecte phlébotome femelle (www.alae.iquebec.com).

III.4. Le réservoir

Les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des mammifères domestiques ou sauvages, chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononucléés. Ces mammifères appartiennent à divers ordres : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates ou périssodactyles (Turan et *al.* 2015).

III.5. Les formes cliniques de Leishmaniose

L'Algérie, qui compte parmi les pays les plus touchés, est concernée par cette zoonose qui sévit à l'état endémique sous trois formes cliniques : la leishmaniose viscérale (LV), la leishmaniose cutanée sporadique du nord (LCN) et la leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) (Harrat et Belkaid, 2000).

III.6. La leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania major*

Elle est dite leishmaniose cutanée humide des zones rurales, la forme la plus fréquente est la forme ulcéro-croûteuse, qui caractérise par une incubation courte (15 jours à 3 mois après la pique infectante) (Figure 14). La lésion se présente comme une papule qui évolue rapidement vers une ulcération indolore, sauf en cas de surinfection ; Elle est habituellement arrondie ou ovale, bien circonscrite avec des contours réguliers. Elle mesure de 1 à 5 cm de

diamètre, mais peut atteindre 10 à 12 cm. À côté de cette forme, il existe d'autres : ulcéro-végétantes, verruqueuses et plus rarement lupoides (Izri et al., 2007 ; Al Alem et al., 2014).

Le nombre de lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes, souvent unique, mais peuvent être multiples. Elles siègent le plus souvent sur les parties découvertes et exposées à la piqûre des Phlébotomes (le visage, les mains, l'avant-bras et les membres inférieures). Elles évoluent spontanément vers la guérison en 3 à 5 mois au prix d'une cicatrice rétractile indélébile. La durée d'évolution de la leishmaniose cutanée zoonotique est habituellement courte (Bachi, 2006 ; ANOFEL, 2007).



Figure 14 : Lésion ulcéro-croûteuse de LCZ due à *Leishmania major* (Ben Abda et al., 2009).

III.7. Traitement

Le traitement des leishmanioses reste difficile, en raison d'une part de la multiplicité des espèces de *Leishmania*, de sensibilité variable aux produits utilisés et d'autre part du nombre restreint de produits disponibles, et qui sont de surcroît anciens, toxiques et coûteux (Dedet, 1995).

Parmi ces produits disponibles on peut citer :

Antimoines pentavalents

Les deux produits disponibles de nos jours sont l'antimoniote de N-méthylglycamine (Glucantime®) et le stibogluconate de sodium (Lentostam®) cliniquement voisine, ils ont une teneur en antimoine distincte, de 85% pour le Glucantime® (85 mg/ml) et de 10% pour le pentostam (100 mg/ml) (Dedet, 1995).

Amph B

Antibiotique polygénique isolé en 1955 d'un streptomyces du sol, l'amphotéricine β est un antifongique puissant utilisé dans le traitement des mycoses systémiques. Il représente un anti Leishmanien alternatif pour le traitement des leishmanioses graves ou résistantes aux antimoines (Dedet, 1995).

Pentamidine

La pentamidine inhibe la synthèse de l'ADN du parasite par blocage de la thymidine synthétase et par fixation de l'ARN de transfert (Dedet, 1995).

Le peu de médicaments utilisés actuellement contre les différentes formes de Leishmaniose notamment la LCZ qui est très répandue à M'Sila n'apporte pas toujours des résultats satisfaisants, conjugué souvent à des effets secondaires indésirables, l'espoir reste dans la recherche des dérivés de plantes susceptibles d'apporter un remède contre les ulcérations de la LCZ.

A l'heure actuelle, les plantes médicinales restent le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires pour la mise au point de futurs médicaments (Maurice, 1997).

Parmi ces plantes médicinales, la famille des lamiacées constitue une diversité importante dans la composition chimique, de diverses parties des plantes. Pour cela, nous avons jugé utile de mettre en évidence les propriétés antileishmanienne de *Teucrium polium* (tableau 3)

Tableau 3: L'activité antileishmanienne de *T. polium*

Mode d'action	Type d'extrait	La partie de plante utilisée	Référence
<p>-Activité anti leishmanienne contre les promastigote (<i>L. donovani</i>)</p> <p>-Activité inhibitrices très fortes contre la croissance de (<i>L. infatum</i> et <i>L. major</i>)</p> <p>IN VITRO</p>	<p>Huile essentielle (Hydrodistillation)</p>	<p>Partie aériennes</p>	<p>(Thanh et al, 2018)</p>
<p>Préparation d'un vaccin avec adjuvant-<i>T. polium</i></p> <p>Les souris présentant des réponses immunitaires plus fortes contre <i>L. major</i></p> <p>(Effet protecteur)</p>	<p>Extrait méthanolique</p>	<p>NI</p>	<p>(Latifyania et al, 2018)</p>

CONCLUSION

Conclusion

Les plantes médicinales sont utilisées dans le monde pour traiter diverses pathologies, y compris l'inflammation, les maladies cardio-vasculaires, le cancer... Les plantes médicinales contiennent des composés qui présentent des propriétés thérapeutiques très importantes. Leur utilisation en phytothérapie fut un grand intérêt dans la recherche biomédicale.

A travers l'extraction méthanolique par Soxhlet de *T. polium* nous avons pu constater qu'elle a un rendement de 20.4 %, valeurs jugé importante comparativement à d'autres travaux.

Cependant, l'information scientifique sur les activités biologiques des plantes médicinales dont *Teucrium polium*, plante utilisée comme remède particulièrement au territoire méditerranéen pour lutter contre certaines maladies ,après notre recherche sur les vertus médicinales de *T.polium* ,nous sommes trouvée qu'elle a un pouvoir antimicrobienne, antioxydant, antinociceptive, antipyrétique, anti spasmodique, antiinflammatoire hypoglycémiant , hypolipidimiant ,cicatrisant et anticancéreux comme le cancer de colorectal et le cancer de prostate.

La sécurité de l'utilisation de *T. polium* est d'une grande importance et la recherche d'interactions toxiques possibles est nécessaire. L'étude de toxicité a montré que cette plante est modérément toxique mais peut à long terme être hépatotoxique et/ou néphrotoxique et causer des perturbations des marqueurs biochimiques.

A travers les travaux de recherche sur l'activité antileishmanienne de *T.polium* nous avons pu constater qu'elle est testée comme adjuvant pour la lutte contre *L. major* en tant que vaccin. L'huile essentielle de cette plante est utilisée également comme inhibitrice de la croissance de *L. major*. Ces résultats prometteux dans le domaine de la lutte antileishmanienne ouvrent des perspectives de recherches pour la découverte de nouvelles molécules naturelles susceptibles d'apporter remède et guérison.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

Abdollahi, M., Karimpour, H & Monsef-Esfehani, H.R. (2003). Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacological research*; 48: 31-35.

Ali Reza, Vahidi., Dashti-Rahmatabadi, M.H. & Bagheri, S.M (2010). The effect of *Teucrium polium* boiled extract in diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*; 2(2)

Almagir, A.N.M. (2017). *Therapeutique Use of Medicinal Plants and their Extracts: Pharmacognosy*. Springer International Publishing .546p.ISBN:978-3-319-63861-4.

Ameenah, G. F. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27: 1-93.

Andary C., Rascolj P., Rousselj L & Privatg. (1988). Les esters de l'acide caféique dans La chimiotaxonomie des *Teucriurn* de la section *polium* (Lamiaceae). *Can. J. Bot.* 66: 1007- 1012.

ANOFEL. (2007). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales: 80-81-83.

Aouadhi, C., Ghazghazi, H., Hasnaoui, B & Maaroufi, A. (2013). Comparaison de l'activité antifongique d'extraits méthanoliques de trois plants collectées du nord-ouest de la Tunisie. *Microbiol, Hyg, Alim*; 25:73

Arun R., Sravya, R B & Roja C. (2012). A review on standardisation of herbal formulation. *Inter. J. of Phytotherapy* 2(2): 74-88.

Atik Bekkara, F., Bousmaha L., Taleb Bendiab, S.A., Boti, J.B & Casanova, J. (2007). Composition chimique de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L poussant à l'état spontané et cultivé de la région de Tlemcen. *Biologie & Santé*, 7 : 611.

Atti Santos, A.N, Rassato M., Atti Serafini, L., Cassel, E & Moyna, P. (2005). Extraction of Essential Oils from Lime (*Citrus latifolia* Tanaka) by Hydrodistillation and Supercritical Carbon.

Autore G., Capasso F., De Fusco R., Fasulo M.P., Lembo M., Mascolo ,N & Menghini A.(1984). Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium* L. *Pharmacol. Res. Commun*, 1:16.

Bachi, F. (2001). Amélioration des moyens diagnostique des leishmanioses en ALGERIE. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Faculté de Médecine. Université d'Alger.

Bachi, F. (2006). Aspects épidémiologiques et cliniques des leishmanioses en Algérie. La Lettre de l'Infectiologue - Tome XXI - n° 1.

Bachiri,L.,Echchegadda,G.,Ibilbinen, J & Nassiri , L (2016).Etude Phytochimique Et Activité Antibactérienne De Deux Espèce de Lavande Autocchtones Au Maroc : (*Lavandula sttoechas L.* et *Lavandula dentata L.*).European Scientific Journal , 12 (30) :313-333.DOI : 10.19044/esj .2016.v12n30p313.

Bahorun, T., (1997). Substances Naturelles actives. La flore Mauricienne .une source d'approvisionnement potentielle. Food and Agricultural Research council Mauritis. p8394.

Ben Abda, A., Aoun, A. Ben Alaya, A., Bousslimi, N., Mokni, M & Bouratbine, A. (2009). Donnes Epidémiologiques, Cliniques et parasitologiques actualisées de la Leishmaniose cutanée en Tunisie. Revue Tunisienne d'Infectiologie ; Vol.2: 31- 36.

Bonvalot, N. (2002). Méthode d'élaboration : 14.

Bouakaz, I. (2006). Etude phytochimique de la plante *Genista Microcephala*. Memoir de magister, Batna.

Boudjouref, M.(2011).Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia compestris L.*Thèse pour l'obtention du Magister en Science ,spécialité :Biochimie Appliqué .Sétif, Université Ferhat Abbes,64p.

Boulila A., Mattoussi K. , M'rabet Y & Boussaid M.(2015). Determination of phytochemicals and antioxidant activity of methanol extract sobtained from the fruit and leaves of Tunisian Lyciumin tricatum Boiss, food chemistry2015, 174 : 577-584.

Boumerfeg, S., Baghiani, A., Djarmouni, M., Ameni, D., Adjadj, A., Belkhiri, F., Charef, N & Khennouf, S. (2012). Inhibitory activity on xanthine oxidase and antioxidant properties of *Teucrium polium L.* extracts. *Chin. Med.* 3:30-41.

Boutaleb Hinda, Latifyania, A., Ghragozlou, M.J., Masood, A., Samani ,R.A.E., Charedar, S & Moheball ,M.(2018). Evaluation des effets cicatrisants de *Teucium polium* (Khyata) sur des plaies d'excision chez le rat Evaluation of new Lieshmanie major vaccine against immune responses (serum IL-17 and IL-23 and spleen whitth pulp changes) post challenging with Lieshmanie amastigotes in Balb/ c Mince. Journal of vaccines et vaccination; 9: 391

- Bruneton, J. (2001).** Plantes toxiques végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 2nd Ed. Paris. pp. 339-341.
- Dedet, J.P. (1995).** Epidémiologie mondiale de la leishmaniose viscérale. Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 24, Issue null; 1994: 562-565.
- Dedet, J.P. (2001)** Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 8:506-510.
- Dedet, J.P. (2009).** Leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. Editions Scientifiques et Médicales, Elsevier SAS, Paris.
- Dehak K. (2013).** Méthodes d'extraction et de séparation des substances naturelles. Université KASDI Merbah Ouargla.
- Dehghani, F., Khozani, T.T., Panjehshahin M.R & Karbalaedoost S. (2005).** Effect of *Teucrium polium* on histology and histochemistry in rat stomach. *Ind. J. Gastroenterol.* 24:126-127.
- Dridi Amina.(2017-2018).** Etude photochimique et activité biologique des deux espèces : *Teucrium polium* L et *Pituranthos chloranthus* Coss et Dur. Université Badji Mokhtar-Annaba.
- Edenharder, R., Grünhage, D. (2003).** Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tertbutyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.* p540, 1–18.
- El Alem, A.A., Sebti, M., Lemine., Chichaoui, S., Adlaoui El Bachir. , Habbari, K., Sadak, A & Fellah, H.(2016).** Geographical Distribution and New Situation of *Leishmania* Species after the Control of Cutaneous Leishmaniasis Foci in Errachidia Province, Morocco in 2014. *BioMed Research International* Volume, Article ID 8642373.
- Esmail D., Hossein Motamedi., Seyyed ,M & Sayed ,N.(2010).** Antimicrobial properties of *Teucrium polium* against some clinical pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 124-127.
- Esmail, D., Hossein Motamedi., Seyyed, M & Sayed ,N.(2010).** Antimicrobial properties of *Teucrium polium* against some clinical pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 124-127.
- Esmaili, M.A., Zohari, F., Sadeghi, H & . (2009) .** Antioxydant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* on B-cell destruction in a model of Streptozotocin-induced diabetes. *Planta Med*; 75(13): 1418-20.

- Fertout-Mouri, N., Latreche, A., Mehdadi, Z., Toumi-Bénali, F & Bassou, D. (2014).** The effect of altitude and development stage on the synthetic activity of some polyphenols in *Teucrium polium* L. in Tessala Mountains (Western Algeria). *Adv. Environ. Biol.* 8(22): 193-201.
- Fiorentino, A., Abrosca, B., Pasifico, S., Scognamiglio, M., D'Angelo, G., Chambay, M & Monaco, P. (2011).** Structure elucidation and hepatotoxicity evaluation against HepG2 human cells of neo-clerodan diterpenes from *Teucrium polium* L. *Phytochemistry*, 72: 2037-2044. doi:10.1016/j.phytochem.2011.07.006.
- Garaibeh, M.N., Elayan, H.H & Salhab, A.S. (1988).** Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *Journal of Ethnopharmacology*; 24:93-9
- Harkati Brahim. (2011).** Valorisation Et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille asteraceae: *Scorzonera Undulata*. Doctorat En Sciences Université Mentouri-Constantine.
- Harrar, A. (2012).** Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Rhamnus alaternus* L. Thèse pour l'obtention du Magister en Sciences, spécialité : Biochimie et physiologie expérimentale. Sétif, Université de Ferhat Abbas, 67p.
- Harrat, Z., Belkaid, M. (2002).** Les leishmanioses dans l'Algérois. Données épidémiologiques. *Bull Soc Pathol Exot*, 96 : 212-214.
- Hasani, P., Yasa N, Vosough-Ghanbari, S., Mohammadirad, A., Dehghan, G & Abdollahi, M. (2007).** *In vivo* antioxidant potential of *Teucrium polium*, as compared to α -tocopherol. *Acta. Pharm.* 57:123-127.
- Havsteen, B.H. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Therapeut.* p96, 67– 202.
- Heyder., Parsaee., Reza, Shafiee & Nick. (2006).** Effets antispasmodiques et antinociceptifs de l'extrait aqueux de *Teucrium polium*. *Biomédicale iranienne* ; 10(10) : 145-149
- Hodgson, E., Cunny, H., (2010).** *Toxicity Testing: A Textbook of Modern Toxicology.* Hoboken, New Jersey. (4):409-456.
- Izri, A., Belazzoug, S. (2007).** Diagnostic de laboratoire des Leishmanioses rencontrées en Algérie. *Revue Francophone Des Laboratoires- Suplement Au N°396.*

- Kaileh, M., Berghe, W.V., Boone E, Essawi T & Haegeman G. (2007).** Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J. Ethnopharmacol.* 113:510-516.
- Kandouz, M., Alachkar,A., Li Zhang., Dekhil, H., Chena ,F., Yasmeen ,A. & Al Moustafa, A.E. (2010).** Teucium polium plant extract inhibits cell invasion and motility of human prostate cancer cell via the restoration of E-cadherin/catenin complex. *Journal of Enthnopharmacology*; 129: 410-415
- Kawther,H., Abu Sitta., Maha, S., Shomah., Abdulazim ,S & Salhab. (2008).** Hepatotoxicity of Teucium polium L tea: supporting evidence in mice models. *Australin journal of medical herbalism* ; 21(4)
- Khaled-Khodja, N., Boulekbache-Makhlouf, L & Madani K. (2014).** Phytochemical screening of antioxidant and antibacterial activities of methanolic extracts of some Lamiaceae. *Ind. Crops Prod.* 61:41-48.
- Khodaei, F., Ahmadi, K., Kiyani, H., Hashmitabar, M & Rezaeil, M. (2017).** Mitochondrial effects of Teucium polium and Prosopis Farcta extracts in colorectal cancer cells. *Asian Pacific Journal of cancer prevention*; 19(1): 103-109
- Krache, I., Boussoualim, N., Ouhida, S., Amraoui, N., Baghiani, A & Arrar, L. (2017).** Acute and chronic effects of methanolic extract of Teucium polium on blood parametrers and histopathologie of liver and kidney in femal Rats. *Asian journal of research in medical and pharmaceutical sciences*; 2(3): 1-11
- Krief, S. (2003).** Métabolites secondaires des plantes et comportement animal, thèse doctorat, muséum national d’histoire naturelle. 32p.
- Krishna D., Chaluvadi M., Raj N. & Sripal R. (2001).** Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian J. Pharmacol.* 33: 2-16.
- Krishnaiah D., Sarbatly R & Nithyanandam R. (2011).** A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food Bioprod Process.* 89:217-233.
- La roche ,L., H;(2001).** Toxicologie générale : 25.
- Laigneau Jaques ., (2000).** Mort annoncée du pire des tests.
- Leblanc, GA., (2010).** Acute toxicity: A Textbook of Modern Toxicology. Hoboken, New Jersey. (4):125-236.

Levine, ND., Corliss, JO., Cox, FEG., Deroux, G., Grain, J., Ronigberg, BM., Lieedale, GF., Leoblich, AR., Lom, J., Lynn, D., Merinfeld, EG., Page, FC., Poljansky, G., Sprague, V., Vávra, J & Wallace ,F.G. A. (1980). Newly revised classification of the PROTOZOA. *Journal of Protozoology*, 27: 37-58.

Loomis D; Croteau R. (1980). Biochemistry of Terpenoids: A Comprehensive Treatise. In: P. K. Stumpf and E. E. Conn (Eds.). *the Biochemistry of Plants. Lipids: Structure and Function* No. 4. pp.: 364-410. Academic Press, San Francisco.

Macheix JJ, Fleuriet A & Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Ed. Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne. 4-5.

Malecky, M. (2005). Métabolisme des terpénoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir Le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de L'Environnement, Agro Paris Tech. p 9, 13-19, 20, 27.

Manallah, A. (2012). Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. Pour obtenir le Diplôme de magister, Option : Biochimie Appliquée. Université Ferhat Abbas sétif, 87p.

Meksi, S. G. (2012). Cours Les Leishmaniose .2012.

Menichini, F., Conforti, F., Rigano, D., Formisano, C & Piozzi, f. (2009). Sentore Phytochemical composition, antiinflammatory and antitumoral activities of four Teucrium essential oils from Greece. *Food chemistry* ;115: 679-686

Montgomery, C.A. (1990). Oncological and toxicological research: Alleviation and control of pain and distress in laboratory animal's.

Naghbi F., Mosaddegh M., Mohammadi Mohamed, S & Ghorbani A. (2005). Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology, Iran, *J. Pharm. Res.* 2, 6379.

Nematollahi-Mahani, S.N., Rezazadeh-Kermani, M., Merhabani, M & Nakhaee, N. (2007). Cytotoxic effects of Teucrium polium on some established cell lines. *Pharmaceutical biology* ;45(4):295-298

Nijveldt R. J., van Nood E., van Hoorn D. E., Boelens P. G., van Norren K. & van Leeuwen P. A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American J. Clinic. Nutr.* 74: 418-425.

- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (2000).** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle; 1 : 1-79.
- Ozenda, P., (1977).** Flor du Sahara. 2eme Edition .Centre National de la Recherche
- Pierre, M., Lis, M. (2007).** Secrets des plantes. Editions Artemis, Paris 1: 463.
- Pratlong F, Lambert M, Bastien, P & Dedet ,J.P. (1997).** Leishmanioses et immunodépression: aspects biochimiques actuels. Rev Fr Lab;291:161-8.
- Quezel P., Santa S. (1963).** Nouvelle Flore d'Algérie et des régions Désertiques Méridionales. Tome I et II. CNRS.
- Rachel, Poirot. (2007).** Méthodologie pour le passage en continu d'extraction de soluté à partir de matière végétale. Le titre de docteur de l'institut national polytechnique de Toulouse ; Spécialité : Génie des procédés et environnement.
- Reichel, FX. (2004).** Guide pratique de toxicologie. 2 ème Ed. De Boeck et Larcier Bruxelles.16.
- Rezzoug Sid-Ahmed., Maache-Rezzoug Zoulikha & Allaf Karim. (2007).** Etude de la disponibilité de la pectine extraite à partir d'écorces d'oranges suite à un prétraitement thermomécanique. Société Française de Génie des Procédés. 11_eme Congres de la Société Française de Génie des Procèdes- SFGP, Oct.
- Ruckebusch Yves. (1981).** Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales. 2e Edit.
- Saad, B., Azaizeh H, Abu-Hijleh, G & Said, O. (2006).** Safety of traditional Arab herbal. *Evid. Based Complement. Alternat.Med.* 3:433-439.
- Sarni-Manchado P & Cheynier V. (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. Tec & Doc, Paris, p 2-10.
- Shahraki, M.R., Arab, M.R., Marimokadam, E & Plan, M.J. (2007).** The affect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats, Iran biomed, pp : 65-8.
- Shakhanbeh, J., Atrouse, O. (2001).** Teucium polium inhibits never conduction and carrageenan induced inflammation in the rat skin . Turk journal Med Sci. ; 3:15-21
- Sharififar, F., Dehghn-Nudeh, G & Mirtajaldini, M. (2009).** Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food Chem* 112:885-888.
- Shubik, P., Sicé, J. (1956).** Chemical carcinogenesis as a chronic toxicity test. *Cancer Res.*, 16, 728.

Singh, A., Bhat Tej, K & Sharma Om, P. (2011). Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J. Clinic. Toxicol.* 4:2-19.

Site 1 : https://it.wikipedia.org/wiki/Teucrium_polium.

Site 2 : www.alae.iquebec.com.

Sofowera, A. (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala, *Economie et Développement*. Paris: 384.

Stöckigt J., Sheludk Y., Unger M., Gerasimenko I., Warzecha H. & Stöckigt D. (2002). High performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and Capillary electrophoretic electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected Alkaloid groups. *Journal of Chromatography A*, 967(1), pp.: 85-113.

Tadeusz Aniszewski. (2007). Alkaloids - Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological significance, Applications and Ecological Role, *Elsevier*.

Tajana, Kdiekova., Panovska., Svetlana, Kulevanova & Marina, Stefova. (2005). In vitro antioxidant activity of some Teucium species (Lamiaceae). *Acta pharm* 2005; 55: 207-214

Tariq, M., Ageel, A.M., Al-Yahya, M.A., Mossa, J.S & Said, M.S. (1989). Anti-inflammatory activity of Teucrium polium. *International journal of tissue reactions*; 11(4):185-8.

Thanh, Binh Le., Claire, Beaufay & bonneau, N. (2018). Anti protozoal activity of essential oils and their constituents against Lishmanie, Plamodium, Trypanosoma. *Open Science*.

Truhaut, R. (1956). Les risques d'action cancérigènes des substances étrangères ajoutées en vue d'améliorer les qualités organoleptiques des aliments. *Ann. Falsif. (Paris)*. 49, 107, 136.

Turan, E., Kandemir, H., Yeşilova, Y., Ekinci, S., Tanrıku, O., Basmacı, S & Salih Gurel, M. (2015). Assessment of psychiatric morbidity and quality of life in children and adolescents with cutaneous leishmaniasis and their parents. *Postep. Dermatologie Alergol.* 32, 344–348.