

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE MOULoud MAMMERI DETIZI-OUZOU



FACULTÉ DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DOMAINE : SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE

Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de
Master
Filière : Biologie
Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

**Synthèse sur les activités biologiques de
*Rosmarinus officinalis L.***

Réalisé par :

HAMMAD Lysa

et

HIMED Lynda

Soutenu le : 24/12/2020 devant le jury composé de :

Président : Mr HOUALI K.

Professeur à l'UMMTO

Encadreur : Mr MOUALEK I. Maître de Conférences B à l'UMMTO

Co-encadreur : Mme BENARABE K.

Assistante au CHU de Tizi-Ouzou

Examinatrice : Mme IRATNI-AICHE G. Maître de Conférences B à l'UMMTO

Année universitaire
2019/2020

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le bon dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, la patience et la persistance pour mener à terme notre formation et réaliser ce modeste travail, nos chères familles qui nous ont soutenus, encouragé et motivé tout au long de nos études.

*Nous exprimons nos profonds remerciements et gratitude à notre encadreur **Mr MOUALEK I.**, maitre de conférences à la faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, qui nous a accordé l'honneur de diriger notre mémoire, sa précieuse aide, sa gentillesse et sa bienveillance ainsi que pour ses qualités pédagogiques, ses remarques pertinentes et ses conseils.*

*Nous remercions également **Mr HOUALI K.**, professeur au département de biochimie et de microbiologie de l'UMMTO et directeur de laboratoire LABAB 3 pour son accueil.*

*Nos plus tendres remerciements et reconnaissances s'adressent à notre Co-encadreur Mme **BENARABE K.** et Mme **IRATNI-AICHE G.** pour avoir accepté d'examiner notre travail.*

Enfin, un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

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

Chapitre I :Les plantes médicinales

I. La phytothérapie	3
I.1. Définition	3
I.2. Types de la phytothérapie	3
I.3. Avantages de la phytothérapie	4
II. Plantes médicinales.....	4
II.1. Définition.....	4
II.2. Principe actif.....	5
II.3. Modes d'action des plantes médicinales	5
II.4. Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales	6
II.5. Autres usages des plantes médicinales	9
II.6. Vertus thérapeutiques des plantes médicinales	10

Chapitre II :Présentation de *Rosmarinus officinalis* L.

I. Description botanique	12
II. Classification systématique	15
III. Noms vernaculaires	15
IV. Répartition géographique	15
V. Composition biochimique	16
V.1. Huile essentielle	16
V.2. Autres composants	17
VI. Usages du romarin	19
VI.1. Usages traditionnels	19
VI.2. Usages modernes.....	20
VI.2.1. Usages agroalimentaires	20
VI.2.2. Usages culinaires.....	20
VI.2.3. Usages phytosanitaires	20
VI.2.4. Usages vétérinaires	20
VI.2.5. Usages cosmétiques	21
VI.2.6. Usages thérapeutiques.....	21

Chapitre III :Les composés phénoliques

I. Généralités	22
II. Biosynthèse des polyphénols.....	22
II.1. Voie de l'acide shikimique	22
II.2. Voie de l'acétate-malonate	23
III. Classification des polyphénols	24

III.1. Les flavonoïdes	25
III.1.1. Les flavonols	25
III.1.2. Les flavones.....	26
III.1.3. Les flavanones.....	26
III.1.4. Les flavanols	27
III.1.5. Les isoflavones	28
III.1.6. Les anthocyanes	28
III.2. Les non flavonoïdes	29
III.2.1. Les acides phénoliques.....	29
III.2.2. Les stilbènes	30
III.2.3. Les lignanes.....	31
III.2.4. Les lignines	31
III.2.5. Les coumarines.....	32
III.3. Les tanins.....	33
III.3.1. Les tanins hydrolysables	33
III.3.2. Les tanins condensés	33
IV. Rôles biologiques des polyphénols	34
IV.1. Chez les végétaux.....	34
IV.2. Chez l'Homme	35

Chapitre IV :Les activités biologiques de *Rosmarinus officinalis* L.

I. Activité antibactérienne	37
II. Activité antifongique	38
III. Activité antivirale.....	39
IV. Activité antioxydante	39
IV.1. Activité antioxydante dans des modèles animaux	40
IV.2. Activité antioxydante dans l'industrie agroalimentaire	41
V. Activité anti-inflammatoire	42
VI. Activité anticancéreuse	44
VII. Activité antithrombotique	45
VIII. Activité antidiabétique.....	46
IX. Activité anti-ostéoporotique.....	47
X.Activités antidépressive.....	47
XI. Activité neuroprotectrice.....	49
XII. Activité anti-obésité.....	50
XIII. Activitégastroprotectrice	51
XIV. Activité hépatoprotéctrice	51
Conclusion.....	54
Références bibliographique	
Résumé	
Abstract	

Liste des abréviations

AChE : Acétylcholinestérase
ADP : Adénosine diphosphate
AFB1 : Aflatoxine B1
ALAT : Alanine aminotransférase
ARN : Acide ribonucléique
ASAT : Aspartate aminotransférase
AVC : Accident vasculaire cérébral
AZP : Azathioprine
BChE : Butyrylcholinestérase
BHA : Hydroxyanisole butylé
BHT : Hydroxytoluène butylé
CAT : Catalase
CCl₄ : Tétrachlorure de carbone
CMI : Concentration minimale inhibitrice
COX-2 : Cyclooxygénase 2
COX-1 : Cyclooxygénase 1
EAR : Extrait alimentaire de romarin
EHAR : Extrait hydroalcoolique des feuilles de romarin
EPS : Extraits fluides de plantes fraîches standardisés
GSH : Glutathion
GSH-Px : Glutathion peroxydase
GST : Glutathion S-transférase
HE : Huile essentielle
HSV : Herpès simplex virus
IL-1 β : interleukine 1 β
LDH : Lactate déshydrogénase
MAPK : Mitogen-activated protein kinase
MDA : Malondialdéhyde
NF κ B : Nuclear Factor-kappa B = facteur nucléaire kappa B

OMS : Organisation mondiale de santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAL : Phosphatase alcaline

PAM : Plantes aromatiques et médicinales

PP : Polyphénols

Phe : Phénylalanine

PC : Pyruvate Carboxylase

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SFRE : Extrait fluide supercritique de romarin

SIPF : Suspensions intégrales de plantes fraîches

SOD: superoxyde dismutase

TNF- α : Tumor Necrosis factor- α = facteur de nécrose tumorale alpha

TH : Tyrosine Hydroxylase

TST : Test de suspension de la queue

Tyr : Tyrosine

UGD : Ulcère gastroduodéal

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

5HT : Sérotonine

Liste des figures

- Figure 01 :**Présentation d'un rameau de *Rosmarinus officinalis*
- Figure 02 :** Représentation des feuilles de romarin
- Figure 03:** Représentation morphologique des fleurs de *Rosmarinus officinalis*
- Figure 04 :** Aspect morphologique du fruit de romarin
- Figure 05 :** Les structures chimiques des composants de l'huile essentielle du romarin
- Figure 06 :** Structures chimiques du rosmanol, carnosol et de l'acide carnosique
- Figure 07 :** La structure de base des polyphénols
- Figure 08 :** Représentation des voies de biosynthèse des polyphénols
- Figure 09 :** Structure de base des flavonoïdes
- Figure 10 :** Structure chimique des flavonols
- Figure 11 :** Structure chimique des flavones
- Figure 12 :** Structure chimique des flavanones
- Figure 13 :** Structure chimique des flavanols
- Figure 14 :** Structure chimique des isoflavones
- Figure 15 :** Structure chimique des anthocyanes
- Figure 16:** Structures des dérivés de l'acide benzoïque
- Figure 17 :** Structure de l'acide hydroxycinnamique
- Figure 18 :** Structure chimique de trans-resvératrol
- Figure 19 :** Structure des lignanes
- Figure 20:** Structure de la lignine
- Figure 21 :** Structure de coumarines
- Figure 22 :** Structure des tanins hydrolysables
- Figure 23 :** Exemple des tanins condensés
- Figure 24:** Effets biologiques des polyphénols
- Figure 25 :** Effets des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* sur les troubles majeurs de la dépression.

Liste des tableaux

Tableau I : Classification botanique de *Rosmarinus officinalis* L.

Tableau II : Les noms communs de *Rosmarinus officinalis* L.

Tableau III : Composants principaux de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis*

Tableau IV : La quantité relative des éléments minéraux des feuilles fraîches ou séchées de *Rosmarinus officinalis*

Tableau V : Principales classes des polyphénols

Tableau VI : Structures et classification de quelques acides phénoliques

Tableau VII : Propriétés biologiques des quelques polyphénols dans l'organisme

Tableau VIII : Valeurs pharmacologiques de *Rosmarinus officinalis*

Introduction générale



Introduction

L'héritage des connaissances sur les propriétés médicinales des plantes permet la préservation et la transmission d'un savoir traditionnel. Les remèdes populaires destinés à lutter contre les différentes maladies, même s'ils tendent à être supplantés par la médecine moderne, tiennent une grande place dans les régions n'ayant pas accès aux nouvelles thérapeutiques. Il est impossible d'éliminer l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales malgré le développement des médicaments de synthèse, en raison de leurs limites, inefficacités dans certains cas mais aussi en raison de leurs effets secondaires.

En effet, le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques, l'incidence de maladies chroniques et incurables, le stress oxydatif et la toxicité des molécules synthétiques ont conduit les chercheurs à puiser dans le monde végétal et particulièrement les plantes médicinales en quête de molécules naturelles, efficaces et dénuées d'effets indésirables.

Les plantes médicinales constituent une source inépuisable de substances à activités biologiques et pharmacologique très variées. L'organisation mondiale de la santé a estimé que plus de vingt milles espèces végétales à travers le monde sont utilisées par les différentes populations, particulièrement celles qui n'ont pas accès aux soins médicaux pour prévenir ou guérir certaines affections.

Les vertus thérapeutiques de ces plantes sont attribuées à la présence de multiples composés bioactifs à répartition ubiquitaire (feuilles, fleurs, racines, etc.), appelés « métabolites secondaires » telles que les polyphénols, les alcaloïdes, les terpènes...etc.

Parmi ces molécules, les polyphénols constituent l'une des principales classes de métabolites secondaires. Les composés phénoliques suscitent un grand intérêt car ils possèdent un large éventail d'activités biologiques (antibactérienne, anticancérogène, anti-inflammatoire, antioxydante, etc.). Celles-ci sont dues principalement à leur caractère réducteur et à leur affinité pour les ions métalliques.

Aujourd'hui, les scientifiques s'intéressent aux plantes médicinales pour leurs impacts positifs sur la santé humaine (notamment dans la lutte contre les cancers, les maladies cardiovasculaires et la peroxydation lipidique). Ceux-ci, sont étroitement liés à leur composition tant qualitative que quantitative en polyphénols. Ces derniers permettent également la préservation des végétaux tout en constituant un système de défense élaboré contre de nombreuses agressions biotiques et abiotiques.

L'Algérie par sa position biogéographique offre une très grande diversité écologique et floristique, estimé à plus de 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques, dont 15% endémiques restent très peu explorées sur le plan phytochimique comme sur le plan pharmacologique.

Parmi l'inventaire des plantes médicinales les plus populaires en Algérie, on cite *Rosmarinus officinalis* L., connue sous le nom de romarin qui fait l'objet de récentes recherches dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques et agro-alimentaire. C'est un arbrisseau aromatique de la famille des Labiées, apprécié pour ses propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antitumorales, hépatoprotectrices, neuroprotectrices, largement utilisé dans la confection des médicaments et dans la médecine traditionnelle.

Durant ces dernières années, les médicaments de synthèse n'arrivent plus à résoudre les problèmes de santé sans altérer d'autres fonctions saines de l'organisme. Pour cette raison, la recherche scientifique s'est orientée vers des traitements biologiques basés sur l'usage des plantes. Parmi ces plantes, nous nous sommes intéressés au romarin (*Rosmarinus officinalis* L.). Le choix de cette plante effectué tient compte de l'importance de la famille à laquelle elle appartient (Lamiacées) et de son utilisation fréquente en médecine traditionnelle.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à déterminer, quelles sont les vertus thérapeutiques attribuées à cette plante et quels sont les composants responsables de celles-ci?

I. La phytothérapie

I.1. Définition

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : « *phyton* » et « *therapeia* » qui signifient respectivement « plante » et « traitement ».

La phytothérapie est une façon de mettre à profit les propriétés médicinales des végétaux en utilisant les plantes sous forme de préparations dites « galéniques » afin de soigner ou de prévenir les maladies. Les préparations galéniques mettent à la disposition de l'organisme des ensembles complexes de principes actifs, sans que l'on sache toujours précisément quelles molécules sont ainsi extraites d'une plante ou d'un ensemble de plantes.

La phytothérapie telle qu'on la pratique habituellement est une médecine symptomatique qui traite les maladies, mais ne s'intéresse pas nécessairement à leurs causes. La principale différence avec la médecine occidentale moderne, basée sur les médicaments de synthèse, réside dans l'utilisation de la plante entière plutôt que de principes actifs purs, tirés de plantes ou produits par synthèse. L'action curative est généralement plus lente mais elle est habituellement dénuée d'effets secondaires, du moins si les remèdes sont utilisés de façon adéquate (Debuigne et Couplan, 2009).

I.2. Types de la phytothérapie

On distingue deux types de phytothérapies : la phytothérapie traditionnelle et la phytothérapie moderne.

- **Phytothérapie traditionnelle**

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques (Prescrire, 2007).

- **Phytothérapie moderne**

La pharmacognosie, plus récemment, l'ethnopharmacologie (qui signifie l'étude des connaissances et pratiques de soin propres aux différents groupes ethniques) et la phytothérapie clinique ont permis de valoriser l'utilisation des plantes médicinales et de réaliser le passage vers une phytothérapie « moderne ».

Celle-ci intègre les données ancestrales, et tient compte au niveau scientifique des mécanismes de synergie des différents constituants d'une même plante et des plantes entre elles, ainsi que des réactions physiologiques cliniques qu'elles provoquent sur l'organisme (Carillon, 2009).

I.3. 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 de maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistance devienne de plus en plus grande.

La phytothérapie qui propose des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (Iserin, 2001).

En effet, l'association d'un traitement phytothérapeutique avec un traitement chimique, renforce alors l'efficacité du remède chimique, ou diminue ses effets secondaires. Souvent, il est également possible d'adapter les posologies de ce remède chimique une fois associé au traitement à base des plantes. De même, la phytothérapie permet de remplacer les molécules de synthèse lorsque celles-ci ne sont plus tolérées ou acceptées par le patient. Citons par exemple le cas des anti-inflammatoires, des antidépresseurs, ou encore des anxiolytiques (Chabrier, 2010).

II. Les plantes médicinales

Ces dernières années, les plantes aromatiques et médicinales (PAM) ont suscité beaucoup d'intérêt dans le domaine thérapeutique. En effet, les substances naturelles extraites de ces plantes ont permis de grandes avancées en raison de leur valeur ajoutée dans la l'élaboration de nombreux produits (Amarti *et al*, 2011) en particulier dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et les parfums.

II.1. Définition

Les plantes médicinales sont toutes plantes utilisées pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Ce sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Environ 35000 espèces sont utilisées dans 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 (Zeghad, 2009).

Les plantes fournissent un effet thérapeutique souhaitable avec un risque réduit de complications iatrogènes, tels que des effets secondaires souvent associés aux médicaments

conventionnels. Le traitement combiné de plantes médicinales et de drogues synthétiques peut réduire certains effets indésirables de médicaments très puissants (Iwu, 2002).

II.2. Principe actif

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale (Pelt, 1980).

Les substances actives des plantes médicinales sont regroupées dans la classe des métabolites secondaires (Chaumont et Millet-Clerc, 2011).

Les métabolites secondaires, représentant l'ensemble des principes actifs spécifiques d'une famille de végétaux, responsables de la majorité des activités thérapeutiques. Ils participent également à l'adaptation de la plante à l'environnement, ainsi qu'à la tolérance contre les agressions (lumière UV, les insectes nocifs, variation de la température ...) (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006). Parmi ces métabolites nous avons, des composés phénoliques, des terpènes et stéroïdes, mais aussi des composés azotés dont les alcaloïdes.

II.3. Modes d'action 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 de nombreux avantages dont les médicaments en sont souvent dépourvus (Iserin, 2001).

Chaque plante est composée de milliers de substances actives, présentes en quantité variable. Ces principes actifs isolés ne sont pas d'une grande efficacité, mais lorsqu'ils sont prélevés avec d'autres substances de la plante, ils révèlent leur aspect pharmacologique (Cieur et Carillon, 2012). On parle alors de synergie, car contrairement aux médicaments allopathiques (qui ne sont pas composés que d'un seul principe actif), les médicaments phytothérapeutiques utilisent l'ensemble des constituants de la plante (Briskin, 2000).

Aujourd'hui les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique, il est impossible d'imaginer le monde sans la quinine qui est employée contre la malaria ou sans la digoxine qui soigne le cœur, ou encore l'éphédrine que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre les rhumes (Iserin, 2001).

II.4. Mode de préparation et d'utilisation des plantes médicinales

Le mode de préparation d'un produit phytothérapeutique peut avoir un effet sur la quantité du principe actif présent. Pour produire une préparation, il existe plusieurs méthodes, en fonction de l'effet thérapeutique recherché (Lori et Devan, 2005).

Les plantes séchées, tantôt plantes entières, tantôt feuilles, graines, tiges, racines ou écorces, sont broyées au mortier ou à l'aide d'un moulin, puis tamisées. La poudre obtenue est ensuite incorporée aux aliments tels que les confitures, ou plus souvent transformée en comprimés ou mises dans une gélule à avaler (Debuigne et Couplan, 2009).

Le séchage reste une étape cruciale dans la préparation des poudres végétales. Ainsi les paramètres de séchage sont déterminés afin de conserver les principes actifs de la plante dans un état le plus proche possible de l'état natif. De plus, la détermination de la granulométrie lors du broyage, permet une meilleure libération des substances actives (Chabrier, 2010).

Les trois préparations élémentaires sont l'infusion, la décoction et la macération. L'infusion et la décoction emploient en principe l'eau comme moyen d'extraction et contiennent donc principalement les substances hydrosolubles (Debuigne et Couplan, 2009).

Infusion

C'est la façon la plus simple de préparation de plantes pour l'obtention de remèdes ou de boissons fortifiantes ou calmantes. Ce procédé s'applique aux feuilles, fleurs, fruits tendres et aux parties aériennes ainsi qu'à certaines parties corticales et aux racines fragmentées (Iserin, 2001). L'infusion consiste à verser de l'eau bouillante sur les plantes (ou encore à déposer les plantes dans le récipient contenant l'eau bouillante) au moment précis où l'eau entre en ébullition. On couvre le récipient et on laisse infuser le temps nécessaire. Le temps d'infusion est variable suivant la nature de la plante, celui-ci peut varier de quelques minutes à une heure.

Macération

Cette préparation s'obtient en trempant une certaine quantité d'herbes sèches ou fraîches dans un liquide : eau, vin, alcool et en laissant en contact pendant un temps plus ou moins long. Cette méthode est particulièrement indiquée pour les plantes riches en huiles essentielles et pour profiter pleinement des vitamines et minéraux qu'elles contiennent (Delille, 2007).

Décoction

Pour extraire les principes actifs des racines, de l'écorce, des tiges et des baies, il faut généralement leur faire subir un traitement plus énergique qu'aux feuilles ou aux fleurs. Une décoction consiste à faire bouillir dans de l'eau les plantes séchées ou fraîches, préalablement coupées en petits morceaux. Le temps de contact est plus ou moins long (en général de 10 à 30 min), il varie selon les espèces (Iserin, 2001).

Ces trois préparations de base, que l'on retrouve le plus couramment dans les recettes, sont utilisées de différentes façons par la thérapeutique. Les formes les plus connues sont les tisanes (infusion, décoction, macération) mais on emploie aussi d'autres formes liquides (teinture, alcoolature, ...etc) ainsi que des poudres (le plus souvent utilisées sous forme de comprimés ou de gélules), des suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF), des extraits de plante fraîche standardisés (EPS), des sirops, etc (Debuigne et Couplan, 2009).

Tisanes

D'après la pharmacopée française, les tisanes sont des préparations aqueuses de plantes médicinales entières ou de parties de celles-ci, convenablement coupées pour être plus facilement pénétrées par l'eau. Elles sont administrées à des fins thérapeutiques. Elles peuvent encore servir de boissons aux malades ou de véhicules pour l'administration de divers médicaments. Les tisanes sont réalisées dans des récipients couverts, en utilisant de l'eau potable (Chabrier, 2010).

Fumigations

Ce procédé consiste à faire bouillir ou brûler des plantes, de façon à bénéficier des propriétés thérapeutiques des vapeurs ou fumées produites. Ces dernières ont un grand pouvoir désinfectant. Le malade peut humer ces vapeurs bienfaisantes en se plaçant au-dessus du récipient retiré du feu, la tête recouverte d'une serviette : il inspire à fond et fait alors une inhalation (Debuigne et Couplan, 2009). La fumigation est un excellent moyen pour soigner les affections des voies respiratoires et la zone ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) (Delille, 2007).

Teintures

Dites parfois teintures officinales, sont des préparations liquides obtenues par macération de la matière végétale séchée dans de l'alcool éthylique (Debuigne et Couplan, 2009). La concentration de l'alcool employé est en fonction de la nature des substances à dissoudre et de la texture des tissus à traiter. Les teintures sont utilisées par deux manières distinctes, internes ou externes. Elles peuvent être aussi incorporées dans des tisanes ou des crèmes. Contrairement aux autres préparations liquides, les teintures se conservent bien entre trois et cinq ans (Chabrier, 2010).

Alcoolatures

D'après la pharmacopée française, les alcoolatures sont des liquides colorés qui s'obtiennent par macération des plantes fraîches dans l'alcool. Celles qui sont faites à partir de feuilles prennent une couleur verte, et celles qui proviennent des racines sont brunes. On les préfère aux alcoolats lorsque les principes actifs de la plante ne supportent pas la chaleur de la distillation. Le titre alcoolique des alcoolatures varie entre 75 et 95° (Chabrier, 2010).

Suspensions intégrales de plantes fraîches (S.I.P.F)

Les S.I.P.F. sont obtenues grâce à un procédé original de stabilisation par le froid permettant le blocage des réactions enzymatiques qui se produisent naturellement lors du séchage. La plante conserve ainsi tous ses principes actifs dans leur état natif. Ces suspensions sont présentées sous un titre alcoolique d'environ 30°, l'alcool prenant alors le relais du froid pour la conservation des propriétés de la plante (Debuigne et Couplan, 2009).

Extraits fluides de plantes fraîches standardisés (E.P.S)

Les E.P.S. sont obtenus par un procédé phytostandard qui met en œuvre des techniques « douces » : cryobroyage (la plante fraîche subit une congélation puis un broyage), suivit d'une lixiviation avec des mélanges hydroalcooliques à degrés variables. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation, et remplacé par la glycérine. Les E.P.S. sont des matières premières servant à l'élaboration de préparations prescrites par le médecin ou le pharmacien (Debuigne et Couplan, 2009). Cette préparation permet d'obtenir un extrait contenant la totalité des principes actifs de la plante fraîche dont il est issu. Elle peut être administrée aux nourrissons et aux femmes enceintes car il est dépourvu d'alcool (Chabrier, 2010).

II.5. Autres usages des plantes médicinales

Depuis plus d'un siècle, parallèlement à la phytothérapie proprement dite, plusieurs formes nouvelles d'utilisation des plantes à des fins médicinales ont vu le jour et pris plus ou moins d'ampleur (Debuigne et Couplan, 2009). Nous nous sommes intéressés aux plus importantes dont : l'aromathérapie, la gemmothérapie et l'homéopathie.

L'aromathérapie

C'est une médecine qui utilise les huiles essentielles distillées (par entraînement à la vapeur des principes actifs odorants et volatils) des plantes. Elle est employée avec succès pour résoudre de très nombreux problèmes de santé, particulièrement dans le cas de maladies infectieuses. En revanche, il est nécessaire d'être prudent et précis car un mauvais usage de ces substances extrêmement concentrées peut être très dangereux notamment pour certaines d'entre elles qui se montrent caustiques ou neurotoxiques (Debuigne et Couplan, 2009).

L'homéopathie

L'homéopathie vient de grecs « homoios » qui veut dire semblable et « pathos » qui signifie douleur ou maladie.

Selon l'OMS, l'homéopathie est une discipline médicale qui soigne le malade à la fois sur les plans du corps, de l'esprit et de sa sensibilité. Elle repose sur le principe qu'une même substance pouvant provoquer des symptômes d'une maladie chez une personne saine à des doses fortes, peut les faire disparaître chez une personne souffrant de cette même maladie si elle est utilisée à des doses minimales. Cette substance est obtenue à partir d'une macération de plantes fraîches dans de l'alcool formant ainsi des teintures mères. Ces dernières seront ultérieurement diluées à plusieurs reprises dans de l'eau (Künkele et Lohmeyer, 2007 ; Debuigne et Couplan, 2009).

La gemmothérapie

Le mot gemmothérapie vient de latin « gemmae », qui signifie bourgeon de la plante. Elle consiste à utiliser à des fins curatives des macérats glycinés de bourgeons frais d'une vingtaine de plantes ligneuses (cassis, pin, figuier, etc.). Les bourgeons fraîchement cueillis sont soumis à l'action extractive de l'eau, de l'alcool et de la glycérine. L'eau dissout les minéraux, les vitamines hydrosolubles, les flavonoïdes et les tanins. L'alcool extrait les alcaloïdes, les glucosides, les vitamines liposolubles, les essences et les acides gras. La glycérine extrait certaines essences et les phénols et stabilise le mélange (Debuigne et Couplan, 2009).

II.6. Vertus thérapeutiques des plantes médicinales

Les plantes médicinales possèdent plusieurs principes actifs, qui sont responsables de leurs nombreuses propriétés thérapeutiques. Parmi ces dernières, on trouve essentiellement : aromatiques, hépatiques, diurétiques, antiseptique, ... (Debuigne et Couplan, 2009).

Analgésiques

Les plantes analgésiques possèdent la capacité de calmer la douleur en réduisant la production de prostaglandines. Contrairement aux analgésiques de synthèse, ces plantes ne présentent pas le désavantage d'induire des ulcères de la muqueuse gastrique. Les principaux représentants de ce groupe sont la camomille, le saule blanc et le gingembre.

Antiseptiques

Il s'agit d'un groupe de plantes dites aromatiques. Elles sont utilisées par voie interne ou externe pour aider l'organisme à lutter contre l'infection. Elles agissent directement sur le développement des virus, bactéries et autres pathogènes. Les antiseptiques élémentaires sont : le thym, le romarin et l'origan.

Antispasmodiques

C'est l'ensemble de plantes qui contribuent à la relaxation des muscles. Elles participent également au soulagement de la douleur et à l'élimination de tout inconfort engendré par les spasmes (contractions involontaires d'origine nerveuse, des muscles et des organes). Parmi ces plantes, les plus utilisées sont la camomille, la mélisse et l'oranger.

Astringentes

L'acide tannique contenu dans ce type de plantes, leur procure la propriété de resserrer les tissus, les capillaires et les orifices. Elles tendent également à diminuer les sécrétions des glandes et des muqueuses. On les utilise contre les diarrhées, les hémorragies, les angines, etc. Parmi ces plantes, les plus connues sont : le chêne, la vigne rouge et l'ortie blanche.

Diurétiques

Les plantes diurétiques favorisent l'émission des urines en agissant sur les voies urinaires. Parmi les plantes diurétiques, certaines augmentent le volume des urines (queues de cerises, poireau) ; d'autres éliminent l'urée et l'acide urique et sont indiquées lorsqu'on souffre de goutte (cassis, pomme) ; d'autres, en plus de leur effet diurétique, se montrent réellement efficaces dans les affections urinaires et les douleurs (fève, verge d'or).

Stimulantes et toniques

Ces plantes ont une action fortifiante générale sur l'organisme. Elles augmentent la vitalité en excitant le système nerveux et vasculaire. Elles accroissent aussi l'activité des organes qui participent à la nutrition, reconstituent les tissus usés et tout l'organisme en général (café, cannelle, coriandre, romarin, etc.). On les désigne également « excitantes ».

Vulnéraire

Les plantes vulnéraires agissent sur une blessure afin d'amener une résolution rapide. Elles agissent en principe sur les facteurs de coagulation, de cicatrisation, calment l'inflammation, fournissent un effet astringent et stimulent la régénération cellulaire. Les exemples les plus connus sont : le souci et l'achillée millefeuille.

***Rosmarinus officinalis* L.**

La famille des Lamiacées est l'une des familles de plantes à fleurs les plus grandes et les plus distinguées, comprenant environ 236 genres et 6900-7200 espèces répertoriées sur tous les continents. Le nom de famille d'origine est *Labiatae*, car les fleurs ont généralement des pétales fusionnés dans les lèvres supérieure et inférieure, bien que la plupart des botanistes utilisent actuellement le nom Lamiacées (Raja, 2012).

A cette famille, appartiennent une innombrable quantité de plantes odorantes et aromatiques, riches en huiles essentielles. Elles sont originaires du bassin méditerranéen, mais se trouvent dans les jardins particuliers et jardins botaniques dans toute l'Europe. Leur tige est quadrangulaire. Les fleurs sont groupées à l'aisselle des feuilles en inflorescences plus ou moins allongées ou en inflorescences plus ou moins denses (Künkele et Lohmeyer, 2007).

Les lamiacées sont bien connues pour leurs huiles essentielles biologiquement actives, communes à de nombreux membres de la famille, ses herbes ornementales et culinaires telles que le basilic, la lavande, la menthe, le romarin, la sauge et le thym (Wagstaff, 1998 ; Naghibi *et al.*, 2005).

Plusieurs études rapportent la présence d'une grande variété de composés tels que les terpènes, les flavonoïdes et les composés phénoliques dans les plantes de cette famille. La famille Lamiacée comprend des espèces de plantes contenant de grandes quantités d'acides phénoliques, comme l'acide rosmarinique, qui ont des propriétés antibactériennes, antivirales, antioxydantes et anti-inflammatoires (Naghibi *et al.*, 2005).

Les sections suivantes aborderont en outre une espèce importante de la famille des Lamiacées, *Rosmarinus officinalis* L. qui est très commune en Algérie, se concentrant principalement sur ses composés biologiques et ses activités.

I. Description botanique

Rosmarinus officinalis (figure 01), communément appelé romarin appartient à la famille des Lamiacées. C'est une plante très connue dans les pays occidentaux, très cultivée dans les régions méditerranéennes (Wollinger *et al.*, 2016).

C'est un arbrisseau touffu, rameux, toujours vert, d'environ 1 mètre de hauteur à tiges ligneuses (Bellakhdar, 2006).

Toute la plante dégage une odeur aromatique rappelant à la fois le camphre et l'encens (Debuigne et Couplan, 2009).



Figure 01 : Présentation d'un rameau de *R. officinalis* (Iserin, 2001).

***Feuille**

Les feuilles sont coriaces, persistantes, sessiles, linéaires, entières et enroulées sur les bords, vertes et ponctuées dessus, blanches tomenteuses à la face inférieure (Rameau *et al.*, 2008). Elles pouvant atteindre 3cm de long et 4mm de large. Les jeunes feuilles sont pubescentes sur la face supérieure, alors que les plus âgées sont glabres. Elles sont ridées et striées en raison d'une nervure médiane enfoncée (figure 02) (Pharmacopée-française, 1998).



Figure 02 : Représentation des feuilles de romarin (Debuigne et Couplan, 2009).

***Fleur**

Les fleurs sont réunies au sommet des rameaux, bleues pâles à blanchâtres pratiquement sessiles, disposées en petites grappes axillaires et terminales. Elles sont bractées tomenteuses lancéolées (Rameau *et al.*, 2008).

Zermane (2010), note que la floraison commence dès le mois de Février (ou janvier parfois) et se poursuit jusqu'au avril-mai.

Ces inflorescences spiciformes portent en toute saison des fleurs subsessiles. Le calice gamosépale, bilabié en forme de cloche, possède 3 lobes. La corolle gamopétale est longuement tubuleuse avec une lèvre supérieure en forme de casque à deux (2) lobes et une lèvre inférieure à trois(3) lobes. Deux étamines saillantes dépassent largement la corolle et deux autres sont réduites à des crochets (figure 03) (Pharmacopée-française, 1998).



Figure 03 : Représentation morphologique des fleurs de *Rosmarinus officinalis* (Debuigne et Couplan, 2009).

***Fruit**

Le fruit est un tétrakène brun foncé, lisse et globuleux de 2 à 3 mm de long (Teuscher *et al.*, 2005). Chaque akène renferme un embryon sans albumen (figure 04).



Figure 04 : Aspect morphologique du fruit de romarin (Debuigne et Couplan, 2009).

***Racine**

Il possède un système racinaire dense et profond ce qui lui permet de puiser l'eau en profondeur pendant les épisodes de sécheresse (Comas *et al.*, 2013 ; Zwicke *et al.*, 2015).

II. Classification systématique

La classification botanique du romarin est comme suit (tableau I) (Quezel et Santa, 1963) :

Tableau I : Classification botanique de *Rosmarinus officinalis* L. (Quezel et Santa, 1963).

Règne	Plantes
Embranchement	Spermaphytes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Lamiales(Labiales)
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Rosmarinus</i>
Espèce	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.

III. Noms vernaculaires

Le romarin possède plusieurs appellations citées dans le tableau (II) en dessous.

Tableau II : Les noms communs de *Rosmarinus officinalis* L.

Berbère	Azir, iazirou ou yiazir (Bellakhdar, 2006).
Arabe	Iklil el jabal (Ducros, 1930).
Français	Herbe aux couronnes, romarin des troubadours, rose marine, encensier (Anton et Lobstein, 2005 ; Garnier <i>et al.</i> , 1961).
Anglais	Rosemary (El Rhaffari, 2008).

IV. Répartition géographique

R. officinalis est une plante spontanée de tout le bassin méditerranéen et plus particulièrement du littoral qui demande un sol calcaire, de faible altitude, ensoleillé et modérément sec. De par ces exigences, elle est indigène des pays méditerranéens tels que, l'Italie, l'Espagne, la Tunisie, le Maroc, l'Ex-Yougoslavie, l'Albanie, l'Egypte, le Palestine, la Grèce, le Chypre et jusqu'en Asie mineure, au Portugal, au nord-ouest de l'Espagne (Tutin *et al.*, 1972 ; Davis, 1982 ; Greuter *et al.*, 1986).

En Algérie le romarin s'étale sur une superficie excédant 100 000 hectares (Bensebia *et al.*, 2009).

V. Composition phytochimique

La composition du romarin est variable entre les extraits et l'huile essentielle. Concernant les extraits, les composés phytochimiques principalement présents dans *R. officinalis* sont : l'acide rosmarinique, le camphre, l'acide caféique, l'acide ursolique, l'acide bétulinique, l'acide carnosique et le carnosol (Samuelsson et Bohlin, 2010; Ulbricht *et al.*, 2010 ; Begum *et al.*, 2013). Par conséquent, le romarin est principalement composé d'huiles essentielles, de di et triterpènes et de composés phénoliques (Aumeeruddy-Elalfi *et al.*, 2015 ; Aumeeruddy-Elalfi *et al.*, 2016).

V.1. Huile essentielle

La Pharmacopée Européenne VI^e édition, définit une huile essentielle (HE) comme « un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par extraction à la vapeur, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ».

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes qui contiennent des centaines de composés volatils, monoterpènes, sesquiterpènes, composés aromatiques et autres dérivés (Lovkova *et al.*, 2001).

L'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* est généralement obtenue par distillation à la vapeur d'eau des feuilles (jusqu'à 2.5%). Elle est incolore ou légèrement jaune (Wollinger *et al.*, 2016). Les principaux constituants (figure 05) de cette huile sont le camphre, le 1.8-cinéole, l' α -pinène, le bornéol, le camphène et l'acétate de bornyle dans les proportions varient selon le stade végétatif et les conditions bioclimatiques (Tableau III) (Wollinger *et al.*, 2016).

Tableau III : Composants principaux de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* (Wollinger *et al.*, 2016).

Composé	Pourcentage (%) dans l'HE extraite des feuilles de la plante
1.8-cinéole	(15-30)
Camphre	(10-25)
α -pinène	(10-25)
Borneol	(3-20)
Camphène	(5-10)
Acétate de bornyle	(1-5)

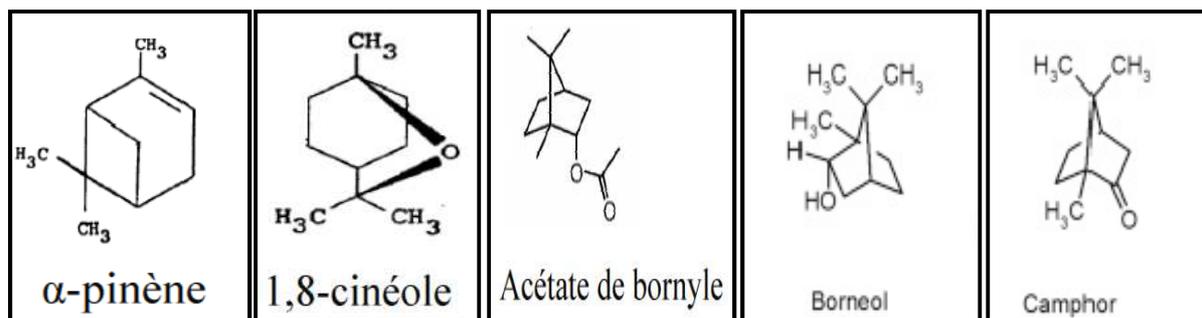


Figure 05 : Les structures chimiques des composants de l'huile essentielle du romarin (Elhaddad, 2014 ; Mekonnen *et al.*, 2016 ; Selmi *et al.*, 2017).

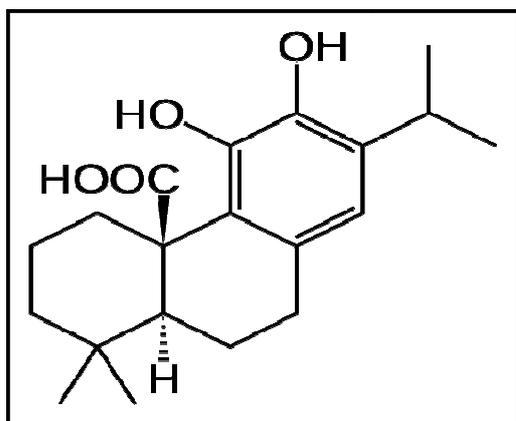
V.2. Autres composants

➤ Composés phénoliques

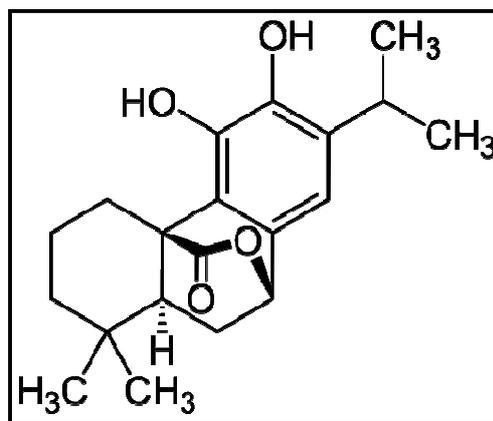
Les polyphénols les plus courants chez la rose marine sont : l'apigénine, la diosmine, la lutéoline, la genkwanine et les acides phénoliques (supérieur à 3%), en particulier l'acide rosmarinique, l'acide chlorogénique et l'acide caféique (Wagstaff *et al.*, 1998 ; Al-Sereiti *et al.*, 1999 ; Samuelsson et Bohlin, 2010).

➤ Di et triterpènes

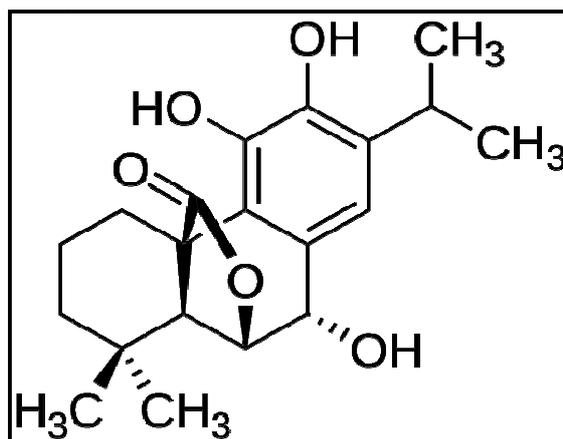
Les autres composés majeurs communs au romarin sont les terpènes, généralement présents dans les huiles essentielles et les résines qui comprennent plus de 10000 composés divisés en mono-, di-, tri- et sesquiterpènes (Lovkova *et al.*, 2001 ; Doughari, 2012). On trouve principalement chez *Rosmarinus officinalis* des diterpènes tricycliques (le rosmanol, le carnosol, l'acide carnosique) (figure 06), et des triterpènes (l'acide ursolique et l'acide oléanolique) (Samuelsson et Bohlin, 2010 ; Ulbricht *et al.*, 2010 ; Begum *et al.*, 2013).



Acide carnosique



Carnosol



Rosmanol

Figure 06 : Structures chimiques du rosmanol, carnosol et de l'acide carnosique (Inatani *et al.*, 1982 ; Wollinger *et al.*, 2016).

L'acide carnosique est le constituant majoritaire dans cette fraction phénolique. Il représente une teneur supérieure à 0,35% des feuilles sèches de la plante. Il possède le pouvoir antioxydant le plus puissant par rapport aux autres diterpènes (Nakatani et Inatani, 1984 ; Schwarz et Ternes, 1992 ; Paris *et al.*, 1993 ; Richeimer *et al.*, 1996).

Le carnosol se dégrade pour donner naissance à d'autres diterpènes phénoliques possédant la structure δ -lactone ou γ -lactone comme le rosmanol, l'épirosmanol, l'épiisosmanol, le rosmadial et le méthyl carnosate, mais présentant toujours une activité antioxydante (Schwarz et Ternes, 1992 ; Almela *et al.*, 2006 ; Doolaege *et al.*, 2007).

➤ Sels minéraux

Cette plante s'avère très riche en sels minéraux, notamment le Zn, le Mn, le Cu, et le Ca. Dix-huit (18) éléments ont été identifiés dont les principaux sont (tableau IV) :

L'aluminium (Al), le calcium (Ca), le fer (Fe), le potassium (K), le magnésium (Mg), le sodium (Na), le phosphore (P), le chrome (Cr) et le strontium (Sr) (Arslan et Ozcan, 2007).

Tableau IV : Laquantité relative des éléments minéraux des feuilles fraîches ou séchées de *Rosmarinus officinalis* (Arslan et Ozcan, 2007).

Éléments minéraux	Quantité (mg/Kg)
Al	146.48
Ca	7791.80
Fe	330.16
K	14916.23
Mg	1634.55
Na	2711.87
P	1474.60
Cr	97.36
Sr	74.65

VI. Usages du romarin

VI.1. Usages traditionnels

Selon l'organisation mondiale de santé, environ 70-80% de la population mondiale dépendent pour les premiers soins de la médecine non conventionnelle (Souza *et al.*, 2008). Ainsi, les plantes médicinales sont devenues, en peu de temps, le secteur de l'industrie pharmaceutique connaissant la plus forte croissance annuelle (15-20%) (Small et catling, 2000).

En médecine traditionnelle, le romarin est utilisé comme cholérétique, diurétique et dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion et flatulence (Wichtl *et al.*, 2003 ; Bruneton, 2009). Ses huiles essentielles ont été utilisées pour la préparation des produits cosmétiques de haute qualité (Kovar *et al.*, 1987).

Le romarin, en usage local, a deux indications : il est traditionnellement utilisé en cas de rhume, de nez bouché et en bain de bouche pour l'hygiène buccale (Wichtl *et al.*, 2003 ; Bruneton, 2009).

La coopérative scientifique européenne de la phytothérapie a recommandé l'usage interne des feuilles de Rose marie, pour l'amélioration des fonctions hépatiques et biliaires, et le traitement des problèmes de dyspepsie. Elle a recommandé aussi son usage externe comme traitement adjuvant pour les douleurs rhumatismales, les troubles circulatoires périphériques, la cicatrisation des plaies, ainsi que comme un antiseptique doux.

Le *Rosmarinus officinalis* entre dans la composition d'extraits et de lotions pour fortifier le cuir chevelu (British Herbal Medicine Association, 1996 ; European Scientific Cooperative ou Phytotherapy, 1996).

VI.2. Usages modernes**VI.2.1. Usages agroalimentaires**

Les feuilles et les extraits de *Rosmarinus officinalis* ainsi que l'acide rosmarinique, l'acide carnosolique, le rosmanol et le carnosol sont utilisés dans l'industrie agroalimentaire. En effet, ils servent d'antioxydant et de conservateur dans les charcuteries, les viandes et les produits alimentaires riches en graisses (Arvy et Gallouin, 2003 ; Wichtl et Anton, 2003 ; Anton et Lobstein, 2005).

L'extrait du romarin E392 est un antioxydant inscrit au Codex alimentarius. Il est autorisé depuis 2010 dans l'Union Européenne dans plusieurs produits alimentaires tels que : les huiles de poisson, les matières grasses, les huiles végétales (excepté l'huile d'olive et les huiles vierges), les produits de boulangerie fine, les sauces...etc.

VI.2.2. Usages culinaires

Le romarin, grâce à ses propriétés apéritives et digestives, est aussi utilisé en tant qu'épice. En effet, son parfum résineux rappelant le pin, sa saveur un peu amère mais très aromatique sont très appréciés. S'il est employé en grande quantité, son goût puissant peut dissimuler celui des autres ingrédients (Collectif, 2010 ; Faucon, 2012).

VI.2.3. Usages phytosanitaires

Le romarin synthétise des polyphénols et des terpènes toxiques pour un grand nombre d'insectes. Son HE est répulsive et antiappétente pour les insectes phytophages (Regnault-Roger *et al.*, 2008).

Les lamiacées dont l'encensier ont le plus grand effet protecteur sur les graines des légumineuses à la fois en inhibant la reproduction de l'insecte et en provoquant sa mort. Leurs HE ont une action ovicide et larvicide, une toxicité inhalatoire sur les adultes et une activité anti-nutritionnelle pour les larves intra-cotylédoniennes (Regnault-Roger *et al.*, 2008).

VI.2.4. Usages vétérinaires

L'huile essentielle du romarin est ajoutée à l'eau de rinçage de l'animal pour le protéger des puces. Un désinfectant à base de romarin peut être aussi vaporisé sur l'animal, après le bain, pour atteindre le même intérêt (Collectif, 2010).

VI.2.5. Usages cosmétiques

Selon Martini (2011), le romarin entre dans la composition de parfums surtout masculins, les eaux de Cologne, ainsi que dans la formulation des pommades dermiques. Grâce à la capacité de stimulation des terminaisons nerveuses cutanées, l'encensier est employé comme tonique dans des bains moussants, et comme liniment pour muscles fatigués à une dose de 1 à 2%.

Rose marine a des propriétés dermo-purifiantes qui permettent son utilisation dans la préparation de déodorants, lotions et shampooing.

L'huile essentielle du romarin est notamment utilisée dans les huiles corporelles et également pour parfumer les produits d'hygiène tels que les dentifrices, les savons... (Faucon, 2012).

Les extraits de *Rosmarinus officinalis* sont régénérateurs, astringents et protecteurs solaires ; ils ont des propriétés antiseptiques et antioxydantes (Boisvert et Aucante, 2011).

VI.2.6. Usages thérapeutiques

Les scientifiques semblent être particulièrement intéressés par trois acides présents dans le romarin : l'acide carnosique, l'acide caféique et l'acide rosmarinique. Tous ces composés ont des effets antioxydants (Al Sereiti *et al.*, 1999).

L'acide carnosique favorise la perte de poids (Ibera *et al.*, 2011).

L'acide caféique présent dans la plupart des plantes peut contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires (Olthof *et al.*, 2001).

L'acide rosmarinique est capable d'augmenter la prostaglandine E2, et de réduire la production de leucotriène B4 ; une molécule de signalisation grasse ; et inhibe le système du complément (Al Sereiti *et al.*, 1999).

Ces trois constituants discutés, sont également capables d'inhiber la peroxydation lipidique qui peut alors traiter l'hépatotoxicité, l'athérosclérose et les maladies inflammatoires. Ils empêchent aussi la formation de l'adduit carcinogène-ADN qui donne au romarin ses propriétés anticancérogènes (Al Sereiti *et al.*, 1999).

I. Généralités

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ils sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative et qualitative hétérogène entre les différents tissus. Plus de 8000 structures ont été identifiées (Waksmundzka *et al.*, 2011), allant de simple molécules comme les acides phénoliques à des substances hautement polymérisées comme les tanins (Daiet Mumper, 2010).

Ces composés sont synthétisés par l'ensemble des végétaux et ils contribuent aux réactions de défense face à divers stress biotiques (agents pathogènes, blessures, symbiose), ou abiotiques (lumière, rayonnements UV, faible T°, carences).

Les polyphénols (PP) se caractérisent par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle libre (figure 07), ou engagé dans une autre fonction tels que : éther, ester, hétéroside... (Hennebelle *et al.*, 2004).

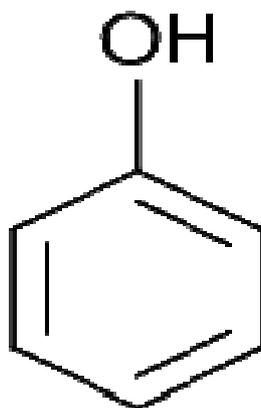


Figure07 : La structure de base des polyphénols (Hennebelle *et al.*, 2004).

I. Biosynthèse des polyphénols

Les composés phénoliques des végétaux sont issus de deux grandes voies d'élaboration de cycles aromatiques (figure 08), la voie de l'acide shikimique (également responsable de la synthèse des acides aminés Phe et Tyr) et la voie de l'acétate/malonate.

I.1. Voie de l'acide shikimique

La voie de l'acide shikimique est la voie la plus importante pour la biosynthèse des composés aromatique chez les micro-organismes et les plantes. Le métabolisme primaire des sucres simples (issus de la glycolyse et la voie des pentoses-phosphate) conduit à la formation des acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine). Ces derniers servent de précurseurs pour de nombreux produits naturels (secondaires) tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les coumarines, les alcaloïdes... (Ghasemzadeh et Ghasemzadeh, 2011).

I.2. Voie de l'acétate-malonate

La voie de l'acide malonique est une source essentielle de synthèse des produits phénoliques chez les champignons et les bactéries (Herrmann et Weaver, 1999). La glycolyse et la β -oxydation aboutissent à la formation de l'acétyl-CoA qui sera ensuite transformé en malonate. Ce dernier donne naissance à plusieurs métabolites secondaires, c'est le cas des flavonoïdes, des chalcones et des tanins (Akroum, 2010).

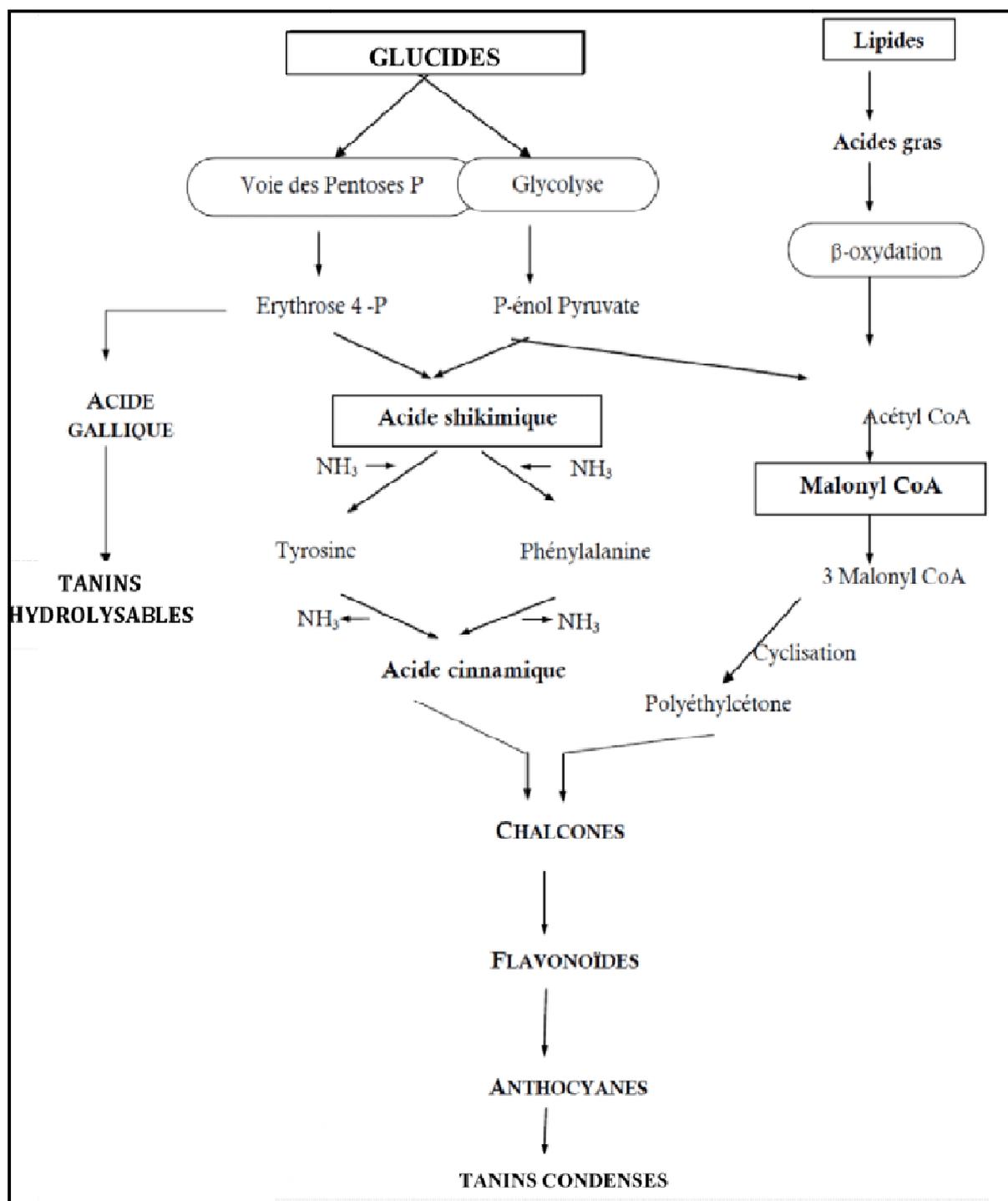
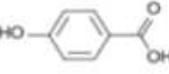
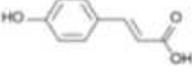
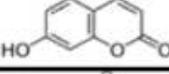
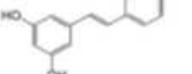
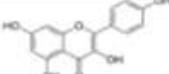
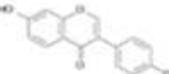
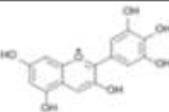
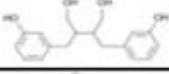
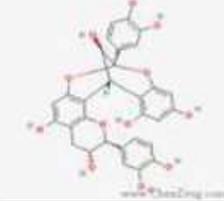


Figure 08: Représentation des voies de biosynthèse des polyphénols (Akroum, 2010).

II. Classification des polyphénols

Les composés phénoliques peuvent se regrouper en deux grands groupes : les non flavonoïdes dont les principaux sont : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les lignines et les coumarines (Hoffmann, 2003) et les flavonoïdes, dont on caractérise principalement : les flavones, les flavonones, flavanols, isoflavonones, anthocyanines et proanthocyanidines (Pincemail *et al.*, 2007).

Tableau V :Principales classes des polyphénols (Bruneton, 1999 ; Macheix *et al.*, 2005 ; Sarni-Manchado et cheynier, 2006).

COMPOSES PHENOLIQUES				
Squelette carboné	Classe	Exemple	Formule	Origine
C6	<u>Phénols simples</u>	Hydroquinone		<u>Busserole</u>
C6-C1	<u>Acides hydroxybenzoïques</u>	Acide p-hydroxybenzoïque		Epices, fraises
C6-C3	<u>Acides hydroxycinnamiques</u>	Acide p-coumarique		Tomates, ail
	<u>Coumarines</u>	Ombelliférone		Carottes, coriandre
C6-C4	<u>Naphtoquinones</u>	Juglone		Noix
C6-C2-C6	<u>Stilbénoides</u>	Trans-resvératrol		Raisin
C6-C3-C6	<u>Flavonoïdes</u>	Kaempférol		Fraises
	<u>Isoflavonoïdes</u>	Daidzéine		Graines de soja
	<u>Anthocyanes</u>	Delphinidol		Raisin Cabernet-Sauvignon
(C6-C3) ₂	<u>Lignanes</u>	Entérodiol		Bactéries intestinales
(C6-C3) _n	<u>Lignines</u>			Bois, fruits à noyaux
(C6-C3-C6) _n	<u>Tanins condensés</u>	Procyanidol		Raisins, kaki

III.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (Ghedira, 2005).

Ils ont des rôles variés dans les plantes en tant que métabolites secondaires, impliqués dans les processus de défense contre les UV, la pigmentation, la stimulation des nodules de fixation de l'azote et la résistance aux maladies (Crozier, 2003).

Ces métabolites secondaires partagent la même structure de base nommé « Flavane », formée par deux cycles aromatiques reliés par une chaîne en trois carbones : C6-C3-C6, souvent fermé par un hétérocycle oxygéné (figure 09) (Milane, 2004). Ces composés existent sous forme libre dite aglycone ou sous forme liée à des oses ou d'autres substances dites hétérosides (Heller et Forkmann, 1994).

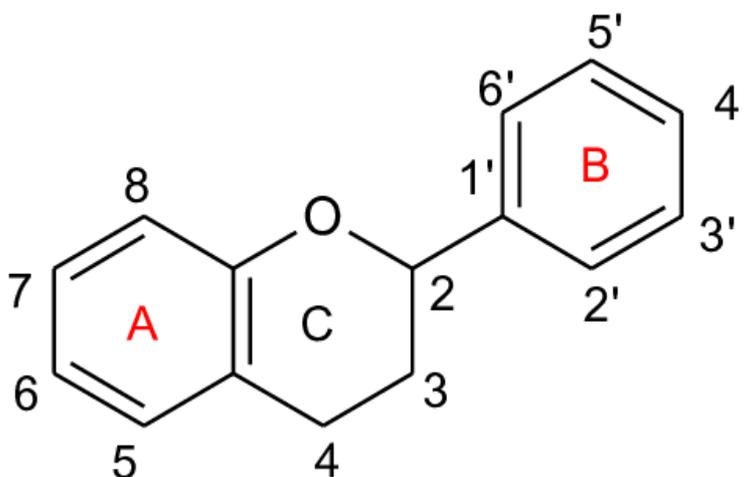
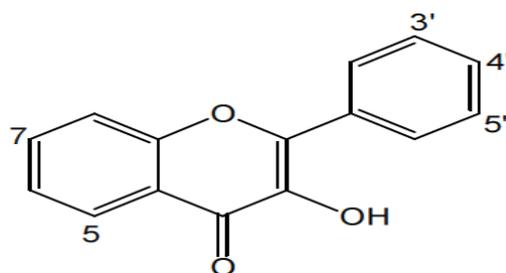


Figure 09 : Structure de base des flavonoïdes (Abedini, 2013).

Les flavonoïdes peuvent être subdivisés en sous-classes selon la structure de l'hétérocycle. Il existe dans chaque sous-classe de nombreux composés selon les substitutions des cycles aromatiques. La plupart des flavonoïdes sont glycosylés, ce qui augmente leur solubilité dans l'eau (Crozier *et al.*, 2009). Nous présentons ici les six structures les plus répandues et les mieux caractérisées.

III.1.1. Les flavonols

Les flavonols sont caractérisés par la présence d'une double liaison en position 2-3 et d'un groupement hydroxyle en C3 (figure 10). Ces composés, sont les flavonoïdes les plus répandus dans le règne végétal, leur couleur varie du blanc au jaune et elles sont essentiellement représentées par la quercétine, le kaempférol et la myricétine (Fraga, 2009).



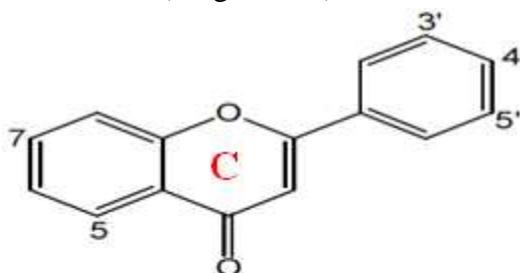
Flavonols

Flavonoïde	Substitution					
	5	6	7	3'	4'	5'
Kamphérole	OH		OH		OH	
Myricétine	OH		OH	OH	OH	OH
Quercétine	OH		OH	OH	OH	

Figure 10 : Structure chimique des flavonols (Chebil, 2006 ; Anthoni, 2007).

III.1.2. Les flavones

Les flavones sont structurellement très similaires aux flavonols et ne diffèrent que par l'absence d'hydroxylation en position 3 sur le cycle C (figure 11). Contrairement aux flavonols, les flavones sont moins répandus dans les fruits et les légumes, par conséquent, leur apport alimentaire est très faible (Fraga, 2009).



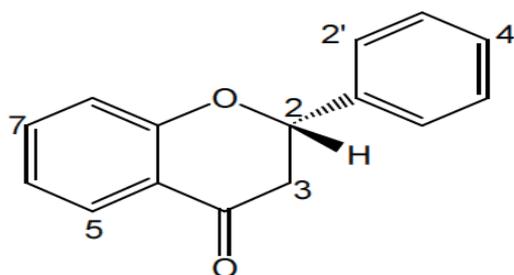
Flavones

Flavonoïde	Substitution					
	5	6	7	3'	4'	5'
Apigénine	OH		OH		OH	
Chrysrine			OH			
Lutéoline	OH		OH	OH	OH	

Figure 11: Structure chimique des flavones (Chebil, 2006 ; Anthoni, 2007).

III.1.3. Les flavanones

Ces molécules sont caractérisées par l'absence de double liaison en position 2 et par la présence d'un centre d'asymétrie en même position (figure 12) (Portet, 2007). La principale source des flavanones reste les agrumes qui sont caractérisés par l'accumulation de quantités élevées en ces composés (Tomas-Barberan *et al.*, 2000).



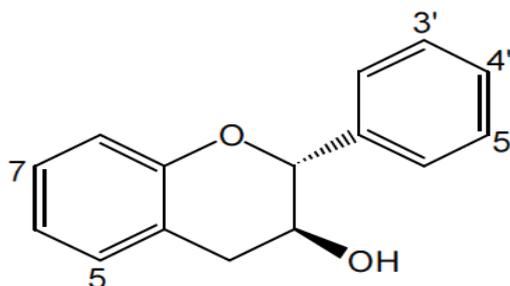
Flavanones

Flavonoïde	Substitution					
	5	6	7	3'	4'	5'
Eriodictyol	OH		OH	OH	OH	
Hesperitine	OH		OH	OH	OMe	
Naringénine	OH		OH		OH	

Figure 12 : Structure chimique des flavanones (Chebil, 2006 ; Anthoni, 2007).

III.1.4. Les flavanols

Les flavanols ou flavan-3-ols sont des molécules toujours hydroxylées en C3 et caractérisées par l'absence du groupe carboxyle en C4 (figure 13). Elles sont souvent à l'origine des polymères flavoniques appelés proanthocyanidols ou tanins condensés. Les flavan-3-ols sont très abondants dans les fruits comme les abricots, les cerises, les raisins... (Fraga, 2009), mais la source la plus importante dans l'alimentation humaine est certainement le thé (Del Rio *et al.*, 2010).



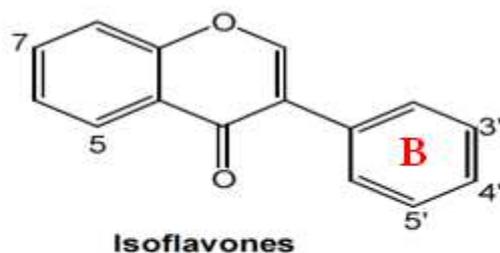
Flavanols

Flavonoïde	Substitution					
	5	6	7	3'	4'	5'
Catéchine	OH		OH	OH	OH	
Gallocatéchine	OH		OH	OH	OH	OH

Figure 13 : Structure chimique des flavanols (Chebil, 2006 ; Anthoni, 2007).

III.1.5. Les isoflavones

Les isoflavones sont considérées comme des dérivés des flavones, ils représentent une sous-classe importante et très distincte des flavonoïdes (Bouheroum, 2007). Contrairement à la plupart des autres flavonoïdes, les isoflavones sont caractérisées par la présence d'un cycle B fixé à C3 plutôt que la position C2 (figure 14) (Fraga, 2009).

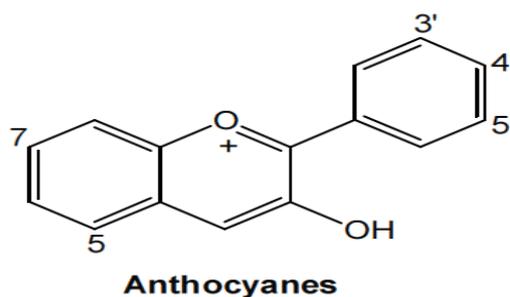


Flavonoïde	Substitution					
	5	6	7	3'	4'	5'
Daidzeine			OH		OH	
Génisteine	OH		OH		OH	

Figure 14 : Structure chimique des isoflavones (Chebil, 2006 ; Anthoni, 2007).

III.1.6. Les anthocyanes

Les anthocyanes (en grec Anthos signifie fleur et kyanos signifie bleu) sont des pigments hydrosolubles présents chez la plupart des espèces végétales (Kong *et al.*, 2003). Ces pigments sont des dérivés du cation 2-phénylbenzopyrylium plus communément appelé cation flavylium (figure 15) (Kerio *et al.*, 2012). Les anthocyanes sont responsables des couleurs rouges, violettes et bleues dans les fruits, les légumes, les fleurs et les graines (Shipp et Abdel-Aal, 2010).



Flavonoïde	Substitution					
	3	5	7	3'	4'	5'
Pelargonidine	OH	OH	OH		OH	
Cyanidine	OH	OH	OH	OH	OH	
Delphinidine	OH	OH	OH	OH	OH	OH

Figure 15 : Structure chimique des anthocyanes (Chebil, 2006 ; Anthoni, 2007).

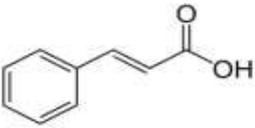
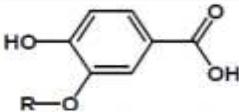
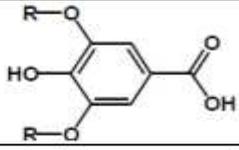
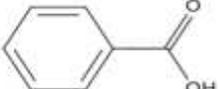
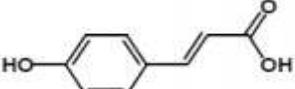
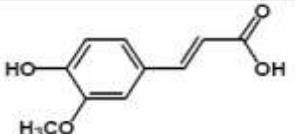
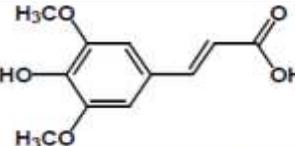
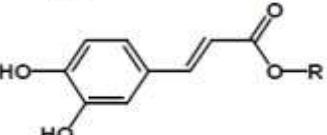
III.2. Les non flavonoïdes

III.2.1. Les acides phénoliques

Les acides phénols, ou acides phénoliques sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Ils présentent des propriétés biologiques intéressantes : anti-inflammatoires, antiseptiques urinaire, antiradicalaire, hépatoprotecteurs et immunostimulants (Bruneton, 1999).

Ils se divisent en deux classes : les dérivés de l'acide benzoïque (les acides hydroxybenzoïques) et les dérivés de l'acide cinnamique (les acides hydroxycinnamiques) (Tableau VI) (Pandey et Rizvi, 2009).

Tableau VI : Structures et classification de quelques acides phénoliques (Tsao, 2010).

Classe	Structure	Acide phénolique
 Acide cinnamique		Acide vanillique (R = OCH ₃) Acide Protocatechuique (R=H)
		Acide gallique (R = H) Acide syringique (R = OCH ₃)
 Acide benzoïque		Acide <i>p</i> -coumarique
		Acide férulique
		Acide sinapique
		Acide caféique (R = H) Acide chlorogénique (R = 5-quinonyl)

✓ L'acide hydroxybenzoïque

Les acides hydroxybenzoïques présentent une formule de base de type C₆-C₁, composés d'un noyau benzénique sur lequel vient s'attacher une chaîne aliphatique à un carbone (Chira *et al.*, 2008). Les principaux acides hydroxybenzoïques retrouvés dans les végétaux sont : les acides *p*-hydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique, syringique et gallique (figure 16) (Macheix *et al.*, 2005).

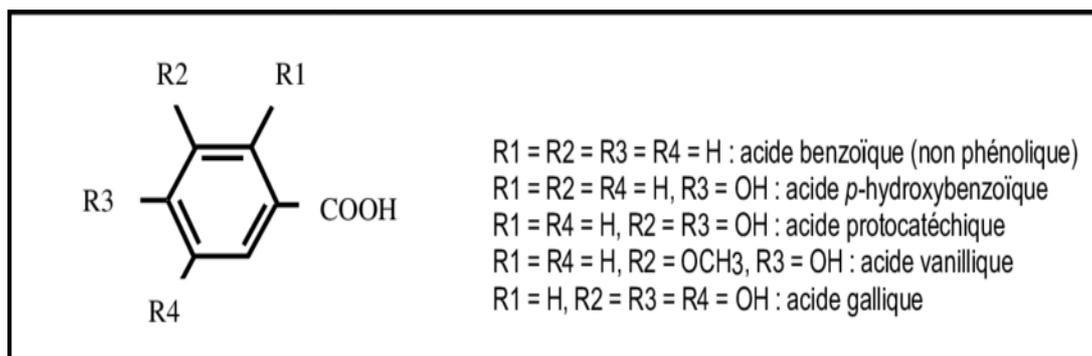


Figure 16 : Structure de l'acide benzoïque (Macheix *et al.*, 2005).

✓ L'acide hydroxycinnamique

Les acides hydroxycinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base est C6-C3. Le degré d'hydroxylation du cycle benzénique et son éventuelle modification par des réactions secondaires sont un des éléments importants de la réactivité chimique de ces molécules. De plus, l'existence d'une double liaison dans la chaîne latérale conduit à deux séries d'isomères (*cis* et *trans*) dont les propriétés biologique peuvent être différentes (Chanforan, 2010). Dans cette classe, on trouve principalement : les acides *p*-coumarique, caféique, férulique et sinapique (figure 17) (Nordkvist *et al.*, 1984).

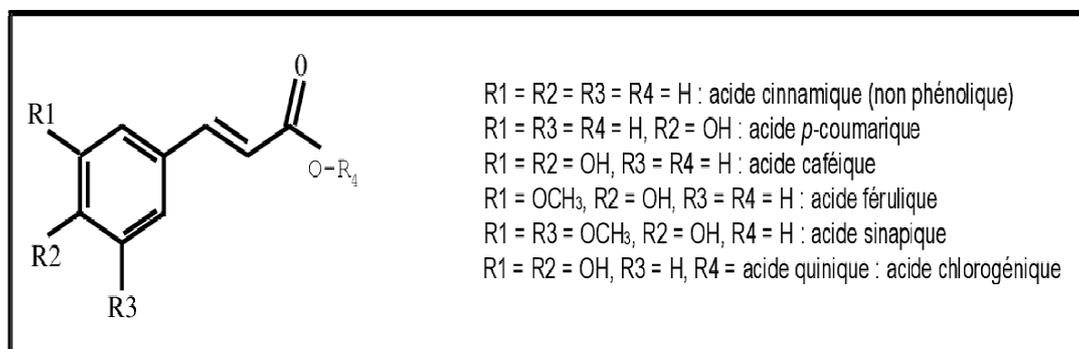


Figure 17: Structure de l'acide hydroxycinnamique(Chanforan, 2010).

III.2.2. Les stilbènes

Les stilbènes sont des composés phénoliques ayant une structure en C6-C2-C6, deux noyaux aromatiques reliés par une double liaison formant un système conjugué. Ils sont produits par les plantes en réponse à des attaques fongiques, bactériennes ou virales (Belkheiri, 2010).

Ces composés sont présents dans de nombreuses familles de plantes (Bavaresco *et al.*, 1998) mais les principales sources alimentaires sont le raisin (les graines, la peau et les tiges) et le vin (Sun *et al.*, 2006).

Le resvératrol ou le 3, 5, 4-trihydroxystilbène (figure 18) est un polyphénol non flavonoïde qui appartient à la classe des stilbènes, il possède de nombreuses propriétés biologiques dont son pouvoir anticancéreux a suscité un grand intérêt (Demelin, 2012).

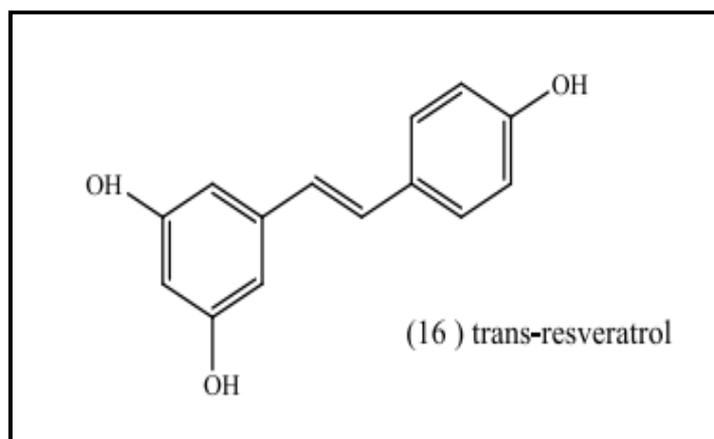


Figure 18 : Structure chimique de trans- resvératrol (Fleuriet *et al.*, 2005).

III.2.3. Les lignanes

Les lignanes répondent à une représentation structurale de type $(C_6-C_3)_2$, l'unité (C_6-C_3) est considérée comme un propylbenzène (figure 19). Ce sont des composés phénoliques bioactifs, non-nutritifs, non caloriques. On les trouve en plus forte concentration dans le lin et les graines de sésame et en faible concentration dans les fruits et les légumes (Peterson *et al.*, 2010).

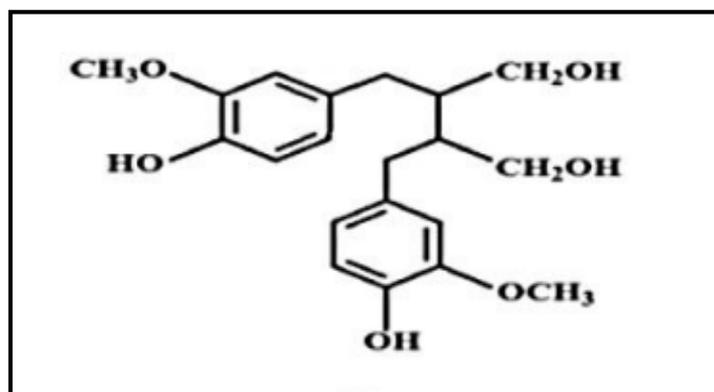


Figure 19 : Structure des lignanes (Casarin *et al.*, 2014).

III.2.4. Les lignines $(C_6-C_3)_n$

La lignine est le polymère (Figure 20) naturel le plus abondant dans le monde après la cellulose (Dalmes, 2011). Elle est localisée dans les parois cellulaires et plus spécialement dans les parois secondaires des éléments conducteurs, contribuant ainsi à la résistance mécanique et la rigidité des tiges lignifiées (Hopkins, 2003).

Sa biosynthèse au sein de la matière végétale est assurée par un couplage de trois monomères alcools phénylpropane différents : les alcools coumaryliques, coniferylique et sinapyliques (Dalmes, 2011).

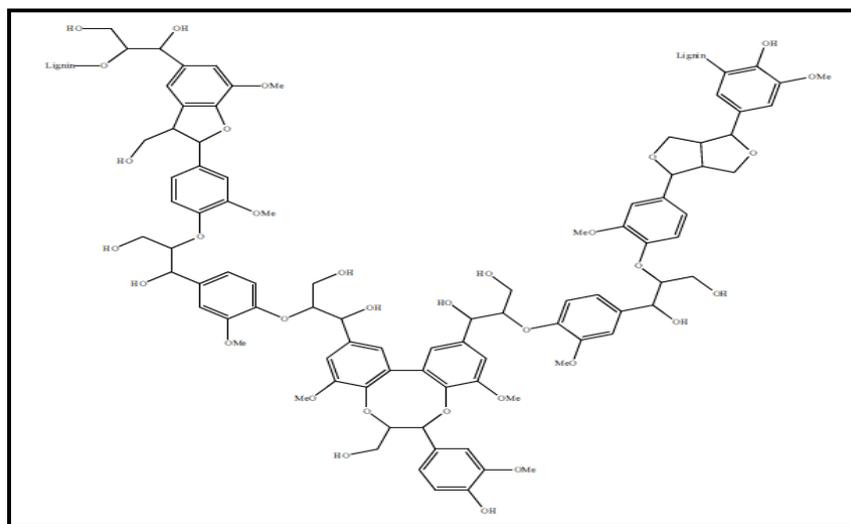


Figure 20 : Structure de la lignine (Hopkins, 2003).

III.2.5. Les coumarines (C6-C3)

Les coumarines sont des composés phénoliques cyclisés (Figure 21) (Hoffmann, 2003), ayant comme structure de base le benzo-2-pyrone (Lacy et O’Kennedy, 2004), qui dérivent des acides *t*-cinnamique et *p*-coumarique pour la majorité d’entre eux (Médart, 2009). Ils inhibent la croissance et la sporulation des champignons et autres microorganismes pathogènes pour les plantes (Edardes, 2008).

Les coumarines sont présentes en quantités plus faibles dans plusieurs plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et la lavande. On la trouve aussi dans le miel, le thé vert, ... (Alignan, 2006).

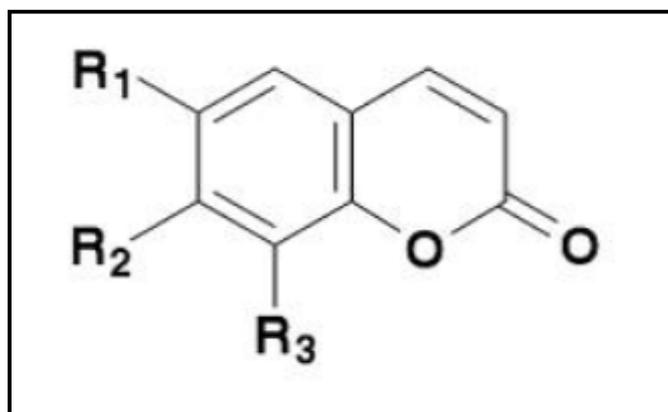


Figure 21 : Structure de coumarine (Bruneton, 2009).

III.3. Les tanins

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structures variées, ayant en commun la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de rendre imputrescible. Très répandu dans le règne végétal, ils peuvent exister dans divers organes, mais on note une accumulation plus particulièrement dans les tissus âgés ou d'origine pathologique. Ils sont localisés dans les vacuoles, quelques fois combinés aux protéines et aux alcaloïdes. On distingue : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Rouxet Catier, 2007).

III.3.1. Les tanins hydrolysables

Les tanins hydrolysables ou acides tanniques (figure 22) sont des polymères de l'acide gallique ou de son produit de condensation ; l'acide éllagique. Ils ont un poids moléculaire plus faible et précipitent beaucoup moins les protéines que les tanins condensés (Jarrige et Ruckebusch, 1995). Ils sont divisés en éllagitannins et gallotannins (Collinet Cruzet, 2011).

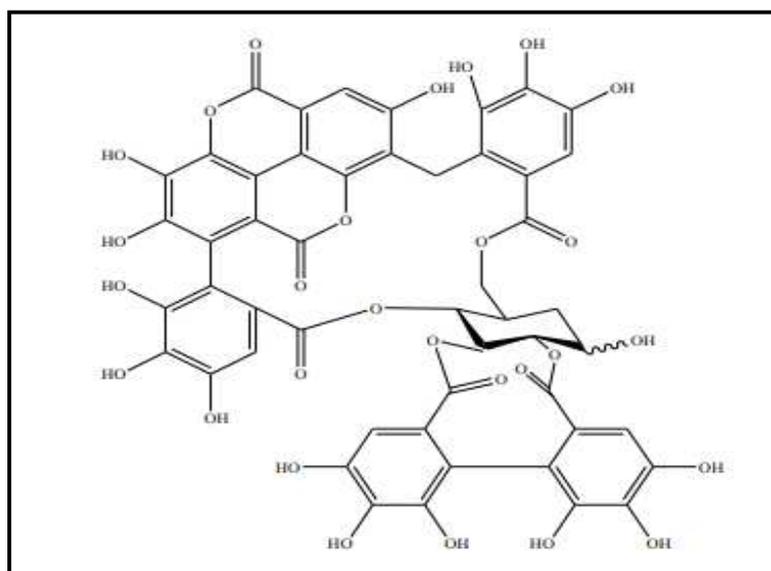


Figure 22 : Structure des tanins hydrolysables (Jarrige et Ruckebusch, 1995).

III.3.2. Les tanins condensés

Appelés aussi proanthocyanidines ou procyanidines, les tanins condensés sont des polyphénols de masse molaire élevée. Ils résultent de la polymérisation auto-oxydative ou enzymatique des unités de flavan-3,4-diol liées majoritairement par les liaisons C4-C8 (parfois C4-C6) des unités adjacentes (figure 23) (Wollgast et Anklam, 2000 ; Dykes et Rooney, 2006).

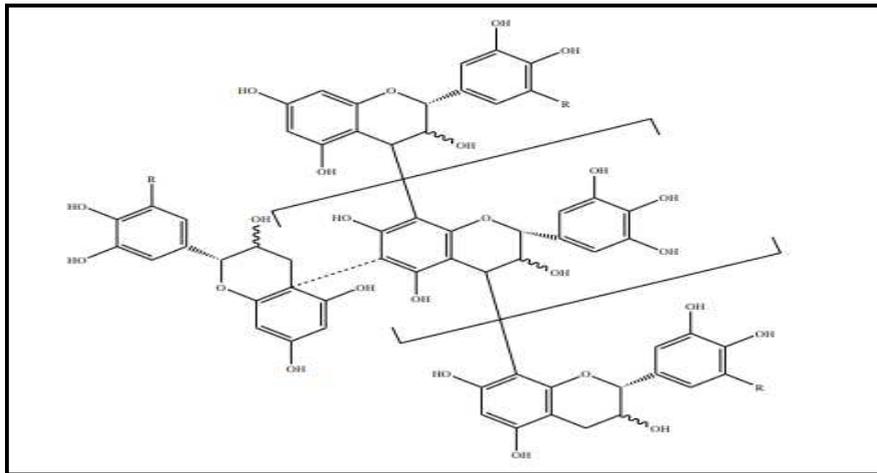


Figure 23 : Exemple des tanins condensés (Wollgast et Anklam, 2000 ; Dykes et Rooney, 2006).

IV. Rôles biologiques des polyphénols

Pour les nutritionnistes, l'intérêt des polyphénols a pris de l'ampleur depuis que certaines de ces substances se voient attribuer un certain nombre d'activités bénéfiques que ce soit pour les plantes (sources de ces polyphénols) que pour l'homme (consommateur de ces polyphénols).

IV.1. Chez les végétaux

Les polyphénols peuvent intervenir dans plusieurs processus physiologiques de la plante (croissance cellulaire, différenciation, organogenèse, dormance des bourgeons, floraison et tubérisation) (Macheix *et al.*, 2005), mais aussi dans les interactions des plantes avec leur environnement biologique et physique (relations avec les bactéries, les champignons, les insectes, résistance aux UV) (Fleuriet *et al.*, 2005).

Toutes les classes de composés phénoliques sont impliquées dans les mécanismes de résistance des plantes (Dicko *et al.*, 2006). Ils assurent également la communication entre cellules, entre végétaux mais aussi entre végétaux et animaux (Robert et Catesson, 2000).

Parmi les fonctions principales des composés phénoliques : la pigmentation des plantes caractérisée par une vaste gamme de couleurs qui varie du jaune (chalcone, aurone et flavone), à l'orange (caroténoïdes) en passant par le rouge, le vert, et le bleu. Ces couleurs constituent des signaux visuels qui attirent les insectes qui portent le pollen, déclenchant ainsi la fécondation et la reproduction chez les plantes (Brouillard *et al.*, 1997).

Les composés phénoliques ont un rôle dans les critères de qualité (couleur, astringence, amertume et qualité nutritionnelles...) qui orientent les choix de l'homme dans sa consommation des organes végétaux (fruits, légumes, tubercules) et des produits qui en dérivent par transformation (Fleuriet *et al.*, 2005).

IV.2. Chez l'Homme

Les recherches récentes sur les composés phénoliques en générale et les flavonoïdes en particulier sont très poussées en raison de leurs diverses propriétés physiologiques, ils sont doués d'activité antiallergique, anti-inflammatoire, hépatoprotectrice, antimicrobienne, anticarcinogénique, antivirale, antibactérienne, anti-thrombotique, cardioprotectrice et vasodilatatoire (Middleton *et al.*, 2000 ; Ksouri *et al.*, 2007). Ces composés montrent également des activités antioxydantes très appréciées (Gomez-Caravaca *et al.*, 2006 ; Xiuzhen *et al.*, 2007) (figure 24).

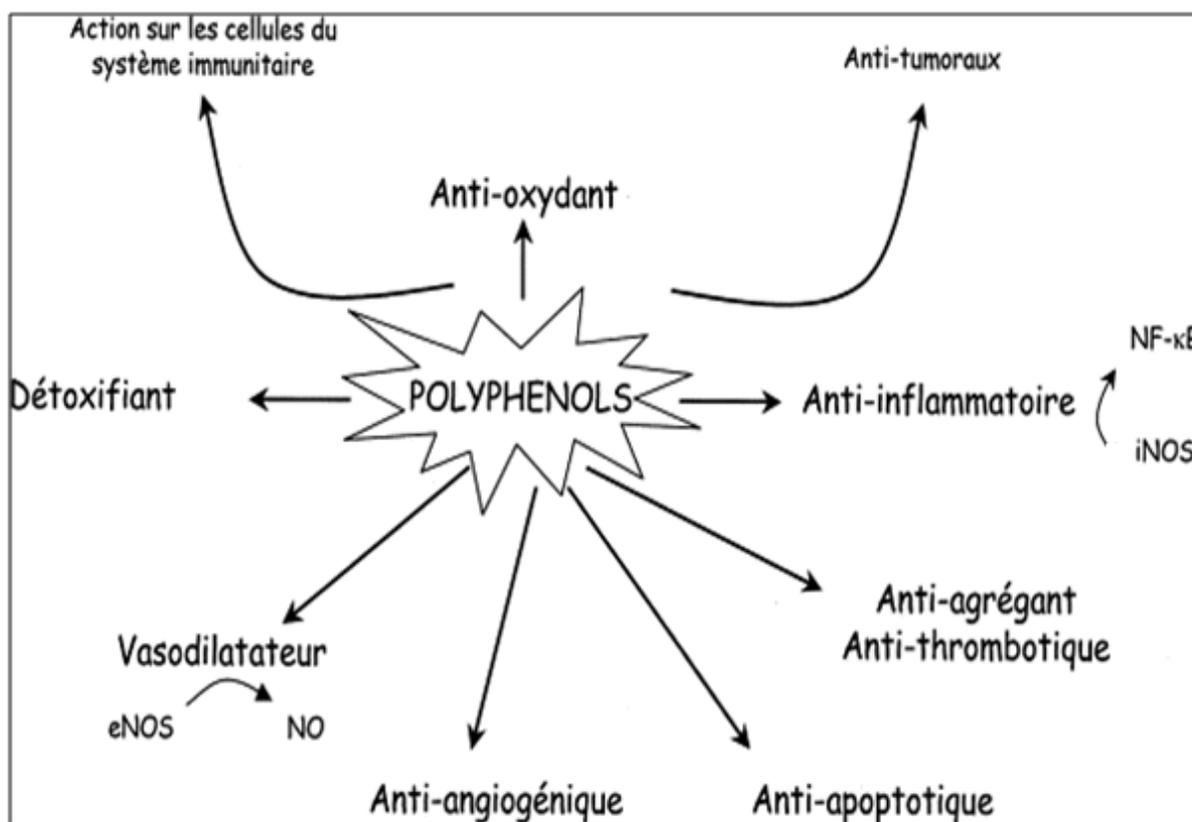


Figure 24 : Effets biologiques des polyphénols (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

Tableau VII : Propriétés biologiques des quelques poly phénols dans l'organisme.

Polyphénols	Activités biologiques	Auteurs
Acides phénols (cinnamiques et benzoïques)	Antibactérienne, antiulcéreuse, antiparasitaire, antifongique et antioxydante.	Sannomiya <i>et al.</i> , 2005 Gurbuz <i>et al.</i> , 2009
Coumarines	Protectrice vasculaires, anti-inflammatoire, antiparasitaire, analgésique et anti œdémateuse.	Ito <i>et al.</i> , 2005 Smyth <i>et al.</i> , 2009
Flavonoïdes	Antitumorale, antiparasitaire, vasodilatatrice, antibactérienne, anti carcinogène, anti-inflammatoire, analgésique, hypotenseur, antivirale, diurétique, ostéogène, antioxydante, anti-athérogénique, anti-thrombotique et antiallergique.	Wollgast et Anklam, 2000 Hirata <i>et al.</i> , 2009 Tripoli <i>et al.</i> , 2007 Sohn <i>et al.</i> , 2004
Anthocyanes	Protectrice capillaro-veineux, antioxydante.	Bruneton, 1993
Proanthocyanidines	Effet stabilisant sur le collagène, antioxydante, antitumorale, antifongique et anti-inflammatoire.	Masquelier <i>et al.</i> , 1981
Tanins galliques et caféïques	Antioxydante	Okamura <i>et al.</i> , 1993 Kubata <i>et al.</i> , 2005
Lignanes	Anti-inflammatoire, analgésique.	Kim <i>et al.</i> , 2009
Saponines	Antitumorale et anticancérigène.	Nebeling, 2002
phytostérols	Agent de protection contre l'hormone dépendant du cancer de colon.	Nebeling, 2002

Rosmarinus officinalis fait l'objet de plusieurs études dans divers domaines, compte tenu des différentes propriétés biologiques attribuées à ses substances bioactives (antibactérienne, antifongique, antitumorale, neuroprotectrice, hépatoprotéctrice...etc.).

I. Activité antibactérienne

Les maladies buccodentaires, y compris les caries dentaires, l'inflammation gingivale, les maladies parodontales et la perte de dents, peuvent avoir un effet significatif sur la santé globale. Parmi celles-ci, la carie dentaire est une maladie infectieuse multifactorielle dans laquelle l'alimentation, la nutrition, l'infection microbienne et la réponse de l'hôte jouent tous des rôles importants.

La plaque dentaire est un biofilm bactérien complexe mais typique qui contient des streptocoques (comme *Streptococcus sobrinus*) et d'autres bactéries buccales et leurs produits. Les glucosyltransférase (GTase : enzymes produites par *Streptococcus sobrinus*) sont fortement impliqués dans l'adhésion des micro-organismes d'une manière irréversible sur la surface de la dent.

L'élimination des bactéries cariogènes, comme *Streptococcusobrinus* (*S. sobrinus*, est une étape fondamentale dans la prévention de la carie dentaire. De nombreux végétaux et composants antimicrobiens dérivés de plantes sont utilisés dans le traitement des troubles parodontaux et à des fins d'hygiène buccale.

Dans ce contexte, les effets d'extraits aqueux et méthanoliques bruts de romarin sur la croissance de *S. sobrinus* et sur l'activité de la glucosyltransférase ont été étudiés. Les résultats de cette étude suggèrent que *Rosmarinus officinalis* peut prévenir les lésions carieuses en inhibant la croissance de *S. sobrinus* et pouvant éliminer la plaque dentaire par suppression de l'activité de la glucosyltransférase (Tsai *et al.*, 2007).

Le romarin a été testé sous différentes formes contre divers bactéries à Gram positif ou à Gram négatif responsables de plusieurs types de pathologies. Nous présentons ci-dessous les plus importantes.

Helicobacter pylori (HP) qui est une bactérie Gram négative actuellement reconnue comme l'agent principal associé au développement de la gastrite et de l'ulcère gastroduodéal (UGD). Une étude a évalué la sensibilité *in vitro* de quinze (15) souches de HP vis-à-vis de divers extraits végétaux utilisés traditionnellement dans le traitement des troubles gastro-intestinaux.

L'extrait méthanolique de *Rosmarinus officinalis* est parmi les trois extraits les plus actifs sur HP, ceci pourrait expliquer son activité contre l'ulcère gastroduodéal. Son efficacité est en grande partie due à l'acide rosmarinique (Mahady *et al.*, 2005).

Listeria monocytogene (bacille à Gram positif) est un pathogène d'origine alimentaire, capable de survivre et de croître à des températures de réfrigération. Le risque associé à *Listeria monocytogene* (*L. monocytogene*) a conduit à des études sur le développement de nouvelles technologies pour contrôler cette contamination. Dans ce contexte, les huiles

essentielles (HE) végétales ont suscité un intérêt particulier pour leur potentiel de lutte contre *L. monocytogenes* dans ces aliments.

En 2012, De Azerêdo *et al.* ont publié les résultats d'une étude visant à évaluer l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* à des concentrations sub-inhibitrices sur *Listeria monocytogene*. L'huile essentielle de *R. officinalis* a conduit à une diminution significative de la viabilité cellulaire en induisant des changements structuraux (rupture de la membrane cytoplasmique et fuite du matériel intracellulaire). Elle peut donc être rationnellement appliquée pour contrôler le développement de *L. monocytogenes* dans les produits alimentaires.

Les staphylocoques sont des bactéries (Gram positif) commensales de l'Homme. *Staphylococcus aureus* est responsable de nombreuses infections nosocomiales et communautaires représentant un problème de santé publique (Oluwatuyi *et al.*, 2004).

L'huile essentielle de romarin a démontré un potentiel inhibiteur et bactéricide sur *staphylococcus aureus* et *staphylococcus epidermidis*. Cette activité serait principalement due à la forte concentration en composés monoterpéniques de l'huile (plus de 60%) et en particulier à la présence du 1,8-cinéole (Jardak, 2017).

II. Activité antifongique

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires produits par des champignons filamenteux spécifiques qui contaminent les produits agricoles ou les denrées alimentaires. Elles sont toxiques pour les humains et les animaux, provoquent des réductions significatives du rendement des cultures et causent des pertes économiques.

Les aflatoxines entraînent des dommages sur le foie chez l'Homme et chez la plupart des espèces animales testées expérimentalement. L'AFB1 (aflatoxine B1) est un métabolite hautement toxique et cancérigène, produit par différentes espèces d'*Aspergillus* dans des denrées alimentaires et des produits agricoles.

Dans ce contexte, l'activité de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* sur la croissance d'*Aspergillus parasiticus* (*A. parasiticus*) et la production d'aflatoxine a été étudié. L'huile essentielle de *R. officinalis* a montré un effet inhibiteur sur la croissance d'*A. parasiticus* et sur la production d'aflatoxine. L'activité du romarin est due au bornéol et aux autres composés phénoliques (le camphre, le 1,8-cinéole, l' α -pinène, le verbénone, le camphène et l'acétate de bornyle) présents dans la fraction terpénique.

Les auteurs concluent que l'huile essentielle du romarin pourrait être utilisée comme un agent de conservation dans certains types d'aliments pour prévenir le développement d'espèces fongiques toxigènes (Rasooli *et al.*, 2008).

Les levures du genre *Candida* sont des espèces opportunistes pouvant devenir pathogènes chez les patients fragilisés, comme par exemple les patients immunodéprimés. Les infections à *Candida* ont augmenté ces dernières années et sont devenues des causes de mortalité. *Candida albicans* est l'espèce la plus répandue.

Dans le cadre de lutte contre ce pathogène, plusieurs études ont été réalisées parmi celle-ci nous citons celle qui a pour objectif de tester l'activité antifongique des huiles essentielles

sur *Candida*. L'huile essentielle de romarin montre des CMI (concentrations minimales inhibitrices) inférieures à celles du bifonazole (antimycosique à large spectre) surtout contre *Candida albicans* indiquant un effet antifongique significatif (Bozin *et al.*, 2007).

Sclerotinia sclerotiorum, champignon terricole provoquant des maladies importantes sur plus de 400 espèces de plantes partout dans le monde. Ce pathogène peut infecter les feuilles et les racines de la carotte (*Daucus carota*) dans les champs et au cours du stockage dans de nombreuses régions productrices de carotte. Plusieurs études ont été effectuées afin d'éliminer ce champignon nuisible et d'améliorer le rendement.

Parmi ces études celle d'Ojaghian *et al.* (2014), vise à évaluer le potentiel antifongique des extraits éthanolique et d'acétate d'éthyle de romarin (*Rosmarinus officinalis*) sur trois isolats de *Sclerotinia sclerotiorum* dans des conditions *in vitro* et *in vivo*.

Le résultat de cette étude montre que les extraits de romarin possèdent un potentiel inhibiteur équivalent à 50.4%.

III. Activité antivirale

Le VRS (Virus Respiratoire Syncytial) humain, un virus à ARN, est une cause majeure d'infections sévères des voies aériennes inférieures chez les nourrissons et les enfants. A ce jour, aucun vaccin ou agent thérapeutique efficace n'a été développé.

Pour cela, Shin *et al.* (2013) ont testé l'activité anti-VRS des divers composants actifs de *Rosmarinus officinalis* (l'acide carnosique, l'acide rosmarinique, l'acide ursolique, l'acide oléanolique et l'acide bétulinique). Parmi les constituants testés dans cette étude, l'acide carnosique montre la plus grande activité anti-VRS et il est efficace sur les deux types de virus : A et B. L'acide carnosique supprime efficacement la réplication du VRS de manière dose-dépendante et l'expression des gènes viraux sans induire la production d'interféron de type I (responsable de la réponse immune antivirale contre VRS) ou affecter la viabilité cellulaire.

L'acide carnosique de *R. officinalis* est capable d'inhiber l'infection et la réplication du VRS, ce qui suggère son utilisation thérapeutique et préventive contre l'infection par le VRS (Shin *et al.*, 2013).

IV. Activité antioxydante

Les dommages cellulaires médiés par le stress oxydatif et par les espèces réactives de l'oxygène ont été impliqués dans le développement de diverses maladies chroniques humaines tels que : les maladies cardiovasculaires, certains cancers et certaines maladies neurodégénératives. Les antioxydants naturels prennent de plus en plus d'importance, non seulement dans le domaine nutritionnel (conservation et stabilité des aliments) mais également en médecine préventive (Lee et Shibamoto, 2002).

La famille des Lamiacées a été au centre des recherches sur les composés antioxydants en raison de sa forte teneur en polyphénols (Botsoglou *et al.*, 2010), qui peuvent protéger les

tissus contre les dommages induits par les espèces réactives de l'oxygène et donc réduire le risque de maladies chroniques humaines (Aherne *et al.*, 2007 ; Erkanet *et al.*, 2008).

Rosmarinus officinalis possède de nombreux produits phytochimiques qui constituent des sources potentielles de composés naturels tels que les diterpènes phénoliques, les acides phénoliques, les flavonoïdes et les huiles essentielles.

Environ 90% de l'activité antioxydante de *Rosmarinus officinalis* est principalement attribuée à une teneur élevée en composants non volatils comme l'acide carnosique, le carnosol (diterpènes phénoliques) et l'acide rosmarinique (Bradley, 2006).

IV.1. Activité antioxydante dans des modèles animaux

➤ Acide rosmarinique

Les dommages oxydatifs causés par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent être la cause majeure du processus de vieillissement. Pour protéger les cellules contre les ROS, les organismes vivants possèdent des mécanismes antioxydants, classés en systèmes enzymatiques comme la CAT (catalase) et la SOD (superoxyde dismutase), et non enzymatiques tels que les vitamines et les polyphénols.

L'acide rosmarinique, est un des nombreux polyphénols naturels isolés chez *Rosmarinus officinalis* L. Les effets antioxydants de ce composant ont été évalués sur les enzymes antioxydantes hépatiques et rénales et sur l'ultrastructure des tissus chez les souris vieillissantes.

L'acide rosmarinique produit une augmentation significative de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et de la glutathion peroxydase (GSH-Px) avec une diminution de la malondialdéhyde (MDA) (indicateur de la peroxydation lipidique) à 200mg/kg par rapport au contrôle.

L'étude histopathologique des tissus hépatiques chez les souris vieillissantes a montré une accumulation de nombreuses gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme, un léger gonflement des mitochondries et un fusionnement, réduction ou disparition des crêtes mitochondriales. Le traitement de ces tissus par l'acide rosmarinique conduit à une augmentation de la dégénérescence lipidique dans les hépatocytes et un réarrangement des crêtes mitochondriales

Ces résultats montrent que l'acide rosmarinique a efficacement éliminé les radicaux libres par l'activation des enzymes antioxydantes et par l'inhibition de la peroxydation lipidique *in vivo*. Il peut donc être utilisé pour prévenir ou ralentir le progrès du vieillissement lié au stress oxydatif (Zhang *et al.*, 2015).

L'acide rosmarinique inhibe également la production d'oxyde nitrique (NO) ainsi que d'autres espèces réactives d'oxygène et d'azote dans les macrophages, évitant ainsi des dommages importants causés par le stress oxydant ou le vieillissement cellulaire (Sroka *et al.*, 2005 ; Qiao *et al.*, 2005).

➤ L'Huile essentielle (HE)

Les produits naturels antioxydants sont de plus en plus utilisés pour traiter diverses affections hépatiques étant donné le rôle du stress oxydatif dans leur pathogénèse.

Rašković *et al.* (2014) ont évalué l'effet protecteur de l'huile essentielle (HE) de romarin sur les lésions hépatiques induites par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) chez le rat et d'explorer si son mécanisme d'action est associé à la modulation de l'état oxydatif hépatique.

L'administration de tétrachlorure de carbone induit une augmentation significative de l'activité des enzymes ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase) (marqueurs enzymatiques des lésions hépatocellulaires) et du taux de la malondialdéhyde (MDA). En outre, il provoque également une diminution de la concentration du glutathion (GSH) accompagné d'une réduction significative des activités de la catalase (CAT), de la peroxydase et du glutathion réductase dans le foie.

Les résultats montrent que l'huile essentielle du romarin exerce des effets hépatoprotecteurs à des doses de 5 et 10 mg/kg. Cet effet est dû à la diminution de l'activité des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et de la peroxydation lipidique. Il a été également démontré que cette huile provoque une augmentation des activités de la catalase, la peroxydase et du glutathion réductase dans le sérum des rats avec des lésions hépatiques induites.

On conclut que l'huile essentielle du romarin médiée ses effets hépatoprotecteurs non seulement par l'élimination des radicaux libres nocifs, mais aussi par l'activation des mécanismes de défense physiologiques.

➤ Diterpènes tricycliques

Le romarin est considéré comme l'une des plus importantes sources d'extraction de composés phénoliques à forte activité antioxydante.

En 2006, Bradley a démontré que le carnosol, l'acide carnosique et le rosmanol à des concentrations allant de 3 à 30 µmole/L inhibent totalement la peroxydation lipidique induite par le NADPH dans les mitochondries et les microsomes. Ils inhibent également la production de l'anion superoxyde par le système xanthine/xanthine oxydase, démontrant ainsi leur capacité à protéger les tissus et les cellules contre le stress oxydatif.

IV.2. Activité antioxydante dans l'industrie agroalimentaire

Le dommage oxydatif peut avoir des effets indésirables sur les aliments tels que la production d'odeurs et de saveurs rances qui peuvent réduire la durée de vie, la qualité nutritionnelle et la sécurité des produits alimentaires. Afin de réduire le risque de détérioration par oxydation, des antioxydants synthétiques sont ajoutés à de nombreux produits alimentaires.

Cependant, en raison de problèmes de sécurité et de la demande des consommateurs, il existe un intérêt considérable pour le remplacement des antioxydants synthétiques par des alternatives à base de végétaux (herbes et épices notamment).

➤ **L'extrait alimentaire de romarin (EAR)**

L'utilisation de l'EAR (extrait alimentaire de romarin) à faibles doses est proposée comme stratégie nutritionnelle pour améliorer la conservation de la viande.

Dans une étude, le régime alimentaire des agneaux a été supplémenté avec l'extrait de romarin alimentaire (contenant de l'acide carnosique et du carnosol) à 200 ou 400 mg /Kg de nourriture. La qualité de la viande a été évaluée dans les filets d'agneau emballés sous atmosphère protectrice et conservés dans des conditions de vente jusqu'à 14 jours.

Les effets antioxydants et antimicrobiens de l'extrait alimentaire de romarin sur la viande ont été démontrés par différents paramètres liés à la détérioration de la viande.

Cet extrait a retardé la décoloration du maigre et du gras, l'oxydation des lipides, l'odeur de détérioration et l'altération microbienne, prolongeant ainsi la durée de conservation des filets d'environ 9 à 13 jours.

Les deux doses ajoutées de l'extrait alimentaire du romarin ont été efficaces pour améliorer la conservation de la viande d'agneau (Ortuño *et al.*, 2014).

V. Activité anti-inflammatoire

De nombreuses maladies comme le cancer, les maladies vasculaires, les maladies métaboliques, les maladies neurologiques et les maladies pulmonaires sont associées à des processus inflammatoires.

L'inflammation est une réponse complexe de l'hôte à une lésion, impliquant le recrutement de leucocytes et l'extravasation des protéines plasmatiques. Ce processus est coordonné par une série de médiateurs chimiques, tels que les métabolites de l'acide arachidonique, les cytokines et le NO (oxyde nitrique) (Rodriguez *et al.*, 2015).

Ces dernières années, plusieurs produits dérivés de plantes ayant une activité thérapeutique sur les processus inflammatoires ont été étudiés, et fréquemment des extraits à haute activité antioxydante sont utilisés à cet effet. Dans ce contexte, les divers composants et extraits du romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) ont été évalués pour leur activité anti-inflammatoire.

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* de deux extraits en CO₂ supercritiques du romarin A et B (obtenus par différentes conditions d'extraction) a été étudiée et comparée avec celle de l'acide carnosique et du carnosol purifiés.

Les résultats indiquent que les deux extraits de romarin (A et B) présentent une activité anti-inflammatoire élevée, en particulier l'extrait B qui contient la plus grande quantité d'acide carnosique et de carnosol. L'activité anti-inflammatoire de l'acide carnosique et du carnosol testés, seuls, n'a pas été aussi importante que celle obtenue avec l'extrait de romarin B. Ces données indiquent que l'acide carnosique, principal composé anti-

inflammatoire, présente une interaction synergique avec d'autres composés de l'extrait comme le carnosol, le camphre et le 1,8-cinéole.

En outre, ces extraits en CO₂ supercritiques montrent également un effet anti-inflammatoire important dans un environnement athérosclérotique et présentent une application potentielle dans la prévention de l'athérosclérose. Ceci permet d'envisager l'ajout des extraits de romarin en CO₂ supercritiques dans les compléments alimentaires pour atténuer ou prévenir les maladies inflammatoires (Arranz *et al.*, 2015).

Les propriétés anti-inflammatoires de l'acide rosmarinique et d'un extrait méthanolique de *R. officinalis* dans l'inflammation locale (modèle d'œdème de patte induit chez le rat) ont été évaluées ainsi que l'effet protecteur de l'acide rosmarinique pour des modèles d'inflammation systémique chez les rats : modèle ischémie/reperfusion hépatique et modèle de lésion thermique.

L'administration d'acide rosmarinique et d'extrait à la dose de 25mg/kg réduit l'œdème de la patte de plus de 60% à 6h, avec un effet dose-dépendant, ce qui suggère que l'acide rosmarinique a été le principal contributeur à l'effet anti-inflammatoire.

Dans le modèle ischémie/reperfusion hépatique, l'acide rosmarinique conduit à la réduction significative de la concentration sérique des transaminases (ALAT (alanine aminotransférase), ASAT (aspartate aminotransférase) et la LDH (lactate déshydrogénase).

Dans le modèle de lésion thermique, l'acide rosmarinique réduit significativement les marqueurs de dysfonctionnement de plusieurs organes (foie, rein, poumon) en modulant la voie NF-κB (Nuclear Factor-kappa B) et en inhibant l'activité de la métalloprotéinase-9. L'administration de l'acide rosmarinique a pu également réduire la libération systémique de cytokines pro-inflammatoires et atténuer la blessure multi-organes (foie, rein, poumon) induite par brûlures (Rocha *et al.*, 2015).

Les effets *in vivo* et *in vitro* de l'extrait aqueux de romarin (à différentes doses) sur le trafic des neutrophiles sanguins, sur la sécrétion de médiateurs chimiques et sur le stress oxydatif engendré dans un tissu enflammé ont été étudiés par Silva *et al.* (2015).

Le traitement des rats par voie orale avec un extrait aqueux de *R. officinalis* a provoqué une réduction dose-dépendante dans la migration des neutrophiles ainsi qu'une diminution de la libération de médiateurs chimiques (cytokines) et du stress oxydatif dans l'exsudat enflammé.

Les résultats présentés ci-dessus montrent que l'extrait aqueux de *R. officinalis* présente d'importantes actions anti-inflammatoires *in vivo* et *in vitro* en bloquant les voies de migration, de sécrétion des neutrophiles et en diminuant le stress oxydatif, suggérant ainsi son application thérapeutique aux réactions inflammatoires aiguës.

Les effets de l'extrait hydroalcoolique (EHAR) et de l'huile essentielle (HE) de romarin (à différentes doses) dans un modèle bien défini de colite expérimentale chez le rat ont été étudiés par Minaiyan *et al.* (2011).

L'EHAR et l'HE de romarin à toutes les doses d'essai utilisées étaient efficaces pour réduire les lésions tissulaires du côlon et les indices de colite tandis que, des doses plus élevées étaient significativement efficaces pour diminuer les paramètres histopathologiques.

Da Rosa *et al.* (2013) ont étudié les effets anti-inflammatoires d'un extrait brut sans huile essentielle obtenu à partir des feuilles de romarin dans un modèle animal d'inflammation, afin d'évaluer son usage médicinal pour le traitement des états inflammatoire. Les fractions éthanol, hexane et acétate d'éthyle de l'extrait de romarin, ainsi que ses composés isolés, carnosol et acide rosmarinique, ont été analysés.

L'extrait brut et ses fractions dérivées, en plus de ses composés isolés ont montré une activité anti-inflammatoire importante en inhibant les leucocytes et en diminuant l'exsudation. Ces effets étaient associés à une diminution des paramètres pro-inflammatoires (myéloperoxydase, adénosine-désaminase, nitrite/nitrate et interleukine 17A) et à une augmentation de la cytokine anti-inflammatoire (interleukine 10). Cette étude confirme les propriétés anti-inflammatoires du romarin et valide son utilisation en médecine populaire pour traiter des maladies inflammatoires comme les rhumatismes et l'asthme.

VI. Activité anticancéreuse

Le cancer est un problème de santé publique croissant dont la nouvelle incidence mondiale est estimée à environ 6 millions de cas par an. Il est la deuxième cause majeure de décès après les maladies cardiovasculaires. La conviction générale est que les agents alimentaires et les facteurs environnementaux (radiation, soleil, hormones, virus, bactéries et produits chimiques) ont un réel impact (positif ou négatif) sur le développement de cancer affectant la prolifération, l'angiogenèse et la métastase.

Le régime méditerranéen riche en fruits et légumes est associé à une multitude d'avantages pour la santé, y compris la prévention du cancer. L'aspect de l'alimentation qui n'a pas reçu suffisamment d'attention est celui des herbes méditerranéennes. Plus précisément, on sait que le romarin et ses diterpènes polyphénoliques (acide carnosique et carnosol) possèdent une activité antioxydante qui peut être bénéfique pour la lutte contre le cancer. Nous décrivons ici les études *in vitro* et *in vivo* menées pour comprendre les mécanismes moléculaires du romarin conduisant à l'inhibition du cancer.

Tai *et al.* (2012) ont étudié l'activité antiproliférative de l'extrait de romarin et sa lignée cellulaire fille résistante au cisplatine A2780CP70 contre les cellules cancéreuses ovariennes humaines. L'étude vise aussi à vérifier si cet extrait et ses trois principaux constituants actifs, le carnosol, l'acide carnosique et l'acide rosmarinique peuvent améliorer l'activité antiproliférative de la cisplatine (agent chimiothérapeutique toxique de première ligne contre le cancer).

Cette étude a montré que l'extrait du romarin a une activité antiproliférative significative sur le cancer de l'ovaire humain A2780 et sa lignée de cellules filles résistantes au cisplatine A2780CP70. L'extrait de romarin a renforcé l'effet antiprolifératif du cisplatine à la fois sur les cellules A2780 et A2780CP70. Les cellules A2780 étaient toujours plus sensibles au carnosol, à l'acide carnosique et à l'acide rosmarinique que les cellules A2780CP70. Le carnosol et l'acide rosmarinique ont également montré un effet antiprolifératif synergique avec le cisplatine sur les cellules A2780 à certaines concentrations.

Le résultat de la présente étude indique que l'extrait de romarin a inhibé la prolifération des lignées cellulaires cancéreuses de l'ovaire en affectant le cycle cellulaire à plusieurs phases. Il a induit l'apoptose en modifiant l'expression de plusieurs gènes qui la régule, et détient un potentiel en complément de la chimiothérapie anticancéreuse.

Cattaneo *et al.* (2015) ont étudié l'activité antiproliférative d'un extrait hydroalcoolique à 65% (v/v) de *Rosmarinus officinalis* sur la lignée cellulaire A375 de mélanome humain (une tumeur cutanée), généralement très résistante aux agents cytotoxiques.

L'extrait de romarin est capable de réduire efficacement la prolifération de cette lignée cellulaire par des mécanismes cytotoxiques et cytostatiques, d'une manière temps et dose dépendante. Les résultats suggèrent que l'activité antiproliférative est une propriété de l'extrait entier, très probablement due à des effets multifactoriels qui impliquent la plupart de ses composants.

Cinq extraits fluides supercritiques de romarin (SFRE) riches en acide carnosique avec des compositions chimiques différentes ont été testés pour leur activité antitumorale à la fois *in vivo* et *in vitro* sur différents types de cellules cancéreuses du côlon (SW620 et DLD-1) et du pancréas (PANC-1 et MIA-PaCa-2).

Les résultats ont indiqué que PANC-1 (cancer du pancréas) est la lignée cellulaire cancéreuse la plus résistante aux effets des RE, suivie par les lignées cellulaires MIA-PaCa-2 (cancer du pancréas) et du cancer du côlon SW620 et DLD-1, qui sont le plus sensible. .

La sensibilité des cellules tumorales aux différents extraits de romarin est (de la moins sensible à la plus sensible) : PANC-1 (pancréas), MIA-PaCa-2 (pancréas), SW620 (côlon) et DLD-1 (côlon). Par conséquent, les extraits du romarin semblent être plus efficaces pour inhiber la viabilité cellulaire des cellules cancéreuses du côlon par rapport aux cellules cancéreuses du pancréas.

L'extrait de romarin exerce une activité antitumorale sur des cancers à la fois du côlon et du pancréas. Il constitue un outil thérapeutique prometteur dans le traitement de patients souffrant de ces maladies (González-Vallinas *et al.*, 2014).

VII. Activité antithrombotique

La formation de thrombus est l'une des causes les plus fréquentes d'attaques ischémiques transitoires et d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'agrégation plaquettaire est censée jouer un rôle important dans ces processus.

Une fois que les vaisseaux sanguins sont endommagés, l'agrégation plaquettaire s'effectue pour former le thrombus artériel au niveau des sites de lésion vasculaire. Un certain nombre d'agonistes physiologiques, tels que le collagène, la thrombine et l'ADP (adénosine diphosphate), peuvent activer les plaquettes entraînant un changement de forme, la sécrétion de granules et l'agrégation finale.

En raison de l'incidence élevée des maladies thromboemboliques. Il y a eu une recherche continue pour de nouveaux agents antithrombotiques avec des effets secondaires

indésirables limités basée sur des remèdes à base de plantes en tant qu'agents thérapeutiques alternatifs importants.

Parmi ces remèdes naturels, l'acide carnosique l'un des diterpènes phénoliques majeurs de *Rosmarinus officinalis* possède une forte activité anti-agrégation plaquettaire démontré dans l'étude suivante *in vitro* :

L'acide carnosique inhibe significativement le collagène, l'acide arachidonique (libéré par les phospholipides membranaires) et la thrombine médiés par la mobilisation de calcium cytosolique lors de l'agrégation des plaquettes lavées de lapin.

Globalement ces résultats suggèrent que l'activité antithrombotique de l'acide carnosique est médiée par l'inhibition de la mobilisation du calcium cytosolique et que l'acide carnosique a le potentiel pour être à l'origine d'un nouvel agent antiagrégant plaquettaire (Lee *et al.*, 2007).

VIII. Activités antidiabétique

Le diabète sucré est l'un des troubles métaboliques les plus répandus dans toutes les régions du monde. Le diabète est une affection chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang ou glycémie) ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit (OMS, 2016).

L'insuline et les hypoglycémiantes oraux sont utilisés pour traiter le diabète mais ces médicaments ne guérissent pas la maladie et ont des effets indésirables importants (Rahimifard *et al.*, 2014). Cette information a incité à la recherche de nouveaux traitements du diabète en se concentrant sur les antioxydants naturels, en particulier ceux trouvés dans les plantes.

Le romarin est utilisé dans la médecine traditionnelle pour le traitement de l'hyperglycémie et il est largement accepté comme l'une des herbes médicinales ayant la plus forte activité antioxydante. En conséquence, la présente étude a été conçue pour étudier les actions possibles de l'extrait éthanolique des feuilles de *Rosmarinus officinalis* sur l'homéostasie du glucose et la défense antioxydante chez le lapin (Bakirel *et al.*, 2008).

Dans la première partie des expériences, l'effet des différentes doses d'extrait de romarin (50, 100, 200 mg/kg) administrées à des lapins hyperglycémiques et normoglycémiques a été évalué. Les résultats ont révélé que l'activité hypoglycémisante de l'extrait est dose - dépendante, avec hypoglycémie prolongée aux plus hautes doses.

L'effet hypoglycémique optimal a été observé chez les deux types de lapins avec la dose 200 mg/kg et cette activité est indépendante des effets de l'insuline. En outre, le traitement de lapins diabétiques pendant une semaine avec la même dose (200 mg / kg) de l'extrait a montré que l'extrait possédait une capacité à inhiber la peroxydation lipidique et à activer les enzymes antioxydantes.

Dans une autre partie des expériences, l'effet aigu de diverses doses de l'extrait éthanolique de *Rosmarinus officinalis* sur la glycémie et les taux d'insuline sérique a été étudié chez des lapins diabétiques induits par l'alloxane (une bêta – cytotoxine qui induit un diabète chimique (diabète alloxane) chez une grande variété d'espèces animales en endommageant les cellules bêta pancréatiques sécrétrices de l'insuline et par conséquence, entraînant une diminution de la sécrétion endogène de l'insuline qui mène à la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus) (Saravanan et Pari, 2005).

Les trois doses de l'extrait dont la plus élevée (200 mg / kg) abaisse significativement la glycémie et augmente la concentration sérique d'insuline chez les lapins diabétiques.

La rose marine peut aussi atténuer le retard de cicatrisation des plaies, qui est une complication grave engendrée par le diabète (Abu-Al-Basal, 2010).

Toutes ces activités antidiabétiques ou hypoglycémiantes sont attribuables à l'amélioration du statut antioxydant de l'organisme après l'administration de romarin (Khalil *et al.*, 2012).

IX. Activité anti-ostéoporotique

L'ostéoporose est une maladie osseuse progressive qui se caractérise par un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse, ce qui conduit à l'apparition des fractures. Par conséquent, le contrôle du recrutement, de la prolifération et de la différenciation des cellules osseuses est essentiel pour maintenir la masse osseuse.

Le but de cette étude est d'élucider les effets de l'acide rosmarinique en tant qu'agent thérapeutique potentiel sur le métabolisme osseux en utilisant des cellules osseuses et un modèle murin.

L'acide rosmarinique augmente l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) et induit la minéralisation dans les ostéoblastes. Il inhibe non seulement la formation des ostéoclastes dans des co-cultures de cellules de moelle osseuse, mais aussi la différenciation ostéoclastique dans les macrophages dérivés de la moelle osseuse. A forte concentration, l'acide rosmarinique pourrait avoir de forts effets inhibiteurs sur les ostéoclastes matures.

L'acide rosmarinique a un double effet régulateur sur le métabolisme osseux et peut contrôler les fonctions osseuses en contrôlant la différenciation ostéoblastique et ostéoclastique (Lee *et al.*, 2015).

X. Activité antidépressive :

Les maladies du système nerveux central (dépression, Parkinson, Alzheimer, etc) sont des maladies chroniques incurables. C'est pour cette raison qu'il y a eu un nombre croissant d'études chez *Rosmarinus officinalis* au cours des dernières années, dans le but de trouver de nouvelles solutions.

La dépression est un trouble psychiatrique généralisé grave et répandu qui touche environ 17% de la population mondiale. L'exploration des mécanismes neurologiques de l'activité antidépressive des agents d'origine végétale pourrait jouer un rôle crucial dans le développement de médicaments naturels pour la gestion de la dépression (Farahani *et al.*, 2015).

➤ **Polyphénols de romarin et l'extrait éthanolique**

Une étude porte sur l'évaluation et la compréhension de l'effet antidépresseur de *Rosmarinus officinalis* en utilisant le test de suspension par la queue (TST) chez des souris et des cellules PC12 (modèle *in vitro* des neurones) (figure 25).

D'une part, l'analyse protéomiques des cellules PC12 traitées avec les polyphénols de romarin (la lutéoline, l'acide carnosique et l'acide rosmarinique), a montré une surexpression significative de la tyrosine hydroxylase (TH) et du pyruvate carboxylase (PC) (deux enzymes majeurs impliqués dans les régulations des voies dopaminergiques, sérotoninergique et GABAergique).

De plus, il a été démontré que les polyphénols de romarin protègent les cellules neuronales PC12 contre les agressions de cytotoxicité induites par la corticostérone (une hormone du stress régulatrice de la plasticité synaptique).

D'autre part, l'administration orale de l'extrait éthanolique de *R. officinalis* a démontrée des effets antidépresseurs importants par la diminution du temps d'immobilité des souris dans le TST en association avec une augmentation des fonctions dopaminergiques, sérotoninergiques et cholinergiques dans le cerveau des souris

En outre, l'effet antidépresseur des polyphénols du romarin (lutéoline, acide carnosique et acide rosmarinique) est médié par l'inhibition de la phosphatase MAPK (MKP-1) en association avec l'augmentation des neurotransmetteurs (dopamine, norépinéphrine, sérotonine et acétylcholine) dans le cerveau de souris.

Cette étude contribue à la compréhension du mécanisme moléculaire derrière l'effet antidépresseur de *R. officinalis* et de ses principaux composés actifs (Sasaki *et al.*, 2013).

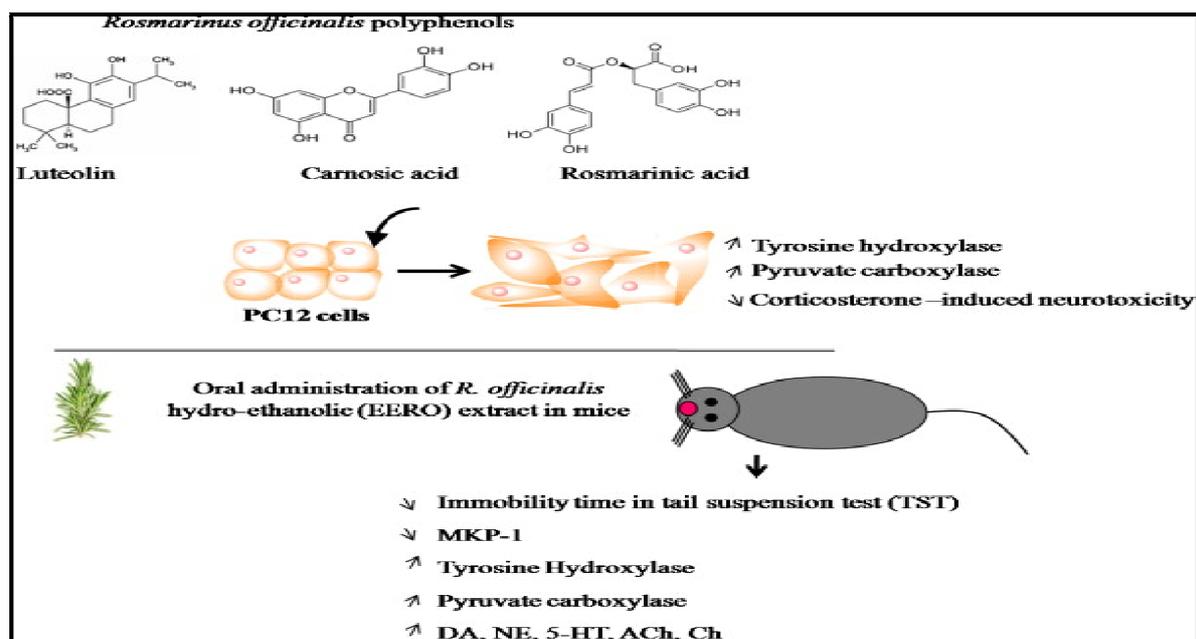


Figure 25 : Effets des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* sur les troubles majeurs de la dépression (Sasaki *et al.*, 2013).

XI. Activité neuroprotectrice

La prévalence des maladies neurodégénératives chroniques augmente, en partie due à un vieillissement de la population. Les manifestations cliniques de la plupart de ces maladies comprennent la perte de mémoire, des difficultés d'apprentissage, le manque de concentration et les troubles cognitifs.

Pour cette raison, il y a eu une tendance croissante des études pour de nouveaux médicaments neuroprotecteurs de sources naturelles, ce qui soulève un nouvel espoir thérapeutique (Ozarowski *et al.*, 2013).

➤ Action cholinergique

La forme la plus courante de démence est connue sous le nom de la maladie d'Alzheimer (MA), qui est la perte des capacités intellectuelles et sociales suffisamment graves. Bien que les symptômes puissent varier considérablement, le premier problème remarquable de nombreuses personnes est l'oubli suffisamment grave pour affecter leur travail, loisirs ou vie sociale tout au long de la vie.

L'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), l'enzyme clé la dégradation de l'acétylcholine, est considérée comme l'une des stratégies de traitement contre plusieurs troubles neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la démence...etc

Afin d'améliorer les capacités de mémorisation chez les patients atteints de ces maladies, un nombre croissant d'études ont été effectués en utilisant plusieurs extraits de plantes médicinales.

Parmi ces plantes, le romarin contient un certain nombre de composés potentiellement et biologiquement actifs, y compris des antioxydants comme l'acide carnosique et l'acide rosmarinique. Ces deux composés se sont révélés être neuroprotecteurs dans les modèles *in vitro* de la mort cellulaire neuronale et dans les modèles *in vivo* de maladies neurodégénératives.

Le romarin a montré des activités inhibitrices contre les deux enzymes du cerveau, l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) responsables de la dégradation de l'acétylcholine. Ce qui a été expliqué par l'effet inhibiteur remarquable de l'acide rosmarinique issu de l'extrait méthanolique de romarin contre la BChE avec l'activité inhibitrice de l'huile essentielle contre les deux types de cholinestérases.

Les résultats obtenus suggèrent que ces activités anti-AChE et anti-BChE sont principalement liées à l'acide rosmarinique et les composés terpéniques de l'huile essentielle de la plante (Orhan *et al.*, 2008).

XII. Activité anti-obésité

L'obésité est un problème de santé grave partout dans le monde, tant dans les pays développés que dans les pays en développement (Kelly *et al.*, 2008 ; Jialal *et al.*, 2014). L'obésité est une pathologie complexe attribuée à des facteurs génétiques, une dysfonction hypothalamique, un microbiote intestinal et un apport alimentaire/dépense énergétique déséquilibré (Romo-Vaquero *et al.*, 2014 ; Romo-Vaquero *et al.*, 2014).

La prévalence de l'obésité augmente partout dans le monde. Bien qu'il ait été démontré que les substances naturelles influencent le métabolisme des graisses, l'effet sur les mécanismes cellulaires et moléculaires chez l'Homme est peu connu.

Plusieurs études rapportent l'effet de *R. officinalis* pour favoriser la perte du poids. Afin de prouver cet effet, Harach *et al.* (2010), ont évalué les effets de l'extrait de feuilles de romarin sur la prévention du gain de poids et la stéatose hépatiques chez des souris nourries avec un régime riche en graisses.

Le traitement de ces souris avec l'extrait de romarin pendant 50 jours à des doses de 20 et 200 mg / kg de poids corporel a induit une diminution du gain de poids associé à une réduction significative de la prise de masse grasse corporelle (-64 et -57%, respectivement). De plus, cet extrait provoque aussi une augmentation significative de l'excrétion fécale des lipides et une inhibition de l'activité de lipase pancréatique à 20 mg/Kg du poids corporel. Les taux de triglycérides hépatiques ont été diminués de 39% chez les souris traitées par l'extrait à la dose de 200 mg / Kg du poids corporel.

Ces résultats suggèrent que la réduction du gain du poids induit par l'extrait de romarin était médiée par une limitation de l'absorption des lipides au niveau de l'intestin et que la consommation de 200 mg / kg de poids corporel d'extrait de feuilles de romarin peut limiter la prise de poids induite par un régime riche en graisses et protéger contre la stéatose hépatique liée à l'obésité.

XIII. Activité gastroprotectrice

L'acide carnosique est le principal diterpène phénolique du romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) et présente un effet gastroprotecteur *in vitro* et *in vivo*.

Pour déterminer les relations structure-activité, dix-sept esters et éthers de l'acide carnosique ont été préparés, comprenant des composés aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques. L'acide 12-O-méthylcarnosique naturel a été également inclus dans l'étude. Les composés ont été évalués pour leur activité gastroprotectrice dans le modèle des lésions gastriques induites chez la souris et pour leur cytotoxicité dans les cellules d'adénocarcinome humain, dans les cellules de carcinome hépatocellulaire et les fibroblastes pulmonaires humains.

Une étude dose-réponse de l'acide carnosique chez la souris montre un fort effet gastroprotecteur dose-dépendant, réduisant les lésions gastriques d'environ 50% à l'unique dose orale de 10 mg/kg. Dans les mêmes conditions expérimentales et à 10 mg/kg, le médicament de référence, le lansoprazole, réduit les lésions de 64%. La méthylation de la fonction acide carboxylique diminue l'effet gastroprotecteur. Le groupe méthoxy en C12 augmente l'effet protecteur sur les lésions gastriques, à la fois avec une fonction acide libre en C20 ou avec le méthyle ester correspondant.

Les résultats de cette étude montrent que l'effet gastroprotecteur et la cytotoxicité de l'acide carnosique peuvent être modulés en plaçant différents substituants soit sur le groupe hydroxyl-phénolique, soit sur la fonction carboxylique en C20 (Theoduloz *et al.*, 2011).

XIV. Activité hépatoprotéctrice

Plusieurs plantes aux propriétés antioxydantes sont efficaces dans le traitement des maladies associées aux radicaux libres, comme celle du foie. Parmi ces plantes on trouve le romarin (*Rosmarinus officinalis*) et son effet protecteur a été testé sur plusieurs agents hépatotoxiques.

L'AZP (azathioprine) est un immunodépresseur commun, son injection entraîne la suppression des lymphocytes et une incidence élevée de réactions graves indésirables telles que l'hépatotoxicité, la pancréatite et les troubles gastro-intestinaux.

Des extraits aqueux de trois plantes médicinales, couramment utilisées pour le traitement de nombreuses maladies (*Hibiscus sabdariffa*, *R. officinalis* et *Salvia officinalis*) ont été étudiés. Leurs effets hépatoprotecteurs ainsi que les mécanismes sous-jacents sur l'hépatotoxicité induite par l'AZP chez le rat sont démontrés. La protection par les plantes a été évaluée en surveillant la fonction hépatique (taux sériques d'ALAT et d'ASAT), des antioxydants endogènes [les activités enzymatiques du glutathion (GSH), de la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et la peroxydation des lipides (MDA hépatique)].

Le prétraitement avec une des trois plantes médicinales utilisées montre un effet protecteur contre l'hépatotoxicité induite par l'AZP. Les animaux prétraités ne montrent pas de nécrose du foie après l'administration d'AZP, et la plupart des foies étaient histologiquement normaux. De plus, les trois plantes étudiées restaurent les niveaux d'ASAT et d'ALAT à la normale et améliorent la GSH et la peroxydation des lipides, elles peuvent

donc être considérées comme de bons agents de protection vis-à-vis de la toxicité d'AZP (Amin et Hamza, 2005).

La population générale peut être exposée à la créosote de goudron de houille ainsi qu'à ses dérivés. Les créosotes représentent un risque pour la santé en raison de leur cancérogénicité.

Le but de cette étude est d'examiner la possibilité de la créosote de goudron de houille à induire un stress oxydatif, les perturbations biochimiques par les créosotes dans le foie du rat et le rôle du romarin dans l'amélioration de ses effets toxiques.

L'administration du créosote de goudron de houille cause une élévation significative de la peroxydase lipidique et la réduction des activités de la GSH-Px (glutathion peroxydase), la GSH réductase, la SOD, la CAT et la GST (glutathion-S-transférase). Les aminotransférases du foie, ASAT, ALAT et PAL ont été diminués, tandis que la LDH (lactate déshydrogénase) a été augmenté.

Le prétraitement au romarin des rats traités par la créosote de goudron de houille a diminué le niveau de la peroxydase lipidique et normalisé les activités de GSH-Px, GSH réductase, SOD, CAT et GST. En outre, ASAT, ALAT, PAL et LDH du foie ont été maintenues près de la normale. Le romarin a donc des effets bénéfiques et pourrait être en mesure de contrarier la toxicité de la créosote de goudron de houille (El-Demerdash *et al.*, 2016).

Le tétrachlorure de carbone (CCl₄) est un toxique qui peut induire différents niveaux de toxicité hépatique suivant la dose et le mode d'administration (Teschke *et al.*, 1983).

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'effet anti-hépatotoxique du romarin, les travaux ont été concentrés pour l'évaluation de l'efficacité de l'extrait aqueux du romarin contre l'hépatotoxicité induite par le CCl₄.

Les résultats ont indiqué que cet extrait réduit l'hépatotoxicité chez le rat, par piégeage ou blocage de la formation des radicaux libres lors du métabolisme du CCl₄. Ces effets améliorants du romarin peuvent être attribués aux constituants bioactifs qui atténuent les effets nocifs de CCl₄ soit par l'action de balayage, soit par les propriétés antioxydantes qui inhibent la peroxydation lipidique, stabilisent les radicaux réactifs, préservent les cellules et limitent la gravité de CCl₄ (Abdel-Wahhab *et al.*, 2011 ; Yang *et al.*, 2013).

Le tableau VIII regroupe quelques exemples d'activités biologiques de certains extraits de *Rosmarinus officinalis*.

Tableau VIII : Importances pharmacologiques de *Rosmarinus officinalis*(Kompelly *et al.*, 2019).

Tissu	Extrait	Activité
Feuilles	CO ₂ supercritique	Antitumorale
Feuilles	Méthanolique	Anti-inflammatoire
Feuilles	Aqueux	Antipyrétique, améliore la circulation
Plante entière	Méthanolique	Antimicrobienne
Feuilles	Acétonique	Additif alimentaire
Plante entière	Aqueux	Cholérétique et hépatoprotéctrice
Feuilles	Éthanolique	Anticancéreuse
Plante entière	n-hexane	Antioxydante

Les plantes médicinales constituent une alternative thérapeutique à ne pas négliger, en raison des nombreux effets biologiques qu'elles possèdent. Le romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) est une plante indigène des pays méditerranéens largement utilisée comme plante aromatique et médicinale.

Les activités biologiques de *Rosmarinus officinalis* L. ont été attribuées à deux groupes de composés : une fraction volatile (l'huile essentielle) et des composés phénoliques. Ce dernier groupe contient principalement une fraction de flavonoïdes, d'acide rosmarinique et de certains composés diterpéniques dérivés structurellement de l'acide carnosique, du carnosol et du rosmanol. Ces composés pharmacologiquement actifs présentent une matière principale dans les études scientifiques.

Les études précliniques effectuées dans les conditions expérimentales ont montré que le romarin a un effet bien marqué sur plusieurs pathologies telles que l'inflammation, le diabète, la dépression, les cancers et les infections bactériennes. Cette plante possède aussi des activités antioxydantes et cholinergiques qui peuvent être exploitées en thérapeutique.

D'après les différentes études consultées, *Rosmarinus officinalis* possède un avenir prometteur. Cette plante, peut faire l'objet de nombreuses applications thérapeutiques en alternative aux traitements de plusieurs maladies, à condition de réaliser des études approfondis pour en déterminer les principes actifs, les doses thérapeutiques ainsi que leur cytotoxicité.

Rosmarinus officinalis L. suscite un intérêt très important dans le domaine pharmacologique, principalement dans la confection de médicaments à multiples utilisations. On trouve essentiellement : AROMASOL, CALYPTOL inhalant et PERUBORE inhalation prescrit pour états congestifs des voies aériennes ; BOLDOFLORINE destiné au traitement symptomatique de la constipation ; SANTANE tisane employée pour faciliter les fonctions d'élimination urinaires et digestives ; BOIRON gouttes buvables *Rosmarinus officinalis* 4dh utilisé pour le traitement des douleurs articulaires et musculaires, des algies rhumatismales, des varices et des jambes lourdes.

Résumé

Les plantes médicinales ont constitué le principal outil thérapeutique mis à la disposition de l'Homme. Leurs propriétés ont été mises en évidence par l'observation des effets qu'elles généraient sur l'organisme. Ces plantes jouent aussi un rôle très important dans le domaine thérapeutique moderne, en constituant une base des données à travers l'étude ethnobotanique.

L'une de ces plantes connue pour ses multiples vertus, est le romarin. Son utilisation a perduré à travers les âges en tant que plante aromatique et médicinale. Elle s'inscrit aujourd'hui comme alternative intéressante dans les problématiques environnementales et les industries pharmaceutique, agroalimentaire, cosmétique, etc...

Rosmarinus officinalis, communément appelé romarin, est un arbrisseau appartenant à la famille des Lamiacées. Originaire du bassin méditerranéen. La rose marine est maintenant cultivée dans le monde entier en raison de son utilisation comme conservateur et agent aromatisant alimentaire naturel. Elle est également utilisée comme source en médecine traditionnelle depuis des siècles. Le secret des capacités thérapeutiques du romarin réside dans les composés bioactifs (tels que les polyphénols) de son huile essentielle et de ses extraits.

Parmi ces composés on trouve principalement l'acide rosmarinique, le carnosol et l'acide carnosique qui sont responsables de sa forte activité antioxydante. Cette activité fait non seulement du romarin un conservateur efficace mais elle constitue également une base fondamentale pour la quasi-totalité de ses autres applications thérapeutiques.

Rosmarinus officinalis L. a montré de nombreuses propriétés pharmacologiques dont essentiellement hépatoprotectrice, gastroprotectrice, anticancéreuse, antimicrobienne, et anti-inflammatoire. Il a également présenté des activités neuroprotectrices, anti-ostéoporotique, antidépressive et contre l'obésité et le diabète. Certaines de ces activités lui confèrent une utilité en thérapeutique sur différentes sphères corporelles, que ce soit en phytothérapie, aromathérapie, gemmothérapie, etc... Le romarin est également utilisé en médecine vétérinaire, en cosmétique et parfumerie, en agroalimentaire, en phytosanitaire, dans la maison et en cuisine.

Abstract

Medicinal plants have been the main therapeutic tool available to man. Their properties have been evidenced by observation of the effects they generate on the body. These plants also play a very important role in the modern therapeutic field, constituting a database through ethnobotanical study.

One of these herbs known for its multiple virtues is rosemary. Its use has continued through the ages as an aromatic and medicinal plant. It is now registered as an interesting alternative in environmental issues and in the pharmaceutical, agrifood, cosmetic, etc. industries.

Rosmarinus officinalis, commonly known as rosemary, is a shrub belonging to the *Lamiaceae* family. Native to the Mediterranean basin. Sea rose is now cultivated around the world due to its use as a natural food preservative and flavoring agent. It has also been used as a source in traditional medicine for centuries. The secret of rosemary's therapeutic abilities lies in the bioactive compounds (such as polyphenols) of its essential oil and its extracts.

Among these compounds are mainly rosmarinic acid, carnosol and carnosic acid which are responsible for its strong antioxidant activity. This activity not only makes rosemary an effective preservative, but also constitutes a fundamental basis for almost all of its other therapeutic applications.

Rosmarinus officinalis L. has shown numerous pharmacological properties, mainly gastroprotective, anticancer, antimicrobial, and anti-inflammatory. He also exhibited neuroprotective, anti-osteoporosis, antidepressant and anti-obesity and diabetes activities. Some of these activities give it a therapeutic utility on different bodily spheres, whether in herbal medicine, aromatherapy, gemmotherapy, etc. Rosemary is also used in veterinary medicine, in cosmetics and perfumery, in the food industry, in phytosanitary, in the home and in the kitchen.

A

Abdel-Wahhab K. G. E. D., El-Shamy K. A., El-Beih N. A. E. Z., Morcy F. A., Manaa F. A. E. (2011). Protective effect of a natural herb (*Rosmarinus officinalis*) against hepatotoxicity in male albino rats. *Comunicata Scientiae*, 1(2), 9-17.

Abedini A. (2013). Evaluation biologique et phytochimique des substances naturelles d'*hyptis atrorubens* Poit. (*Lamiaceae*), sélectionnée par un criblage d'extraits de 42 plantes. Diplôme de Doctorat, Université de Lille, France.

Abu-Al-Basal M. A. (2010). Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-diabetic BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(2), 443-450.

Adewusi E. A., Moodley N., Steenkamp V. (2010). Medicinal plants with cholinesterase inhibitory activity : A Review. *African Journal of Biotechnology*, 49(9), 8257-8276.

Aherne S. A., Kerry J. P., O'Brien N. M. (2007). Effects of plant extracts on antioxidant status and oxidant-induced stress in Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition*, 2(97), 321-328.

Akroum S. (2010). Etude analytique et biologique des flavonoïdes naturels. Thèse de Doctorat, Université Mentouri, Constantine, Algérie.

Alignan M. (2006). Phoma du tournesol: déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie. Thèse de PhD, Institut National Polytechnique, Toulouse, France.

Almela L., S´anchez-Munoz B., Fern´andez-L´opez J. A., Roca M. J., Rabea V. (2006). Liquid chromatographic–mass spectrometric analysis of phenolics and free radical scavenging activity of rosemary extract from different raw material. *Journal of Chromatography A*, 1120, 221-229.

Al-Sereiti M. R., Abu-Amer K. M., Sen P. (1999). Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2(37), 124–130.

Amarti F., El Ajjouri M., Ghanmi M., Satrani B., Aafi A., Farah A., Khia A., Guedira A., Rahouti M., Chaouch A. (2011). Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydante de l'huile essentielle de *Thymus zygis* du Maroc. *Phytothérapie*, 3(9), 149–157.

Amin A. et Hamza A. A. (2005). Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sciences*, 3(77), 266-278.

Références bibliographiques

Anthoni J. (2007). Synthèse enzymatique, modélisation moléculaire et caractérisation d'oligomères de flavonoïdes. Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy, France.

Anton R. et Lobstein A. (2005). Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments, et huiles essentielles. Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 522p.

Arranz E., Jaime L., García-Risco M. R., Fornari T., Reglero G., Santoyo S.(2015). Anti-inflammatory activity of rosemary extracts obtained by supercritical carbon dioxide enriched in carnosic acid and carnosol. *International Journal of Food Science and Technology*, 3(50), 674-681.

Arslan D. et Ozcan M. M. (2008). Evaluation of drying methods with respect to drying kinetics, mineral content and color characteristics of rosemary leaves. *Energy Conversion and Management*, 5(49), 1258-1264.

Arvy M. P. et Gallouin F. (2003). Epices, aromates et condiments. Belin, Paris, 412p.

Aumeeruddy-Elalfi Z., Gurib-Fakim A., Mahomoodally F. (2015). Antimicrobial, antibiotic potentiating activity and phytochemical profile of essential oils from exotic and endemic medicinal plants of Mauritius. *Industrial Crops Products*, (71), 197–204.

Aumeeruddy-Elalfi Z., Gurib-Fakim A., Mahomoodally M. F. (2016). Chemical composition, antimicrobial and antibiotic potentiating activity of essential oils from 10 tropical medicinal plants from Mauritius. *Journal of Herbal Medicine*, 2(6), 88–95.

B

Bakirel T., Bakirel U., Keleş O. U., Ülgen S. G., Yardibi H. (2008). *In vivo* assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 1(116), 64-73.

Bavaresco L., Fregoni C., Cantu E., Trevisan M. (1998). Stilbene compounds: from the grapevin to wine. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 2-3(25), 57-63.

Begum A., Sandhya S., Shaffath A. S., Vinod K. R., Reddy S., Banji D. (2013). An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). *Acta Scientiarum Polonorum. Technologia Alimentaria*, 1(12), 61–73.

Belkheiri N. (2010). Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse, France.

Bellakhdar J. (2006). Plantes médicinales au Maghreb et soins de base : précis de phytothérapie moderne. Le Fennec, 2^{ème} éd, Casablanca, 385p.

Références bibliographiques

- Bensebia O., Barth D., Bensebia B., Dahmani A. (2009).** Supercritical CO₂ extraction of rosemary: Effect of extraction parameters and modeling. *Journal of Supercritical Fluids*, 2(49), 161–166.
- Boisvert C. et Aucante P. (2011).** 100 plantes et remèdes naturels : des chemins au jardin. La Martinière, Paris, 223p.
- Botsoglou N., Taitzoglou I., Zervos I., Botsoglou E., Tsantarliotou M., Chatzopoulou P. S. (2010).** Potential of long-term dietary administration of Rosemary in improving the antioxydant status of rat tissues following carbon tetrachloride intoxication. *Food and Chemical Toxicology*, 3(48), 944-950.
- Bouheroum M. (2007).** Etude phytochimique des plantes médicinales algériennes : *Rhantherium adpressum* et *Ononis angustissima*. Thèse de Doctorat, Université Mentouri, Constantine, Algérie.
- Bozin B., Mimica-Dukic N., Samojlik I., Jovin E. (2007).** Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., *Lamiaceae*) essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 19(55), 7879-7885.
- Bradley P. (2006).** British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs, companion to the British herbal pharmacopoeia. British Herbal Medicine Association (BHMA), Bournemouth, United Kingdom.
- Briskin D. P. (2000).** Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant Physiology*, 2(124), 507-514.
- British herbal medicine association and scientific committee(1996).** British herbal pharmacopoeia. British Herbal Medicine Association, 4th ed, 212 p.
- Brouillard R., Figueiredo P., Elhabiri M., Dangles O. (1997).** Molecular interactions of phenolic compounds in relation to the colour of fruits and vegetables. In phytochemistry of fruit and vegetables. Clarendon Press, Oxford, United Kingdom, 398p.
- Bruneton J. (1993).** Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales. Tec & Doc, 2^{ème} ed, Lavoisier. Paris, 915p.
- Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Tec & Doc, 3^{ème} ed, Paris.
- Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Tec & Doc, 4^{ème} ed, Lavoisier, Paris, 1288p.

C

Carillon A. (2009). Place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXI^{ème} siècle. Séminaire International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales, Djerba.

Chabrier J. Y. (2010). Plantes médicinales et formes plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy, France.

Chanforan C. (2010). Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Thèse de Doctorat, Université D'Avignon et des Pays de Vaucluse.

Chaumont J-P et Millet-Clerc J. (2011). Phyto-aromathérapie appliquée à la dermatologie. Tec & Doc, Lavoisier, 263p.

Casarin E., Dall'acqua S., Smejkal K., Šlapetova T., Innocenti G., Carrara M. (2014). Molecular mechanisms of antiproliferative effects induced by Schisandra-derived dibenzocyclooctadiene lignans deoxyschisandrin and gomisins N in human tumour cell lines. *Fitoterapia*, 241–247.

Chebil L. (2006). Acylation des flavonoïdes par les lipases de *Candida antarctica* et de *Pseudomonas cepacia* : études cinétique, structurale et conformationnelle. Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy, France.

Chira K., Suh J. H., Saucier C., Teissèdre P. L. (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytotherapie*, (6), 75-82.

Choi B. H., Choi J. S., Min D. S., Yoon S. H., Rhie D. J., Jo Y. H., Kim M. S., Hahn S. J. (2001). Effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate, the main component of green tea, on the cloned rat brain Kv1.5 potassium channels. *Biochemical Pharmacology*, 5(62), 527–535.

Collectif (2010). Le grand livre des plantes aromatiques médicinales. Sélection du Reader's Digest, 398p.

Collin S. et Crouzet J. (2011). Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire. Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 336p.

Comas L. H., Becker S. R., Cruz V. M. V., Byrne P. F., Dierig D. A. (2013). Root traits contributing to plant productivity under drought. *Frontiers in Plant Science*, (4), 442.

Références bibliographiques

Crozier A. (2003). Classification and biosynthesis of secondary plant products: An overview. In: *Plants Diet and Health*, (G. Goldberg, ed.) British Nutrition Foundation, 27–48p.

Crozier A., Jaganath I. B., Clifford M. N. (2009). Dietary phenolics : chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Reports*, 8(26), 1001-1043.

Cattaneo L., Cicconi R., Mignogna G., Giorgi A., Mattei M., Graziani G., Ferracane R., Grosso A., Aducci P., Schininà M. E., Marra M. (2015). Anti-proliferative effect of *Rosmarinus officinalis* L. extract on human melanoma A375 cells. *PLoS One*, 7(10).

D

Dai J. et Mumper R. J. (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxydant and Anticancer Propreties. *Molecules*, 10(15), 7313-7352.

Dalmes G. H. (2011). La Biolignine™: Structure et application d'élaboration de résines époxy. Thèse de PhD, Institut National Polytechnique de Toulouse, Toulouse, France.

Da Rosa J. S., Facchin B. M., Bastos J., Siqueira M. A., Micke G. A., Dalmarco E. M., Pizzolatti M. G., Fröde T. S. (2013). Systematic administration of *Rosmarinus officinalis* attenuates the inflammatory response induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. *Planta Medic*, 17(79), 1605-1614.

Davis P. H. (1982). Flora of Turkey and the East Aegan Islands, Edinburgh University Press, Edinburgh, UK, 948p.

De Azerêdo G.A., De Figueiredo R.C.B.Q., De Souza E.L., Stamford T. L. M.(2012). Changes in *Listeria monocytogenes* induced by *Origanum vulgare* L. and *Rosmarinus officinalis* L. essential oils alone and combined at subinhibitory amounts. *Journal of Food Safety*, 2(32), 226-235.

Debuigne G. et Couplan F. (2009). Petit larousse des plantes médicinales. Larousse, 396p.

Delille L. (2007). Les plantes médicinales d'Algérie. Berti, 3^{ème} éd, Alger, 240p.

Del Rio D., Stalmach A., Calani L., Crozier A. (2010). Bioavailability of coffee chlorogenic acids and green tea flavan-3-ols. *Nutrients*, 8(2), 820-833.

Demelin E. (2012). Le raisin et ses applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat, Université de Limoges, France.

Références bibliographiques

Dicko M. H., Gruppen H., Traor A. S., Voragen A. G. J., Van Berkel W. J. H. (2006). Phenolic compounds and related enzymes as determinants of sorghum for food use. *Biotechnology and Molecular Biology Review*, 1 (1), 21-38.

Doolaee E. H. A., Raes K., Smet, K., Andjelkovic M., Van poucke C., De Smet S., Verhé R. (2007). Characterization of Two Unknown Compounds in Methanol Extracts of Rosemary Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 18(55), 7283-7287.

Doughari J. H. (2012). Phytochemicals : extraction methods, basic structures and mode of action as potential chemotherapeutic agents. In: *Phytochemicals – A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*. InTech, Rijeka.

Ducros A. H. (1930). Essais sur le droguier populaire arabe de l'inspection des pharmacies du Caire, Institut Français d'Archéologie Orientale, 166p.

Dykes L. et Rooney L. W. (2006). Sorghum and millet phenols and antioxidants. *Journal of Cereal Sciences*, 3(44), 236-251.

E

Edardes J. P. (2008). Coumarin Anticoagulant Research Progress. Nova Science Publishers, UK, 160p.

El-Demerdash F. M., Abbady E. A., Baghdadi H. H. (2016). Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in creosote-induced hepatotoxicity. *Environmental Toxicology*, 1(31), 85-92.

Elhaddad S. (2014). Les extraits des plantes médicinales. Mémoire de fin d'études, Université Abdelhamid ibn badis, Mostaganem, Alger.

EL Rhaffari L. (2008). Catalogue des plantes potentielles pour la conception de tisanes, l'Organisation Non Gouvernementale Italienne : movimondo, Maroc, 14 p.

Erkan N., Ayranci G., Ayranci E. (2008). Antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L.) extract blackseed (*Nigella sativa* L.) essential oil, carnosic acid, rosmarinic acid and sesamol. *Food Chemistry*, 1(110), 76-82.

European Scientific Cooperative on Phytotherapy (1996). Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Exeter, UK.

Références bibliographiques

F

Farahani M. S., Bahramsoltani R., Farzaei M. H., Abdollahi M., Rahimi R. (2015). Plant-derived natural medicines for the management of depression: an overview of mechanisms of action. *Reviews in the Neurosciences*, 3(26), 305-321.

Faucon M. (2012). Traité d'aromathérapie scientifique et médicale : fondements et aide à la prescription : monographies : huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques, Sang de la Terre, Paris, 880p.

Fleuriet A., Jay-Allemand C., Macheix J. J. (2005). Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, 192 p.

Fraga C. G. (2009). Plant phenolics and human health: Biochemistry, Nutrition, and Pharmacology. John Wiley & Sons, UK, 608p.

G

Garnier G., Bezanger-Beauquesne L., Debraux G. (1961). Ressources médicinales de la flore française. Vigot Frères, Paris, 682p.

Ghasemzadeh A. et Ghasemzadeh N. (2011). Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of Medicinal Plants Research* 31(5), 6697-6703.

Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie*, 4(3), 162-169.

Gomez-Caravaca A. M., Gomez-Romero M., Arraez-Roman D., Segura-Carretero A., Fernandez-Gutiérrez A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 4(41), 1220-1234.

González-Vallinas M., Molina S., Vicente G., Zarza V., Martín-Hernández R., García-Risco M. R., Fornari T., Reglero G., De Molina A. R. (2014). Expression of MicroRNA-15b and the glycosyltransferase GCNT3 correlates with antitumor efficacy of rosemary diterpenes in colon and pancreatic cancer. *PLoS One*, 6(9).

Greuter W., Burdet H. M., Long G. (1986). Med-Checklist : Inventaire critique des plantes vasculaires des pays circumméditerranéens, Dicotyledones (Convolvulaceae Labiatae). Conservatoire et jardin botanique, Genève, 395p.

Gurbuz I., Yesilada E., Ito S. (2009). An anti-ulcerogenic flavonol diglucoside from *Equisetum palustre* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 3(121), 360 -365.

H

Harach T., Aprikian O., Monnard I., Moulin J., Membrez M., Béolor J-C., Raab T., Macé K., Darimont C. (2010). Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *Planta Medica*, 6(76), 566-571.

Heller W. et Forkmann G. (1994). The flavonoids: Advances in research since 1986. In Harborne JB. Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology. Ed. Chapman et Hall, London, 399-425.

Hennebelle T., Sahpaz S., Bailleul F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2(1), 3-6.

Herrmann K. M. et Weaver L. M. (1999). The shikimate pathway. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, (50), 473-503.

Hirata T., Fujii M., Akita K., Yanaka N., Ogawa K., Kuroyanagi M., Hongo D. (2009). Identification and physiological evaluation of the components from Citrus fruits as potential drugs for anti-corpulence and anticancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1(17), 25-28.

Hoffmann D. F. A. (2003). Medical Herbalism : The Science and Practice of Herbal Medicine. Inner Traditions Bear and Company, Rochester, 672p.

Hoffmann L. (2003). Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase, l'HydroxyCinnamoyl-CoA: shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT). Thèse de Doctorat. Université Louis Pasteur-Strasbourg I.

Hopkins W. G. (2003). Physiologie végétale. De Boeck Supérieur, 514p.

I

Iberra A., Cases J., Roller M., Chiralt-Boix A., Coussaert A., Ripoll C. (2011). Carnosic acid-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and improves cholesterol levels and glycaemia in mice on a high-fat diet. *British Journal of Nutrition*, 8(106), 1182-1189.

Inatani R., Nakatani N., Fuwa H., Seto H. (1982). Structure of a new antioxidative phenolic diterpene isolated from Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *Agricultural and Biological Chemistry*, 6(46), 1661-1666.

Iserin P. (2001). Larousse-Encyclopédie des Plantes Médicinales : identification, préparation, soins. 2^{ème} édition. Larousse-Bordas. Paris. 335p :128-6.

Références bibliographiques

Ito C., Itoigawa M., Onoda S., Hosokawa A., Ruabgrungsi N., Okuda T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H. (2005). Chemical constituents of *Murraya siamensis*: three coumarins and their anti-tumor promoting effect. *Phytochemistry*, 5(66), 567-572.

Iwu M. M. (2002). Therapeutic agents from ethnomedicine. In: *Ethnomedicine and Drug Discovery*. Iwu M M, Wootton J. Elsevier, New York, USA, 1-22.

J

Jardak M., Ellouni-Mseddi J., Aifa S., Mnif S. (2017). Chemical composition, anti-biofilm activity and potential cytotoxic effect on cancer cells of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil from Tunisia. *Lipids in Health and Diseases*, 1(16).

Jarrige R. et Ruckebusch Y. (1995). Nutrition des ruminants domestiques : Ingestion et digestion. Quae Gie, 921p.

Jialal I., Kaur H., Devaraj S. (2014). Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1(99), 39-48.

K

Kelly T., Yang W., Chen C. S., Reynolds K., He J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*, 9(32), 1431-1437.

Kerio L. C., Wachira F. N., Wanyoko J. K., Rotich M. K. (2012). Characterization of anthocyanins in Kenyan teas: Extraction and identification. *Food Chemistry*, 1(131), 31-38.

Khalil O. A., Ramadan K. S., Danial E. N., Alnahdi H. S., Ayaz N. O. (2012). Antidiabetic activity of *Rosmarinus officinalis* and its relationship with the antioxidant property. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 14(6): 1031-1036.

Kim J. Y., Lim H. J., Lee D. Y., Kim D. H., Jeon R., Ryu J. H., Kim H. D., Kim J. S., Lee H. J. (2009). *In vitro* anti-inflammatory activity of lignans isolated from *Magnolia fargessi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3(19), 937-940.

Kompelly A., Kompelly S., Vasudha B., Narender B. (2019). *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1), 323-330.

Kong J. M., Chia L. S., Goh N. K., Chia T. F., Brouillard R. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 5(64), 923-933.

Références bibliographiques

Kovar K. A., Gropper B., Friess D., Ammon H. P. (1987). Blood levels of 1,8-cineole and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. *PlantaMed*, 4(53), 315-318.

Ksouri R., Megdiche W., Debez A., Falleh H., Grignon C., Abdelly C. (2007). Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 3-4(45), 244-249.

Kubata B. K., Nagamune K., Murakami N., Merkel P., Kabututu Z., Martin S. K., Kalulu T. M., Huq M., Yoshida M., Ohnishi-kameyama M., Kinoshita T., Duszenko M., Urade Y. (2005). *Kola acuminata* proanthocyanidins: A class of anti-trypanosomal compounds effective against *trypanosoma brucei*. *International Journal for Parasitology*, 1(35), 91- 103.

Künkele U. et Lohmeyer T. R. (2007). *Plantes médicinales : Identification, récolte, propriétés et emplois*, Parragon, Paris, 319p.

L

Lacy A. et O’Kennedy R. (2004). Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 30(10), 3797-3811.

Lapraz J-C. et Carillon A. (2017). *Plantes médicinales : Phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique*. Tec & Doc, Lavoisier, 688 p.

Lee J. J., Jin Y. R., Lee J. H., Yu J. Y., Han X. H., Oh K. W., Hong J. T., Kim T. J, Yun Y. P. (2007). Antiplatelet activity of carnosic acid, a phenolic diterpene from *Rosmarinus officinalis*. *Planta Medica*, 2(73), 121-127.

Lee J. W., Asai M., Jeon S. K., Iimura T., Yonezawa T., Cha B. Y., Woo J. T., Akira Yamaguchi A.(2015). Rosmarinic acid exerts an antiosteoporotic effect in the RANKL-induced mouse model of bone loss by promotion of osteoblastic differentiation and inhibition of osteoclastic differentiation. *Molecular Nutrition & Food Research*, 3(59), 386–400.

Lee K. G. et Shibamoto T. (2002). Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 17(50), 4947–4952.

Lori L. et Devan N. (2005). *Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec VIH*.

Lovkova M. Y., Buzuk G.N., Sokolova S. M., Kliment’eva N. I. (2001). Chemical features of medicinal plants (review). *Applied Biochemistry and Microbiology*, 3(37), 229–237.

Références bibliographiques

M

Macheix J. J., Fleuriet A., Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux. Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Presse Polytechniques et Universitaires Romandes, Lausanne, 192 p.

Mahady G. B., Pendland S. L., Stoia A., Hamill F. A., Fabricant D., Dietz B. M., Chadwick L. R. (2005). *In vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research*, 11(19), 988-991.

Martin S. et Andriantsitohaina R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 6(51), 304-315.

Martini M. C. (2011). Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie, Tec & Doc, 3^{ème} éd, Lavoisier, 500p.

Masquelier J., Dumon M., Dumas J. (1981). Stabilisation des collagènes par des oligomères procyanidoliques. *Acta thérapeutica*, (7), 101-105.

Médart J. (2009). Manuel pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative. 2^{ème} éd, De Boeck Supérieur, 293p.

Mekonnen A., Yitayew B., Tesema A., Taddese S. (2016). *In vitro* antimicrobial activity of essential oil of *Thymus schimperi*, *Matricaria chamomilla*, *Eucalyptus globules*, and *Rosmarinus officinalis*. *International journal of microbiology*, 1-8.

Middleton E. Jr., Kandaswami C., Theoharides T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacological Reviews*, 4(52), 673-751.

Milane H. (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres ; études et applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.

Minaiyan M., Ghannadi A. R., Afsharipour M., Mahzouni P. (2011). Effects of extract and essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. on TNBS-induced colitis in rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 1(6), 13-21.

N

Références bibliographiques

Naghbi F., Mosaddegh M., Motamed S. M., Ghorbani A. (2005). Labiatae family in folk medicine in Iran : from ethnobotany to pharmacology. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2(4), 63-79.

Nakatani N. et Inatani R. (1984). Two antioxidative diterpenes from Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and a revised structure for rosmanol. *Agricultural and Biological Chemistry*, 8(48), 2081-2085.

Nebeling L. (2002). Phytochemicals, the color of a Healthy Diet. Health Promotion Research Branch National Cancer Institute, Maryland.

Nordkvist E., Salomonsson A. C., Aman P. (1984). Distribution of insoluble bound phenolic acids in barley grain. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 6(35), 657-661.

O

Ojaghian M. R., Chen Y., Chen S., Cui Z., Xie G. L., Zhang J. (2014). Antifungal and enzymatic evaluation of plant crude extracts derived from cinnamon and rosemary against *Sclerotinia* carrot rot. *Annals of Applied Biology*, 3(164), 415-429.

Okamura H., Mimura A., Yakou Y., Niwano M., Takahara Y. (1993). Antioxidant activity of tannins and flavonoids in *Eucalyptus rostrata*. *Phytochemistry*, 3(33), 557-561.

Olthof M. R., Hollman P. C. H., Katan M. B. (2001). Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition*, 1(131), 66-71.

Oluwatuyi M., Kaatz G. W., Gibbons S. (2004). Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytochemistry*, 24(65), 3249-3254.

OMS (2016). Organisation mondiale de la santé. Aide-Mémoire sur le Diabète.

Orhan I., Aslan S., Kartal M., Şener B., Başer K. H. C. (2008). Inhibitory effect of Turkish *Rosmarinus officinalis* L. on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes. *Food Chemistry*, 2(108), 663-668.

Ortuño J., Serrano R., Jordán M.J., Bañón S.(2014). Shelf life of meat from lambs given essential oil-free rosemary extract containing carnosic acid plus carnosol at 200 or 400 mg kg⁻¹. *Meat Science*, 4(96), 1452-1459.

Ozarowski M., Mikołajczak P. L., Bogacz A., Gryszczynska A., Kujawska M., JodynisiLiebert J., Piasecka A., Napieczynska H., Szulc M., Kujawski R., Bartkowiak-Wieczorek J., Cichocka J., Bobkiewicz-Kozłowska T., Czerny B., Mrozikiewicz P.

Références bibliographiques

M.(2013).*Rosmarinus officinalis* L. leaf extract improves memory impairment and affects acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat brain. *Fitoterapia*, (91), 261–271.

P

Pandey K. B. et Rizvi S. I. (2009). Plant polyphénols as dietary antioxydants in human health and disease. *Oxydative Medicine and Cellular Longevity*, 5(2), 270-278.

Paris A.,Strukelj B.,Renko M., Turk V.,Pukl M.,Umek A.,Korant B. D.(1993).Inhibitory effect of carnosic acid on HIV-1 protease in cell-free assays. *Journal of Natural Products*, 8(56), 1426-1430.

Pelt J. M. (1980). Les drogues, leur histoire et leurs effets. Doin, Paris, 219 p.

Peterson J., Dwyer J., Adlercreutz H., Scalbert A., Jacques P., McCullough M. L. (2010).Dietary lignans : physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutrition Reviews*, 10(68), 571–603.

Pharmacopée française Xème édition.

Pharmacopée Européenne VI^e édition.

Pincemail J., Degrunne F., Voussure S., Malherbe C., Paquot N., Defraigne J.- O. (2007).Effect of a diet rich in fruits and vegetables on the plasmatic antioxidant rates and of the markers of the oxidative damage. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2(21), 66–75.

Portet B. (2007). Recherche bioguidée de molécules antipaludiques d'une plante guyanaise *Piper hostmannianum* var. *berbicense*. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse, France.

Prescrire (2007). Bien utiliser les plantes en situations de soins, numéro spécial été, T. 27, n° 286.

Q

Qiao S., Li W., Tsubouchi R., Haneda M., Murakami K., Takeuchi F., Nisimoto Y., Yoshino M. (2005).Rosmarinic acid inhibits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in RAW264.7 macrophages. *Free Radical Research*, 9(39), 995-1003.

Quezel P., et Santa S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1170 p.

R

Références bibliographiques

- Rahimifard M., Navaei-Nigjeh M., Mahroui N., Mirzaei S., Siahpoosh Z., Nili-Ahmadabadi A., Mohammadirad A., Baeri M., Hajiaghaie R., Abdollahi M. (2014).**Improvement in the function of isolated rat pancreatic islets through reduction of oxidative stress using traditional Iranian medicine. *Cell Journal*, 2(16), 147–163.
- Raja R. R. (2012).** Medicinally Potential Plants of Labiatae (*Lamiaceae*) Family: An Overview. *Research Journal of Medicinal Plants*,3(6), 203-213.
- Rameau J. C., Mansion D., Dumé G. (2008).**Flore forestière française : guide écologique illustré. Région méditerranéenne. Institut pour le développement forestier, Paris, 2426p.
- Rašković A., Milanović I., Pavlović N., Čebović T., Vukmirović S., Mikov M. (2014).**Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, (14).
- Rasooli I., Fakoor M. H., Yadegarinia D., Gachkar L., Allameh A., Rezaei M. B. (2008).** Antimycotoxigenic characteristics of *Rosmarinus officinalis* and *Trachyspermum copticum* L. essential oils. *International Journal of Food Microbiology*, 1-2(122), 135-139.
- Regnault-Roger C., Fabres G., Philogène Bernard J. R., Vincent C. (2005).**Enjeux phytosanitaires pour l’agriculture et l’environnement. Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 1013p.
- Regnault-Roger C., Philogène B. J. R., Vincent C. (2008).**Biopesticides d’origine végétale. Tec & Doc, 2^{ème} éd, Lavoisier, Paris, 546p.
- Richheimer S. L., Bernart M. W., King G. A., Kent M. C., Beiley D. T. (1996).** Antioxidant activity of lipid-soluble phenolic diterpenes from rosemary. *Journal of the American Oil Chemists’ Society*, 4(73), 507-514.
- Robert D. et Catesson A. M. (2000).** Biologie végétale : caractéristiques et stratégie évolutives des plantes. Organisation végétative. Doin, 356 p.
- Rocha J., Eduardo-Figueiro M., Barateiro A., Brites D., Bronze R., Duarte C. M. M., Serra A. T., Pinto R., Freitas M., Fernandes E., Silva-Lima B., Mota-Filipe H., Sepodes B. (2015).**Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 5(116), 398-413.
- Rodriguez O. J., Ucelli P. S., Lima D. G., Da Silva W. M. C. T., De Tarso P. V. R., Maria A. M. (2015).**Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory effects of crude ginger and rosemary extracts obtained through supercritical CO₂ extraction on macrophage and tumor cell line : the influence of vehicle type. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 1(15).

Références bibliographiques

Romo-Vaquero M., Larrosa M., Yáñez-Gasón M. J., Issaly N., Flanagan J., Roller M., Tomás-Barberán F. A., Juan C Espín J. C., García-Conesa M. T. (2014). A rosemary extract enriched in carnosic acid improves circulating adipocytokines and modulates key metabolic sensors in lean Zucker rats : Critical and contrasting differences in the obese genotype. *Molecular Nutrition & Food Research*, 5(58), 942-953.

Romo-Vaquero M., Selma M. V., Larrosa M., Obiol M., García-Villalba R., González-Barrio R., Issaly N., Flanagan J., Roller M., Tomás-Barberán F. A., García-Conesa M. T. (2014). A Rosemary extract rich in carnosic acid selectively modulates caecum microbiota and inhibits beta-glucosidase activity, altering fiber and short chain fatty acids fecal excretion in lean and obese female rats. *PLOS ONE*, 4(9), 1-11.

Roux D. et Catier O. (2007). Botanique, Pharmacognosie, Phytothérapie. Wolters Kluwer, 3^{ème} éd, Rueil-Malmaison, 141p.

S

Samuelsson G. et Bohlin L. (2010). Drugs of natural origin : A Treatise of Pharmacognosy. Swedish Pharmaceutical Press, 6th ed, Stockholm, 776p.

Sannomiya M., Fonseca V. B., Da silva M. A., Rocha L. R. M., Dos Santos L. C., Hiruma-Lima C. A., Souza Brito A. R. M., Vilegas W. (2005). Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 1(97), 1-6.

Saravanan R. et Pari L. (2005). Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, (5), 1-8.

Sarni-Manchado P. et Cheynier V. (2006). Les polyphénols en agroalimentaires. Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 398p.

Sasaki K., El Omri A., Kondo S., Han J., Isoda H. (2013). *Rosmarinus officinalis* polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation. *Behavioural Brain Research*, 238, 86-94.

Schwarz K. et Ternes W. (1992). Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis*. II. Isolation of carnosic acid and formation of other phenolic diterpenes. *Z Lebensm Unters Forsch*, 2(195), 99-103.

Selmi S., Rtibi K., Grami D., Sebai H., Marzouki L. (2017). Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) essential oil components exhibit anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic and antioxidant effects in experimental diabetes. *Pathophysiology*, 4(24), 297-303.

Références bibliographiques

Shin H. B., Choi M. S., Ryu B., Lee N. R., Kim H. I., Choi H. E., Chang J., Lee K. T., Jang D. S., Inn K. S. (2013). Antiviral activity of carnosic acid against respiratory syncytial virus. *Virology Journal*, (10).

Shipp J. et Abdel-Aal El-S. M. (2010). Food Applications and Physiological Effects of Anthocyanins as Functional Food Ingredients. *The Open Food Science Journal*, 1(4), 7-22.

Silva A. M. D. O. E., Machado I. D., Santin J. R., De Melo I. L. P., Pedrosa G. V., Genovese M. I., Farsky S. H. P., Mancini-Filho J. (2015). Aqueous extract of *Rosmarinus officinalis* L. inhibits neutrophil influx and cytokine secretion. *Phytotherapy Research*, 1(29), 125-133.

Small E. et Catling P. M. (2000). Les cultures médicinales Canadiennes. Les presses scientifiques du CNRC, Ottawa, 283p.

Smyth T., Ramachandran V. N., Smyth W. F. (2009). A study of the antimicrobial activity of selected naturally occurring and synthetic coumarins. *International journal of antimicrobial agents*, 5(33), 421 - 426.

Sohn H. Y., Son K. H., Kwon C. S., Kwon G. S., Kang S. S. (2004). Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussnetia papyrifera* (L.) Vent, *Sophora flavescens* Ait and *Echinosophora koreensis* Nakai, *Phytomedicine*, 7-8(11), 666-672.

Souza C. R. F., Schiavetto I. A., Thomazini F. C. F., Oliveira W. P. (2008). Processing of *Rosmarinus officinalis* Linné extract on spray and spouted bed dryers. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 1(25), 59-69.

Sroka Z., Fecka I., Cisowski W. (2005). Antiradical and anti-H₂O₂ properties of polyphenolic compounds from an aqueous peppermint extract. *Zeitschrift für Naturforschung C., Journal of Biosciences*, 11-12(60), 826-832.

Sun B., Ribes A. M., Leandro M. C., Belchior A. P., Spranger M. I. (2006). Stilbenes : Quantitative extraction from grape skins, contribution of grape solids to wine and variation during wine maturation. *Analytica Chimica Acta*, (563), 382-390.

Références bibliographiques

Tai J., Cheung S., Wu M., Hasman D. (2012). Antiproliferation effect of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on human ovarian cancer cells *in vitro*. *Phytomedicine*, 5(19), 436-443.

Teschke R., Vierke W., Goldremann L. (1983). Carbon tetrachloride (CCl₄) levels and serum activities of liver enzymes following acute CCl₄ intoxication. *Toxicology Letters*, 1-2(17), 175-180.

Teuscher, Anton R., Lobstein A. (2005). Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 522p.

Theoduloz C., Pertino M. W., Rodríguez J. A., Schmeda-Hirschmann G.(2011). Gastroprotective effect and cytotoxicity of carnosic acid derivatives. *Planta Medica*, 9(77), 882-887.

Tripoli E., Guardia M. L., Giammanco S. Di Majo D., Giammanco M. (2007). Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food chemistry*, 2(104), 466 - 479.

Tsai P. J., Tsai T. H., Ho S. C. (2007). *In vitro* inhibitory effects of rosemary extracts on growth and glucosyltransferase activity of *streptococcus sobrinus*. *Food chemistry*, 1(105), 311–316.

Tsao R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 12(2), 1231-1246.

Tutin T. G., Heywood V. H., Burges N. A., Moore D. M., Valentine D. H. Walters S. M., Webb D. A. (1972). Flora Europaea, Diapensiaceae to Myoporaceae. Cambridge University Press, Cambridge, 385p.

U

Ulbricht C., Abrams T. R., Brigham A., Ceurvels J., Clubb J., Curtiss W., Kirkwood C. D., Giese N., Hoehn K., Iovin R., Isaac R., Rusie E., Serrano J. M., Varghese M., Weissner W., Windsor R. C. (2010). An evidence-based systematic review of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*. 4(7), 351–413.

V

Références bibliographiques

Van Vuuren S., Viljoen A. (2011). Plant-based antimicrobial studies-methods and approaches to study the interaction between natural products. *Planta Medica*, 11(77), 1168-1182.

W

Wagstaff S. J., Hickerson L., Spangler R., Reeves P. A., Olmstead R. G.(1998). Phylogeny in Labiatae s. l., inferred from cpDNA sequences. *Plant Systematics and Evolution*. 3-4(209), 265–274.

Waksmundzka-Hajnos M., Sherma J. (2011). High Performance Liquid Chromatography in Phytochemical analysis (Chromatographic Science Series), CRC Press, 1st ed, 996p.

Wichtl M., Anton R. (2003). Plantes thérapeutiques, Traditions, pratique officinale, science et thérapeutique, Tec & Doc, 2ème édition, éditions médicales internationales, 692p.

Wollgast J. et Anklam E. (2000). Review on polyphenols in Theobroma cacao: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International*, 6(33), 423 - 447.

Wollinger A., Perrin É., Chahboun J., Jeannot V., Touraud D., Kunz W. (2016). Antioxydant activity of hydro distillation water residues from *Rosmarinus officinalis* L. leaves determined by DPPH assays. *Comptes Rendus Chimie*, 6(19): 754–765.

X

Xiuzhen H., Tao S., Hongxiang L. (2007). Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(8), 950-988.

Y

Yang S. Y., Hong C. O., Lee G. P., Kim C. T., Lee W. W. (2013). The hepatoprotection of caffeic acid and rosmarinic acid, major compounds of *Perilla frutescens*, against t-BHP-induced oxidative liver damage. *Food and Chemical Toxicology*, (55), 92-99.

Z

Zeghad N. (2009). Etude de contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Mémoire de Magister, Université Mentouri de Constantine.

Zermane A. (2010). Etude de l'extraction supercritique : Application aux systèmes agroalimentaires. Thèse de Doctorat, Université Mentouri, Constantine.

Références bibliographiques

Zhang Y., Chen X., Yang L., Zu Y., Lu Q. (2015). Effects of rosmarinic acid on liver and kidney antioxidant enzymes, lipid peroxidation and tissue ultrastructure in aging mice. *Food Function*, 3(6), 927-931.

Zwicke M., Picon-Cochard C., Morvan-Bertrand A., Prud'homme M. P., Volaire F. (2015). What functional strategies drive drought survival and recovery of perennial species from upland grassland? *Annals of Botany*, 6(116), 1001-101.