



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIC ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة سعد دحلب البلدية 1
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
قسم العلوم البيوتكنولوجيا
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOTECHNOLOGIE

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Valorisation des Plantes

Thème :

Étude phytochimique et évaluation de l'activité
antimicrobienne et anti-inflammatoire
de ***Salvia officinalis L***

Présentée par:

Mlle TOUMI YASMINE

Mlle MILOUDI ZAHIA

Sous la direction de:

Dr. ARAR KARIMA.

Devant le Jury:

Dr. ALLAL L.

Pr

Université Blida 1

Présidente

Dr. ARAR K.

MAA

Université Blida 1

Promotrice

Dr. GHANAI R.

MAA

Université Blida 1

Examinatrice

Blida, Septembre 2020

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre promotrice Dr ARAR Karima, Pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, pour ses précieux conseils et son orientation ficelée tout au long de notre recherche et pour la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être menée au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nous tenons à remercier sincèrement les membres de jury Dr GHANAI R et Dr ALLAL L pour leurs temps consacré durant la lecture et l'évaluation de ce travail et d'avoir aimablement accepté de présider ce jury

Nous adressons nos remerciements à la technicienne du laboratoire de pharmacognosie Mdm NABI IKRAM doctorante en agro-alimentaire, qui nous a aidées à la réalisation de la partie phytochimique de notre mémoire.

Merci également à nos professeurs qui nous ont formés durant nos cinq ans d'étude et de nous avoir fourni un bagage scientifique très précieux tout au long de notre cursus universitaire

Nous remercions tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

Aux deux êtres les plus chers, mes parents Naima et Abdel Kader, pour tout ce qu'ils m'ont offert d'amour et d'affection, là où je suis arrivée aujourd'hui, c'est à vous mes chers parents que je le dois, que Dieu vous garde.

A ma chère sœur : Nada

A mon chère frère : Abdel Raouf

A la mémoire de mon grand-père maternel et mes grands-parents paternelle que dieu le tout puissant les accueillir dans son vaste paradis.

A ma grand-mère maternel qui a été toujours à côté de moi pendant le long de mes étude; merci pour ton amour, tes conseille et Prières

A mes tantes et mes ancles

A mes cousins et cousines

Sans oublier Wassim pour leur présence et soutien

A mon binôme : Miloudi zahia

A mes chères amies d'amoure: Hiba, Khalida, Ibtissem et Sihem

Merci infiniment

Yassou

DEDICACES

C'est avec une grande gratitude et des mots sincères, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents, qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite.

A mon père parce qu'il a toujours cru en moi et avec ses nombreux sacrifices,
A ma Mère pour son soutien et ses encouragements

J'espère que je leur rendrai un jour une partie de ce qu'ils ont fait pour moi, que Dieu les bénisse avec bonheur et longue vie

Je dédie aussi ce travail à mes adorés frères Brahim, Mohamad et Younes

A mes chères sœurs Zahra, Souraya, Aicha et Houria.

A mes chères amies Faiza, Warda et Rima.

Sans oublier mon binôme Yasmine pour leur présence et soutien

Et aussi à Nassim.

Zahia

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AIS: Anti-inflammatoire stéroïdiens

ARN : L'acide ribonucléique

ARNm : L'acide ribonucléique messenger

ARNt : L'acide ribonucléique de transfert

BES : Extrait butanolique de *Salvia. Officinalis. L*

BSA: Sérum bovin albumine.

CO₂: Dioxyde de carbone

COX: Cyclooxygénase

FeCl₃: Chlorure de fer

GRE: Glucocorticoïde Réponse Elément

HCl: Acide chlorhydrique.

HE: Huiles essentielles

HSP : protéine de choc thermique

MES : Extrait méthanolique de *Salvia. Officinalis.L*

Mhe : Masse de l'huile essentielle en gramme

Mvs : Masse végétale sèche en gramme

NO: L'oxyde nitrique

OMS: Organisation mondiale de santé

P : poids

PAF: Facteurs d'activation plaquettaire

PAM : plantes aromatiques et médicinales

PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns

PGs: Prostaglandines

PH: Potentielle Hydrogène.

Phe: Phénylalanine

PLA2: phospholipase A2

PLP : protéine de liaison des pénicillines

PRR: Pathogen Recognition Receptors

TLR: Toll like receptors

µg/ml : Microgramme par millilitre.

µl : Microlitre.

LISTE DES FIGURES :

Figure	Titre	Page
01	Structure chimique de quelques pseudo-alcaloïdes	13
02	structure chimique de quelques proto-alcaloïdes	13
03	Schéma général de la voie de Shikimate	15
04	Schéma général de la voie de phénylpropanoïde	16
05	Structures chimique de quelques acides phénols	17
06	structure de base des coumarines	18
07	Structure de base de quelques tanins.	18
08	Schéma simplifié des flavonoïdes	20
09	Structure chimique d'un stéroïde	21
10	Appareil de clevenger	25
11	<i>Salvia officinalis L</i>	28
12	Feuille de <i>Salvia officinalis L</i>	30
13	Fleure de <i>Salvia officinalis L</i>	30
14	Tige de <i>Salvia officinalis L</i>	31
15	Action de la pénicilline sur la synthèse de la paroi bactérienne	38
16	L'inflammation aiguë	43
17	Site de récolte de la sauge (les Ruines Romaines -Tipaza)	51
18	Localisation géographique de la zone d'étude wilaya de Tipaza	52
19	Séchage de la plante « <i>Salvia officinalis L</i> »	53
20	Hydrodistillation des huiles essentielles de <i>Salvia officinalis L</i> «clevenger».	54
21	L'apparition de deux phases, (1) l'huile essentielles et (2) aqueux.	54
22	L'huile essentielle conservée dans une microcentrifuge tube	56
23	<i>Salvia officinal</i> en poudre	56
24	préparation des extraits de la poudre de <i>Salvia officinalis</i>	

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau	Titre	Page
01	Taxonomie de <i>salvia officinalis</i>	29
02	Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire	42
03	Résultats des tests préliminaires de quelques métabolites secondaires des extraits de <i>Salvia officinale L.</i>	58

RÉSUMÉ:

La sauge officinale (*Salvia officinalis L*) est une plante médicinale très requise, fait partie de la famille des *Lamiacées*, elle est traditionnellement utilisée pour le traitement de diverses affections. Le présent travail a pour l'objectif de faire un screening phytochimique qui a parmi de mettre en évidence, des flavonoïdes, des tanins, des polyphénols et l'absence des saponines et des alcaloïdes. Extraction des huiles essentielles par hydrodistillation a permis de récolter un rendement de 0.75%. Évaluer, comparé et confirmer l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de la plante *Salvia officinalis L*, à conduit à une inhibition significative à celle du le Diclofenac, et l'activité antimicrobienne des huiles essentielles de cette plante, qui possède un fort pouvoir antimicrobien sur les bactéries multi résistantes.

Mot clés : *Salvia officinalis L*, *Lamiaceae*, anti-inflammatoire, antimicrobienne, Diclofenac, screening phytochimique, extrait aqueux, extrait éthanolique.

ABSTRACT:

Sage (*Salvia officinalis L*) is a much needed medicinal plant, part of the *Lamiaceae* family, and is traditionally used for the treatment of various ailments. The present work aims to make a phytochemical screening which among other things highlights flavonoids, tannins, polyphenols and the absence of saponins and alkaloids. Extraction of essential oils by hydrodistillation allowed harvesting a yield of 0.75%. To evaluate, compare and confirm the anti-inflammatory activity of the aqueous and ethanolic extracts of the plant *Salvia officinalis L*, which led to a significant inhibition to that of Diclofenac, and the antimicrobial activity of the essential oils of this plant, which has a strong antimicrobial power on multi-resistant bacteria.

Key words: *Salvia officinalis L*, *Lamiaceae*, anti-inflammatory, antimicrobial, Diclofenac, phytochemical screening, aqueous extract, ethanolic extract

ملخص

نبات المريمية (*Salvia officinalis L*) هي نبات طبي تشدد الحاجة إليه ، وهي جزء من عائلة *Lamiaceae*، وتستخدم تقليديا لعلاج الأمراض المختلفة. يهدف العمل الحالي إلى إجراء فحص كيميائي نباتي يحتوي على مادة flavonoïdes و tanins و polyphenol و غياب saponine و alcaloïdes. وقد أسفر استخراج الزيوت العطرية بالتقطير المائي عن عائد قدره 0.75%. تقييم ومقارنة وتأكيّد النشاط المضاد للالتهابات للمستخلصات المائية والإيثانولية لنباتة *Salvia officinalis L*، مما أدى إلى تثبيط كبير مقارنة مع Diclofenac ، والنشاط المضاد للميكروبات للزيوت الأساسية لهذا النبات ، الذي يحتوي على قوة مضادات الميكروبات القوية على البكتيريا متعددة المقاومة.

الكلمات المفتاحية : *Salvia officinalis L*، *lamiaceae*، مضاد للالتهابات ، مضاد للميكروبات ، Diclofenac ، فحص كيميائي نباتي ، مستخلص مائي ، مستخلص إيثانولي.

Sommaire

- LISTE DES ABRÉVIATIONS.
- LISTE DES FIGURES.
- LISTE DES TABLEAUX.
- RÉSUMÉ

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
-----------------------------	---

PARTIE 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralistes sur les plantes médicinales

1. Plantes médicinales	4
1.1. Définition	4
1.2. Efficacités des plantes entières	4
1.3. Principes actifs des plantes médicinales	4
1.4. Conservation des plantes médicinales	5
1.5. Importance des plantes médicinales	5
2. Phytothérapie	5
2.1. Définition	5
2.2. Développement de la phytothérapie	6
2.3. Différents types de la phytothérapie	7
2.4. Avantages de la phytothérapie	8
2.5. Inconvénients de la phytothérapie	8
2.6. Mode de préparation et d'utilisation des plantes en phytothérapie	9
2.7. Formes galéniques utilisées en phytothérapie	10
3. Métabolites secondaires	11
3.1. Définition	11
3.2. Rôle des métabolites secondaires	12
3.3. Principaux Composants du métabolisme secondaire	12
3.4. Alcaloïdes	12
3.5. Composés phénoliques	14
3.5.3.1. Acides phénols	16
3.5.3.2. Coumarines	17
3.5.3.3. Tanins	18
3.5.3.4. Flavonoïdes	19
3.6. Terpénoïdes et les stéroïdes	20
3.6.1. Terpénoïdes	20
3.6.2. Stéroïdes	20

3.6.3. Saponines	21
3.6.4. Huiles essentielles	21
3.7. Méthodes d'extractions des huiles essentielles	23
3.8. Conservation des huiles essentielles	26
3.9. Toxicité des huiles essentielles	26

Chapitre II : Étude de la plante *salvia officinalis L*

1. Généralité sur la famille des <i>lamiacées</i>	27
2. Espèce étudiée	28
2.1. Définition	28
2.2. Historique	28
2.3. Classification taxonomique	29
2.4. Noms vernaculaires	29
2.5. Description botanique	30
2.6. Aspect phytochimique	31
2.7. Répartition géographique.....	31
2.8. Ecophysiologie.....	32
2.9. Culture	32
2.10. Propriétés pharmacologiques de la sauge	32
2.11. Principaux usages de la sauge	32
2.12. Toxicité de la plante	34

Chapitre III: Activités biologiques

1. Activité antimicrobienne	35
1.1. Généralités	35
1.2. Définition de l'activité antimicrobienne	35
1.3. Culture des bactéries	35
1.4. Principaux substances antimicrobiennes	36
1.4.1. Plantes comme antibiotiques	36
1.4.2. Antibiotiques	36
1.4.3. Classification des antibiotiques	37
1.4.4. Mécanismes d'action des antibiotiques	37
1.5. Activité antimicrobienne des huiles essentielles de <i>Salvia officinalis L</i>	39
2. Activité anti-inflammatoire	40
2.1. Définition de l'inflammation	40
2.2. Mécanismes d'inflammation	40
2.2.1. Définition	40
2.2.2. Médiateurs de l'inflammation	41

2.3. Différents types de l'inflammation	42
2.3.1. Inflammation aiguë	42
2.3.2. Inflammation chronique	44
2.4. Anti-inflammatoires	44
2.4.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens	44
2.4.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens	45
2.4.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale	46
2.5. Activite anti-inflammatoire des extraits de <i>Salvia officinalis L</i>	47

PARTIE 2 : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Chapitre I: Matériels et méthodes

1. Objectifs	50
2. Matériels	50
2.1. Matériel végétal	50
2.1.1. Site de récolte de matériel végétal	50
2.1.2. Matériels biologiques de laboratoire	51
2.1.2.1 Verrerie et appareillage	51
2.1.2.2. Réactifs de laboratoire	52
3. Méthodes	52
3.1. Séchage de la plante	52
3.2. Extraction des huiles essentielles de la sauge	53
3.2.1. Extraction par hydrodistillation	53
3.2.2. Procédé d'extraction	54
3.2.3. Conservation de l'huile essentielle	55
3.2.4. Détermination de rendement	56
3.3. Screening phytochimique	56
3.3.1. Préparation des extraits	56
3.3.2. Recherche des métabolites secondaires	58

Chapitre II: Résultats et discussions

1. Rendement des huiles essentielles	58
2. Résultat de screening phytochimique	58

CONCLUSION GENERALE	60
----------------------------------	-----------

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIES

ANNEXE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les plantes aromatiques et médicinales sont plus acceptées par la population pour leurs efficacités et leurs tolérances du fait de leurs origines naturelles [1]. Elles jouent un rôle très significatif dans la découverte des médicaments [2]. Ces plantes ont été pendant longtemps le principal voir l'unique recours traditionnel pour soigner diverses pathologies, et comme matière première pour la médecine moderne [3].

La flore Algérienne est caractérisée par sa diversité florale, plus de 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques, distribué comme suit : méditerranéenne, saharienne et une flore subtropicale. Ces espèces sont pour la plupart l'état sauvage avec un nombre non négligeable (15%) d'espèces endémiques [4].

Depuis longtemps les huiles essentielles et les plantes aromatiques en général restent liées à leurs propriétés médicinales en l'occurrence les propriétés anti-inflammatoires, antiseptiques, antivirales, antifongiques, bactéricides, antitoxiques et insecticides [4].

Le mot nature ou naturellement ne signifie pas forcément la sécurité. Les huiles essentielles sont des substances très actives et par ailleurs elles peuvent être toxiques. Leur toxicité est liée à la présence de certains sites fonctionnels oxygénés [4].

Par ailleurs, l'utilisation des anti-inflammatoires pour réduire les douleurs lors des inflammations, présentent des risques de toxicité gastro-intestinales et cardiovasculaires. Pour cette raison, il est nécessaire de découvrir d'autres anti-inflammatoires ayant moins d'effets secondaires pour être utilisé particulièrement dans le traitement des inflammations chroniques. Les produits naturels donc donnent une grande chance pour découvrir une médication efficace contre les maladies qui n'ont pas été traitées, par l'effet thérapeutique directe, après une modification semi-synthétique ou bien par une nouvelle synthèse d'un modèle moléculaire à partir des produits naturels [5].

Actuellement, beaucoup de chercheurs s'intéressent aux plantes médicinales pour leur richesse à savoir les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, qui possèdent des activités antimicrobiennes. De ce fait, l'exploitation de nouvelles molécules bioactives ayant des effets secondaires limités ou inexistantes depuis des sources naturelles et leur adoption comme une alternative thérapeutique aux molécules synthétiques sont devenues des objectifs prioritaires pour les recherches scientifiques et les industries alimentaires et pharmaceutiques [6].

Notre choix s'est porté sur la sauge officinale (*Salvia officinalis* L), elle est largement utilisée dans le bassin méditerranéen pour ses nombreuses vertus thérapeutiques [4].

Notre travail consiste de contribuer la connaissance de cette espèce et à la valoriser. Dans le but de contribuer à exploiter les plantes poussant en Algérie et réputées pour leurs vertus médicinales, nous avons étudié les propriétés phytochimique des extraits de *Salvia officinalis L* et évaluer l'activité anti-inflammatoire et antimicrobiennes de cette plante, cueillie de la région du Tipaza en Algérie.

Ce travail s'articule sur deux parties :

- ✓ Partie 1: Synthèse bibliographique, qui contient trois chapitre ;
 - Le premier chapitre généralité sur les plantes médicinales et les différentes classes des molécules actives.
 - Le deuxième chapitre est consacré à une étude détaillée de la Sauge officinale ou *Salvia officinalis L*, ses composants, et ses différentes utilisations.
 - Le troisième chapitre défini sur les activités biologiques: activité anti-inflammatoire et activité antimicrobienne.
- ✓ Partie 2: Étude expérimentale
 - Premier chapitre sur matériels et méthodes qui englobe le mode opératoire réalisé aux laboratoires; extraction des huiles essentielles de la sauge officinale et une étude phytochimique.
 - Deuxième Chapitre sur les résultats et discussions qui regroupent les résultats obtenus et leurs interprétations.

PARTIE 1: SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralités sur les plantes médicinales

1. Plantes médicinales :

1.1. Définition :

Une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses [7]. Ils sont utilisés en phytothérapie pour leurs principes actifs [8].

Environ 35 000 espèces des plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne [9].

1.2. Efficacités des plantes entières :

La phytothérapie, à la différence de la médecine classique, recommande d'utiliser la plante entière, plutôt que des extraits obtenus en laboratoire. Etudier les pièces d'une montre et réussir à en identifier les parties essentielles ne permet pas de comprendre comment elle fonctionne, de même que disséquer une plante médicinale pour isoler ses principes actifs ne suffit pas pour expliquer comment elle agit. Une plante entière est plus efficace que la somme de ses composants. Ainsi, des chercheurs ont démontré que les principes actifs de nombreux végétaux, agissent de manière complexe et combinée pour produire un effet thérapeutique global [10].

1.3. Principes actifs des plantes médicinales :

Les scientifiques affirmeront enfin que les plantes médicinales ont des principes actifs et que ce sont des composants importants de la plantes, qui lui confèrent son caractère médicinal [11].

Ce qu'on appelle principe actif est réellement ce qui identifie une plantes, ce qui la caractérise, ce qui lui permet d'intervenir sur les fonctionnements de l'organisme, sur tel organe ou tel métabolisme. Ces éléments actifs spécifiques sont là pour correspondre au rôle au message particulier de la plante. On trouve dans les plantes médicinales : le huiles essentielles (elles stigmatisent ce qu'on appelle les plantes aromatiques), les glucoses ou sucre (glucosides, flavonoïdes, saponines. Ils ont l'énergie pure de la plante), les sels minéraux et oligo-éléments (indispensables de construction), les vitamines (elles servent à faciliter les

processus biochimiques de l'organisme), les tanins (des durcisseurs et des résistants), les mucilages (eux plutôt adoucisseurs et désenflammant), les acides organiques (des agents multifonctions de la plante), les alcaloïdes (ce sont les alcaloïdes qui font les plantes toxiques) [11].

1.4. Conservation des plantes médicinales :

Pour bien conserver les plantes, il faut éviter l'humidité et la lumière: celles-ci en effet accélèrent l'oxydation qui altère les parties de plantes séchées. Une fois les plantes séchées, il faut les mettre dans des sacs en papier kraft, en prenant soin d'y inscrire la date de récolte, le lieu et le nom de la plante. Les bocaux (en verre ou en métal, mais pas en plastique) permettent de bien conserver les plantes remises dans une pièce sèche, à l'écart de toute source de chaleur [12].

Une plante médicinale conserve en général une année durant toutes ses propriétés, ensuite, celles-ci se dégradent [13].

1.5. Importance des plantes médicinales :

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs qui agissent directement sur l'organisme. On les utilise aussi bien en médecine classique qu'en phytothérapie; elles présentent en effet des avantages dont les médicaments sont souvent dépourvus [14].

2. Phytothérapie :

1.1. Définition :

La médecine par les plantes, autrement appelée phytothérapie est la plus ancienne façon au monde de se soigner, on la retrouve dans toutes les civilisations, chacune d'entre elles ayant élaboré sa propre thérapeutique au fil des siècles [15].

La phytothérapie est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes. Ce n'est ni une thérapeutique « spéciale », ni une médecine « alternative », car elle fait partie intégrante de la thérapeutique [16].

1.1.1. Phytothérapie classique :

Mode de préparation préventif et curatif, le plus ancien et le plus connu, il emploie les tisanes en infusions, décoctions ou macérations. Il convient de se fournir en herboristerie, où elles sont biologiques, car il y'a une différence de qualité avec les plantes de pharmacie, où la plupart du temps sont traitées, voire irradiées, et dévitalisées [17].

1.1.2. Phytothérapie moderne :

La phytothérapie moderne se caractérise par tous les systèmes traditionnels de médecine à base des plantes recourent dans une très large mesure à des mélange complexe différentes [18].

C'est le mode de préparation le plus scientifique, sophistiqué et récent. Les plantes sont présentées en teintures mères, en suspensions intégrales. Il inclut aussi l'aromathérapie et la gemmothérapie. Ces médicaments doivent être pris avec précaution en respectant posologie et durée de traitement précis [17].

1.2. Développement de la phytothérapie :

Depuis la nuit des temps, les hommes apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes. Aujourd'hui encore, les deux tiers de la pharmacopée ont recours à leurs propriétés curatives à travers les siècles. Les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales. Si certaines pratiques médicinales paraissent étranges et relèvent de la magie. D'autre au contraire semblent plus fondées, plus efficaces. Pourtant, toutes ont pour objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des hommes [10].

1.2.1. Phytothérapie en Europe :

A fin du XVIIIe siècle, le commerce de l'herboristerie commence à être réglementé. En 1778, la faculté de médecine de Paris décerne le premier diplôme d'herboriste à un certain Edmée Gillot. Vingt-cinq ans plus tard, la loi du 21germinale (1803) autorise l'exercice de la profession d'herboriste après obtention d'un diplôme délivré par la faculté de pharmacie à la suite d'un examen portant sur la connaissance des plantes médicinales. Dans la seconde moitié du XIXe siècle, la médecine moderne tente d'établir son monopole. En France, le diplôme d'herboristerie a été supprimé en 1941. Il subsiste une liste restreinte de 34 plantes pouvant être vendue librement dont 7 pouvant être mélangées. Le ventre de toutes les autres

plantes est soumis à certaines conditions. D'autre part, en Espagne, en Italie et dans certains Etats américains, il est devenu illégal de pratiquer l'herboristerie sans qualification.

La médecine par les plantes doit être exercées par des médicinales à leurs patients afin de leurs venir en aide s'exposent à des amendes sévères ou à des peines d'emprisonnement pour « exercice illégal de la médecine » [10].

1.2.2. Phytothérapie en Afrique :

L'usage thérapeutique des plantes médicinales remonte, en Afrique, aux temps les plus reculés. Les écrits égyptiens confirment que l'herboristerie était, depuis des millénaires, tenue en grande estime. Le papyrus Ebers (XVe siècle av .J.-C.), un des plus anciens textes médicaux conservés, recense plus de 870 prescriptions et préparation ,700 plantes médicinales dont la gentiane jaune (*Centiana lutea*), l'aloés (*Aloe vera*) et le pavot (*Papaver somniferum*). Il traite des affections bronchiques aux morsures de crocodile. Les techniques médicinales mentionnées dans les différents manuscrits égyptiens constituent les bases de la pratique médicinale classique en Grèce, à Rome et dans le monde arabe [10].

1.2.3. Phytothérapie en Algérie :

En Algérie les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de la santé.

Dans les dernières années, la phytothérapie est très répandue, des herboristes sont partout et sans aucune formation spécialisée ou connaissance scientifique sur elle, ils prescrivent des plante et des mélanges pour toutes les maladies : diabète, rhumatisme, minceur et même les maladies incurables [19].

1.3. Différents types de la phytothérapie :

On peut distinguer différents types de thérapies par les plantes :

- phytothérapie : utilisation des différentes parties des plantes (racine, feuilles, fleurs...ou la plante entière) sous différents formes galéniques.
- aromathérapie : l'utilisation des huiles essentielles obtenues grâce à divers procédés d'extraction. [20].
- Phytothérapie pharmaceutique : utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme des sirops, des gouttes, des gélules, des lyophilisats....

- Gemmothérapie: se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique des tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicules.
- Homéopathie: a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.
- Herboristerie: correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. [21].

1.4. Avantages de la phytothérapie :

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps, à l'exception de ces cent dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse des maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît.

La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques. [10].

1.5. Inconvénients de la phytothérapie :

La phytothérapie est une thérapeutique souvent peu toxique mais qui exige un certain nombre de précautions :

- Une bonne connaissance des plantes car certaines peuvent être toxiques ou manifester des réactions allergiques à certains sujets.
- Une connaissance approfondie de la pharmacologie (devenir des principes actifs dans l'organisme).
- S'assurer du diagnostic et être attentif aux doses, en particulier pour les jeunes enfants, les femmes enceintes ou allaitant et les personnes âgées.

- Certaines plantes ne peuvent être utilisées en même temps que d'autres médicaments ou présentent une certaine toxicité si le dosage est augmenté ou si le temps de traitement est prolongé [22].

1.6. Mode de préparation et d'utilisation des plantes en phytothérapie :

Pour assurer l'action du médicament, il est nécessaire de traiter la plante, de la transformer pour en tirer la substance ayant une action spécifique. Etant donné la multiplicité des composants constituant les principes actifs de chaque plante et la spécificité d'action de chacun d'entre eux, il a été nécessaire d'élaborer des méthodologies diverses [23].

1.6.1. Infusion :

L'infusion est sans doute la méthode la plus simple en particulier pour préparer les fleurs et les feuilles. Versez de l'eau bouillante sur la plante (environ deux cuillerées à soupe d'herbes pour 500ml d'eau). Couvrez et laissez infuser pendant 5 à 10 minutes, puis filtrez. L'infusion peut ensuite être bue ou appliquée sur les zones douloureuses ou blessées [24].

1.6.2. Décoction :

La décoction s'applique en général aux racines, écorces, bois, rameaux, fruit [25], le processus d'extraction par décoction consiste à faire bouillir, dans de l'eau, une partie ou la totalité de la plante, pendant un temps déterminé (10 à 30min), de la laisser ensuite macérer pendant un autre laps de temps et de procéder enfin au filtrage à l'aide d'un papier spécial ou d'une toile à trame fine [23]. On prend, généralement, 10 g d'eau pour un gramme de produit végétal [26].

1.6.3. Macération :

Les macérations concernent généralement les plantes dont les substances actives risquent de disparaître ou de se dégrader sous l'effet de la chaleur (par ébullition), elles peuvent être définies comme des infusions froides de longue durée (de plusieurs jours) [25].

Cette préparation s'obtient en mettant les plantes, en contact, à froid, avec un liquide quelconque. Ce liquide peut être du vin, de l'alcool, de l'eau ou de l'huile. Le temps de contact est parfois très long, en effet, les plantes aromatiques ou amères devront macérer entre deux et douze heures. Les macérations à l'eau sont plus rarement employées, car elles ont

l'inconvénient de fermenter facilement, ne doivent pas, de toute manière, excéder une dizaine d'heures [27].

1.6.4. Extraction des sucs :

Ce procédé exige que les plantes soient absolument fraîches et riches en humidité. Les sucs contiennent les sels minéraux, les vitamines que la plante a élaborées. Ainsi que les autres substances obtenues par pression. Par cette méthode, on n'obtient pas tous les principes actifs, mais la structure des composants sensibles à la chaleur ne sera pas modifiée. Pour une utilisation domestique, on peut extraire les sucs en procédant à une ébullition rapide de la plante fraîche, suivie de pressions successives, faites à l'aide d'un appareil approprié, telle une petite presse, ou grâce-à une centrifugeuse moderne qui permet la récupération de presque tous les sucs contenus dans la plante [23].

1.7. Formes galéniques utilisées en phytothérapie :

1.7.1. Tisanes :

Les tisanes sont fabriquées à base de plantes sèches divisés, en vrac ou en sachets-doses (infusettes). Généralement bues, elles sont parfois employées en usage externe (bain, lotion...). Les tisanes ont tendance à tomber en désuétude au profit des formes sèches, pour des raisons pratiques mais également parce que les doses de principes actifs qu'elles procurent sont généralement faibles. Leur goût est parfois désagréable et peut engendrer un défaut de compliance du patient [28].

1.7.2. Teintures mères :

Elles sont obtenues par la macération de la plantes dans l'alcool pendant 3 semaines. Les teintures mères correspondent à 1/10^e de leur poids de drogue sèche, c'est-à-dire que 100g de drogue sèche permettent de préparer 1 000g de teinture [29].

1.7.3. Poudre :

Les poudres de plantes se présentent en gélules. Il s'agit de la drogue végétale sèche, broyée en gélule.une gélule contient environ 300 milligrammes de poudre (200 mg pour une taille 1). Cette forme est particulièrement adaptée aux plantes ou aux substances actives qui ne sont pas solubles dans l'eau [30].

Les poudres peuvent aussi être saupoudrées sur les aliments ou diluées. On les applique sur la peau, comme du talc. La poudre est introduite dans les gélules (en gélatine ou en matière végétale) que l'on peut se procurer en pharmacie [10].

1.7.4. Sirops :

On prépare un sirop en faisant cuire à feu doux un mélange d'infusion ou de décoction et de miel ou de sucre non raffiné en quantités égales. Le sirop doit être fait avec un liquide riche en principes actifs: il faut laisser agir les plantes pendant 15 minutes (pour les infusions) et 30 minutes (pour les décoctions) Presser la plante pour recueillir le plus de liquide possible. On peut accroître l'efficacité d'un sirop en y ajoutant, une fois qu'il a refroidi, une petite quantité de teinture pure [10].

1.7.5. Crèmes :

On prépare une crème en associant de l'huile ou un autre corps gras à de l'eau, par un processus d'émulsion Contrairement aux onguents, les crèmes pénètrent dans l'épiderme Elles ont une action adoucissante, tout en laissant la peau respirer et transpirer naturellement Cependant, elles se dégradent très rapidement et doivent donc être conservées à l'abri de la lumière, dans des pots hermétiques placés au réfrigérateur [10].

1. Métabolites secondaires :

1.1. Définition :

Les plantes produisent un grand nombre de composé qui ne sont pas issus directement lors de la photosynthèse, mais résultent des réactions chimiques ultérieures, d'où le nom des métabolites secondaires [31].

Ces derniers sont des molécules qui ne participent pas directement au développement des plantes, contrairement aux métabolites primaires.

Ils sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes [32-33].

Ces molécules sont présentés en très grand nombre et d'une variété structurale extraordinaire. Elles ont de nombreuses applications pharmaceutiques [34].

1.2. Rôle des métabolites secondaires :

On sait que ces molécules jouent un rôle clé dans l'adaptation des plantes à leur environnement, mais elles constituent également une source importante des produits pharmaceutiques efficaces [35].

Ces dernières années, le rôle de certains métabolites secondaires comme conservateur des produits alimentaires est devenu un domaine de plus en plus important de la recherche en nutrition humaine [36].

Les métabolites secondaires sont des molécules ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Ils sont nécessaires à sa défense contre les agressions extérieures. Cependant, ils ne sont pas toujours nécessaires à la survie de la plante [37].

Ils sont largement utilisés en thérapie comme vasculo-protecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants et anti-radicalaires. La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes des molécules actives nouvelles ou des matières premières pour la hémisynthèse de composés actifs [37].

1.3. Principaux Composants du métabolisme secondaire:

Ils sont divisés principalement en trois grandes familles:

- Les alcaloïdes, par exemple la morphine, la caféine, la nicotine, la cocaïne et l'atropine.
- Les substances phénoliques (Composés aromatiques) comme les flavonoïdes, les tanins, la lignine, les coumarines.
- Les terpènes, c'est la plus grande catégorie des métabolites secondaires avec plus de 22000 molécules. Cette catégorie contient les hormones végétales, les pigments, les stérols, les hétérosides et une grande partie d'huiles essentielles [32-33].

1.4. Alcaloïdes :

1.4.1. Définition :

Ce sont des substances azotées, basiques, d'origine naturelle et de distribution restreinte, les alcaloïdes ont une structure complexe. Leur atome d'azote est inclus dans un système hétérocyclique et ils possèdent une activité pharmacologique significative; pour certains auteurs, ils sont issus du seul règne végétal [38].

1.4.2. Types d'alcaloïdes :

On distingue par ailleurs les proto-alcaloïdes et les pseudo-alcaloïdes :

- **Pseudo-alcaloïdes:** présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas des dérivés des acides aminés. Ils s'agissent dans la majorité des cas connus d'isoprénoides et l'on parle alors d'alcaloïdes terpéniques : alcaloïdes monoterpénique (ex β -skytanthine), sesquiterpénique des Nymphaceaceae, diterpénique comme l'aconitine du tubercule d'aconit ou stéroïdes (ex : paravallarine), (**Figure1**) pour ne citer que quelques exemples. On connaît également des substances azotées hétérocycliques issues du métabolisme de l'acétate (ex: coniine) [38].

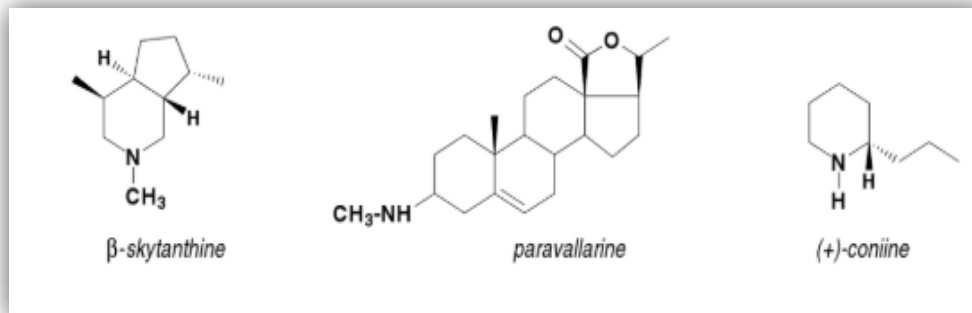


Figure 01 : Structure chimique de quelques pseudo-alcaloïdes [38].

- **Proto-alcaloïdes:** sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique: ils ont une réaction basique et sont élaborés *in vivo* à partir d'acides aminés. Diverse substances répondent à cette définition : des amines simples comme la sérotonine, la mescaline (**Figure2**) du peyotl ou cathinone du thé des abyssins, mais aussi les bétaines (qui résultent de la quaternarisation de l'azote des acides aminés) ; certains auteurs incluent les bétalaines (parfois appelées chromo-alcaloïdes) dans ce groupe (ex: bétanine) [38].

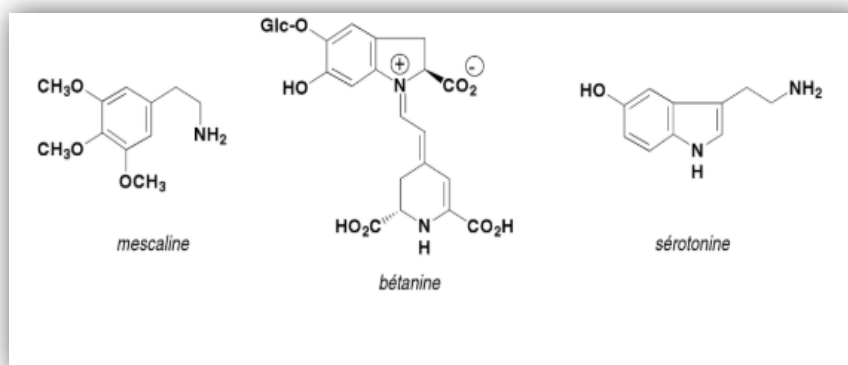


Figure 02 : structure chimique de quelques proto-alcaloïdes [38].

1.5. Composés phénoliques:

1.5.1. Définition :

Les composés phénoliques sont une famille des molécules organiques, largement présente dans le règne végétal depuis les racines jusqu'aux fruits et caractérisée par la présence d'un ou de plusieurs cycles aromatiques liés avec un ou plusieurs groupements hydroxyles, libres ou engagés dans une autre fonction ; éther, ester, hétéroside [39-40]. Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits, les légumes, les boissons, les céréales, les graines oléagineuses et les légumes secs [41].

1.5.2. Biosynthèse des polyphénols :

La synthèse des polyphénols suit généralement deux voies: la voie de shikimate et celle du phénylpropanoïde.

- **Voie de shikimate :**

C'est la voie de biosynthèse principale des composés aromatiques. Cette voie du shikimate est très spécifique des végétaux et conduit à la synthèse des trois acides aminés essentiels suivants : tryptophane, phénylalanine et tyrosine. Elle joue un rôle critique pour contrôler le métabolisme de la voie de phénylpropanoïde (**Figure 03**) [42].

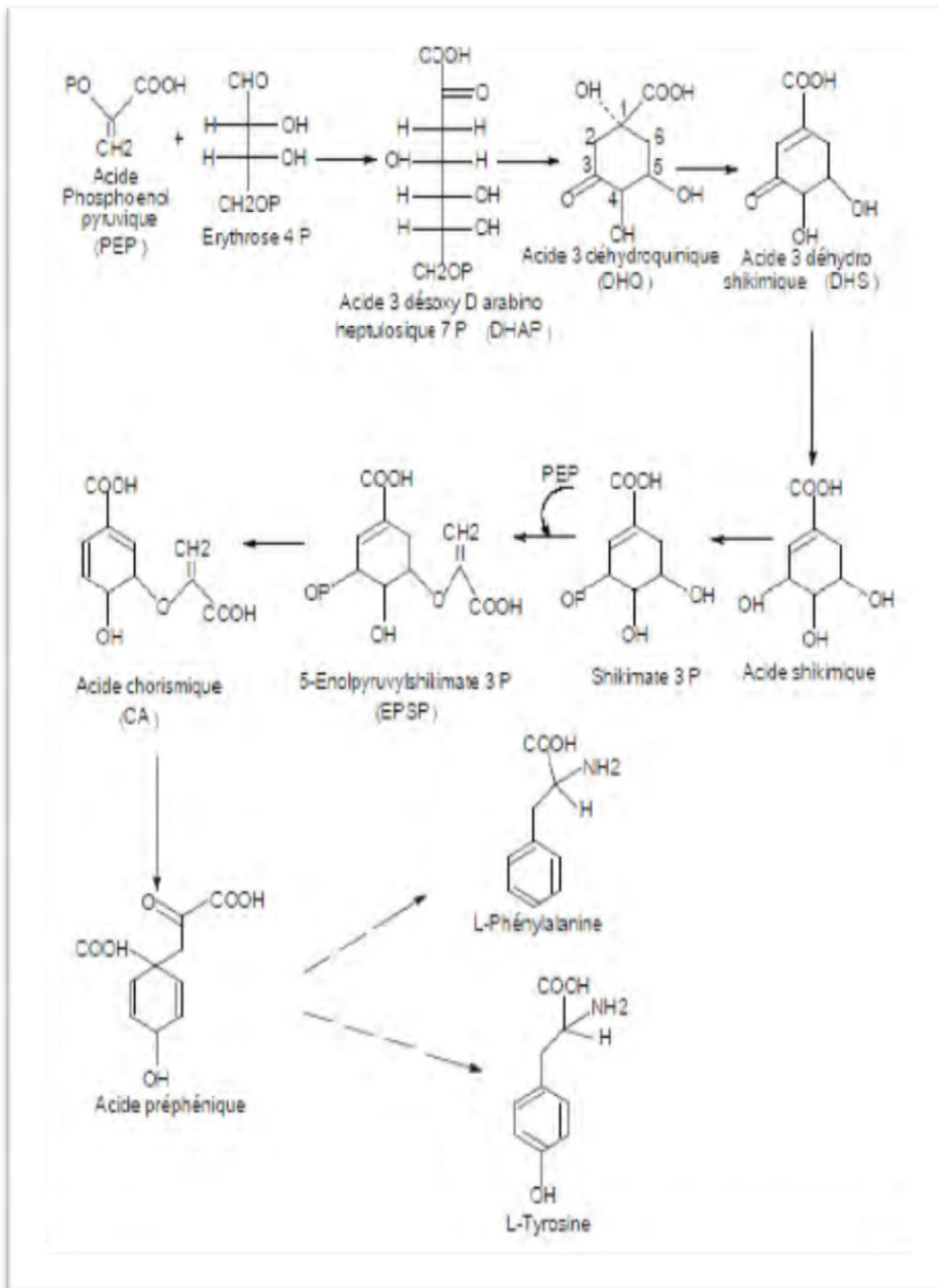


Figure 03 : Schéma général de la voie de Shikimate [43].

- **Voie des phénylpropanoïdes :**

La voie de phénylpropanoïde (**Figure 04**) commence par la phénylalanine (Phe) qui fournit en plus des principaux acides phénoliques simples, coumarines, isoflavonoïdes, flavonoïdes, acide salicylique, des précurseurs de lignine, qui est quantitativement le second biopolymère le plus important après la cellulose [42].

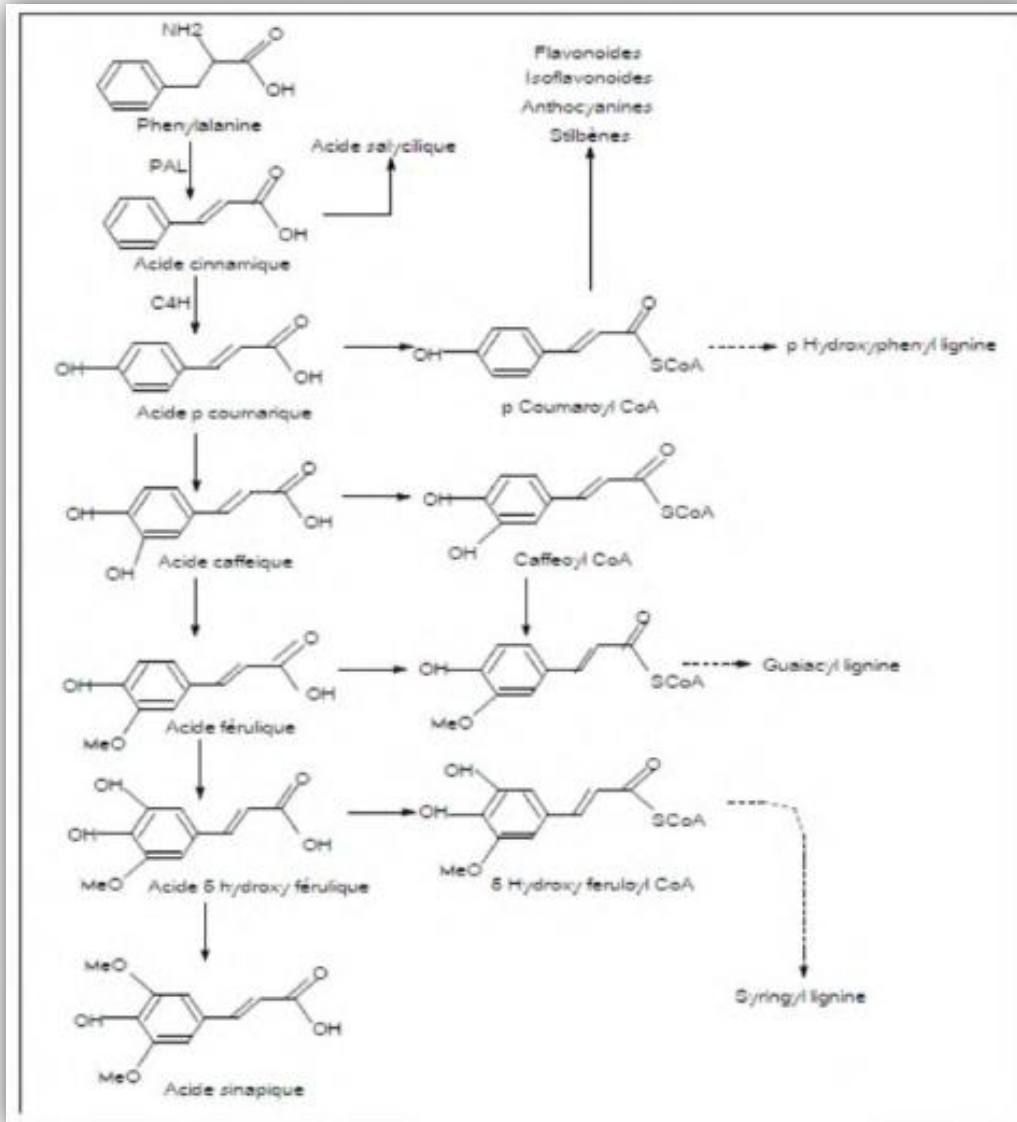


Figure 04 : Schéma général de la voie de phénylpropanoïde [44].

1.5.3. Principaux classes des polyphénols :

1.5.3.1. Acides phénols :

Les acides phénols (**Figure 05**) sont des dérivés de l'acide cinnamique, et l'acide benzoïque. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiseptiques urinaires, anti radicalaires, cholagogues, hépatoprotecteurs, Cholérétique, et immunostimulants [39].

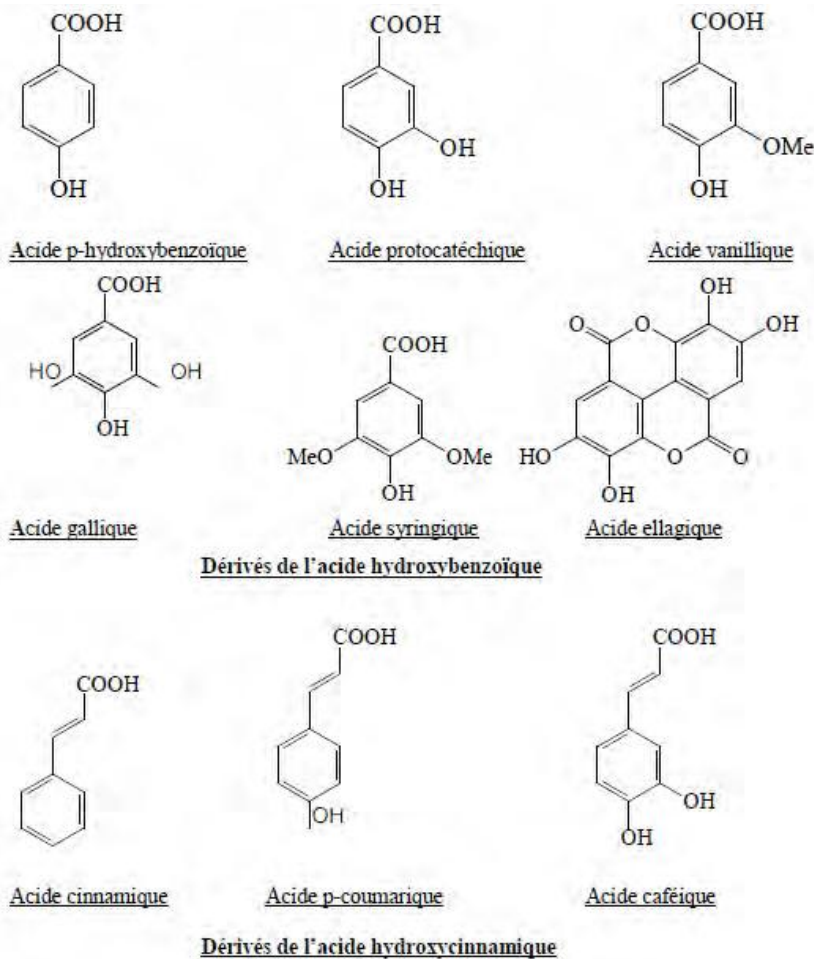


Figure 05 : Structures chimique de quelques acides phénols [45].

1.5.3.2. Coumarines :

Elles sont issues du métabolisme de la phénylalanine via un acide cinnamique, l'acide P coumarique (**Figure 06**). Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et les solvants organiques tels que l'éther ou les solvants chlorés dans lesquels ils sont extractibles. Elles ont un spectre UV caractéristique. Les coumarines présentent des effets cytotoxiques, antivirales, immunostimulantes, tranquillisantes, vasodilatatrices, anticoagulantes (au niveau du cœur), hypotensives, elles sont aussi bénéfiques en cas de affections cutanées [46].

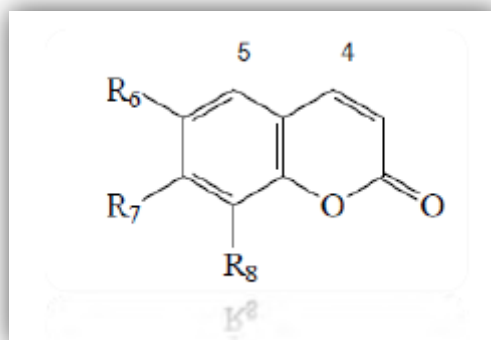


Figure 06 : structure de base des coumarines [46].

1.5.3.3. Tanins :

Les tanins sont des polyphénols que l'on trouve dans de nombreux végétaux et surtout les écorces d'arbre et les fruits (raisin, datte, café, cacao). Leur structure complexe est formée d'unités répétitives monomériques qui varient par leurs centres asymétriques (**Figure 07**), leur degré d'oxydation [47]. Caractérisées par leur astringence, ils ont la propriété de précipiter les protéines (fongiques ou virales) et les métaux lourds. Ils favorisent la régénération des tissus et la régulation de la circulation veineuse, tonifient la peau dans le cas des rides. Ils sont abondants dans les organes végétaux jeunes. Deux groupes de tanins différents aussi bien par leur structure que par leur origine biogénétique sont distingués : les tanins hydrolysables et les tanins vrais (non hydrolysables) [48].

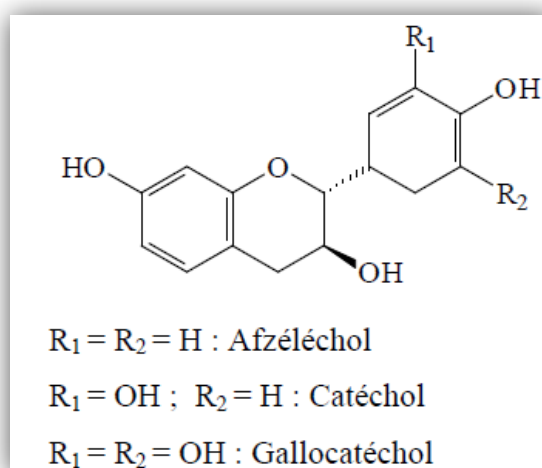


Figure 07 : Structure de base de quelques tanins [47].

- **Tanins hydrolysables :**

Les tanins hydrolysables sont des esters du glucose et d'acides phénols que sont l'acide gallique (tanins galliques) et l'acide éllagique (tanins éllagiques). Leurs polymères sont appelés des tannoïdes. Ils sont caractéristiques des Angiospermes dicotylédones [48].

- **Tanins non hydrolysables :**

Les tanins vrais, non hydrolysables sont des polymères de flavonols (catéchols) et de proanthocyanidols qui donnent par ébullition avec les acides minéraux dilués des composés insolubles amorphes et de couleurs rouges appelés phlobaphènes ou rouge de tanins [48].

1.5.3.4. Flavonoïdes :

Le terme flavonoïde (la flavus « jaune » en latin) désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ce sont des pigments responsables de la coloration des fleurs, des fruits et des feuilles [49]. Ils constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels du règne végétal [50].

Ces substances sont accumulées dans différentes parties cellulaires et tissulaires de la plante durant l'organogénèse et sous l'influence de plusieurs facteurs stimulants [51]. Ils se présentent sous forme de génine ou d'hétéroside, plus la molécule est hydroxylée, et plus le pH est élevé, plus la couleur est accentuée. Il existe un grand nombre des flavonoïdes. On les différencie par le nombre, la position et la nature des fonctions phénols et des fonctions méthoxyles substituées sur le noyau, ainsi que par la position des sucres chez les hétérosides. [52]. Les flavonoïdes sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines, tiges, feuilles, fruits, graines, bois, pollen [53].

Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phényl chromone [54] à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitué de deux noyaux aromatiques, que désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, que désigne la lettre C [55], portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides. On signale que le noyau flavone est lui même un dérivé du noyau flavane de base (**Figure08**).

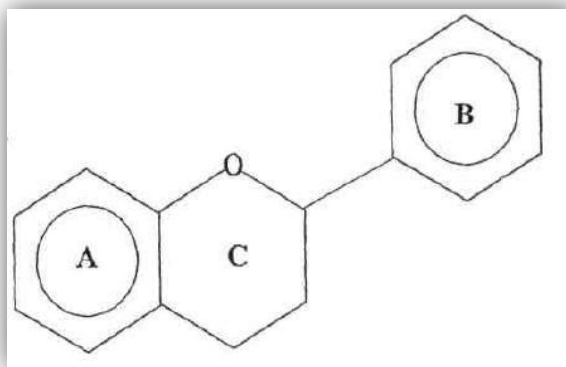


Figure 08 : Schéma simplifié des flavonoïdes [54]

1.6. Terpénoïdes et les stéroïdes:

1.6.1. Terpénoïdes:

Les terpénoïdes représentent le groupe le plus important de composées secondaires [56]. Les terpènes (Terpénoïdes) sont des constituants habituels des cellules végétales, impliqués ou non dans des fonctions métaboliques essentielles. L'étude de leur métabolisme connaît un regain d'intérêt par suite du développement des méthodes analytiques auxquelles est venu s'ajouter l'outil moléculaire [57]. Ce sont des métabolites secondaires résultant de la condensation d'unités isopréniques à 5 atomes de carbone [39].

1.6.2. Stéroïdes :

Les stéroïdes sont des triterpènes-tétracycliques, possèdent moins de 30 atomes de carbone, synthétisés à partir d'un triterpène acyclique. Chez toutes les plantes on trouve ces composés liés avec un groupement alcool qu'ils nommés les stérols ; prenant une forme plane, glycosylée, analogues du cholestérol qui ne diffèrent de celui-ci que par leur chaîne latérale comme : B-Sitostérol, Stigmastérol [58].

Ce sont des composés naturels ou synthétiques formés par accollement de quatre cycles notés A, B, C, D dont, parfois, un ou deux sont ouverts (sécostéroïdes), constituant le squelette cyclopentanophénanthrénique en C17 ou stérane. L'accolement des quatre cycles détermine 3 jonctions de cycle A/B, B/C et C/D, qui peuvent être de configuration cis (les 2 hydrogènes de jonction sont sur la même face du stéroïde) ou trans (les 2 hydrogènes de jonction se situent de part et d'autre du plan moyen du stéroïde) [59].

Différents groupes peuvent substituer un stéroïde dans une ou plusieurs de ses positions. La lettre grecque β , placée devant un substituant, indique que celui-ci se trouve au-dessus du

plan formé par le squelette en représentation qui constitue en général une projection assez exacte de la représentation spatiale de la molécule [59].

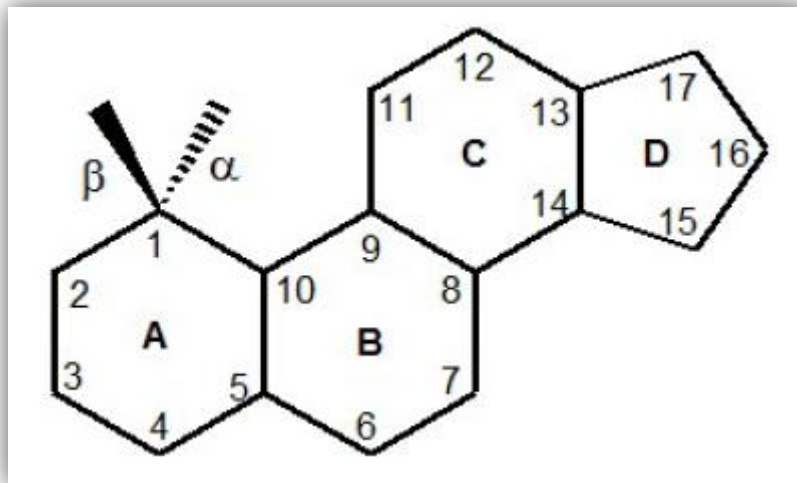


Figure 09 : Structure chimique d'un stéroïde [59].

1.6.3. Saponines :

Les saponines constituent une importante classe de métabolites secondaires d'origines végétale, La structure chimique des saponines est constituée d'un groupe aglycone de nature triterpéniques ou stéroïdique et d'une ou plusieurs chaînes glycosidiques. Les saponines doivent leur nom au mot latin « sapo » qui signifie mousse, au fait qu'elles peuvent former une mousse stable dans des solutions aqueuses. Elles sont rencontrées chez de nombreux végétaux sous forme d'hétérosides (saponosides). Les plantes à saponines ont été recherchées pour leurs propriétés détergentes [60].

Ils ont également une action veinotrope et même des propriétés analgésiques, anti-inflammatoire et anti-œdémateuse ce qui justifie leur emploi dans les manifestations de l'insuffisance veineuse, le traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire et dans les troubles de la fragilité capillaire [10].

1.6.4. Huiles essentielles :

Les huiles essentielles végétales sont des composés volatils, oléagineuses dans la plupart des cas à la senteur aromatique; qui peut avoir une action très variée [24].

Elles sont parmi les plus importants principes actifs des plantes et largement employées en parfumerie. Elles contenues telles quelles dans les plantes sont des composés oxygénés, parfois d'origine terpénoïde et possédant un noyau aromatique [10].

Elles sont appelées aussi essences sont des mélange complexe de substances odorantes et volatiles contenues dans les végétaux [61].

1.6.4.1. Répartition, localisation et fonction :

- **Répartition :**

Les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs. Ils sont répartis dans un nombre limité des familles, ex: *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Cupressaceae*, *Lamiaceae*, *Lauraceae*, *Myrtaceae*, *Piperaceae*, *Poaceae*, *Rutaceae*, *Zingiberaceae* [62]. Les HEs peuvent être stockées dans tous les organes végétaux : fleurs bien sur, mais aussi feuilles et bien que cela soit moins habituel, dans des écorces, des bois, des racines, des rhizomes, des fruits, des graines. Si tous les organes d'une même espèce peuvent renfermer une HE, la composition de cette dernière peut varier selon sa localisation [62].

- **Localisation :**

La synthèse et l'accumulation des HEs sont généralement associées à la présence des structures histologique spécialisées, souvent localisées sur ou à proximité de la surface de la plantes : cellules à HE des *Lauraceae* ou des *Zingiberaceae*, poils sécréteurs des *Lamiaceae*, poches sécrétrices des *Myrtaceae* ou des *Rutaceae*, canaux sécréteurs des *Apiaceae* ou des *Asteraceae* [62].

- **Fonction :**

La fonction biologique des terpénoïdes des huiles essentielles demeure le plus souvent obscure. Il est toutefois vraisemblable qu'ils ont une fonction écologique.

A l'appui de cette hypothèse, on remarquera que le rôle de certain d'entre eux a été établi expérimentalement aussi bien dans le domaine des interactions végétales (agents allélopathique, notamment inhibiteurs de germination) que dans celui des interactions végétal-animal: protection contre les prédateurs (insecte, champignons) et attraction des pollinisateurs. Pour quelques auteurs, ils pourraient constituer des supports à une « communication » et ce d'autant mieux que leur variété structurale autorise le transfert de « messages biologiques » sélectifs.

Le rôle des huiles essentielles n'a pas pu être clairement démontré. En effet, on considère qu'il s'agit des produits des déchets du métabolisme. Toutefois, certains auteurs pensent que la plante utilise son huile essentielle pour repousser les insectes, ou au contraire pour les attirer et favoriser la pollinisation.

D'autres, la considère comme une ressource énergétique, facilitant certaines réactions chimiques. D'autre part, celles conservent l'humidité nécessaire à la vie des plantes exposées à des climats désertiques [62].

1.6.4.2. Propriétés physiques :

- Ce sont généralement des liquides à température ambiante, d'odeur aromatique très prononcée ;
- Leur consistance est huileuse mais non grasse;
- Les huiles essentielles sont volatiles, ce qui les différencie des huiles fixes;
- Leurs coloration varie de l'incolore au brun clair;
- Leurs densité est en général inférieure à celle de l'eau (de 0.850 à 0.950);
- Leurs point d'ébullition varie de 160° à 240° C;
- Entraînables à la vapeur d'eau, elles sont très peu solubles dans l'eau; elles le sont toutefois suffisamment pour communiquer à celle-ci une odeur nette (eau aromatique);
- Les huiles essentielles sont solubles dans les alcools, dans les huiles fixes et dans la plupart des solvants organiques;
- Les huiles essentielles s'oxydent facilement à la lumière et se résinifient en absorbant de l'oxygène, en même temps, leurs odeur modifie, leurs point d'ébullition augmente et leurs solubilité diminue ;
- Leurs indice de réfraction est assez élevé, par exemple : coriandre : 1.4620-1.4700 et vétiver bourbon: 1.5220-1.5300, elles sont donc douées de pouvoir rotatoire [63-39 -64-65].

1.7. Méthodes d'extractions des huiles essentielles :

Les huiles essentielles sont composées par des molécules aromatiques d'origines végétales présentant une très grande diversité de structure. D'ailleurs, elles sont obtenues avec des rendements très faibles (de l'ordre de 1%) ce qui en fait des substances fragiles, rares, mais toujours précieuses [66].

1.7.1. Entrainement à la vapeur d'eau :

A la différence de l'hydrodistillation, cette technique ne met pas en contact direct l'eau et la matière végétale à traiter. Le principe de la distillation à la vapeur d'eau consiste à faire passer la vapeur d'eau à travers la plante à une température adéquate pour détruire les cellules végétales, libérer les molécules aromatiques et les entraîner dans un serpentin de refroidissement. Là, les vapeurs refroidies retournent à l'état liquide formant un mélange «eau + huile essentielle». Recueillies dans un essencier, l'huile essentielle et l'eau florale se séparent par simple différence de densité. L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques évite certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile [67].

Cette méthode est utilisée dans la distillation à partir des plantes fraîches telles que la menthe et les plantes qui portent leurs huiles essentielles dans les feuilles. Puisque la plante fraîche est riche en eau, donc il n'est pas nécessaire de l'immerger [68].

1.7.2. Hydrodistillation :

C'est la méthode la plus employée pour extraire les huiles essentielles. La plante est mise en contact avec l'eau dans un ballon lors d'une extraction au laboratoire ou dans un alambic industriel, le tout est ensuite porté à l'ébullition, les vapeurs formées sont condensées (**Figure 10**) par un système de réfrigération par courants d'eau ensuite les huiles se séparent de l'eau par différence de densité [68].

Le procédé consiste à immerger la matière végétale dans un bain d'eau l'ensemble est ensuite porté à ébullition généralement à pression atmosphérique, et comme les HE sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans la vapeur, lorsqu'on envoie de la vapeur d'eau sur la plante, elle se charge au passage des huiles [69].

Cette méthode est généralement utilisée pour les huiles essentielles dont les constituants chimiques sont thermorésistants. Elle est aussi utilisée dans l'extraction des huiles à partir des feuilles et des fleurs fraîches ou séchées [68].

La durée d'une hydrodistillation peut considérablement varier, pouvant atteindre plusieurs heures selon le matériel utilisé et la matière végétale à traiter. La durée de la distillation influe non seulement sur le rendement, mais également sur la composition de l'extrait.

Cependant, à cause de l'eau, de l'acidité, de la température du milieu, il peut se produire des réactions d'hydrolyse, de réarrangement, d'oxydation, d'isomérisation, qui peut très sensiblement conduire à une dénaturation [70].

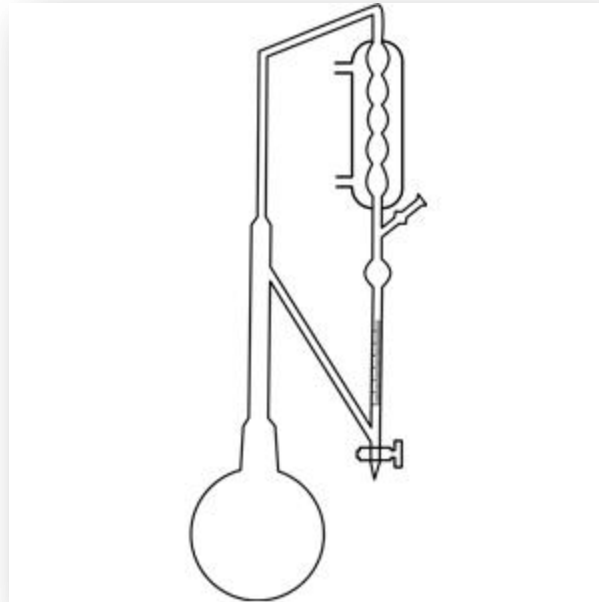


Figure 10: Appareil clévenger [36].

1.7.3. Extraction assistée par micro-onde :

Cette technique d'extraction a été développée au cours des dernières décennies à des fins analytiques. Le procédé consiste à irradier par micro-ondes de la matière végétale broyée en présence d'un solvant absorbant fortement la micro-onde (le méthanol) pour l'extraction des composés polaires ou bien en présence d'un solvant n'absorbant pas les micro-ondes (hexane) pour l'extraction des composés Apolaires. L'ensemble est chauffé sans jamais atteindre l'ébullition durant de courtes périodes entrecoupées par des étapes de refroidissement. L'avantage essentiel de ce procédé est de réduire considérablement la durée de distillation et d'obtenir un bon rendement d'extrait [71].

1.7.4. Hydrodiffusion :

L'hydrodiffusion est une variante de l'entraînement à la vapeur. Cette technique relativement récente et particulière. Elle exploite ainsi l'action osmotique de la vapeur d'eau. Elle consiste à faire passer, du haut vers le bas et à pression réduite, la vapeur d'eau au travers de la matrice végétale. L'avantage de cette méthode est d'être plus rapide donc moins

dommageable pour les composés volatils, et de ne pas mettre en contact le matériel végétal et l'eau. De plus, l'hydrodiffusion permet une économie d'énergie due à la réduction de la durée de la distillation et donc à la réduction de la consommation de vapeur [71].

1.8. Conservation des huiles essentielles :

L'instabilité relative des molécules constituent des huiles essentielles rend leur conservation délicate. Trois facteurs interviennent dans l'altération des huiles essentielles.

- La température : obligation de stockage à basse température (entre 8° et 25°C).
- La lumière : stockée dans l'obscurité et dans un récipient opaque, brune de préférence.
- L'oxygène : les flacons doivent être entièrement remplis et fermés de façon étanche, il est possible de recouvrir à l'adjonction d'antioxydants. La durée de conservation admise est de 2 à 5 ans [72].

1.9. Toxicité des huiles essentielles :

L'utilisation des huiles essentielles en thérapeutique doit se faire avec prudence. Bien qu'aucune preuve n'existe en faveur de leurs l'efficacité réelle, celles-ci restent des produits à employer avec attention et modération. Le bon usage des huiles essentielles nécessite donc, la connaissance des effets indésirables et des précautions d'emploi [36].

Elles ne sont pas des produits qui peuvent être utilisés sans risque. Certaines d'entre elles sont dangereuses lorsqu'elles sont appliquées sur la peau, en raison de leur pouvoir irritant (les huiles riches en thymol ou en carvacrol), allergène (huiles riches en cinnamaldéhyde) ou photo-toxique (huiles de citrus contenant des furacoumarines), d'autres ont un effet neurotoxique (les cétones comme l' α -thujone) [73].

La toxicité des huiles essentielles varie d'une huile à une autre et dépend fortement de la sensibilité de l'utilisateur [36]. Elle est assez mal connue. La plupart du temps, sous le terme de toxicité sont décrites des données expérimentales accumulées en vue d'évaluer le risque que représente leur emploi [73].

La toxicité est importante à connaître lorsque l'huile essentielle est utilisée comme médicament dans le cadre de l'aromathérapie. Définie comme le traitement des maladies par les essences des plantes [61].

Chapitre II : Étude de la plante *Salvia officinalis*. L

1. Généralité sur la famille des *lamiacées* :

La famille des *Lamiaceae* (*labiées*) du Latin (*Labia*) lèvre signifiant que les fleurs ont une forme caractéristique à deux lèvres [74-75]. Cette famille est l'une des premières à être distinguées par les botanistes [76].

Ce sont des plantes à fleurs les plus grandes et les plus distinctives, avec environ 220 genres et près de 4000 espèces dans le monde. Cette famille a une distribution presque cosmopolite. Certains genres présentent une grande diversité en Méditerranée et en Asie centrale et occidentale [74].

Les *Labiatae* sont surtout connus pour les huiles essentielles communes à de nombreux membres de la famille. De nombreuses huiles essentielles très actives ont été isolées de divers membres de cette famille. La famille est également célèbre pour la présence de diterpénoïdes chez ses membres. Ces plantes ont certainement été utilisées par les humains depuis la préhistoire. Des feuilles archéologiques ont montré que certaines espèces de cette famille, qui ne sont plus connues que sous le nom de plantes sauvages, avaient été cultivées à l'échelle locale dans le passé. Cette famille est l'une des principales sources de plantes culinaires, végétales et médicinales dans le monde entier [74].

Cette famille est donc caractérisée par :

- Une corolle gamopétale irrégulière à deux lèvres, la supérieure formée de deux pétales, l'inférieure de trois;
- Quatre étamines dont deux plus longues;
- Ovaire de deux carpelles recoupés par une cloison et comprenant ainsi quatre loges à une graine chacun (tétrachaine);
- Des feuilles opposées et, souvent, une tige de section carrée [77-78].

La famille des *Lamiaceae* est très importante dans la flore algérienne, mais certains genres sont de détermination délicate en raison de la variabilité extrême des espèces [77].

2. L'espèce étudiée :

2.1. Définition :

Salvia vient du mot latin "salvare", qui veut dire « Guérir » [79]. *Salvia officinalis* L est une plante aromatique et médicinale assez largement utilisée soit à l'état naturel, soit sous forme d'extrait ou d'huile essentielle [80].

Elle est très populaire et largement cultivée dans plusieurs pays, essentiellement pour obtenir des feuilles sèches pour les utiliser comme matière première en pharmacie et en industrie alimentaire [81].



Figure 11: *Salvia officinalis* .L (prise personnel).

2.2. Historique :

En 1551, un herboriste anglais observait que la sauge « restaure la chaleur naturelle, améliore la mémoire et stimule les sens ». La sauge demeure l'une des plantes médicinales les plus renommées, aux multiples vertus, dont celle de stimuler l'ensemble de l'organisme [82].

D'après la 1^{ère} histoire, une variété de sauge appelée « Chia » était cultivée par les mexicains. Les grecs, les romains et les arabes ont utilisé la sauge comme tonique, et en compresse contre les morsures de serpent. Au 18^{ème} siècle, les feuilles de la sauge ont été roulées comme des cigarettes pour les fumer contre l'asthme et surtout au printemps [83].

Salvia est une plante annuelle et biennale d'origine méditerranéenne de la famille des labiées (*Labiacées*) [84]. Il existe environ 900 espèces identifiées dans le monde. En Algérie les espèces qui ont été déterminées sont dans l'ordre d'une trentaine [85]. Elle a été considérée comme une plante sacrée par les grecs, et il était d'usage d'offrir aux dieux afin de les disposer favorablement à l'égard des sollicitations [86].

La sauge reconnue par les chinois, ces derniers n'hésitaient pas à échanger leurs feuilles de thé les plus précieuses contre des feuilles de sauge. Louis XIV avait même sa tisane d'élection et en servait à tout propos. Au XVIII^e siècle, on roule les feuilles de sauge comme cigarettes. Tous les asthmatiques mélangeaient la sauge avec de la graisse d'ours pour guérir les problèmes de peau [87]. Les Grecs, les Romains et les Arabes l'employaient communément comme tonique, et en compresse contre les morsures de serpents. En Egypte les femmes en buvaient pour être fertile [88].

Ce qui est confirmé par le dicton : «qui a de la sauge dans son jardin, n'a pas besoin de médecin» [89-90].

2.3. Classification taxonomique :

Selon (RISTIC et al. 1999), la sauge suit la classification suivante :

Tableau 1 : Taxonomie de *Salvia officinalis* L [91].

<i>Règne</i>	<i>Plantae</i>
Embranchement	<i>Cormophytes</i>
Division	<i>Maghnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Lamiales</i>
Famille	<i>Lamiaceae</i>
Genre	<i>Salvia</i>
Espèce	<i>Salvia officinalis</i> L

2.4. Noms vernaculaires :

- ❖ **Français**: Grande Saugue, Thé d'Europe, Thé de Provence, Saugue commune, Herbe sacré [81].

- ❖ **Anglais:** Sage, Gréât sage, Garden sage [81].
- ❖ **Arabe:** Souak en nebi, Salma, Naama [81].
- ❖ **Berbère:** Tazourt [81].

2.5. Description botanique :

Salvia officinalis. L un arbuste qui atteint de 70 à 80 cm, très ramifié, à la souche et aux tiges ligneuses, la tige est quadrangulaire et les jeunes pousses velues [92]. Elle est caractérisée par des feuilles de 3 à 8 cm de haut persistantes, pétiolées, grandes et lancéolées de couleur gris-vert, épaisses et finement crénelées, couverts de poils blanc [93]. Les feuilles sont large de 2 cm (**Figure12**) dans la variété cultivée, elles sécrètent un excellent nectar très apprécié par les abeilles, donnant un miel de saveur prononcée et agréable. Les corolles peuvent attendre jusqu'à 4 cm de longueur dans la variété cultivée. La floraison a lieu de juin-juillet, avec de grandes fleurs (**Figure13**) d'un bleu violacé, plus rarement d'un bleu-violet [94]. Cette plante vivace à tige ligneuse (**Figure14**) à la base, rameaux vert-blanchâtre, Calice campanulé à 5 dents longues, corolle bilabée supérieure en casque et lèvre inférieure trilobée [24]. Les fruits sont des tétrakènes sphériques, de couleur brun foncé à noir [95].



Figure 12: Feuilles de *Salvia officinalis L*
(Prise personnel)



Figure 13: Fleure de *Salvia officinalis L*
(Prise personnel)



Figure 14: Tige de *Salvia officinalis* L (prise personnel)

2.6. Aspect phytochimique:

Les principaux composés phytochimiques des fleurs, des feuilles et de la tige de la sauge ont été identifiés comme de nombreux constituants: alcaloïdes, glucides, acides gras, dérivés glycosidiques (ex: glycosides cardiaques, flavonoïdes, glycosides)

Les composés phénoliques (ex: coumarines, flavonoïdes, tannins), polyacétylènes, stéroïdes, terpènes, terpénoïdes, monoterpénoïdes et diterpénoïdes [96].

Les principales molécules contenues dans l'huile essentielle, qui donnent à la sauge son odeur typique sont les thuyones (α - thuyine 18-43% et β -thuyone 3 – 8,5%), qui peuvent représenter jusqu'au 50 % de la composition chimique, et la camphre (4,5 – 24,5%) [97].

2.7. Répartition géographique :

Salvia officinalis L est une plante vivace, originaire des régions méditerranéennes orientales. Elle préfère les terrains chauds et calcaires. Elle croît de manière spontanée et en culture de long de tout le bassin méditerranéen, depuis l'Espagne à la Turquie, et dans le Nord d'Afrique espèce euro méditerranéenne, assez commune en Algérie [98].

Cette plante est une espèce généralement cultivée, elle pousse spontanément à l'état sauvage dans différentes aires géographiques. Elle est rencontrée dans les clairières, les forêts,

les broussailles, les pâturages, les steppes, les plaines, les hauts plateaux jusqu'à 2500m d'altitude. Elle se caractérise par une aire répartition très répandue elle se trouve essentiellement dans Yougoslavie, Bulgarie, France, Italie, USA, Inde, United kingdom, Maroc, Grèce, Amérique du Sud et l'Asie du Sud [99].

Elle représente un assemblage énorme et cosmopolite de près de 1000 espèces et il a subi des espèces propagation dans les régions suivant : L'Asie centrale méditerranée 250 espèces et l'Asie orientale 90 espèces, environ 84 espèces de *salvia* originaire de chine [100].

2.8. Ecophysiologie :

Salvia officinalis L est cultivable jusqu'à 1800 m d'altitude; elle supporte des climats très variés, au pH allant de 5 à 9. La plante adulte résiste à la température de -10° préférable de pailler la jeune plante [101].

2.9. Culture :

Cette plante aromatique, médicinale, condimentaire et décorative se cultive en sol léger et perméable, voire rocailleux, toujours à exposition ensoleillée. La récolte des feuilles se fait du printemps à l'automne, aussi fréquemment qu'on le désire, toujours par temps sec pour effectuer un séchage à l'ombre rapide [102].

2.10. Propriétés pharmacologiques de la sauge :

- Oestrogénique, anti galactogène [103].
- Antisudorale [103].
- Emménagogue [103].
- Anti oxydante [103].
- Antiphlogistique [103].
- Relaxante et antispasmodique gastrique et intestinale [103].
- Antiseptique [103].
- Hypoglycémiant [103].
- Astringente, cicatrisante réhydratante [103].

2.11. Principaux usages de la sauge :

2.11.1. Usages traditionnels :

La sauge officinale est une des plantes les plus utilisées, vu ses propriétés importantes ; elle est considérée comme un stimulant pour les gens anémique, aussi les personnes stressées et déprimées, et conseillée pour les étudiants en période d'examen.

Pour usage extrême, elle est appliquée en gargarisme contre les inflammations de la bouche, les abcès, et aussi le nettoyage et la cicatrisation des plaies [104].

Les infusions de la sauge officinale sont appliquées pour le traitement de plusieurs maladies de la circulation sanguines et les troubles digestifs et les problèmes du système veurux [105]. Cette herbe aromatique est employée dans la cuisine, pour son gout puissant, légèrement amer et camphré [106].

L'Asie et l'Amérique latine, ont la utilisés pour le traitement de différents enfants souffrant de troubles notamment les convulsions, les rhumatismes, la paralysie, la diarrhée et l'hyperglycémie [96].

Les chinois n'hésitent pas à échanger leurs feuilles de thé ou de ginseng les plus précieuses contre des feuilles de sauge officinale qu'ils consomment de la même façon. Louis XIV a fait sa tisane de prédilection et en boit chaque soir. Au XVIII siècle, on roule les feuilles de sauge comme des cigarettes les asthmatiques fument des l'apparition du premier pollen [87].

2.11.2. Usage cosmétologique :

La cosmétologie emploie les plantes depuis ses origines. Elles apportent des actions biopharmacologiques en raison des différents composants qu'ils contiennent. L'huile essentielle de la sauge officinale est utilisée à la fabrication de parfums, de savons, de dentifrice, et des produits cosmétiques. Elle est aussi utilisée en aromathérapie (bains et massage...) [107].

2.11.3. Usage alimentaire:

Les feuilles de la sauge officinale sont utilisées fraîches dans la cuisine pour parfumer les grillades, les marinades, les sauces et les plats de viande ou de poissons, elles ont légèrement amer et peuvent être utilisées avec succès pour parfumer les sauces des pâtes et même les salades. Les fleurs sont utilisées pour faire des confitures et peuvent être incorporées dans certains gâteaux ou glaces [108].

2.11.4. Usage pharmaceutique :

La sauge officinale a été employée comme une plante à propriété médicinale salubre pendant des milléniums. La sauge était un composant fréquent des mélanges des tisanes, recommandés pour les patients tuberculeux. Outre ces utilisations, les feuilles de la sauge

(*Salvia officinalis* L), montrent une gamme des activités biologiques; antibactérienne, antifongique, antivirale et astringente [109].

Cette plante est avérée active dans les préparations combinées pour le traitement de la bronchite aiguë et chronique. Les études *in vivo*, montrent que les extraits de sauge ont un effet hypotensif et déprimant sur le système nerveux central [110], et vu leurs activités antimicrobiennes et astringentes, ces extraits entrent souvent dans la constitution des dentifrices [111].

2.12. Toxicité de la plante :

Les études scientifiques montrent que les huiles essentielles peuvent présenter une certaine toxicité. Il faut cependant remarquer que celle-ci varie selon la voie d'exposition et la dose prise. Ces expositions se font par ingestion, par contact, par inhalation qui peut induire ou aggraver des problèmes respiratoires (une diminution de la fonction pulmonaire, une augmentation de la sensation de poitrine oppressée, une respiration sifflante et augmenter l'asthme chez les populations sensibles) [112].

Certains auteurs se basent sur la composition des huiles essentielles en termes de toxicités relatives des familles biochimiques aux quelles appartiennent leurs constituants. Les huiles essentielles de *Salvia officinalis* L contiennent jusqu'à 50% de thuyone, l'excès de cette substance est toxique pour les tissus nerveux [113].

Chapitre III: Activités biologiques

1. Activité antimicrobienne:

1.1. Généralités :

Un microbe, ou micro-organisme, fait partie d'un groupe large et extrêmement divers d'organismes. Ces organismes sont regroupés sur la base d'une seule propriété ; ils sont si petits qu'ils ne peuvent être visualisés sans l'aide d'un microscope. Les microbes sont indispensables à la vie, parmi leurs nombreux rôles, ils sont nécessaires au cycle géochimique et à la fertilité des sols. Ils sont utilisés pour produire des aliments ainsi que des composants pharmaceutiques et industriels. Dans autre coté, ils peuvent êtres la cause de nombreuses maladies végétales et animales et des contaminations alimentaires. Enfin les microbes sont largement utilisés dans les laboratoires de recherches pour étudies les processus cellulaires [114].

Parmi les maladies qui nous touchent, les infections bactériennes sont les plus courantes; ainsi, plus de 50 ans de recherches approfondies ont été lancées pour réalisation de nouveaux médicaments antimicrobiens isolés à partir de différentes sources. Malgré les progrès dans le développement des composés antibactériens, en raison du développement de bactéries multi résistantes, on a toujours besoin des investigations incessantes pour trouver des agents antibactériens [115].

1.2. Définition de l'activité antimicrobienne:

Le terme agent antimicrobiens désigne toutes substances qui incluent les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et l'anti protozoaires. Ce sont des substances actives d'origine synthétique ou naturelle qui entraînent la destruction ou l'inhibition de la croissance des micro-organismes [116].

1.3. Culture des bactéries :

On utilise habituellement pour cultiver les bactéries des milieux complexes à base d'extraits ou d'hydrolysats enzymatique de viandes. Ces milieux peuvent être liquides (bouillons) ou solides. La solidification des milieux et obtenue par l'adition de l'agar, un extrait d'algues qui a la propriété de fondre à l'ébullition et se solidifier à des températures inférieures à 40°C [117].

En milieu liquide, les bactéries se dispersent librement et leur multiplication se traduit par un trouble, le plus souvent homogène sur milieu solide, lorsque la quantité de bactéries est faible, chaque bactérie va pouvoir se multiplier sur place jusqu'à former un amas de bactéries visible à l'œil nu, que l'on appelle colonie (si la densité bactérienne est trop élevée dans l'échantillon ensemencé, les colonies sont confluentes et forment une nappe). L'emploi de milieux solides permet ainsi le dénombrement des bactéries variables dans un échantillon [117].

1.4. Principaux substances antimicrobiennes :

1.4.1. Plantes comme antibiotiques :

La rareté des maladies chez les plantes sauvages s'explique par l'élaboration d'un système de défense naturelle, qui leur permet de lutter efficacement contre les pathogènes (bactéries, champignons et virus) [118-119]. L'originalité de ce système de défense réside dans l'exceptionnelle variabilité chimique des molécules produites [119].

Le spectre d'action des antimicrobiens produits par les plantes est plus restreint que celui généré par les antibiotiques conventionnels. En effet, ils possèdent une haute activité contre les bactéries à Gram positif, mais demeurent peu actifs contre les bactéries à Gram négatif et les levures [120].

1.4.2. Antibiotiques :

Les antibiotiques, au sens strict, sont des substances antibactériennes d'origine biologique, c'est à dire élaborés par des microorganismes (des champignons ou des bactéries), mais on inclut généralement parmi elles les dérivés semi-synthétiques et les produits entièrement synthétiques qui sont capables d'inhiber la multiplication ou détruire les microorganismes [121].

Les antibiotiques peuvent être classés selon l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action [121]. Les antibiotiques naturels sont connus pour atteindre la plupart des grandes voies biologiques, mais la majorité d'entre eux transmettent leur effet antibactérien par inhibition de la paroi cellulaire bactérienne et la synthèse des protéines. La seule exception comprend la classe des rifamycines qui inhibent la synthèse de l'ARN [122]. Les antibiotiques ont montré des inconvénients et des limites d'utilisation : effets secondaires, toxicité des molécules antimicrobiennes pour l'organisme traité et difficultés rencontrées dans le traitement des maladies exigeant la destruction des germes pathogènes indépendamment des facultés de défense du malade [123].

1.4.3. Classification des antibiotiques :

- BETA-LACTAMINES:
 - pénicillines (G, M, A), ex: amoxicilline
 - céphalosporines (1ère, 2ème, 3ème génération)
 - inhibiteurs de bêta lactamases ex: acide clavulanique
 - monobactames
- AMINOSIDES
- PHENICOLES
- CYCLINES
- MACROLIDES ET APPARENTES
- QUINOLONES
 - quinolones de 1ère génération
 - fluoroquinolones
- POLYPEPTIDES
- NITROFURANES
- RIFAMYCINES
- GLYCOPEPTIDES
- SULFAMIDES ET ASSOCIATION
- NITRO-IMIDAZOLES
- ANTI-TUBERCULEUX
- DIVERS
 - acide fudidique
 - fosfomycine
 - oxazolidinomes [124].

1.4.4. Mécanismes d'action des antibiotiques:

Les antibiotiques agissent :

- Sur la synthèse de la paroi bactérienne :

La paroi est constituée de mucopeptide. Les antibiotiques bloquent la transpeptidase qui intervient pour synthétiser la paroi des cellules-filles en provoquant la formation de paroi

incomplète aboutissant à l'éclatement de la bactérie. Exemples : β lactamines, la bacitracine, la vancomycine.

- Sur la synthèse des protéines bactériennes

L'ADN du noyau transmet à l'ARN messenger (ARNm) le code de synthèse des protéines. Cet ARNm vient en contact du ribosome rencontré l'ARN de transfert (ARNt) qui apporte les aminoacides. Certains antibiotiques empêchent la libération de l'acide aminé par l'ARNt, Exemple : les tétracyclines.

D'autres gênent la lecture du code de synthèse sur l'ARN messenger. Exemple : les aminosides. Le chloramphénicol inhibe l'enzyme qui permet aux acides aminés codés de s'assembler en polypeptide utile. Sur l'ADN nucléaire ces antibiotiques agissent en gênant la réplication de l'ADN [125].

- Sur la paroi membranaire :

Se sont des antibiotiques qui agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Les β -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en bloquant la formation des ponts inter peptidiques via une interaction avec les protéines liant les pénicillines ou PLP [126].

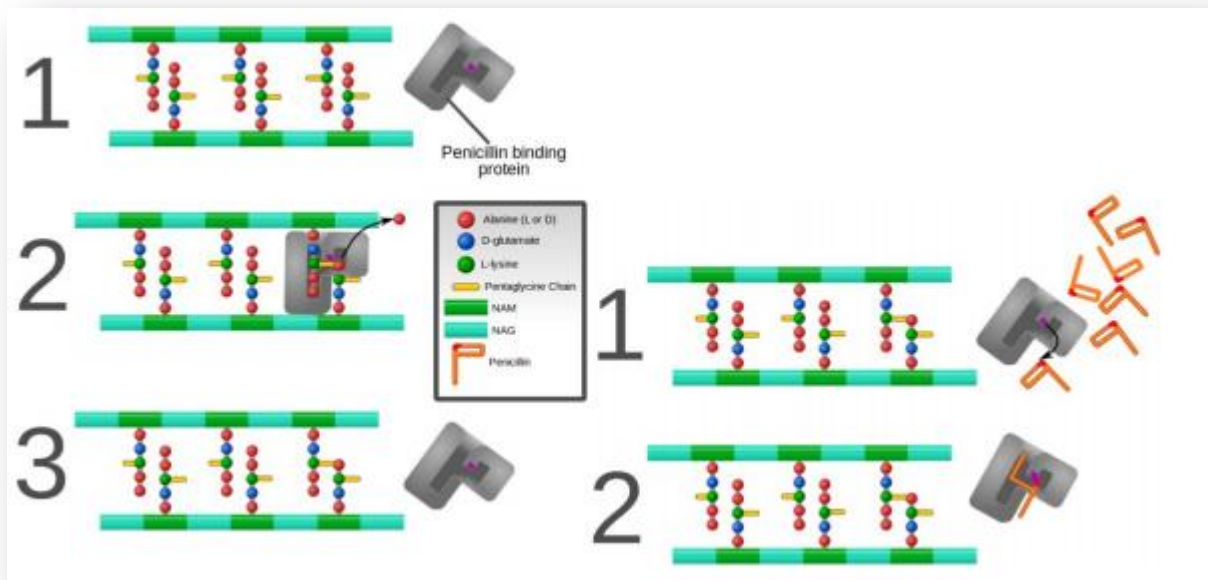


Figure 15: Action de la pénicilline sur la synthèse de la paroi bactérienne [126].

A gauche : action normale des protéines liant les pénicillines, 1 : la paroi est constituée d'unité de N-acétylglucosamine et N-acétylmuramique, 2 : les protéines liant les pénicillines vont attacher les chaînes entre elles (comme expliqué précédemment), 3 : les PLP se retire pour recommencer ailleurs dans la paroi. A droite : En présence de pénicilline, 1 : il y a formation d'une liaison covalente irréversible avec les PLP sur leur site actif, 2 : les PLP ne peuvent jouer leur rôle de synthèse de la paroi bactérienne. Source : libre de droit [126].

Les antibiotiques ayant ce mode d'action présentent une analogie de structure (ce sont des molécules cycliques) avec les précurseurs du peptidoglycane (dipeptide terminal D-ALA-D-ALA). Elles se fixent sur site actif des PLP sur le mode d'un substrat suicide conduisant à l'arrêt de synthèses du peptidoglycane. Par la suite la bactérie va produire des autolysines conduisant à l'effet bactéricide de ses molécules. La bactérie n'est plus capable de maintenir une paroi rigide et va alors mourir [126].

1.1. Activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Salvia officinalis* L:

Il est important de signaler que les huiles essentielles de *salvia officinalis* L, elle a une activité antibactérienne importante sur les germes multirésistants étudiés. L'inhibition de la croissance varie en fonction de l'espèce bactérienne et de la concentration du produit naturel extrait de toutes les souches testées [127]. D'autres part, de nombreuses bactéries ont récemment développé une résistance à la plupart des antibiotiques, de ce fait ils sont pensés que les principes actifs isolés de diverses plantes médicinales pourraient présenter une alternative intéressante à l'utilisation des antibiotiques. [127].

Selon l'étude de **BENKHARARA ET AL, (2015)**, l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Salvia officinalis*. L a été testée contre une gamme de micro-organismes. De toutes les souches testées, cinq d'entre elles se sont montrées très sensibles face aux différentes concentrations de l'HE obtenu avec des zones d'inhibition pouvant dépasser 34 mm de diamètre telle que la souche *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (37.08 mm) et *Escherichia coli* 1554 (34.48 mm). Les zones d'inhibition enregistrées dépassent le plus souvent celles provoquées par l'antibiotique (Rifampicine à 5 µg). De même, le germe *Staphylococcus aureus* n'a montré aucune sorte de résistance face à l'antibiotique utilisé [127].

Et d'après **BEN KHEDER ET AL, (2017)**, ils ont démontrés la capacité des huiles essentielles contre les champignons (*Aspergillus. niger*, *Aspergillus. flavus* et *Alternaria. alternata*) responsable de la biodétérioration des aliments pendant la poste récolte et le stockage et les champignons phytopathogènes agricoles [128].

Selon **BOUZAOU ET AL, (2013)**, l'évaluation du test de l'activité antibactérienne in vitro de l'huile essentielle brute de *Salvia officinalis L* a montré qu'*E.coli* a été la plus sensible à cette huile avec un diamètre d'inhibition égale à 15mm suivit de *S. aureus* avec un diamètre égale à 10mm tandis que *Pseudomonas. aeruginosa* n'a montré aucune sensibilité vis-à-vis de cette huile [129].

Activité anti-inflammatoire :

2.1. Définition de l'inflammation :

L'inflammation est une réponse pathophysiologique du tissu vivant à une blessure qui conduit à l'accumulation locale du fluide plasmatique et des cellules sanguines. Bien qu'il s'agisse d'un mécanisme de défense qui aide le corps à se protéger contre soi-même : infections, brûlures, produits chimiques toxiques, allergènes ou autres stimuli nocifs; Les événements complexes et les médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire peuvent induire, maintenir ou aggraver de nombreuses maladies chroniques [130].

Le but de l'inflammation est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire [131].

2.2. Mécanismes d'inflammation :

2.2.1. Définition :

Les premières cellules immunitaires à entrer en jeu sont les mastocytes, les cellules dendritiques et les macrophages tous appelés cellules sentinelles résidentes. A celles-ci s'ajoutent les plaquettes et les lymphocytes [132-133-134].

Ces cellules possèdent à la surface de leur membrane des récepteurs appelés PRRs (Pathogen Recognition Receptors) notamment les TLRs (Toll like receptors) capables de reconnaître le type d'agresseur. Quant aux bactéries, elles sont munis des motifs PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) qui sont immédiatement reconnus par les PRRs dès qu'elles pénètrent dans les tissus [133- 135-136-137-138].

Cette reconnaissance conduit à l'activation des cellules résidentes et va initier la réaction inflammatoire [139-140-141].

On assiste ainsi à une libération des médiateurs inflammatoires véritables signaux d'alerte pour l'ensemble du système immunitaire (IL-1, TNF α ..). Certains médiateurs comme l'histamine et la sérotonine sécrétés par les mastocytes agissent sur la paroi des vaisseaux sanguins augmentant ainsi la vasodilatation et la perméabilité des vaisseaux à proximité des zones lésées [142]. Cela facilite le passage des polynucléaires (granulocytes et monocytes) du milieu sanguin vers les tissus : c'est la diapédèse. Il s'ensuit rougeur, douleur, chaleur et œdème caractéristiques principales de la réaction inflammatoire. D'autres médiateurs comme les cytokines et les chimiokines émis par les cellules sentinelles (IL-1, IL-6 et le TNF α) peuvent recruter d'autres cellules en renfort comme les macrophages qui ont un pouvoir phagocytaires leur permettant de neutraliser l'agresseur [143-136].

Cependant, bien qu'efficace, la réponse immunitaire innée n'est pas toujours capable d'éliminer les agents pathogènes l'agent agresseur peut persister et dans ce cas, il se fait aider par le système immunitaire adaptatif grâce à l'activation des lymphocytes [144-135].

Idéalement, l'inflammation est un processus physiologique souhaité et bénéfique pour l'organisme car, elle permet de combattre, d'éliminer l'agent pathogène et un retour à l'homéostasie des tissus endommagés [141-145].

Un grand nombre de substances sont impliquées dans le processus inflammatoire. Il s'agit entre autres des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , l'IL-1 et l'IL-6), des prostaglandines (PGs) et de l'oxyde nitrique (NO), mais aussi de plusieurs types de cellules, dont les neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les mastocytes et les lymphocytes T, jouant également un rôle important [146-147-148]. Toutes ces molécules sont obligées de jouer une action synergique efficace et complexe pour que la réaction inflammatoire remplisse toutes ses fonctions de protection. Dans le cas contraire, la réaction inflammatoire pourrait dépasser ses objectifs et devenir délétère pour les tissus favorisant ainsi l'apparition de différentes pathologies [146-149-147-150].

2.2.2. Médiateurs de l'inflammation :

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire [151]. Le tableau 2 résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs de l'inflammation.

Tableau 2: Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire [151-152-153].

Médiateurs	Origines	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction muscles lisses.
Facteurs d'activation plaquettaire (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales	Vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule l'agrégation des plaquettes, la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Prostaglandine	Essentiellement par les leucocytes	Vasodilatation renforce l'action de l'histamine, augmente la sensibilité des neurones et responsable de la douleur.
Cytokines	Essentiellement et le lymphocyte	Elles agissent sur des récepteurs membranaires, elles peuvent être pro-inflammatoires (IL- β , IL-6, ou le TNF α) ou encore anti-inflammatoires (IL-10). Intervient dans la réparation tissulaire.

2.3. Différents types de l'inflammation :

2.3.1. Inflammation aiguë :

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses, par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire [154]. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë (**Figure 16**) sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé [155].

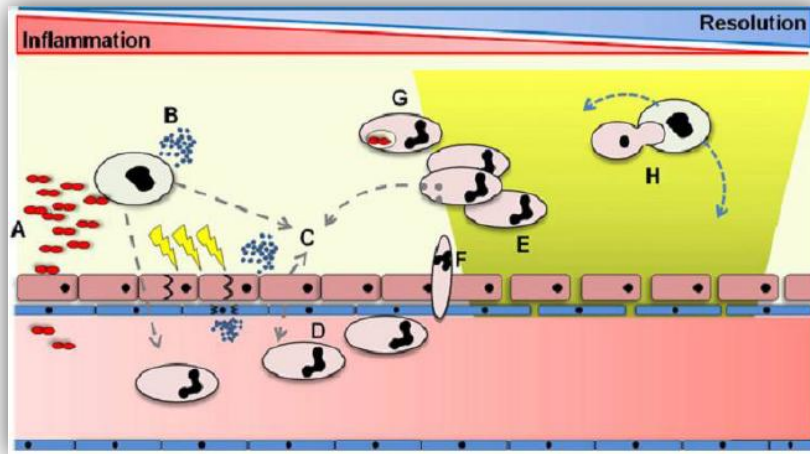


Figure 16 : L'inflammation aiguë. [155]

Le processus inflammatoire aiguë est déclenché par l'interaction d'organismes pathogènes (A), ou les produits tissulaires (B), avec des récepteurs de reconnaissance présents sur les cellules inflammatoires résidentes dans les tissus affectés et les cellules épithéliales environnantes. Cela conduit à la libération de différents médiateurs pro-inflammatoires (C) conduisant à l'activation des cellules endothéliales (D), de la perméabilité vasculaire (E), l'adhésion des neutrophiles, l'activation et la transmigration (F) ainsi l'activation des plaquettes et des monocytes, phagocytose (G) [155]

L'inflammation aiguë se déroule en trois phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de résolution. Des modifications vasculaires caractérisée par la tétrade classique ; douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Ces modifications vasculaires permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenche alors la phase cellulaire [156].

Les polynucléaires sont les premières cellules qui migrent vers le site enflammé, pendant les 6 à 24 premières heures, puis un peu plus tard au-delà de 24 à 48 heures les monocytes et les lymphocytes sont recrutés. Elles se déplacent alors directement vers l'agent causal de l'inflammation, guidés par un gradient de concentrations de substances dites chimio-attractantes [157]. Arrivés au niveau du site inflammatoire, la phagocytose et la libération de différentes enzymes hydrolytiques (protéase, élastase et de collagénase....etc.) des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Cependant, les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires [158-152].

La phase de réparation sera plus ou moins importante et son intensité est liée au degré de destruction cellulaire. Les macrophages ne complètent pas seulement l'action des polynucléaires neutrophiles, mais également jouent un rôle de présentateurs de l'antigène et de réparateurs. Au début, ce sont les cellules endothéliales qui vont réparer l'endothélium. Ceci est dû à diverses molécules telles que la collagénase I ou III. Si la destruction est plus importante, non seulement les macrophages vont participer, les fibroblastes en produisant la fibronectine, la laminine et du collagène est l'élément clef de reconstruction [159].

2.3.2. Inflammation chronique :

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation [154]. En effet, une infiltration excessive des leucocytes au niveau du site inflammatoire et une mauvaise élimination de l'agent causal de l'inflammation sont à l'origine du développement de l'inflammation chronique [155]. L'inflammation chronique est également provoquée dans le cas de certaines maladies auto-immunes, et ainsi caractérisée par une longue durée [160].

2.4. Anti-inflammatoires :

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèses du type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), ce sont des médicaments largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) [161].

2.4.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens :

C'est une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgique, antipyrétique (contre la fièvre) et antiagrégant. Actuellement, il y a plus de 50 différents AINS sur le marché mondial [162]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) présentent une grande hétérogénéité chimique [163]. Leur mode d'action repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase (COX) 1 et/ou 2, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique. Cette propriété commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines, des prostacylines et des thromboxanes, importants médiateurs de l'inflammation [164-165].

Les AINS traditionnels inhibent les deux enzymes capables de synthétiser des prostaglandines : la COX-1 et la COX-2. Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout produites dans des conditions inflammatoires [166].

Malheureusement, ils sont également associés à de nombreux effets délétères car leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux (comme les saignements intestinaux) et le dysfonctionnement plaquettaire [167-168-169].

2.4.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une classe des médicaments qui sont des dérivés synthétiques de la cortisone [170], ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immune [171]. Parmi eux, on peut citer : le méthylprednisolone, le bêtaméthasone, la prédnisone et la prédnisolone [172-173-174-175].

Parlant de leur mécanisme d'action, les glucocorticoïdes ont, à l'image des AINS, une action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines qui s'exerce spécifiquement sur la phospholipase A2, au début du métabolisme de l'acide arachidonique. Ils ont une action à la fois cytoplasmique et génomique, ayant pour conséquences une modulation de la transcription et de l'expression des médiateurs [176].

En effet, les corticoïdes agissent par le biais d'un récepteur qui est composé de 3 domaines distincts : le premier domaine fixe les glycoprotéines (partie N-terminale), le second sert à l'ancrage du complexe glucocorticoïde- récepteur à l'ADN nucléaire (partie intermédiaire), le troisième domaine va activer ou bloquer le promoteur des gènes (partie C-terminale). Ce récepteur est localisé dans le cytoplasme des cellules sous forme inactive et lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et des immunophilines (protéines facilitant l'association d'autres protéines) [176-177]. Lorsque les glucocorticoïdes se fixent à leur récepteur, ils l'activent, ceci induit automatiquement une modification de la conformation du complexe protéique (protéines chaperonnes) dans le cytoplasme. Conséquence, migration de l'ensemble ligand-récepteur dans le noyau (translocation nucléaire) pour se fixer sur des séquences d'ADN spécifiques appelés : les séquences GRE (Glucocorticoïde Réponse Élément). Ces séquences sont présentes sur le promoteur des gènes de nombreux médiateurs de la réponse inflammatoire [169-178].

Les glucocorticoïdes en se fixant donc sur le promoteur des gènes vont soit bloquer l'action des facteurs de transcription nucléaire qui jouent un rôle important dans le cadre de la réponse à l'agression tels que NF- κ B, soit stimuler la transcription des gènes (par exemple la lipocortine-1, thymosine,...). En bref, les glucocorticoïdes se fixent sur le promoteur des gènes des médiateurs pro-inflammatoires et bloquent leur action [169-178].

Il est à noter que l'utilisation de ces corticostéroïdes a des inconvénients. Ils sont bien connus pour provoquer l'hyperglycémie, une sensibilité accrue aux infections et des troubles Psychiatriques [167-168].

L'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables, le risque d'apparition de ces effets s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement. Conduisant à des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle et l'ulcères gastro-duodénaux [179-180].

2.4.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale :

Les composés phytochimiques issus du règne végétal et fongique sont très nombreux avec une gamme variée d'activités biologiques [181]. Certains parmi eux, possèdent une activité anti-inflammatoire et ont pour cibles particulières la COX-1 et COX-2, les lipoxigénases (LOX), le NO, la phospholipase A2 (PLA2), etc. Ces molécules présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, avec moins d'effets secondaires [181-167-182].

On trouve parmi les molécules anti-inflammatoires d'origine naturelle, la ciclosporine A, composé isolé du champignon *Tolypocladium inflatum*. Elle est capable d'inhiber l'IL-2. La curcumine isolée de *Curcuma Zongu L.* qui montre cliniquement une efficacité comparable à celle de la phénylbutazone. L'oléorésine de diverses espèces de *Copuiferu L.* (*Fabaceae*), la magnoshinine et la magnosaline, isolées des fleurs de *Magnolia salicifolia*, dont les essais pharmacologiques réalisés confirment l'utilisation en médecine traditionnelle des fleurs contre l'inflammation chronique des sinus. Par ailleurs, au cours de ces dernières années, de nombreux composés pharmacologiquement actifs avec une activité anti-inflammatoire ont été isolés aussi à partir d'organismes marins (des éponges, des mollusques, des algues, des échinodermes et des bactéries) [167-145].

2.5. Activité anti-inflammatoire des extraits de *Salvia officinalis L* :

Salvia officinalis L possède une activité anti-inflammatoire importante. Cependant, peu d'études ont porté sur cette propriété de la plante [183].

Des études Pharmacologique ont montré que cette plante a des propriétés anti-inflammatoires et effets antinociceptifs. Par exemple, il a été démontré que cette plante aide à contrôler la douleur neuropathique induite par la chimiothérapie neuropathie périphérique. Parmi les différents extraits de cette plante, le chloroforme on montre plus d'anti-inflammatoire tandis que l'extrait méthanolique et l'huile essentielle démontrent faible action. Les flavonoïdes et les terpènes sont les composés qui contribuent le plus probablement aux effets anti-inflammatoires et antinociceptifs actions de l'herbe [183].

MANSOURABADI ET AL, (2015), ont rapporté que les flavonoïdes extraits de *Salvia officinalis L* réduisent inflammation dans le modèle de carraghénane de souris et induisent un analgésique de manière dose-dépendante. **OSAKABE ET AL, (2004)**, ont montré que l'application topique de l'acide rosmarinique inhibe les inflammations. Le manool, le carnosol et l'acide ursolique sont des terpènes terpénoïdes ayant un potentiel anti-inflammatoire, l'action anti-inflammatoire de l'acide ursolique est deux fois plus puissante que celle de l'indométhacine [186].

Selon le travaille de **GUEZGOUZ ET RAMDANI, (2018)**, sur L'activité anti-inflammatoire in vitro de l'extrait aqueux de la plante médicinale *Salvia officinalis L* a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines, ils ont montrés un rapprochement de l'inhibition de la dénaturation de BSA. Une inhibition significative ($P < 0,05$) a été enregistrée avec l'extrait de *Salvia officinalis L* à la dose 1500 $\mu\text{g/ml}$ qui estimé par 53,99 %. Cependant la Diclofenac sodium inhibe hautement significativement ($P < 0,01$) de dénaturation à la même concentration. Le pourcentage d'inhibition été 13,74 %, 31,37 %, 53,93 % pour l'extrait aqueux de la sauge officinale à les doses de 500, 1000, 1500 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. Le Diclofenac sodium à dose 500, 1000, 1500 $\mu\text{g/ml}$ a été utilisé comme molécule de référence, les pourcentages d'inhibition étaient respectivement 52,83 %, 65,03 %, 89,49%.

Ces résultats montrent que l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux a été inférieur à celui de Diclofenac [187].

TAÏBA ET AL, (2017), ont montrés une inhibition concentration-dépendante de la dénaturation des protéines par les extraits. Les pourcentages d'inhibition étaient : 52,47% et 78,85% pour les extraits BES et MES à dose de 100mg/ml respectivement ; et 99,18% et 92,10% pour le BES et MES respectivement à dose de 200mg/ml. Le Diclofenac sodique à dose de 0,25 mg/ml et 0,5mg/ml, a été utilisé comme molécule de référence, les pourcentages d'inhibition étaient respectivement 70,43% et 78,60% **[188]**.

PARTIE 2: ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Chapitre I : Matériels et méthodes

1. Objectifs :

Ce travail a été effectué au sein des laboratoires suivants :

- Laboratoire des plantes aromatiques et médicinales (PAM), Département de Biotechnologie, Université Blida1.
- Laboratoires de pharmacognosie département de Pharmacie, Université Blida1.

Nous avons procédé comme suite :

- 1- Extraction des huiles essentielles de plante de la sauge par hydrodistillation.
- 2- Screening phytochimique des extraits de la sauge officinale.

2. Matériels :

1.1. Matériel végétal :

Notre étude a porté sur une espèce, de plante de la famille de *Lamiaceae* « *Salvia officinalis L* » L'organe végétal choisi pour la réalisation des expérimentations de cette étude est la partie aérienne (feuilles, fleurs et tiges).

La récolte a été effectuée à partir de la population végétale spontanée dans la région de Tipaza durant le stade de prématuration à la fin du mois de janvier 2020.

1.1.1. Site de récolte de matériel végétal:

Les échantillons de la plante ont été récoltés à partir d'un site des Ruines Romaines ; wilaya de Tipaza situé à 36° 35' 42,23" Nord et 2° 26' 26,76" Est, près de la mer ; comme elle représente la figure 17.



Figure 17 : Site de récolte de la sauge (les Ruines Romaines -Tipaza) (prise personnel).

Tipaza est située au Nord-Ouest de l'Algérie, située à 61 km à l'ouest d'Alger. La mer Méditerranée au Nord ; La wilaya d'Alger à l'Est ; La wilaya de Blida au Sud-est ; La wilaya d'Aïn Defla au Sud ; La wilaya de Chlef à l'Ouest.

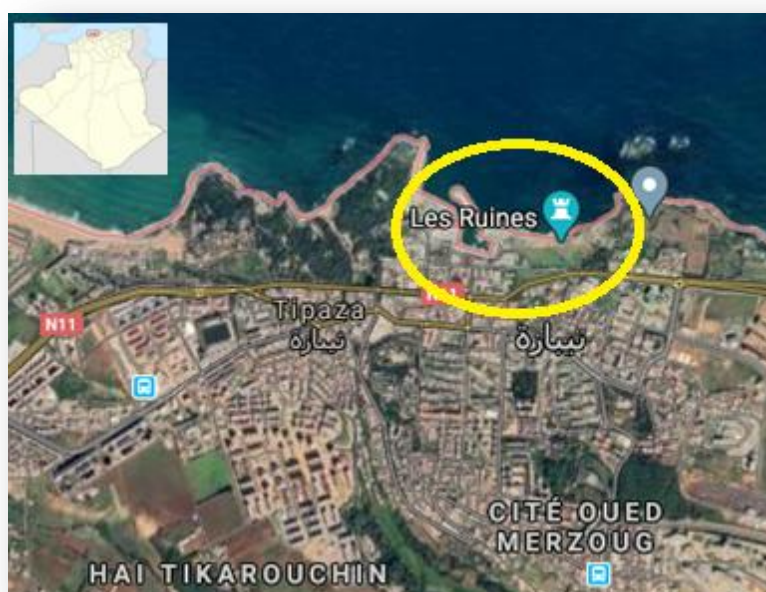


Figure 18 : Localisation géographique de la zone d'étude wilaya de Tipaza (Google Maps)

1.1.2. Matériels biologiques de laboratoire :

1.1.2.1. Verrerie et appareillage :

Nous avons utilisés les moyens suivants :

- Appareil d'extraction des huiles essentielles (Clévenger)

- Eprouvette graduée
- Entonnoir
- Becher (600ml et 900ml)
- Verre à montre
- Tube à essai + support.
- Compte gouttes
- Balance max 200g
- Plaque chauffante
- Agitateur
- Barreau aimanté
- Papier filtre
- Papier aluminium
- Pipette graduée
- Flacon ambré
- Microcentrifuge tube de 1.5ml

1.1.2.2. Réactifs de laboratoire :

Les réactifs utilisés :

- Alcool : éthanol;
- Acides : sulfurique, chlorhydrique ;
- Réactif de chlorure ferrique (FeCl₃);
- Réactif de STIASNY;
- Réactif de BOUCHARDAT;
- Rognures de magnésium;
- L'eau distillée

2. Méthodes :

2.1. Séchage de la plante :

Comme toute plante n'est généralement pas utilisée immédiatement après la cueillette. La partie aérienne de la *Salvia officinalis* L., (feuilles, tiges et fleurs), cueillie, a été nettoyée et séchée à l'abri de la lumière du soleil et à une température ambiante pendant 15 jours

(**Figure 19**), avant d'être utilisée pour l'extraction des huiles essentielles et préparation des extraits.



Figure 19 : Séchage de la plante «*Salvia officinalis L.*».

2.2. Extraction des huiles essentielles de la sauge :

2.2.1. Extraction par hydrodistillation :

L'huile essentielle de la plante *Salvia officinalis L* est extraite par la méthode d'hydrodistillation, par un dispositif type Clévenger.

Grâce à un montage d'extraction qui est constitué d'un chauffe ballon, un ballon en verre pyrex où l'on place la matière végétale séchée, l'eau et une colonne de condensation de la vapeur (réfrigérant) plus un Dean Stark (**Figure : 20**).



Figure 20 : Hydrodistillation des huiles essentielles de *Salvia officinalis* L «clévenger».

2.2.2. Procédé d'extraction :

L'opération consiste à introduire 100 g de masse végétale séchée finement découpées dans un ballon en verre pyrex de 1 litre, on y ajoute une quantité d'eau correspondant à 2/3 du volume du ballon. L'opération d'extraction est réalisée en deux heures à partir du début d'ébullition.

Les vapeurs chargées d'huiles essentielles et d'eau passent par le tube vertical puis dans le serpentin de refroidissement où se produit la condensation et la séparation, ce qui entraîne l'apparition de deux phases, l'une organique (huile essentielle) et l'autre aqueuse (**Figure: 21**).

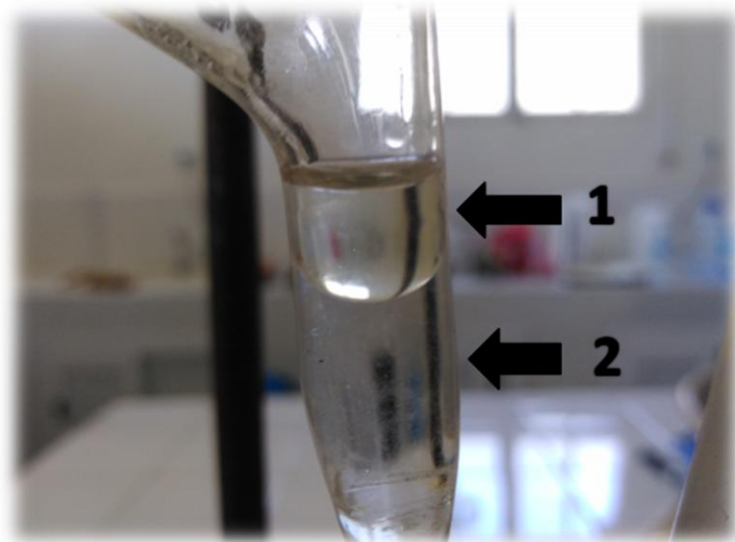


Figure 21 : L'apparition de deux phases, (1) l'huile essentielles et (2) aqueuse.

2.2.3. Conservation de l'huile essentielle :

L'huile obtenue est conservée dans des microcentrifuge tubes de 1.5ml stérile, bien scellés, enveloppée dans du papier aluminium et garder au réfrigérateur à 4 °C et à l'obscurité (**Figure: 22**).



Figure 22 : L'huile essentielle conservée dans une microcentrifuge tube.

2.2.4. Détermination de rendement :

Le rendement est le rapport de la quantité d'huile recueillie après distillation sur la quantité de la biomasse, exprimée en pourcentage. Les quantités d'huile essentielle proviennent du cumul suivre l'effet de séchage sur le rendement d'extraction.

R : Rendement en HE en (%)

Mhe : Masse de l'huile essentielle en gramme

Mvs : Masse végétale sèche en gramme

$$R = \frac{Mhe}{Mvg} \times 100$$

2.3. Screening phytochimique:

Screening phytochimique : Il s'agit d'une étude qualitative visant la recherche des principaux groupes chimiques (Alcaloïdes, polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponosides, composés réducteurs, composés cyanogénétiques). Les tests de caractérisation sont basés sur des réactions de précipitation et de complexations avec formation de précipités insolubles et colorés. La coloration observée est provoquée par l'utilisation d'un réactif approprié et est due généralement à la formation d'une conjugaison ou d'une insaturation dans une molécule [189].

2.3.1. Préparation des extraits :

Les extraits utilisés au cours de notre étude sont préparés selon le mode d'extraction en macération. Les échantillons séchés de *Salvia officinalis L* sont broyés à l'aide d'un moulin électrique jusqu'à leur réduction en poudre (**Figure 23**).



Figure 23 : *Salvia officinalis L* en poudre (prise personnel)

- **Extrait aqueux** : Consiste à introduire 40g de poudre végétale dans 400 ml d'eau bouillante qu'on laisse infuser pendant 15 minutes. Ensuite, on filtre [190], et on obtient un extrait aqueux.
- **Extrait éthanolique** : 400ml d'un mélange constitué de 20% d'eau distillée et 80% d'éthanol ont été ajoutés à 40g de poudre des feuilles. L'ensemble a été laissé avec agitation pendant 48h à température ambiante. Après 48h le mélange a été filtré [191].

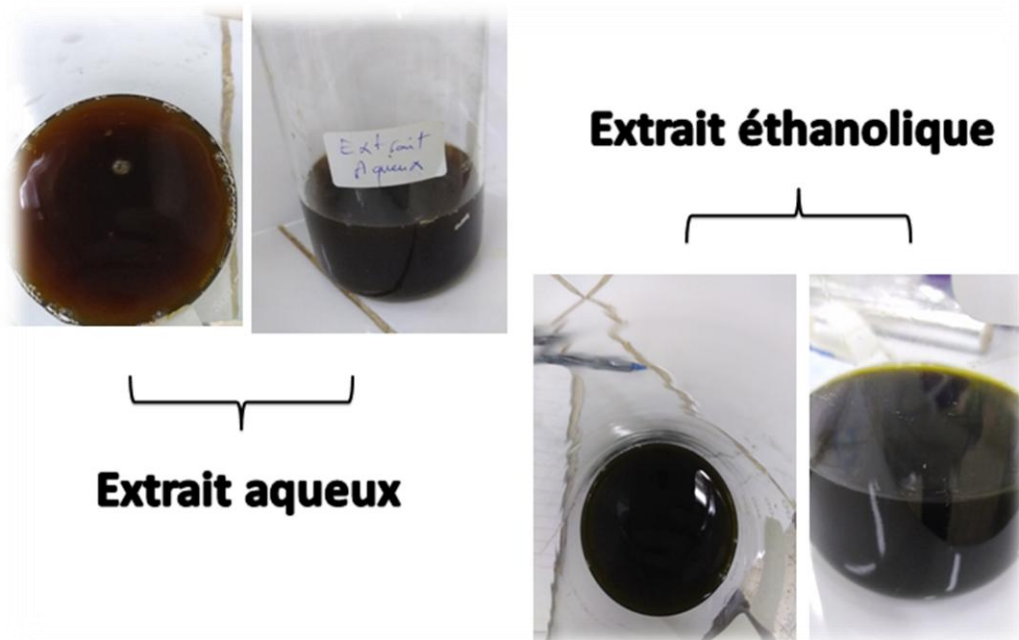


Figure 24 : préparation des extraits de la poudre de *Salvia officinalis L* (prise personnel).

2.3.2. Recherche des métabolites secondaires :

Les tests de caractérisations chimiques ont été réalisés sur la poudre préalablement préparées à partir des organes de la plante à l'aide des réactifs de caractérisation [190]. Nous avons caractérisé les différents groupes chimiques.

2.3.2.1. Recherche des Polyphénols :

La réaction au chlorure ferrique (FeCl_3) a permis de caractériser les polyphénols à 2 ml de chaque extrait, nous avons ajouté une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%. L'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence de polyphénols [192].

2.3.2.2. Recherche des Tanins :

La recherche des tanins catéchiques s'effectue par le réactif de Stiasny. Cinq (5) ml de chaque extrait ont été prélevés. Après ajout de 15 ml du réactif de Stiasny au résidu, le mélange a été maintenu au bain-marie à 80°C pendant 30 min. L'observation d'un précipité en gros flocons a caractérisé les tanins catéchiques [192].

2.3.2.3. Recherche des flavonoïdes :

Les flavonoïdes ont été recherchés par la réaction à la cyanidine. Deux (2) ml de chaque extrait ont été prélevés, ajouter 5 ml d'acide chlorhydrique dilué 2 fois et 2 à 3 copeaux de magnésium, il y a un dégagement de chaleur puis une coloration rose orangé ou violacée [192].

2.3.2.4. Recherche des Saponines :

Pour identifier rapidement une drogue à saponines, il suffit de mettre en évidence leur pouvoir aphrogène en observant la mousse très fine qui se forme après une simple agitation énergique (pendant 15 secondes) de cette poudre en présence d'acide sulfurique et sa persistance au moins 10 min [192].

2.3.2.5. Recherche des Alcaloïdes :

Les alcaloïdes ont été caractérisés par le réactif de Bourchardat (réactif iodo-ioduré) 6 ml de chaque solution ont été prélevés. L'ajout de 2 gouttes du réactif de Bourchardat sur la

solution provoquait une précipité de coloration brun-rougeâtre et indiquait une réaction positive [192].

Chapitre II: Résultats et discussions

1. Rendement des huiles essentielles :

Le rendement moyen en huile essentielle de la partie aérienne de *Salvia officinalis L*, extraite par hydrodistillation, calculé en fonction de la masse du matériel végétal traité est de l'ordre de 0.75% avec un aspect liquide limpide fluide et mobile, de couleur jaune pâle et d'odeur agréable.

Ce rendement est comparable à celui obtenu dans des études similaires. C'est ainsi que **CHALCHAT ET MICHE**T, (1998), ont montré que le rendement d'extraction des HEs de *Salvia officinalis L* obtenue par distillation pendant quatre heures dans un appareil «Clévenger» varie en fonction de l'origine de la plante: France (2,05%), Hongrie (2,50%), Portugal (2,90%), Roumanie (2,30%)...etc. Cette variation dans le rendement peut être attribuée non seulement à l'origine de la plante et à la technique d'extraction mais également à la période de prélèvement du matériel végétal [193].

2. Résultat de screening phytochimique :

Les résultats de la mise en évidence de quelques métabolites secondaires dans les deux extraits (aqueux et éthanolique), se traduisent dans le tableau ci-dessous :

Tableau 03 : Résultats des tests préliminaires de quelques métabolites secondaires des extraits de *Salvia officinale L*

<i>Métabolites testés</i>	<i>Remarque</i>	<i>Résultats</i>
Polyphénols	Couleur bleu noirâtre ou vert noirâtre	Extrait aqueux : + Extrait éthanolique : +
Flavonoïdes	Couleur rose orangé	Extrait aqueux : - Extrait éthanolique : +
Saponines	Hauteur de la mousse = 1,5cm	Extrait aqueux : - Extrait éthanolique : -
Tanins catéchiques	Formation de précipité	Extrait aqueux : + Extrait éthanolique : +
Alcaloïdes	Formation de précipité brun-rougeâtre	Extrait aqueux : - Extrait éthanolique : -

-Absence, + Présence.

Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques réalisés sur les feuilles de *Salvia officinalis L*, mentionnés dans le tableau 3; montré que cette plante effectivement contient, trois groupes de composés bioactifs : les flavonoïdes, les tanins et les polyphénols

La présence des flavonoïdes de type flavones caractérisés par une couleur rose orangé dans l'extrait éthanolique et l'absence dans l'extrait aqueux. L'apparition de la couleur vert noirâtre reflète la présence des composés phénoliques dans les deux extraits et des tanins catéchique dans les deux extraits par formation d'un précipité constaté dans le test de (stiasny). L'absence des alcaloïdes à l'absence de précipitation. Apparition d'une mousse inférieure à 1cm dans les deux extraits traduit l'absence des saponines.

La richesse de cet extrait en composés chimiques actifs pourrait expliquer son utilisation traditionnelle comme un agent antioxydant, analgésique et anti inflammatoire [194].

L'extrait aqueux très polaire et les métabolites secondaires vont être solubilisés facilement et révèlent en quantités importantes, d'après **FEKNOUS ET AL, (2014)**, l'analyse des extraits des végétaux, révèle que la fraction polaire est très riche en métabolites secondaires [195]. Ce qui confirme les travaux de **TAÏBA ET AL, (2017)**, qui a été révélé la présence des tanins, saponosides, flavonoïdes, alcaloïdes dans l'extrait aqueux de *Salvia officinalis* [188], et même **CIULEI, (1981)**, montre la présence de Flavonoïdes, terpènes, tanins en quantités importantes dans l'extrait aqueux [196].

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans le monde, 80 % des populations ont recours à des plantes médicinales pour se soigner, par manque d'accès aux médicaments prescrit par la médecine moderne mais aussi parce que ces plantes ont souvent une réelle efficacité. Aujourd'hui, le savoir faire des tradipraticiens, est de moins en moins transmis et tend à disparaître.

Dans notre travail, on a choisi la plante *Salvia officinalis L* pour étudier quelques propriétés phytochimiques des extraits (éthanoliques et aqueux), prévoir l'étude des activités antimicrobienne et anti-inflammatoire et l'extraction des huiles essentielles de cette plante.

L'extraction de la partie aérienne de la plante *Salvia officinalis L*, a été réalisée par hydrodistillation, permettant d'obtenir un rendement de 0.75 % des huiles essentielles. Le screening phytochimique a mis en évidence la présence de divers métabolites secondaires dans notre plante : des flavonoïdes, des polyphénols, des saponines et riche en tanins.

Vu les circonstances par les quelles passe notre pays et le monde (pandémie du Covid-19) nous n'avons pas été en mesure de terminer notre étude.

Alors nous avons essayé de combiner diverses études antérieures sur l'activité antimicrobienne et anti-inflammatoire et nous avons obtenu ce qui suit: l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *salvia officinalis L* évaluée par des tests in vitro à été testé contre une gamme de micro-organismes, il ressort que les huiles essentielles possèdent un fort pouvoir antibactérien même sur les bactéries multirésistantes. L'activité anti inflammatoire évaluée in vitro par la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines par les extraits de *Salvia officinalis L*, à conduit à une inhibition significative comparable à celle de Diclofenac.

D'autres travaux supplémentaires devraient être menés afin de connaître les caractéristiques inconnues de cette plante et de valoriser sur l'utilisation dans divers domaines: santé, nutrition, cosmétologie et pharmacie. C'est l'objectif principal dans notre étude, la valorisation des plantes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

1. **HAMI H., SOULAYMANI A., SKALLI S., MOKHTARI A., SEFIANI H. AND SOULAYMANI R., (2011).** Poisoning by *Atractylis gummifera* L. Morocco poison control center data. *Bultin de la société de Pathologie Exotique*, 104 (1): 53-57.
2. **NEWMAN D. J. AND CRAGG G. M., (2007),** Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *Journal of Natural Products*, 70 (3): 461-77.
3. **OULD EL HADJ M.D., HADJ-MAHAMMED M., ZABEIROU H. (2003),** Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région d'Ouargla (Sahara septentrional est), *Courrier du Savoir*, 03 : 47-51.
4. **BENCHEIKH SALAH EDDINE, (2017),** Etude de l'activité des huiles essentielles de la plante *Teucrium Polium Ssp Eurasianum Labiatae*, Thèse de doctorat, Université Kasdi Merbah, Ouargla. Pp : 01.
5. **CRAGG G. M., NEWMAN D. J. AND SNADER K. M., (1997),** Natural products in drug discovery and development, *Journal of Natural products*, 60 (1): 52-60.
6. **DJAHRA ALI BOUTLELIS, (2014),** Etude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, antihépatotoxique du Marrube blanc ou *Marrubium vulgare* L. Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar, Annaba.
7. **FARNSWORTH N. R., AKERELE O., BINGEL A. S., SOEJARTO D. D ET GUO Z (1986),** Places des plantes médicinales dans la thérapeutique, *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, 64(2) : 159-164.
8. **RAMLI. I., (2013),** Etude, in vitro, de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : cas de la famille des lamiacées, Thèse du magister en Biologie appliquée, Université de Constantine. Pp:85.
9. **ELQAJ. M., AHAMI .A. ET BELGHYTI .D, (2007),** La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires, Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques", Maroc.
10. **ISERIN. P., (2001),** Encyclopédie des plantes médicinales, Larousse VUEF, 2^{ème} Ed., Paris.
11. **FUINEL GUY. (2002),** Arbre et plantes médicinales du jardin, Ed Fernand LANORE. Pp: 18-19.
12. **ANNE SOPHIE ET NOGARET EHRHART, (2003),** La phytothérapie se soigner par les plantes, Ed groupe Eyrolles, Deuxième tirage 2006. Pp 191.
13. **CARLIER.V., (2005),** herbier médicinal. Aubanel, une marque des éditions minerva, Genève Suisse. Pp: 165.
14. **CHEVALIER A., (2001),** Encyclopédie de plantes médicinales, Larousse. Pp: 335.
15. **SYLVIE V, (2015),** La phytothérapie : Une synthèse de référence illustrée pour découvrir les vertus et profiter des bienfaits des plantes, Ed EYROLLES. Pp:19.
16. **WICHTL. M., ANTON. R., (2003),** Plantes thérapeutiques : Tradition, Pratique officinale, Science et thérapeutique, 2^{ème} Edition, Paris : TEC &DOC. Pp: 692.
17. **ADOSSIDES ANTHOULA, (2003),** La filière "Plantes Aromatiques & Médicinales", FAO Projet "Assistance au Recensement Agricole", Libanaise. Pp: 44.

18. **MARBOUTY JEAN-MICHEL., (2005)**, Médecines alternatives, Le guide critique. Coordination scientifique de l'édition française, ED ELSEVIER. Pp : 49.
19. **MAHMOUDI. Y., (1992)**, La thérapeutique par les plantes, Ed Palais du livre. Pp:128.
20. **VERNEX-LOZET C., (2011)**, Les possibilités de la phytothérapie en Geriatrie canine, Thèse de doctorat, Université de Lyon. Pp:17.
21. **STRANG C., (2006)**, Larousse medical, Ed Larousse. Pp 26.
22. **ROUX. D., (2005)**, Les nouvelles plantes qui soignent, Edition Alpen, Paris. Pp:21.
23. **CHIEJ R., (1982)**, Les plantes médicinales, Ed. Solar.
24. **HANS W.KOTHE., (2007)**, 1000 plantes aromatiques et médicinales, Ed terres. Pp:11-14.
25. **BABA AISSA F., (1999)**, Encyclopédie des plantes utiles, (Flore d'Algérie et du Maghreb)
26. **VOLAK J AND STODOLA J., (1983)**, Les plantes médicinales, Ed. Gründ, Paris. Pp: 29-53.
27. **DEBUIGE G., (1984)**, Larousse des plantes qui guérissent, Librairie Larousse.
28. **JEAN-MARIE POLESE., (2006)**, La culture des plantes aromatiques, Ed ARTEMIS. Pp : 78.
29. **BERNARD CHEMOUNY., (2012)**, Soigner le stress par l'homéopathie et la phytothérapie, Ed Odile jacob. Pp: 79.
30. **LOÏC BUREAU., (2011)**, La phytothérapie pertinente, Altal Editions. Pp 14-17-22.
31. **SEGHIRI, R., (2007)**, Recherche et Détermination Structurale des Métabolites Secondaires du Genre Centaurea : C. africana, C. nicaensis, Thèse de Doctorat d'Etat, Constantine, Université Mentouri. Pp: 248.
32. **LUTGE U., KLUGE M AND BAUER G., (2002)**, Botanique, 3ème Ed Technique et documentation. *Lavoisier Paris*. Pp: 211.
33. **ABDERRAZAK M ET JOËL R., (2007)**, La botanique de A à Z, Ed Dunod, Paris. Pp: 177.
34. **MAMADOU BADIAGA., (2011)**, Etude ethnobotanique, phytochimique et activité biologiques de NAUCLEA LATIFOLEA SMITH une plantes médicinale africaine récoltée au MALI, Thèse de doctorat, Université bamako, MALI. Pp: 9.
35. **BOURGAUD F., GRAVOT A., MILESI S., & GONTIER E., (2001)**, Production Of Plant Secondary Metabolites: A Historical Perspective, *Plant Science*, 161, 839-851.
36. **SELLES CHAOUKI., (2012)**, Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen : Anacyclus pyrethrum L. Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H2SO4 0.5M, Thèse de doctorat, Université Abou Bekr Belkaid, TLEMEN. Pp: 7- 42.
37. **François Nsemi Muanda, (2010)**. Identification de polyphénols, evaluation de leur activite antioxydante et etude de leurs proprietes biologiques. these de doctorat. l'université paul verlaine-metz. pp: 47.
38. **BRUNETON J., (2009)**, Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales, 4^{ème} Edition Technique et documentation, Lavoisier, Paris.
39. **BRUNETON J., (1999)**, Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 3^{ème} Edition. Technique et Documentation, *Lavoisier*, Paris. Pp: 938.
40. **BLOOR S.J., (2011)**, Overview of methods for analysis and identification of flavonoïds. In: flavonoïdes and other polyphénols (Methods in enzymology, 335), Edition Packer L, San Diego, California, USA, Academic press. Pp: 3-14.

41. **MIDDLETON, E., KANDASWAMI, C., & THEOHARIDES, T. C., (2000)**, The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer, *Pharmacological reviews*, 52(4), 673-751.
42. **KENING Y., VINCENZO D. L., NORMAND B., (1995)**, Creation of a metabolic sink for tryptophan alters the phenylpropanoid pathway and the susceptibility of potato to *Phytophthora infestans*,. *The plant cell* 7:1787-1799.
43. **FLOSS H.G., (1997)**, Natural products derived from unusual variants of the shikimate pathway. *Natural Product Reports*, 14:433-434.
44. **HOFFMANN L., BESSEAU S., GEOFFROY P., RIZENTHALER C., MEYER D., LEPIERRE C., POLLET B., LEGRAND M., (2004)**, Silencing of Hydroxycinnamoyl transferase affects phenylpropanoid biosynthesis, *The Plant cell* 16 (4):1446-1465.
45. **GONZALEZ-GALLEGO J., SANCHEZ-CAMPOS S., TUÑÓN M.J., (2007)**, Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutrición hospitalaria* 22(3):287-293.
46. **GONZÁLEZ A.G., RODRIGUEZ PÉREZ E.M., PADRÓN C.H., BERMEJO J., (1997)**, Phytochemical Investigation of Canary Island lichens, *Virtual activity and Pharmacology* p 49-60.
47. **HEMINGWAY R.W., (1992)**, Structural variation in proanthocyanidins and their derivatives. In: *Lpantpolyphenols: synthesis, properties, significance*. Laks P.E, Hemingway R.W New York. Hertog M. G. (1996) Epidemiological evidence on potential health properties of flavonoids. *Proceeding of the nutrition society* 55 (1B):385-397.
48. **NACOULMA-OUEDRAOGO O. G., (1996)**, Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles au Burkina Faso, cas du plateau central, Tome I et II, Thèse de Doctorat d'Etat, Université d'Ouagadougou.
49. **HAVSTEEN, B. H. (2002)**. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol, Therapeut*, 96, 67– 202.
50. **GHEDIRA, K., (2005)**, Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique, *Phytothérapie.*, 3, 162-169.
51. **HUTZLER P., FISHBACH R., HELLERW., JUNGBLUT T.P., REUBER S., SCHMITZ R., VEIT M., WEISSENBOCK G., SCHNITZLER J. P., (1998)**, Tissue localisation of phenolic compounds in plants by confocal laser scanning microscopy. *Journal of experimental botany* 49(323):953-965.
52. **ANTON R., (2003)**, Plantes médicinales traditionnelles: suppléments alimentaires et (ou) médicaments, *Des sources du savoir aux médicaments du future*, IRD Editions.
53. **-VERHOEYEN M. E., BOVY A., COLLINS G., MUIR S., ROBINSON S., DE VOS C. H. R., COLLIVER S., (2002)**, Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthesis pathway, *Journal of experimental botany* 53(377):209-210.
54. **MILANE H., (2004)**, La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou apteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques, Thèse de doctorat, Strasbourg.
55. **DACOSTA E., (2003)**, Les phytonutriments bioactifs, ED Yves Dacosta, Paris. Pp; 317.4
56. **SAUVION N., CALATAYUD P., THIÉRY D., MARION-POLL F., (2013)**, Interactions insectes-plantes, Editeurs scientifiques, Ed IRD; Quae. Pp: 218.

57. **PARIS R.R., MOYSE H., (1965)**, Précis de matière médicale, Tome 1, Masson et Cie, Ed Paris.
58. **ULRICH L., MANFRED K., GABRIELA B., (2002)**, Botanique, troisième Edition LAVOISIER, Tec & Doc, Paris. Pp: 604.
59. **GRENEZ ELINE PASDELOUP., (2019)**, Phytothérapie, exemples de pathologies courantes à l'officine : fatigue, insomnie, stress, constipation, rhume, douleur et inflammation, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Lille. Pp: 47.
60. **SPARG, S., LIGHT, M., & VAN STADEN, J., (2004)**, Biological activities and distribution of plant saponins, *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2), 219-243.
61. **CATIER.O ET ROUX.D., (2007)**, Botanique pharmacognosie phytothérapie, 3eme Ed, (cahiers du préparateur en pharmacie), Collection porphyre. Pp: 81-82
62. **BELAICHE P., (1979)**, Traité de phytothérapie et d'aromathérapie, Tome 1 : l'aromatogramme, Ed Maloine, Paris.
63. **PARIS M. & HURABIELLE M., (1981)**, Abrégé de matière médicale (pharmacognosie) Tome 1: généralités, monographies. Ed. Masson, Paris.
64. **GHESTEM A., SEGUIN E., PARIS M. & ORECCHIONI A.M., (2001)**, Le préparateur en pharmacie. Dossier 2 : Botanique, Pharmacognosie, Phytothérapie, Homéopathie. Ed. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
65. **BASER K.H.C. & BUCHBAUER G., (2010)**, Handbook of essential oil: Science, Technology, and Applications. Ed Taylor and Francis Group, LLC, Boca Raton, Forid, USA.
66. **BOUCHEKRIT MOUFIDA., (2018)**, Etude de la composition chimique et de l'activité biologique des huiles essentielles de deux apiaceae elaeoselinum asclepium bertol et margotia gummifera lange. Thèse de doctorat, université Ferhat Abbas Sétif 1. Pp: 19.
67. **NEFFATI A., (2010)**, Thèse de doctorat en Sciences de l'université de Caen, Etude de la composition chimique et évaluation d'activités biologiques de l'huile essentielle d'une Apiaceae de Tunisie : Pituranthos chloranthus.
68. **BOUHADOUDA. N., (2016)**, Activités antioxydante et antimicrobienne de deux plantes du sol local :Origanum vulgare et Mentha pulegium, Diplôme de Doctorat, Univ Badji Mokhtar, Annaba. Pp: 18.
69. **FASTY. D., (2007).**, Ma bible des huiles essentielles. Leduc Editions. Pp: 20.
70. **BRIAN, M.L., (1995).**, The isolation of aromatic materials from plant products, R, J, Reynolds.
71. **EL HAIB ABDERRAHIM. (2011)**, Valorisation de terpenes naturels issus de plantes marocaines par transformations catalytiques, Thèse de doctorat Université Toulouse iii. Maroc. Pp: 10-12.
72. **BRUNETON J., (1993)**, Pharmacognosie, phytochimie Plantes médicinales, technique et documentation, 2 ème édition. *Lavoisier*. Paris.
73. **GUBA R., (2001)**, Toxicity myths-essential oils and their carcinogenic potential. *Int. J. Aromather.* **11**: 76-83.
74. **NAGHIBI FARZANEH, MAHMOUD MOSADDEGH, SAEED MOHAMMADI MOTAMED AND ABDOLBASET GHORBANI., (2005)**, Labiatae Family in folk Medicine in Iran: from Ethnobotany to Pharmacology. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2005) 2: 63-79.

75. **COUPLAN F. (2000).** Dictionnaire étymologie de botanique .Nestlé (Ed). Luisane. Paris.
76. **PISTRICK K., (2002).** Notes on neglected and underutilized crops Current taxonomical overview of cultivated plants in the family's, Umbelliferae and Labiatae, Genetic Resources and Crop Evolution, 49: 211-225.
77. **QUEZEL P. SANTA S., (1963).** Nouvelle Flore d'Algérie et des régions Désertiques Méridionales. Tome I et II. CNRS.
78. **OZENDA P., (1977).** Flore du Sahara. 2em ED. CNRS. Paris.
79. **WOLFGANG HENSEL., (2007).** 350 plantes médicinales. Ed française de la chaux et Niestlé, Paris. Pp: 152.
80. **FELLAH. S., M. ROMDHANE., M. ABDERRABA., (2006).** Extraction et étude des huiles essentielles de la *Salvia Officinalis*.L cueillie dans deux régions différentes de la Tunisie. Journal de la société algérienne de chimie. 16(2), 193-202.
81. **DJELILI FARIDA., (2007).** Etude du pouvoir de précipitation de la protéine BSA des extraits polyphénoliques des plantes médicinales de la région de Beni-Djellil (wilaya de BEJAIA). Mémoire de Magister. Université Abderahmane Mira de Bejaia. Pp: 21
82. **CHEVRLIER A., (2007),** Les plantes médicinales, Avant propos du Dr ANN WALKER, Éditions Gründ pour l'édition française « GRUND » REMEDES .posologie préparations .Propriétés thérapeutiques. Soins.
83. **MADI AICHA., (2007).** Caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (Thym et Sauge) et la mise en évidence de leurs activités biologiques. Mémoire de magister. Université Mentouri Constantine. Pp : 08.
84. **DJERROUMI A., NACEF, M., (2013),** 100 plantes médicinales d'Algérie. Ed Houma.
85. **MAKSIMOVIC M.; DANIJELA V.; MLADEN M.; MARIJA E.S.; SABAHETA A.; SONJA S.Y., (2007).** Effet of the environmental condition on essential oil profile in two dinaric *salviasp: salviabrachydon* and *salvia officinalis L.* *Biochemical Systematics and Ecology.* 35: 473- 478.
86. **BARDEAU. F., (2009).** La pharmacie de bon dieu. Edition LANORE. Pp: 250.
87. **NOEMIE VIALARD, (2006).** remèdes et recettes à la sauge. Edition RUSTICA. Pp: 2.
88. **CHARLES. J., SCHWILGNE. A., (1809).**Traité de matière médicale, 2ème Edition, J.A. Brosson. Pp: 347.
89. **PERRY, A J., BAXTER, N J., BRENNAN, J W., VAN KLIN J., (1996).** Flavour Frag. 11, 213.
90. **PUTIEVSKY. U., RAVID. D., SANDEROVICH. J. ESSENT., (1992).** Oil Res. 4, 291.
91. **RISTIC BRIKIC N.T ET ZALFIJA., (1999),** *Salvia officinalis l* , BRIC D Ed institue for medicinal plants josifpanacic . Belgarde and art grafikbelgard. Pp: 151.
92. **JEAN-MARIE POLESE., (2006).** La culture des plantes aromatiques. Ed ARTEMIS. Pp : 78.
93. **KHEYAR NAWEL., (2009).** Contribution à l'étude de l'activité antioxydante et antibactérienne des huiles essentielles d'*Inula viscosa L.*, *Salvia officinalis L.* et *Laurus nobilis L.* Diplôme de Magister. Université A. Mira de Bejaia. Pp : 07.
94. **A. BELKAMEL., J. BAMMI., M. ROUZET., A. DOUIRA., (2019).** Étude comparative morphologique, anatomique et chimique de la sauge officinale (*Salvia officinalis L.*) récoltée au Maroc et en France. Lavoisier SAS. DOI 10.3166.

95. **BARTELS A., (1997).** Guide des plantes du bassin méditerranéen. Ed. Eugen. Ulmer. Pp: 324.
96. **GHORBANI AHMAD ET MAHDI ESMAELIZADEH., (2017).** Pharmacological properties of *Salvia Officinalis* and its components. Journal of traditional and complementary, medicine. Pp: 433
97. **HIPPOLYTE ISABELLE, PHILIPPE ALLAIN, JACQUES PELLECUER & ROBERT JONARD., (1993).** Variations de la teneur de certains composés de l'huile essentielle de la sauge (*Salvia officinalis* L.) en fonction de divers états physiologiques. 140 – fascicule 2. Pp 225 -225.
98. **KHIRDDINE H., (2013).** Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie. Thèse de magister .Université M'hamed Bougara , Boumerdes Pp : 11-13.
99. **S. JEDIDI., F. ALOUL., H SELMI., K. RTIBI., S. DALLALI., C. ABBES ET SEBAI., . (2018),** Ethnobotanical survey on the traditional use of officinal sage (*salvia officinalis*) in tabarka and aïn draham (northwestern of Tunisia). Journal of new sciences. Pp: 2718- 2741.
100. **HAN JIAN-PING., LIU CHANG., LI MIN-HUI., SHI LIN-CHUN1., SONG JING-YUAN., YAO HUI1., PANG XIAO-HUI., CHEN SHI-LIN., (2010).** Relationship between DNA barcoding and chemical classification of salvia medicinal herbs. Chinese herbal medicines, 2(1): 16-29.
101. **GUY GILLY., (2005),** Plantes aromatiques et huile essentielles à grasse. Edition l' harmattan.
102. **FRULEUX LOÏC. (2008-2009).** L3 environnementaliste, Monographie *Salvia officinalis*.
103. **WICHTL M & ANTON R., (2003).** Plante thérapeutiques: Traditions, pratique officinale, science et thérapeutique, 2^{ème} édition, *Tec at Doc*.
104. **DJERROUMI A., & NACEF M., (2004).** 100 plantes médicinales d'Algérie. *Ed Palais du livre*. Pp : 135 -131.
105. **RADULESCU V., SILVIA C., ET ELIZA O., (2004).** Capillary gas chromatography-mass spectrometry of volatile and semi volatile compound of *Salvia officinalis*. *Journal of Chromatography A.1027*: 121-126.
106. **DULING E.N., OWEN J.C., JOHN B.G., ROSMARY F.W., KEVIN A.M., YEAP L.F., & NIGEL B.P., (2007).** Extraction of phenolic and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol-water mixture. *Food chemistry*. **101** : 1417- 1424.
107. **GOTZ P., BUSSER C., (2007).** La phytocosmétologie thérapeutique, springer, 188 .
108. **REBIERE OLIVIER ET REBIERE CRISTINA., (2018).** Plantes aromatiques pour votre santé. Ed Nature passion t.8.
109. **BARICEVIC, D. & BARTOL, T., (2000).** Pharmacology: The biological/pharmacological activity of the *Salvia* genus. Dans E. K. Spiridon, SAGE: The genus *Salvia*. Athens, Greece: Overseas Publishers Association. pp. 143-184.
110. **NEWALL C. A., ANDERSON, L. A., & PHILLIPSON, J. D., (1996).** A guide for Health-care Professionals. London.
111. **FARAG R. S., SALEM, H., BADEI, A., & HASSANEIN, D. E., (1986).** Biochemical studies on the essential oil of some medicinal plants. *FetteSeifenAnstrichmittel.*, 88 (2), pp. 69 72.
112. **OZANDA P., (1977).** Flore du Sahara. Paris : 2^{ème} Ed. CNRS.

113. ANNE-CLAIRE D., LANIS D., MARIE-ALIX V., (2008). Atelier sante environnement risques et bénéfiques possibles des huiles esentielles. ingéniorat du génie sanitaire. Pp: 87.
114. NICKLIN. J., K. GRAEME-COOK., T. PAGET., (2000). L'essentielle en Microbiologie. Ed Berti. Paris. Pp : 3-75.
115. SAID AHMED BOUCHRA., (2018). Etude de l'agroraffinage de graines d'Apiaceae, Lamiaceae et Chenopodiaceae pour la production de molécules biosourcées en vue d'application en industrie cosmétique. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. Pp : 23.
116. CCE., (2017). Communication de la commission du conseil et au parlement européen : nécessite d'une action pour combattre la résistance aux antimicrobien (RAM).
117. NACIEL.C AND VILDE. J., (2005). Bactériologie médicale. 2ème Ed Masson. Paris. Pp : 5-10.
118. JONES J.D.G. & DANGL J.L., (2006). The plant immune system. *Nature*. 444: 323-329.
119. GIBBONS S., (2008). Phytochemicals for bacterial resistance - Strengths, weaknesses and opportunities. *Planta Med.* 74: 594-602.
120. LEWIS K., (2001). In search of natural substrates and inhibitors of MDR pumps. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 3: 247-254.
121. YALA D., MERAD A.S., MOHAMEDI D. & OUAR KORICH M.N., (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*. 91: 5-12.
122. SINGH S.B., (2012). Natural products in the 21st Century. In: Dougherty T.J. & Pucci M.J. Antibiotic Discovery and Development. Ed. Springer, New York. pp: 821– 841.
123. SIEGENTHALER W. & LUTHY R., (1978). Current chemotherapy. In: proceedings of 10th international congress of chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington DC, USA.
124. AIT-MOUHOUBE SALAH EDDINE. (2015). L'automedication aux antibiotiques en médecine générale: étude quantitative auprès de patients. Thèse de doctorat. Université De Picardie Jules Verne. Pp : 22.
125. KAHLOUCHE-RIACHI FOULLA., (2014), Evaluation chimique et activité antibactérienne de quelques plantes médicinales d'Algérie, Thèse présentée en vue de l'obtention du doctorat en sciences, Université de Constantine 1. Pp: 26.
126. BATTRAUD PAUL., (2017). La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ? Thèse de docteur en pharmacie. Université de Lille 2. Pp : 55.
127. BENKHARARA. S., BORDJIBA. O., DJHARA. A. B., (2015), Evaluation in vitro de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *salvia officinalis l* , la voisier sas. Pp : 4.
128. BEN KHEDHER. M. R., BEN KHEDER. S., CHAIEB. I., (2017). Chemical composition and biological activities of salvia officinalis essentiel oil from Tunisia. Excli, volume 16. 160-173.
129. BOUZAOUI NASSIMA ET HARIDI ZEYNEB, (2013). Détermination de l'effet antibactérien de l'huile essentielle de *Salvia officinalis L*. Mémoire de master. Université de 08 Mai 45 Guelma. Pp :67.
130. SOSA S., BALICET M.J., ARVIGO R., ESPOSITO R.G., PIZZA C. AND ALTINIER G.A., (2002). Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 8: 211-215.
131. ASHLEY T.N., WEIL Z.M. AND NELSON R.J., (2012). Inflammation: mechanisms, costs and natural variation. *Annual Review*, 43; 385-406.

132. **CREA F, BIASUCCI LM., (2012).** Innate immune inflammatory response to danger: when, how, and why does a friend become a foe?. *European Heart Journal*. 33:1434—1437.
133. **NEWTON K, DIXIT VM., (2012).** Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 4(3) 19 pages, doi: 10.1101/cshperspect.a006049.
134. **HIRAYAMA D, IIDA T, NAKASE H., (2017).** The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*;19(1). pii: E92. doi: 10.3390/ijms19010092.
135. **NORMAND S., (2009).** Étude des profils cytokiniques et des mécanismes moléculaires induisant l'inflammation dans un modèle mimant les déficits en mevalonate kinase : un rôle central pour l'IL-1 et la caspase-1 dans les fièvres périodiques héréditaires. Thèse de doctorat, Université de Poitiers. Pp :187.
136. **PATEL U, RAJASINGH S, SAMANTA S, CAO T, DAWN B, RAJASINGH J., (2017).** Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation. *Drug discovery today*. 22(1):186—193.
137. **LIU T, ZHANG L, JOO D, SUN SC., (2017).** NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*. 2: 17023.
138. **AMARANTE-MENDES GP., ADJEMIAN S., BRANCO LM., ZANETTI LC., WEINLICH R., BORTOLUCI KR., (2018).** Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. *Frontiers in immunology*. 9:2379. doi: 10.3389/fimmu.02379.
139. **STERKA DJ, MARRIOTT I., (2006).** Characterization of nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) protein expression in primary murine microglia. *Journal Neuroimmunology*. 179:65—75.
140. **RUBARTELLI A, LOTZE MT., (2007).** Inside, outside, upside down: damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunology*. 28:429—436.
141. **MEDZHITOV R., (2008).** Origin and physiological roles of inflammation. In *Nature*. 454:428—435.
142. **NATHAN C., (2014).** Points of control in inflammation. In *Nature*. 2002;420: 846—852.
143. **LE THI THU H, NGUYEN THI VAN A, THUC THANH H, NGUYEN THI DIEU T, LE THI MINH H., (2014).** Rôle des cytokines dans l'asthme. *Journal Franco-vietnamien de Pneumologie*. 05(14):25—31.
144. **SCRIVO R, VASILE M, BARTOSIEWICZ I, VALESINI G., (2011).** Inflammation as “common soil” of the multifactorial diseases. *Autoimmunity reviews*. 10 (7):369—374
145. **HAJJAJ G., (2017).** Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *matricaria chamomilla l.* et de *l'ormenis mixta l. (asteraceae)*. Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Maroc. Pp : 216.
146. **REVILLARD JP. (2001).** Immunologie. De Boeck Université, Bruxelles, Belgique. Pp : 595.
147. **KAPOOR M, SHAW O, APPLETON L. (2005).** Possible anti-inflammatory rôle of COX-2- derived prostaglandins: implications for inflammation research. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 6(5):461—466.
148. **XU X, YASUDA M, NAKAMURA-TSURUTA S, MIZUNO M, ASHIDA H. (2012).** β -Glucan from *Lentinus edodes* inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor- α production and phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in lipopolysaccharide stimulated murine RAW 264.7 macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 287(2):871—878.

149. **GARCIA-MOLL X, KASKI JC. (2005).** Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 52(11):990—1003.
150. **LICASTRO F, CANDORE G, LIO D, PORCELLINI E, COLONNA-ROMANO G, FRANCESCHI C, CARUSO C. (2005).** Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity and Ageing*. 2(8):1—14
151. **RANKIN J.A., (2004)** Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15; 3-17.
152. **MALE D., (2005).** Immunologie: aide-mémoire illustré. 4ème éd, De Boeck, Bruxelles, pp; 79-83.
153. **DAVOINE F. AND LACY P., (2014).** Eosinophil cytokines, chemokines and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in Immunology Molecular Innate Immunity*, 5(570); 1-17.
154. **SERHAN C.N., WARD P.A., GILROY D.W. (2010)** Fundamentals of inflammation. *Hardback, USA*, pp; 13-14.
155. **DORWARD D.A., LUCAS C.D., ROSSI A.G., HASLETT C., DHALIWAL K. (2012).** Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135; 182-199.
156. **STEVENS C.D. (2010).** Clinical immunology and serology. *Therd edition, F.A. Davis Company Philadelphia*, pp; 2-10.
157. **WAGNER J.G. AND ROTH R.A. (2000).** Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. *Pharmacological Reviews*, 52; 349-374.
158. **DIEGELMAN, R.F., EVANS, M.C. (2004).** Wound healing: Anoverview of acute, fibrotic and delayed. *Frontiers in Bioscience* 9,283-289.
159. **GILROY D. AND LAWRENCE T., (2008).** The resolution of acute inflammation: a ‘tipping point’ in the development of chronic inflammatory diseases. *In: Rossi A.G. and Sawatzky D.A. The resolution of inflammation; progress in inflammation research. Birkhäuser, Basel, Boston, Berlin*, pp; 1-4.
160. **ANZAI T., YASHIKAWA T., KANEKO H., MAEKAWA Y., IWANAG S., ASAKURA Y. AND OGAWA S. (2004).** Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombusformation after anterior myocardial infection. *Chest journal*, 125; 384-389.
161. **DAS K., TIWARI R.K.S. AND SHRIVASTAVA D.K. (2010).** Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2); 104-111.
162. **HAIOUN A, ZOHRA HF., (2015).** Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale Algérienne Anethium graveolens et leur effet cardioprotectrice contre la toxicité de la Anethume Graveolens. Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie. 29-36 p.
163. **ORTEGA N., DOÑA I., MORENO E., AUDICANA M.T., BARASONA M.J., BERGES-GIMENO M.P., BLANCA-LOPEZ N., LOBERA T., PADIAL A., ROSADO A. AND TORRES M.J. (2014).** Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 24(5); 308-323.







- 164. GRANDIN M. (2013).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. Thèse de pharmacie, Université d'Angers, France.116 p.
- 165. KATSINELOS P, LAZARAKI G, ANASTASIADIS S, CHATZIMAVROUDIS G, KATSINELOS T, TERZOUDIS S, GATOPOULOU A, DOULBERIS M, PAPAETHYMIU A, KOUNTOURAS J. (2019).** The impact of selective serotonin receptor inhibitors on post-endoscopic sphincterotomy bleeding, alone or with concurrent aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Gastroenterology*. 32(6):614—619.
- 166. VONKEMAN H.E., BRAAKMAN-JANSEN L.M., KLOK R.M., POSTMA M.J., BROUWERS J.R. AND VAN DE LAAR M.A., (2008).** Incremental cost effectiveness of proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers: a pharmacoeconomic analysis linked to a case-control study. *Arthritis Research Therapy*, 10(6); 1-7.
- 167. MEBIROUK R. (2017).** Recherche et evaluation des activites biologiques de trois extraits d'Helix aspersa (aqueux, hydro alcoolique et organique) : Activités anti-inflammatoire, anti tumorale et antiangiogénique. Thèse de Doctorat. Université des frères Mentouri Constantine, Algérie.172 p.
- 168. CAPET C, DRUESNE L, CHASSAGNE PH, DOUCET J. (2001).** Les effets indésirables des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *Revue Gériatr*. 26:379—384.
- 169. ORLIAGUET G, GALL O, BENABESS-LAMBERT F. (2013).** Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*.;17(5):228—237.
- 170. COUTINHO AE, CHAPMAN KE. (2011).** The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 335(1):2-13.
- 171. KESSEL L., TENDAL B., JORGENSEN K.J., ERNGAARD D., FLESNER P. ANDRESEN J.L. AND HJORTDAL J. (2014).** Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops. *Ophthalmology*, 121(10); 1915-1924.
- 172. DWORSKI R, FITZGERALD GA, OATES JA, SHELLER JR. (1994).** Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 149(4):953—959.
- 173. BOURBON A, VIONNET M, LEPRINCE P, VAISSIER E, COPELAND J, MCDONAGH P, DEBRE P, GANDJBAKHCH I. (2004).** The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypassinduced systemic inflammatory response. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 26(5):932—938.
- 174. BECKER DE. (2013).** Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesthesia Progress*. 60(1):25—32.
- 175. DANIELSON M, REINSFELT B, WESTERLIND A, ZETTERBERG H, BLENNOW K, RICKSTEN SE. (2018).** Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery—a randomized trial. *Journal of Neuroinflammation*. 15(1):283.

176. **DEJEAN C, RICHARD D., (2013).** Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne.* 34(5):265—268.
177. **MITRE-AGUILAR IB, CABRERA-QUINTERO AJ, ZENTELLA-DEHESA A. (2015).** Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 8(1):1—10.
178. **ROQUILLY A, ASEHNOUNE K. (2019).** Corticoïdes et sepsis. *Anesthésie & Réanimation.* 5(3):186— 192.
179. **HENZEN C. (2003)** Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse,* 19; 442-446.
180. **CHUNG W.J. (2014).** Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. *Clinical and Molecular Hepatology,* 20; 1-5.
181. **DHINGRA AK, CHOPRA B, BONTHAGARALA B. (2018).** Natural Anti-Inflammatory Agents: Recent Progress and Future Perspectives. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics.* 3 (5); 1158.
182. **MAROON JC, BOST JW, MAROON A. (2010).** Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surgical Neurology International.* 1:80. doi: 10.4103/2152-7806.73804.
183. **MELO GESSILDA ALCANTARA NOGUEIRA., JEFFERSON PITELLI FONSECA., THIAGO OLIVEIRA FARINHA., RILSON JOSÉ DO PINHO., MÁRCIO JOSÉ DAMIÃO., RENATA GRESPAN., EXPEDITO LEITE DA SILVA., CIOMAR A. BERSANI-AMADO AND ROBERTO KENJI NAKAMURA CUMAN., (2012).** Anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. Gessilda Alcantara Nogueira de. ISSN 1996-0875. *Academic Journals.*
184. **Mansourabadi AM, Sadeghi HM, Razavi N, Rezvani E. (2015).** Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Adv Herb Med;* 1:31e4
185. **Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Yoshikawa T. (2004).** Rosmarinic acid inhibits epidermal inflammatory responses: anticarcinogenic effect of *Perilla frutescens* extract in the murine two-stage skin model. *Carcinogenesis;* 25: 549e557.
186. **GHORBANI A. ET EMAEILLIZADEH M., (2017).** Pharmacological properties of *Salvia Officinalis* and its components. *Journal of traditional and complementary medicine.* Pp: 433-440.
187. **GUEZGOUZ YASMINA ET RAMDANI SAWSSEN., (2018).** Etude phytochimique et évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Salvia officinalis* (la sauge) *in vitro et in vivo.* L'Obtention du Diplôme de Master. Université 8 Mai 1945 Guelma.
188. **Taïba Iman., Boumahrat Meriem et Boulifa Asma., (2017).** Evaluation de l'activité anti inflammatoire, analgésique, antioxydante et antipyrétique de la plante médicinale Algérienne *Salvia Officinalis.L.* L'Obtention du Diplôme de Master. Université des Frères Mentouri Constantine.
189. **MOHAMED BAMMOU., AMINE DAOUDI., IKRAM SLIMANI., MARIAM NAJEM., EL HOUSSINE BOUIAMRINE., JAMAL IBIJBIJEN 1 ET LAILA NASSIRI., (2014).** Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus L.*»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of Applied Biosciences* 86:7966—7975 ISSN 1997—5902.

- 190. HAMID EL-HAOU D., MONCEF BOUFELLOUS., ASSIA BERRAN., HIND TAZOUGART ET RACHID BENGUEDDOUR., (2018).** SCREENING PHYTOCHIMIQUE D'UNE PLANTE MEDICINALE: MENTHA SPICATA L. *Am. J. innov. res. appl. sci.* 7(4): 226-233.
- 191. DOUGNON V., LEGBA B., YADO., HOUNMANOU G., AMADOU A., ANIAMBOUSSOU A., DEGUENON E., DOUGNON J., BABA-MOUSSA L. (2018).** ETHNO pharmacologia, se soigner par les plantes traditions, pratiques et territoires. ISSN : 1261-4572.
- 192. KOFFI N'GUESSAN., BEUGRE KADJA., GUEDE N. ZIRIHI., DOSSAHOUA TRAORÉ ET LAURENT AKÉ-ASSI., (2009).** Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature Vol. 6 N°1 : 1 – 15.*
- 193. CHALCHAT. A., MICHET. B., PASQUIER., (1998).** *Flavour Fragr J.* 13, 68.
- 194. MEKHALDI. A., BOUZNAD. A., DJIBAOUL. R & HAMOUM, H., (2014).** Phytochemical Study and Biological Activity of Sage (*Salvia officinalis* L.). *World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering.* Vol.8, N°11.
- 195. Feknous, S., Saidi, F., & Said, R. M. (2014).** Extraction, caractérisation et identification de quelques métabolites secondaires actifs de la mélisse (*Melissa officinalis* L.). *Nature & Technology*(11), 7.
- 196. Ciulei J (1981).** Methodology for analysis of vegetable drugs. Ed. Ministry of Chemical Industry. Romania, 67.

Annexes

Annexe 1 : Préparation des extraits (aqueux et éthanolique).

Extrait aqueux	Extrait éthanolique
 <p data-bbox="384 696 671 730">Peser la poudre = 40g</p>	 <p data-bbox="1023 680 1310 719">Peser la poudre = 40g</p>
 <p data-bbox="400 1128 651 1167">Faire bouillir l'eau</p>	 <p data-bbox="986 1093 1353 1160">Préparer le mélange (20% d'eau et 80% éthanol)</p>
 <p data-bbox="252 1608 746 1641">Verser la poudre dans l'eau bouillante</p>	 <p data-bbox="954 1608 1385 1641">Verser la poudre dans le mélange</p>



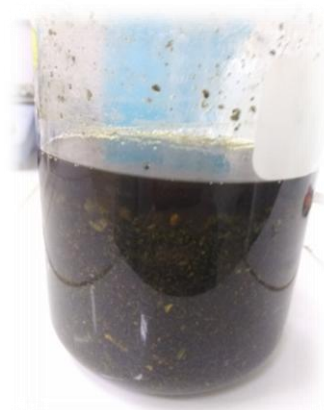
Infusion pendant 15min



Agitation d'extrait pendant 24h



Après l'infusion





Après l'agitation



Filtrer l'extrait aqueux





Filtrer l'extrait éthanolique

	
<p>Résultat final d'extrait aqueux</p>	<p>Résultat final d'extrait éthanolique</p>

Annexe 02 :

Les réactifs utilisés :

	<p>FeCl₃</p>
	<p>BOUCHARDAT</p>

	<p>STIASNY</p>
	<p>Acide Sulfurique</p>
 	<p>Acide chlorhydrique + copeaux de magnésium</p>

Annexe 03 : Screening phytochimique

1. Recherche des polyphénols :

1 = Extrait éthanolique

2 = Extrait aqueux

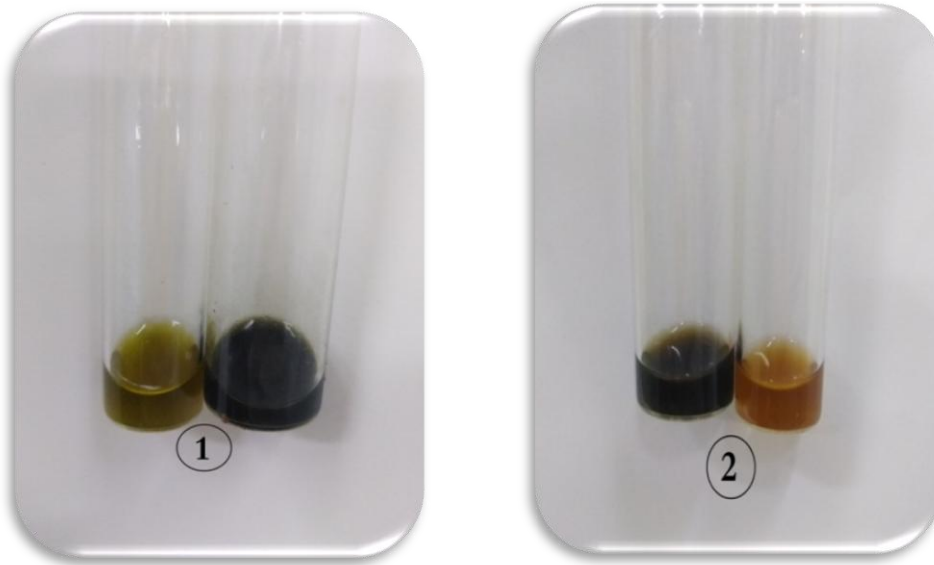


Figure 1: Réaction de polyphénols

La poudre de la sauge a réagi positivement avec le réactif de chlorure ferrique en donnant une coloration vert noirâtre témoignant la présence des polyphénols.

2. Recherche des alcaloïdes :

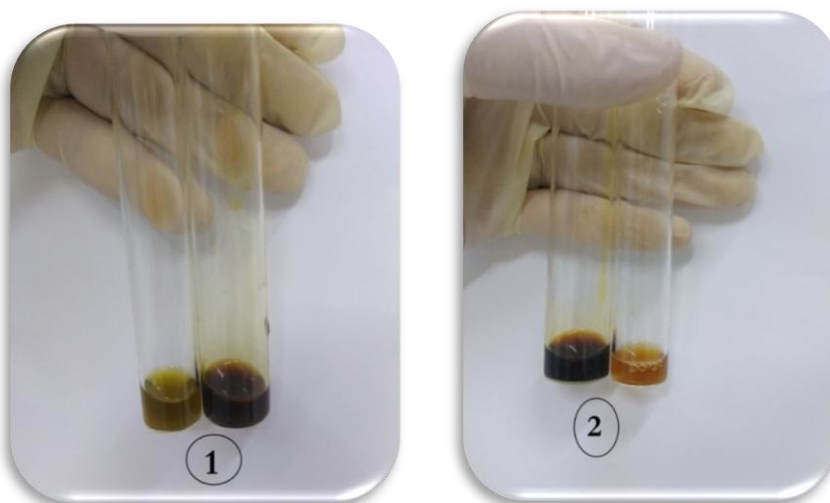


Figure 2 : Réaction de BOUCHARDAT

Pour la caractérisation des alcaloïdes une réaction de précipitation a été testée, réaction de BOUCHARDAT, mais aucune précipité a été donnée, le résultat est négatif, la poudre de ne contient pas des alcaloïdes.

3. Recherche des Saponines :

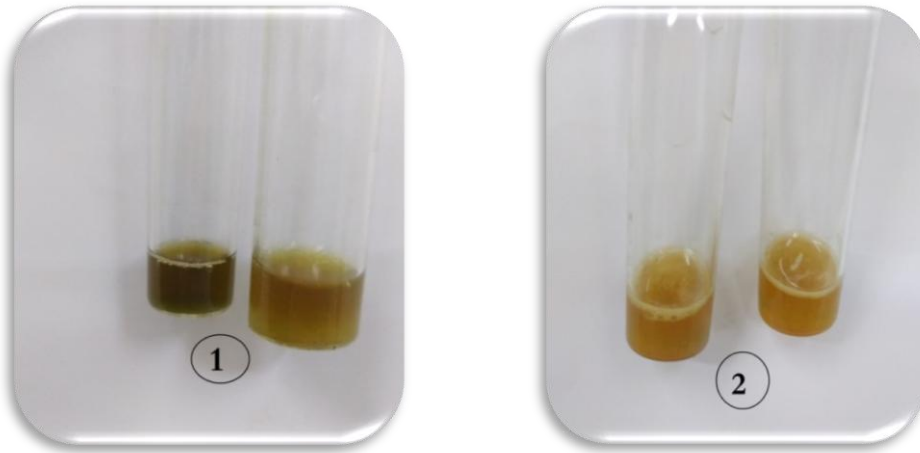


Figure 3: Réaction de caractérisation des Saponines.

L'agitation intense des extraits a permis la formation d'une mousse inférieure de 1,5 cm de largeur. Alors la réaction est négative, absence des Saponines.

4. Recherche des Flavonoïdes :

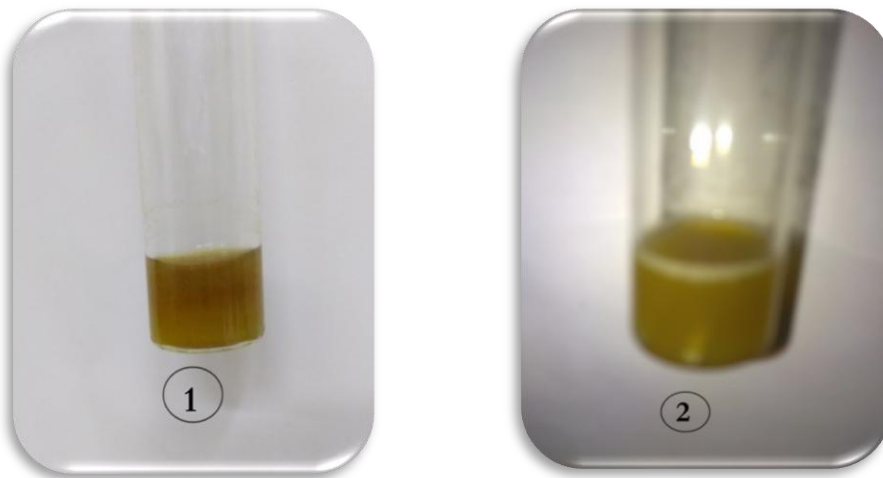


Figure 4: Réaction des Flavonoïdes

La drogue de la sauge a été mise sous la réaction de la CYANIDINE pour la caractérisation des flavonoïdes en présence des copeaux de magnésium et d'acide chlorhydrique pour donner des noyau flavoniques colorés caractéristiques de chaque famille. Formation d'un anneau rose orangé et dégagement de gaz à l'extrait éthanolique et dégagement de gaz seulement sans formation d'anneau à l'extrait aqueux.

5. Recherche des Tanins :



Figure 5: Réaction de Stiasny.

D'après la réaction de Stiasny il y'a une formation des précipitations floconneux, qui nous oriente vers la présence des tanins catéchique.