

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 janvier 2025**

**Par M. Bassou Naoufel**

---

**Usage en médecine traditionnelle de la vipérine hérissée  
et intérêt en thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Présidente et directrice de thèse :** SAHPAZ Sevser, professeure des universités,  
UFR3SPharmacie, Université de Lille.

**Assesseur(s) :** GUENCHI Kamel, docteur en pharmacie, Tourcoing.

**Membre(s) extérieur(s) :** ZIYYAT Abderrahim, professeur des universités, faculté des  
Sciences, Université Mohamed Premier, Oujda (Maroc).

 **Université  
de Lille**

 **ufr35**  
faculté  
de pharmacie

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

## Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

**Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

*À madame Sahpaz, pour avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre soutien et vos précieux conseils. Je remercie également le professeur Ziyyat Abderrahim pour sa présence et son investissement, sans oublier l'investissement des professeurs Abid Malika et Sahib Nargis. Je remercie monsieur l'assesseur Guenchi Kamel pour sa présence et son intérêt pour ma thèse. Je vous prie, membres du jury, d'accepter ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

*À mes parents, Bassou Mohammed et Bassou Farida.*

*À mes sœurs, Bassou Iman et Bassou Souheyla.*

*À tous mes proches.*

*À ma grand-mère maternelle Mahjoub Maghnia, ma grand-mère paternelle Mahjoub Dahbia, mon grand-père maternel Badaoui Al Alaoui et mon grand-père paternel Bassou Al Arbi.*

*À la mémoire des absents que je n'ai pas cités, mais qui sont tous aussi importants.*

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la phylogénie selon la classification APG III (8).....	25
Figure 2 : Représentation photographique d'une racine fraîche de vipérine hérissée, sur le lieu de récolte (voir annexes).....	40
Figure 3 : Représentation photographique d'une racine de vipérine hérissée (33)...	40
Figure 4 : Schéma d'une coupe transversale d'une racine de plante dicotylédone (48).....	41
Figure 5 : Représentation photographique des tiges de la vipérine hérissée (33)....	43
Figure 6 : Représentation photographique d'une vue globale des tiges et des fleurs de la vipérine hérissée (33).....	43
Figure 7 : Schéma d'une vue transversale d'une tige de plante dicotylédone (49)...	44
Figure 8 : Représentation photographique de la morphologie foliaire de la vipérine hérissée (voir annexes).....	46
Figure 9 : Représentation photographique mettant en évidence l'inflorescence de la vipérine hérissée (33).....	49
Figure 10 : Représentation photographique le calice de la vipérine hérissée (33)....	49
Figure 11 : Vue microscopique représentant le calice de la vipérine hérissée (33)..	50
Figure 12 : Représentation photographique d'une vue d'ensemble de la fleur de la vipérine hérissée (33).....	50
Figure 13 : Représentation photographique focalisée sur la corolle de la vipérine hérissée (33).....	51
Figure 14 : Représentation photographique avec vue générale sur l'appareil reproducteur mâle de la vipérine hérissée (33).....	51
Figure 15 : Vue microscopique de l'appareil reproducteur femelle de la vipérine hérissée (33).....	52
Figure 16 : Représentation photographique des fruits de la vipérine hérissée (33)..	53
Figure 17 : Représentation photographique de l'ensemble de la partie aérienne de la vipérine hérissée, en vue latérale (voir annexes).....	55
Figure 18 : Représentation photographique de l'ensemble de la partie aérienne de la vipérine hérissée, en vue du dessus (voir annexes).....	55
Figures 19 et 20 : Représentation photographique de la zone de récolte de la vipérine hérissée (voir annexes).....	56
Figure 21 : Représentation photographique de la plante dans son environnement naturel (voir annexes).....	56
Figure 22 : Représentation photographique de la plante lors de la cueillette (voir annexes).....	56
Figure 23 : Représentation photographique de la plante après la cueillette (voir annexes).....	57
Figure 24 : Prélèvement de l'écorce de la racine (voir annexes).....	57
Figure 25 : Application des prélèvements d'écorce (voir annexes).....	58
Figure 26 : Bandage de la zone traitée (voir annexes).....	58
Figure 27 : Représentation schématique et générale d'une nécine (54).....	62
Figure 28 : Représentation de la structure générale de la (+) – rétronécine (55)....	62
Figure 29 : Représentation schématique réactionnelle de la synthèse de la rétronécine (53).....	63

Figure 30 : Représentation de la structure générale de la forme N-oxyde (61). .....	64
Figure 31 : Représentation de la structure développée de l'échimidine (63). .....	65
Figure 32 : Représentation de la structure générale de l'acide gamma-linolénique (67). .....	66
Figure 33 : Représentation schématique de la biosynthèse de l'acide gamma-linolénique (70). .....	67
Figure 34 : Représentation schématique de la structure de l'acide stéaridonique (71). .....	67
Figure 35 : Représentation schématique de la biosynthèse de l'acide stéaridonique (70). .....	68
Figure 36 : structure chimique de l'acide alpha-linolénique (73). .....	69
Figure 37: Représentation de la structure générale d'un composé pyrrolique (61). .	69
Figure 38 : Tableau représentant les résultats des diamètres des zones d'inhibitions (45). .....	71
Figure 39 : Représentation Illustrative du rôle de l'ANSM dans la régulation des dispositifs médicaux en France (91). .....	81

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>15</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>21</b>
<b>2 LA FAMILLE DES BORAGINACEES .....</b>	<b>23</b>
2.1 Généralités.....	23
2.1.1 Habitus .....	23
2.2 Habitat .....	24
2.3 Distribution.....	24
2.4 Classification phylogénétique et taxonomique .....	24
2.5 Caractéristiques morphologiques.....	26
2.5.1 Généralités.....	26
2.5.2 Les feuilles .....	26
2.5.3 L'inflorescence .....	26
2.5.4 La fleur .....	27
2.5.4.1 Le périanthe .....	27
2.5.4.1.1 Le calice .....	27
2.5.4.1.2 La corolle.....	27
2.5.4.2 L'androcée.....	28
2.5.4.2.1 Les filaments et anthères.....	28
2.5.4.2.2 Le pollen.....	28
2.5.4.3 Le gynécée .....	28
2.5.4.3.1 L'ovaire.....	28
2.5.4.3.2 Le style .....	29
2.5.5 Les poils.....	29
2.5.6 Le fruit.....	30
2.6 Usage en médecine traditionnelle.....	30
2.6.1 Généralités.....	30
2.6.2 Usages en Inde .....	30
2.6.2.1 Le genre <i>Arnebia</i> Forssk.....	31
2.6.2.2 Le genre <i>Heliotropium</i> L.....	31
2.6.2.3 Le genre <i>Trichodesma</i> R.Br. ....	32
2.6.2.4 Le genre <i>Cordia</i> L.....	32
2.6.2.5 Le genre <i>Cynoglossum</i> L.....	32
2.6.3 Usage en Europe .....	32
2.6.3.1 Introduction .....	32
2.6.3.2 <i>Borago officinalis</i> L. ....	33
2.6.3.3 <i>Symphytum officinale</i> L.....	34
2.6.4 Usage en Afrique du Nord .....	34

2.6.4.1	Introduction .....	34
2.6.4.2	<i>Borago Officinalis</i> L.....	35
2.6.4.3	<i>Anchusa subsp. Macrophylla</i> Riedl.....	35
2.6.4.4	<i>Neatostema apulum</i> (L.) IM Johnst. ....	35
2.6.4.5	<i>Echium plantagineum</i> L. ....	35
2.6.4.6	<i>Pardoglossum cheirifolium</i> (L.) Barbier & Mathez .....	36
2.6.4.7	<i>Echium trygorrhium</i> Pamplémousse.....	36
2.6.4.8	<i>Heliotropium bacciferum</i> Forssk. ....	36
2.7	Phytochimie .....	36
2.8	Activité biologique.....	37

### **3 ETUDE BOTANIQUE DE LA VIPERINE HERISSEE ..... 38**

3.1	Taxonomie.....	38
3.2	Noms vernaculaires arabes et berbères .....	38
3.3	Répartition géographique .....	39
3.4	Description botanique.....	39
3.4.1	Généralités.....	39
3.4.2	Les racines .....	40
3.4.2.1	Description macroscopique.....	40
3.4.2.2	Description microscopique.....	41
3.4.2.2.1	Introduction 41	
3.4.2.2.2	Le phelloderme .....	41
3.4.2.2.3	Le tissu vasculaire.....	41
3.4.2.3	Caractéristiques organoleptiques .....	42
3.4.3	La tige .....	42
3.4.3.1	Description macroscopique.....	42
3.4.3.2	Description microscopique.....	43
3.4.3.2.1	Le cortex.....	44
3.4.3.2.2	L'épiderme .....	44
3.4.3.2.3	L'endoderme .....	44
3.4.3.2.4	Le péricycle .....	44
3.4.3.2.5	Le tissu vasculaire.....	45
3.4.3.2.6	Les stomates .....	45
3.4.3.2.7	Les poils .....	45
3.4.4	Les feuilles .....	45
3.4.4.1	Description macroscopique.....	45
3.4.4.2	Description microscopique.....	46
3.4.4.2.1	Le cortex.....	46
3.4.4.2.2	L'épiderme .....	46
3.4.4.2.3	Le péricycle .....	47
3.4.4.2.4	Le faisceau vasculaire .....	47
3.4.4.2.5	Les stomates .....	47
3.4.4.2.6	Les poils .....	48
3.4.4.2.7	Le mésophylle.....	48
3.4.4.3	Caractéristiques organoleptiques .....	48
3.4.5	L'inflorescence .....	48
3.4.6	La fleur .....	49
3.4.6.1	Le Périanthe .....	49
3.4.6.1.1	Le calice .....	49
3.4.6.1.2	La corolle.....	50

3.4.6.2	L'androcée .....	51
3.4.6.2.1	Les filaments .....	52
3.4.6.2.2	Les anthères .....	52
3.4.6.3	Le gynécée .....	52
3.4.6.3.1	L'ovaire.....	53
3.4.6.3.2	Le style .....	53
3.4.6.3.3	Le stigmate .....	53
3.4.7	Le fruit.....	53
<b>4</b>	<b>LES DIFFERENTS USAGES DE LA VIPERINE HERISSEE .....</b>	<b>54</b>
4.1	Usage en médecine traditionnelle .....	54
4.2	Cas pratique .....	54
4.2.1	Processus d'utilisation .....	54
4.2.1.1	Choix de la plante.....	54
4.2.1.2	Choix de la zone de récolte .....	55
4.2.1.3	Récolte .....	56
4.2.1.4	Prélèvement.....	57
4.2.1.5	Application.....	57
4.2.1.6	Effets observés chez l'individu testé.....	58
<b>5</b>	<b>PHYTOCHIMIE DE LA VIPERINE HERISSEE .....</b>	<b>59</b>
5.1	Introduction.....	59
5.2	Les alcaloïdes pyrrolizidiniques présents chez la vipérine hérissée... 61	
5.2.1	Introduction et généralités sur les alcaloïdes pyrrolizidiniques .....	61
5.2.2	Structure .....	62
5.2.2.1	La (+) – Rétronécine .....	62
5.2.2.1.1	Structure .....	62
5.2.2.1.2	Biosynthèse .....	63
5.2.2.1.3	AP sous formes, N-oxydes et libres.....	63
5.2.3	Rôle des APs.....	64
5.2.4	Réglementation de l'utilisation des APs .....	64
5.2.5	L'échimidine.....	65
5.2.5.1	Structure.....	65
5.2.5.2	Particularités de l'échimidine.....	65
5.3	Acides gras poly insaturés .....	66
5.3.1	Généralités.....	66
5.3.2	L'acide gamma-linolénique .....	66
5.3.2.1	Introduction .....	66
5.3.2.2	Structure et biosynthèse.....	66
5.3.3	L'acide stéaridonique .....	67
5.3.3.1	Introduction .....	67
5.3.3.2	Structure et biosynthèse.....	67
5.3.4	L'acide alpha-linolénique .....	68
5.3.4.1	Introduction .....	68
5.3.4.2	Structure.....	68
<b>6</b>	<b>ACTIVITE BIOLOGIQUE .....</b>	<b>69</b>
6.1	Les alcaloïdes pyrrolizidiniques .....	69

6.1.1	L'échimidine.....	72
6.2	Les acides polyinsaturés .....	72
6.2.1	L'acide gamma-linolénique .....	72
6.2.2	L'acide stéaridonique.....	73
6.2.3	L'acide alpha-linolénique .....	75
<b>7</b>	<b>PROBABLE APPLICATION EN THERAPEUTIQUE DE LA VIPERINE HERISSEE ...</b>	<b>76</b>
7.1	Introduction.....	76
7.2	Les différents statuts.....	76
7.2.1	Médicaments à base de plante .....	76
7.2.1.1	Définition .....	76
7.2.1.2	Spécialité pharmaceutique à base de plante(s) .....	77
7.2.1.3	Préparation pharmaceutique .....	78
7.2.1.4	Drogue végétale .....	79
7.2.2	Dispositif médical .....	79
7.2.3	Cosmétique.....	81
7.2.4	Médicament traditionnel à base de plante(s).....	82
7.3	Les différentes formes d'application adaptées .....	83
7.3.1	Forme liquide.....	83
7.3.1.1	Huile de massage .....	83
7.3.2	Formes semi-solides .....	83
7.3.2.1	Généralités .....	83
7.3.2.2	Les pommades.....	84
7.3.2.3	Les crèmes.....	85
7.3.2.4	Les Gels .....	85
7.3.2.5	Les pâtes .....	86
7.3.2.6	Les emplâtres .....	86
7.3.3	Forme spécifique d'application.....	86
7.3.3.1	Roll-on .....	86
<b>8</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>89</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>90</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>99</b>

# 1 Introduction

Au cours de cette thèse, nous allons analyser de manière scientifique une espèce de plante assez particulière, appelée « vipérine hérissée » en français, ou encore « *Echium horridum* Batt. » en latin. Au sujet de cette plante, il est important de préciser que très peu d'études ont été effectuées.

L'intérêt porté pour cette plante vient de son utilisation empirique en médecine traditionnelle dans la ville de Aklim située au Maroc dans la région de l'Oriental. Ses vertus suscitent un probable intérêt en thérapeutique au sens large.

Cette plante entre dans la pharmacopée marocaine en apparaissant dans le « Catalogue des produits de la pharmacopée marocaine » dans la partie « produits du règne végétal », et plus précisément dans le « cryptogramme vasculaire » où il est indiqué qu'elle est utilisée en décoction comme diurétique (1).

Dans la ville de Aklim et ses environs, elle est utilisée pour soulager les douleurs au niveau articulaire, liées soit à un traumatisme, soit à un phénomène apparenté à un syndrome inflammatoire tendino-ligamentaire.

Afin de mener à bien cette étude, il a fallu collecter et identifier botaniquement cette plante, car seul son nom vernaculaire était connu par la population locale.

L'identification a été réalisée au Maroc sur la plante fraîche, collectée pendant la période de floraison. Cette identification a été accomplie par les professeurs Abid Malika et Sahib Nargis travaillant au Département de Biologie – Faculté des Sciences de Oujda en collaboration avec le professeur Ziyyat Abderrahim, Directeur du Laboratoire de Bioressources, Biotechnologies, Ethnopharmacologie et santé à Oujda. À l'issue de l'identification, étant primordiale pour la réalisation de cette thèse, ils ont rédigé un rapport d'analyse botanique.

Cette thèse met en lien la faculté de pharmacie de Lille et la faculté des Sciences- Département de Biologie appartenant à l'Université Mohamed Premier à Oujda via la coopération de madame Sahpaz Sevser, directrice du laboratoire de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille, et de monsieur Ziyyat Abderrahim.

Lors de ce travail, tout d'abord, la famille botanique sera traitée de façon multidimensionnelle, en passant par une analyse à la fois botanique, phytochimique, biologique et par une décomposition de ses diverses utilisations en médecine traditionnelle.

Pour poursuivre cette analyse, il a fallu se focaliser sur la vipérine hérissée, à travers ses nombreuses spécificités en matière, de botaniques et de phytochimie, sans oublier ses différents usages en médecine traditionnelle. Ce travail contient un cas clinique à l'image de l'utilisation de cette plante.

En continuant par les différents statuts et les différentes formes pharmaceutiques que pourrait prendre un produit à base de racines de vipérine hérissée.

Avant cela il faudra mener des recherches sur la composition de ces racines et sur la possibilité de développer un produit adapté à leur application.

Le but de cette thèse a été de mener une étude bibliographique de la vipérine hérissée afin de montrer son intérêt en thérapeutique à travers son utilisation en médecine traditionnelle. Elle pourrait également présenter un intérêt en thérapeutique dans le domaine de la médecine moderne.

Cette thèse se clôture par une discussion sur les effets que procurent les racines de cette plante, et sur les différents champs d'applications dans lesquels elle pourrait entrer. En effet, il serait intéressant de réaliser des études expérimentales afin de déterminer les différents composants phytochimiques et d'identifier la ou les molécules responsables des vertus observées.

## 2 La famille des boraginacées

### 2.1 Généralités

La famille des Boraginacées, ou encore « *Boraginaceae* » en latin, comprend environ 150 genres ainsi qu'environ 2700 espèces dans le monde entier (2).

Parmi les genres importants, nous comptons :

- Les myosotis : *Myosotis* L.
- Les pulmonaires : *Pulmonaria* L.
- Les vipérines : *Echium* L.
- Les consoues : *Symphytum* L. (3).

Elle présente des espèces herbacées annuelles et vivaces ainsi que des arbustes, des arbres et des lianes (2). Dans cette famille, beaucoup de représentants sont densément couverts de poils rudes. Ces poils servent de protection contre les éventuelles agressions extérieures, comme celles venant des herbivores. Les plantes possèdent des feuilles, râpeuses au toucher, assez typiques de cette famille. Dans la majorité des cas, c'est une caractéristique qui va permettre de les reconnaître.

Cette famille a une importance particulière en médecine populaire, ou autrement dit, en médecine traditionnelle à travers différentes espèces comme la consoude, la bourrache et la pulmonaire (3).

Cette famille a également son importance en médecine moderne.

#### 2.1.1 Habitus

L'Habitus des Boraginacées est constitué d'espèces herbacées annuelles ou vivaces, d'herbes, d'arbres, d'arbustes, de sous-arbrisseaux et plus rarement de lianes. Généralement, ces plantes sont velues, rugueuses et munies de poils unicellulaires, sur les parties herbacées. Elle est composée d'espèces ligneuses parfois glabres (2, 4, 5).

## 2.2 Habitat

C'est une famille vivante dans divers habitats, dont les mers sablonneuses, les rives, les forêts de montagnes, les prairies humides, les régions désertiques ou semidésertiques, les régions tropicales ou subtropicales, les pentes pierreuses et les zones montagneuses (5).

## 2.3 Distribution

La famille des boraginacées est répandue dans le monde entier, et est retrouvée dans les climats chauds, tempérés ou subarctiques. Cette famille est plus particulièrement présente en région méditerranéenne, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, ce qui est dû au caractère aride ou semi-aride de nombreux genres (2, 6). Elle est représentée dans la totalité des régions tropicales et tempérées (4, 6). En Afrique, elle compte 26 genres (4).

Certains genres présentent une distribution assez limitée, parfois endémiques.

D'autres genres dépendent du climat, comme avec les sous-familles des *Cordioideae*, *Ehretioideae* et *Heliotropioideae* se composant d'espèces qui perdurent principalement en zones tropicales ou subtropicales (5, 7).

Le genre *Heliotropium* L. est plus présent dans les régions tempérées et tropicales. La sous-famille des *Boraginoideae* est plus répandue dans les régions tempérées, sous les tropiques, en altitude, et dans l'Arctique avec quelques espèces (5).

## 2.4 Classification phylogénétique et taxonomique

Au sein de la classification systématique des plantes, la délimitation et la position des Boraginacées sont encore dans les discussions. Cette famille est rapprochée, voire incluse dans les Lamiales selon la troisième édition d'une classification spécifique qui est « The Angiosperm Phylogeny Group » de 2009 (APG III, 2009). La famille est polyphylétique au sens traditionnel, certains scientifiques considèrent cette famille dans un sens très étroit, d'autres dans un sens plus large en y incluant notamment les Hydrophyllaceae. La classification officielle est la classification APG III, ainsi que la classification APG IV de 2016 qui l'a complète (6).



Cette famille est composée de six sous-familles, dont (11–13) :

- Les *Boraginoideae*,
- Les *Cordioideae*,
- Les *Ehretioideae*,
- Les *Heliotropioideae*,
- Les *Hydrophylloideae*,
- Les *Lennooideae*.

## 2.5 Caractéristiques morphologiques

### 2.5.1 Généralités

C'est une famille qui présente un indument de soies à bases multicellulaires renflées ainsi que des fleurs sympétales. Les pétales sont soudés sur une certaine longueur pour former un tube. Les inflorescences à cymes scorpioïdes ou hélicoïdes sont aussi très caractéristiques de cette famille (4).

### 2.5.2 Les feuilles

Les feuilles sont alternes, simples, entières, rugueuses, rarement opposées, composées de marges dentées et possédant des nervures réticulées. Elles ne détiennent pas de stipules (3, 5).

Les feuilles présentent, pour la plupart des espèces, des poils unicellulaires et unisériés, des poils multicellulaires ramifiés et des poils glandulaires à tige courte ou longue avec des têtes unicellulaires.

Les stomates sont généralement anomocytaires, bien que des types anisocytaires, paracytaires et diacytaires puisse se trouver sur la même feuille. La présence de stomates avec une seule cellule subsidiaire, est également observée.

Le mésophylle est isobilatéral ou dorsiventral, il peut parfois inclure des sclérites (5).

### 2.5.3 L'inflorescence

Il est constaté la présence d'une cyme scorpioïde ou plus rarement hélicoïde qui se déroule et s'allonge à mesure que les fleurs mûrissent. Quelquefois, le calice est

persistant. Lorsqu'il s'agit d'une cyme scorpioïde, l'axe principal se termine par une fleur. De plus, sous chaque fleur naît un axe secondaire qui se termine à son tour par une fleur, et ainsi de suite (3, 4).

Les cymes peuvent être soit simples, composées, sans bractées terminales ou latérales. Elles sont disposées de manière dichotomique, en grappes ou en panicules (5).

## 2.5.4 La fleur

La fleur est composée de cinq sépales, cinq pétales, cinq styles et de deux carpelles. Elle est de type cyclique, hétérochlamyde, gamopétale, pentamère, rarement tétramère, actinomorphe, isostémone, hypogyne, bisexuée, rarement zygomorphe (genre *Echium*), et rarement unisexuée (5, 14).

### 2.5.4.1 Le périanthe

#### 2.5.4.1.1 *Le calice*

Le calice est campanulé en forme de coupe, et les sépales sont libres ou soudés à la base. Les lobes sont entièrement libres ou à peu près cohérents, parfois accrescents ou s'étalant après la floraison. Ils peuvent également être sessiles ou nettement pédonculés (5).

#### 2.5.4.1.2 *La corolle*

La corolle est cohérente dans la partie inférieure formant un tube. Les lobes sont libres, dressés ou étalés dans la partie supérieure, appelée « limbe ». Il y a une zone intermédiaire qui s'élargit progressivement, constituant une gorge, celle-ci peut être tubulaire, campanulée, en forme d'entonnoir ou rotative. Les pétales sont soudés et forment un tube corollien portant parfois des appendices ligulaires. Les lobes sont la plupart du temps imbriqués en bourgeon, rarement valvés, incurvés dans la gorge ou contortés.

Au sein de nombreux genres, nous avons la présence d'invaginations écailleuses appelées « fornices », retrouvées dans la gorge. Parfois, il est observé la présence

d'un anneau nectarifère basal, d'appendices en forme d'écailles (qui ne sont pas des invaginations creuses) ou encore de poils diversement répartis à l'intérieur de la corolle. Le nombre de lobes de la corolle est égal à celui des étamines, et ces lobes alternent avec celles-ci (5).

#### 2.5.4.2 L'androcée

Concernant les étamines, il y a une supposition selon laquelle elles seraient alternipétales. Elles sont soudées à la corolle, parfois munies d'appendices (par exemple chez *Borago officinalis* L.) présentant des anthères à déhiscence(s) longitudinale(s) (14). Les étamines sont soit incluses dans la corolle, soit exsertes (5).

##### 2.5.4.2.1 *Les filaments et anthères*

Les anthères sont sessiles ou portées par des filaments distincts. Elles sont biloculaires, fixées dorsalement à la corolle ou au filament, s'ouvrant longitudinalement comme indiqué précédemment (5).

##### 2.5.4.2.2 *Le pollen*

Cette famille est eurypalineuse, ainsi son pollen présente une large gamme de types morphologiques. La taille du pollen va de minuscules grains de pollen, de certaines espèces du genre *Myosotis* L., mesurant de 3 à 4 µm, à des grains mesurant plus de 20 µm de diamètre. L'ouverture et le tectum présentent également une grande diversité de formes et de structures (4).

#### 2.5.4.3 Le gynécée

##### 2.5.4.3.1 *L'ovaire*

L'ovaire est supère et bicarpellé, formant généralement quatre loges en raison de la présence d'une fausse cloison. Dans la plupart des cas, il ne contient qu'un seul ovule par loge, un ovule anatrope et unitégumenté. Un disque nectarifère est présent à la base de l'ovaire (14). L'ovaire est soit fixé sur une base discoïde, soit gynobasique. En règle générale, il est bicarpellé, non divisé, entier ou pourvu de quatre sillons profonds.

Lorsqu'il présente quatre sillons, il peut se scinder en deux moitiés renfermant chacune deux ovules, ou en quatre méricarpes à un seul ovule, appelés « nucules ». Les ovules sont dressés, presque horizontaux, et plus rarement pendants.

L'ovaire est alimenté par dix faisceaux vasculaires, dont la disposition peut être modifiée en fonction des caractéristiques morphologiques spécifiques des nucules, telles que la formation d'ailes.

#### 2.5.4.3.2 *Le style*

Le style est terminal ou gynobasique (4). Il est unique, soit terminal sur l'ovaire non divisé, soit libre en s'insérant sur le sommet de l'ovaire. Il peut être également fixé basalement sur la base discoïde entre les nucules ou apicalement sur la gynobase conique à pyramidale. Le style peut être non divisé, divisé, ou bifurqué une à deux fois. Quant au stigmate, il est soit absent, soit présent sous forme de disque à coussin au sommet du style ou formant un anneau autour de celui-ci à différents niveaux de commodité (5).

#### 2.5.5 Les poils

La présence de poils est une des caractéristiques qui représente bien la famille des Boraginacées. Il en existe plusieurs types, dont les poils unicellulaires qui sont toujours constatés. Ces derniers génèrent une agglomération de carbonate de calcium, formant des cystolithes dans leur lumen. Ils disposent d'une paroi cellulaire composée de segments minces et de segments épaissis. Ce système contribue au maintien de leur flexibilité. Chez de nombreuses espèces, des cellules accessoires sont observées, leur paroi cellulaire est calcifiée. Elles constituent des cercles autour des poils.

Les poils en forme de soies sont très répandus. Ils se composent d'une série longitudinale de cellules, dont la cellule terminale peut être horizontale ou oblique. La plupart de ces poils, appelés glochides, se trouvent à la surface des fruits, où ils s'accrochent à la fourrure des animaux de passage.

D'autres types de poils sont moins représentés dans cette famille, comme les poils capitonnés, les poils étoilés et les poils composés de plus d'une série de cellules (5).

### 2.5.6 Le fruit

Le fruit comporte deux à quatre nucules ou méricarpes indéhiscent formant un tétrakène, et plus rarement une drupe ou une capsule. Il est entouré par une paroi externe dure, adhérente ou non au style. De manière générale, chez les Boraginacées, une partie des couches externes de la paroi du carpelle reste cohérente avec le réceptacle, de sorte qu'à maturité, la paroi se fend (5, 14).

Parfois, le disperse est samaroïde et anémochore. Il est constitué par la corolle sèche et persistante autour de la capsule (*Cordia* L.). La graine comporte peu ou pas d'albumen, et l'embryon est soit droit, soit courbe (6).

Le fruit est pourvu d'une surface lisse, verruqueuse ou rugueuse, souvent tuberculée ou épineuse (5).

## 2.6 Usage en médecine traditionnelle

### 2.6.1 Généralités

Les plantes de la famille des Boraginacées ont des propriétés conséquentes en matière de pharmacologie et de cosmétologie. Bien que ces plantes présentent des effets bénéfiques pour la santé dans les usages traditionnels, leur utilisation dans les médicaments en Europe n'a pas encore été démontrée.

Certaines plantes de cette famille sont beaucoup utilisées en médecine traditionnelle de façon empirique et quelques-unes sont inscrites à la pharmacopée française ou européenne en tant que plantes médicinales.

### 2.6.2 Usages en Inde

Dans ce champ d'application, nous allons citer un certain nombre de plantes de la famille en question, en les regroupant par genre, et en relevant leurs effets thérapeutiques ainsi que leur usage sur le territoire indien. La vipérine hérissée ne sera pas citée étant donné qu'un chapitre lui sera consacré par la suite.

### 2.6.2.1 Le genre *Arnebia* Forssk.

Le genre *Arnebia* Forssk. comporte certaines espèces courantes dont *Arnebia benthamii* IM Johnst. , *Anerbia euchroma* IM Johnst. , *Arnebia guttata* Bung , *Arnebia nobilis* Rech. f. et *Arnebia hispidissima* DC. . Les racines des espèces citées sont utilisées dans le traitement des ulcères, des furoncles, des maladies cardiaques, des maux de tête et de la fièvre. Leurs extraits aqueux obtenus à partir des pousses fleuries sont utilisés dans le traitement de certaines affections de la langue et de la gorge, ils sont également utilisés pour traiter la fièvre et certains troubles cardiaques. Les plantes entières sont utilisées comme stimulant, expectorant, tonifiant et diurétique. L'espèce *Arnebia euchroma* IM Johnst. est utilisée pour lutter contre les contusions et les éruptions cutanées.

*Arnebia hispidissima* DC. est une plante avec plusieurs effets, en particulier antiinflammatoire, antimicrobien, antitumoral et antiviral. Cette plante va également agir en inhibant les activités d'agrégation plaquettaire et en inhibant les prostaglandines

(15).

### 2.6.2.2 Le genre *Heliotropium* L.

L'espèce *Heliotropium ellipticum* R.Br. est utilisée en tant qu'émétique, mais aussi contre les morsures de certains serpents. Les feuilles préalablement nettoyées peuvent agir sur les ulcères, ces feuilles peuvent être enroulées et placées dans les oreilles pour soigner un mal de tête.

*Heliotropium marifolium* J. Koenig ex Retz. détient une action pouvant traiter les ulcères, les plaies, les inflammations locales, les piqûres de scorpion ou de guêpes, les morsures de serpents et la rage.

*Heliotropium subulatum* Hochst. Ex DC. a démontré des effets antiviraux et antitumoraux.

Des espèces de ce genre ont révélé un effet hypotenseur et des activités antimicrobiennes (15).

### 2.6.2.3 Le genre *Trichodesma* R.Br.

Les espèces du genre *Trichodesma* R.Br. sont connues pour leur action antidiurétique, antirhumatisme et pour être une boisson contre la dysenterie des enfants.

*Trichodesma africanum* Sm. ainsi que les feuilles de *Trichodesma zeylanicum* R. Br. sont utilisées comme émoullient et diurétique.

*Trichodesma indicum* var. *amplexicaule* T. Cooke est utilisée entièrement comme émoullient, cataplasme et racines pilées transformées en pâte, pour réduire les gonflements. Cette plante est également utilisée dans la dysenterie sous forme de boissons.

L'espèce *Trichodesma indicum* var. *amplexicaule* T. Cooke a une activité anti-inflammatoire (15).

### 2.6.2.4 Le genre *Cordia* L.

L'extrait de fruit de *Cordia dichotoma* G.Forst. et sa graine ont une activité anti-inflammatoire.

L'espèce *Cordia myxa* L. est utilisée en décoction pour les douleurs gastriques (15).

### 2.6.2.5 Le genre *Cynoglossum* L.

L'espèce *Cynoglossum lanceolatum* Forssk. est utilisée comme remède contre les œdèmes néphrétiques, les néphrites aiguës et les maux de dents.

Les racines de l'espèce *Cynoglossum officinale* L. sont utilisées dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, de la toux et de l'hématémèse (15).

## 2.6.3 Usage en Europe

### 2.6.3.1 Introduction

Certaines plantes de cette famille botanique sont considérées comme médicinales en Europe et possèdent différentes indications. Parmi les plus connues, nous pouvons citer la bourrache officinale ou « *Borago officinalis* L. » en latin, ou encore la consoude officinale nommée en latin « *Symphytum officinale* L. ». Ces deux plantes sont inscrites

à la pharmacopée européenne et sont classées par la pharmacopée française dans la liste A qui regroupe les plantes médicinales utilisées traditionnellement (16).

### 2.6.3.2 *Borago officinalis* L.

Pour cette plante, ce sont sa fleur et sa sommité fleurie qui sont utilisées. La pharmacopée française lui consacrait des monographies, mais elles ont été supprimées le premier juillet 2015. Ses fleurs sont connues pour avoir un effet dit « sudorifique », de diurétique et d'adouçissant. En France, cette plante présente certaines utilisations traditionnelles, par exemple pour les affections bronchiques aiguës bénignes ou encore pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

Différentes études ethnobotaniques citent cette plante comme un remède pour le syndrome prémenstruel et les symptômes de la ménopause du fait de son action régulatrice du métabolisme et du système hormonal. Elle est aussi utilisée pour soigner certains rhumes, certaines bronchites et infections respiratoires. Elle est réputée pour avoir une activité antispasmodique, antihypertensive, antipyrétique, aphrodisiaque, adoucissante et diurétique. De plus, elle serait utile pour traiter l'asthme, les bronchites, les crampes, les diarrhées, les palpitations, les affections rénales, les troubles gastro-intestinaux, les troubles respiratoires et les troubles cardiovasculaires hyperactifs (17).

Cette plante contient plusieurs acides gras qui peuvent entrer dans le traitement de différentes pathologies telles que la sclérose en plaques, le diabète, les maladies cardiaques, l'arthrite et l'eczéma (18).

*Borago Officinalis* L. entre dans la composition de certains compléments alimentaires commercialisés dans les pharmacies en Europe. Ces compléments alimentaires existent sous forme d'huile végétale et de gélules d'huile de bourrache. En effet, ils présentent un effet régénérateur et nourrissant pour la peau permettant de la préserver et de la rendre douce (19). La bourrache peut être retrouvée en pharmacie sous forme de teinture mère en tant que dépuratif grâce à ses propriétés diurétiques (20).

### 2.6.3.3 *Symphytum officinale* L.

Bien que cette plante soit toxique, elle est tout de même utilisée en médecine traditionnelle. En raison de sa toxicité, elle devra être utilisée localement pour une période qui ne dépassera pas six semaines (21). D'après d'autres sources, il ne faudra pas dépasser deux applications cutanées par jour pendant maximum 10 jours. Son utilisation est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez la femme enceinte et la femme allaitante est déconseillée (22).

Sa toxicité s'explique par la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques. La consoude présente un certain nombre de vertus et est utilisée traditionnellement en tant qu'adouçissant et antiprurigineux des affections dermatologiques. Elle s'utilise également en tant que trophique et protecteur dans le traitement des crevasses, des écorchures et des gerçures. Elle est aussi utile contre les piqûres d'insectes (21). Généralement, c'est une plante utile pour soulager les symptômes causés par les entorses et les contusions mineures (22).

Cette plante pourra être rencontrée en pharmacie d'officine sous forme de médicament homéopathique pour lutter contre les affections musculosquelettiques, survenant à la suite d'une activité physique intense, comme la tendinite.

Elle est également utilisée en homéopathie à des dilutions de 6 CH. Elle a un réel effet sur la formation osseuse chez le rat, ce qui est un argument pour dire que cette plante, utilisée après un certain nombre de dilutions, présente des effets sur la régénération osseuse (23).

Elle sera également trouvée sous forme de teinture mère (24).

## 2.6.4 Usage en Afrique du Nord

### 2.6.4.1 Introduction

Les espèces de plantes qui composent la famille des Boraginacées sont couramment utilisées en Afrique du Nord en tant que remède pour une multitude de maux et à

travers diverses méthodes de préparation. Cette partie traitera des différentes espèces d'Afrique du Nord utilisées en médecine traditionnelle.

#### 2.6.4.2 *Borago Officinalis* L.

Cette plante herbacée et annuelle est retrouvée dans tout le bassin méditerranéen, ainsi qu'en Europe, en Asie Mineure, en Amérique du Sud et en Afrique du Nord. Elle est utilisée à des fins culinaires et médicinales et est cultivée principalement pour ses graines oléagineuses riches en acides gras insaturés, dont l'acide gamma-linolénique. Au Maroc, elle est utilisée en infusion pour calmer la toux, la fièvre, ou encore comme diurétique et sudorifique. Les racines pulvérisées et mélangées avec des œufs sont utilisées en tant que plâtre ensuite appliquées sur les fractures osseuses. Les fleurs connues comme stomachiques lorsqu'elles sont utilisées en décoction. D'autre part, Les feuilles et les tiges utilisées en infusion sont un remède contre les refroidissements, le rhume et la fièvre. Les jeunes feuilles préparées en salade sont efficaces contre la rétention d'urine (25).

#### 2.6.4.3 *Anchusa subsp. Macrophylla* Riedl

Les fleurs de cette plante sont utilisées au Maroc en décoction contre les maux des reins et contre les hémorragies nasales. Les jeunes feuilles de cette plante sont réputées pour détenir une action diurétique, tandis que les racines sont utilisées en décoction contre la fièvre (26).

#### 2.6.4.4 *Neatostema apulum* (L.) IM Johnst.

Au Maroc les feuilles et fleurs de cette espèce sont utilisées en décoction pour soigner la peau du visage (26).

#### 2.6.4.5 *Echium plantagineum* L.

*Echium plantagineum* est un diurétique lorsqu'il est utilisé en décoction sur le territoire marocain (26).

#### 2.6.4.6 *Pardoglossum cheirifolium* (L.) Barbier & Mathez

Au Maroc, les racines de cette plante s'emploient à travers une application externe comme sur les enflures agissant comme anti-inflammatoire (26).

#### 2.6.4.7 *Echium trygorrhium* Pamplemousse

*Echium trygorrhium* Pamplemousse pousse à l'état sauvage en Afrique du Nord. Cette plante est utilisée en Algérie dans le traitement du diabète, de la jaunisse et de l'amygdalite (27).

#### 2.6.4.8 *Heliotropium bacciferum* Forssk.

*Heliotropium bacciferum* Forssk. est une plante herbacée vivace traditionnellement utilisée en Algérie pour les maladies de peau et les amygdalites (28).

## 2.7 Phytochimie

La famille de métabolites qui revient le plus souvent est celle des alcaloïdes pyrrolizidiniques (APs). Les APs sont connus en particulier pour leur hépatotoxicité. L'allantoïne est une molécule probablement présente dans toutes les Boraginacées. L'amidon et les fructanes de type inuline sont les principaux produits de stockage des glucides dans les parties végétatives de ces plantes, sauf pour les plantes annuelles (5).

La famille des Boraginacées comporte un grand nombre d'espèces et nous avons certaines familles de biomolécules qui reviennent souvent dans la composition de ces plantes. Parmi ces familles biomoléculaires, nous avons :

- Les naphthoquinones,
- Les flavonoïdes,
- Les terpénoïdes,
- Les triterpénoïdes,
- Les phénols,
- Les triglycérides,

- Les saponosides à génines terpénoïdes,
- Alkannine et shikonine.

Certaines plantes de cette famille constituent une bonne source d'acides gras dits « acides gras uniques », dont l'acide  $\gamma$ -linoléinique et l'acide stéaridonique (5, 29).

## 2.8 Activité biologique

Les Boraginacées présentent plusieurs propriétés pharmacologiques ayant un intérêt en thérapeutique. Ces propriétés sont caractérisées par des effets (15, 29) :

- Antimicrobien,
- Anti-inflammatoire,
- Antiviral,
- Antifongique,
- Antiallergique,
- Antinéoplasique,
- Cardiotonique,
- Cicatrisant,
- Antiprostaglandines,
- Contraceptif,
- Antiplaquettaire,
- Antitumoral,
- Antidiurétique,
- Antirhumatismal,
- Antidysentérique.

L'espèce *Heliotropium foertherianum* Diane & Hilger intervient dans le traitement de l'intoxication ciguatérique par les poissons grâce à la présence de l'acide rosmarinique qui a montré des activités inhibitrices de la ciguatoxine (30).

Bien que cette famille présente des propriétés thérapeutiques, elle détient également une certaine toxicité, notamment avec la présence des APs hépatotoxiques caractéristiques de cette famille (29). Ces APs sont présents au niveau des racines, des feuilles, des parties florales, du pollen et du nectar (31).

## 3 Etude botanique de la vipérine hérissée

### 3.1 Taxonomie

La plante qui fait l'objet de cette thèse appartient à la grande famille des Boraginacées, une famille de plantes dicotylédones comme vu précédemment. Il s'agit d'une plante appartenant au genre *Echium*, aussi appelé le genre des « vipérines ». Il regroupe environ 60 espèces de vipérines. Le nom de l'espèce sur laquelle cette thèse porte est « *Echium horridum* Batt. » en latin, et « vipérine hérissée » en français.

Cette plante possède des synonymes dont :

- *Echium hispidissimo-pustulatum* Sennen (32),
- *Echium longifolium* var. *maroccanum* Ball,
- *Echium maroccanum* Murb.,
- *Echium melillense* Pau. (33).

### 3.2 Noms vernaculaires arabes et berbères

*Echium horridum* Batt. possède plusieurs noms vernaculaires. Chaque nom vernaculaire est spécifique d'une zone géographique bien précise. Il est vrai qu'un nom vernaculaire peut être différent d'un pays à un autre, d'une région à une autre et même d'un village à un autre.

Les différents noms vernaculaires répertoriés pour cette plante sont :

- Bouhamdoun : ville d'Aklim et village Chouihya dans la région de Berkane dans l'Oriental au Maroc (33).
- Herricha : ville de Karia Ba Mohamed dans le nord du Maroc (34).
- Horricha : ville Karia Ba Mohamed dans le nord du Maroc (34).
- Al Horraycha : centre du Moyen Atlas au Maroc (35).
- Harcha : centre du Moyen Atlas et Sahara Marocain (35–37).
- Lharché : Maroc, sud algérien et tunisien, tout le Sahara et l'Égypte (38).
- Bouqarrou : commune rurale de Machraâ Ben Abou et de Sidi Rahal au Maroc (39).
- Wecham : commune rurale de Machraâ Ben Abou et de Sidi Rahal au Maroc (39).

Elle possède une réelle diversité en matière de noms vernaculaires et cela peut être vecteur de confusion générant parfois des accidents (35).

### 3.3 Répartition géographique

La vipérine hérissée pousse de manière spontanée, elle peut résister à de fortes températures et perdurer dans les milieux arides. Dans certaines régions, elle est considérée comme une mauvaise herbe ou encore comme une plante toxique envahissante. Néanmoins, dans d'autres endroits, elle est considérée, par la population locale, comme une plante traditionnelle médicinale ayant des propriétés thérapeutiques bien définies (34, 40, 41).

C'est une plante majoritairement présente dans la région méditerranéenne, notamment au Maroc (35, 36, 38, 42), dans tout le Sahara (38, 39), en Algérie (43), en Tunisie (38), en Égypte (14), en Mauritanie, en Libye ou encore dans les îles Canaries (41). Elle est aussi présente en Arabie saoudite (44) et en Europe du Sud ainsi qu'en Asie occidentale (45).

### 3.4 Description botanique

#### 3.4.1 Généralités

La vipérine hérissée fait partie du groupe des spermatophytes et il s'agit plus particulièrement des angiospermes (46).

C'est une plante herbacée thérophyte, dressée, atteignant jusqu'à 50 centimètres de hauteur, couverte de soies bulbeuses étalées et glabres entre les soies. Elle est munie de poils, à la fois sur les feuilles, les tiges et les pétales. Elle possède une à plusieurs tiges fleuries. Elle est composée d'une partie souterraine et une partie aérienne tendre (46).

## 3.4.2 Les racines

### 3.4.2.1 Description macroscopique

La plante présente des racines flexibles lorsqu'elles sont fraîches et cassantes lorsqu'elles sont sèches.

Les racines sont pivotantes et sont de couleurs rouges, brunes et foncées. Elles portent plusieurs racines latérales courtes et effilées. Elles mesurent 16 cm à 20 cm de longueur et 0,3 cm à 0,5 cm de diamètre (33, 47).



*Figure 2 : Représentation photographique d'une racine fraîche de vipérine hérissée, sur le lieu de récolte (voir annexes).*



*Figure 3 : Représentation photographique d'une racine de vipérine hérissée (33).*

### 3.4.2.2 Description microscopique

#### 3.4.2.2.1 Introduction

La coupe transversale révèle un contour circulaire, marqué par un bouchon externe brunâtre, suivie d'un large phelloderme parenchymateux entourant le tissu vasculaire cylindrique (47).

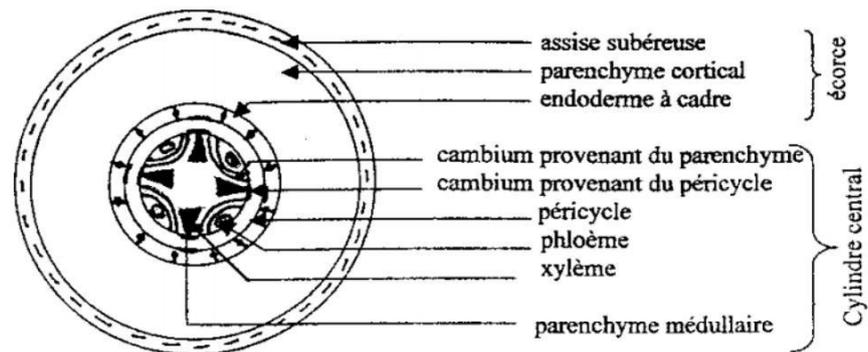


Figure 4 : Schéma d'une coupe transversale d'une racine de plante dicotylédone (48).

#### 3.4.2.2.2 Le phelloderme

Les racines présentent un large phelloderme formé de 12 à 13 rangées de cellules parenchymateuses à parois fines, plus ou moins allongées tangentiellement. Le cambium est presque impossible à distinguer. Le liège a la particularité d'être étroit (47).

#### 3.4.2.2.3 Le tissu vasculaire

Le tissu vasculaire est composé d'un large xylème primaire diarche central et lignifié. Les rayons médullaires comportent une largeur de 2 à 3 cellules étant lignifiées dans le xylème. Le xylème est formé principalement de fibres avec des parois lignifiées moyennement épaisses, avec quelques piqures ovales ou en forme de fente, une lumière étroite à large, et des apex aigus à émoussés. Ces fibres mesurent 215  $\mu\text{m}$  à 225  $\mu\text{m}$  de longueur et 15  $\mu\text{m}$  à 18  $\mu\text{m}$  de diamètre. Les vaisseaux, d'un diamètre allant de 17  $\mu\text{m}$  à 44  $\mu\text{m}$ , sont ponctuées (piqués) ou parfois annulaires et spiralés.

Les vaisseaux peuvent être diffus, isolés, disposés en rangées, ou organisés de façon radiale ou oblique. Les trachéides, peu nombreuses, mesurent de 160 µm à 171 µm de longueur et de 15 µm à 17 µm de diamètre. Ces dernières ont des parois lignifiées moyennement épaisses avec de nombreuses fosses à bordure ovale.

Le phloème est particulièrement étroit. Le tissu vasculaire est constitué d'un phloème cellulosique. Dans ce phloème, les rayons médullaires comportent une largeur de 2 à 3 cellules cellulosiques.

Le parenchyme est ligneux et diffus. Il est formé de cellules polygonales lignifiées, piquées et allongées axialement. Les parois de ce parenchyme ligneux sont moyennement épaisses (47).

### 3.4.2.3 Caractéristiques organoleptiques

Les particularités organoleptiques ont été déterminées sur les racines réduites en poudre. Cette poudre est de couleur jaune brunâtre, dispose d'un gout amer et d'une odeur caractéristique du goût (47).

## 3.4.3 La tige

### 3.4.3.1 Description macroscopique

Les tiges de la vipérine hérissée sont herbacées, arrondies, cylindriques, dressées, simples et rameuses dès la base. La tige est souvent ramifiée de façon monopodiale depuis la base, avec des branches disposées de manière alternée (14, 47). Ces tiges sont couvertes de poils espacés, vulnérants, raides, rigides et étalés. Ces poils ont chacun un tubercule blanc à leur base (33).



*Figure 5 : Représentation photographique des tiges de la vipérine hérissée (33).*



*Figure 6 : Représentation photographique d'une vue globale des tiges et des fleurs de la vipérine hérissée (33).*

La longueur de l'entre-nœud est comprise entre 1,5 cm et 3,2 cm, tandis que leur diamètre est compris entre 0,3 cm et 0,5 cm (14).

La tige fraîche est flexible, alors que la tige sèche se brise avec une cassure fibreuse (47).

#### 3.4.3.2 Description microscopique

L'étude microscopique de la tige a été réalisée sur une coupe transversale. Celle-ci laisse apparaître un contour plus ou moins circulaire (voir la figure 6) (47).

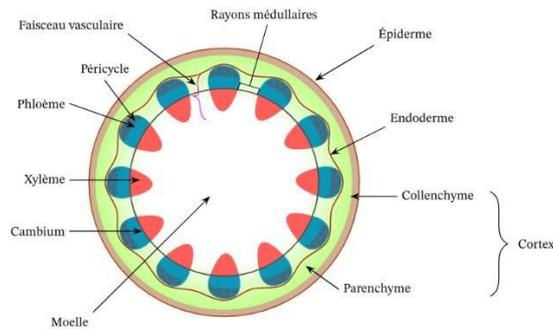


Figure 7 : Schéma d'une vue transversale d'une tige de plante dicotylédone (49).

### 3.4.3.2.1 *Le cortex*

L'épiderme externe vient entourer un cortex parenchymateux relativement étroit de 3 à 4 rangées externes de collenchyme bordées par un endoderme différencié. Ce dernier vient entourer un anneau de faisceaux vasculaires entourant une large moelle non lignifiée. Une couche sous-épidermique de collenchyme est bien présente. Le collenchyme en question est formé de 3 à 4 rangées de petites cellules celluloseuses à parois épaisses (47).

### 3.4.3.2.2 *L'épiderme*

Les cellules épidermiques sont polygonales, allongées axialement avec des parois anticlinales droites et recouvertes d'une épaisse cuticule lisse. Elles mesurent 36  $\mu\text{m}$  à 88  $\mu\text{m}$  de longueur, 12  $\mu\text{m}$  à 28  $\mu\text{m}$  de largeur et 17  $\mu\text{m}$  à 22  $\mu\text{m}$  de hauteur (47).

### 3.4.3.2.3 *L'endoderme*

L'endoderme est bien différencié et est dépourvu de bande de Caspary (47).

### 3.4.3.2.4 *Le péricycle*

Il n'y a que très peu d'informations concernant le péricycle. Il est juste précisé que celui-ci est parenchymateux (47).

#### 3.4.3.2.5 *Le tissu vasculaire*

Le tissu vasculaire comporte un phloème cellulosique externe et un large xylème lignifié dû à ses fibres lignifiées moyennement épaisses. Le parenchyme est formé de 7 à 10 rangées de grandes cellules à parois minces avec des espaces intercellulaires étroits (47).

#### 3.4.3.2.6 *Les stomates*

Bien qu'ils soient peu nombreux, des stomates sont présents sur la tige. Ils sont de type anomocytique et chacun d'entre eux est entouré de 5 à 6 cellules. Ils mesurent 22 µm à 29 µm de longueur et 16 µm à 21 µm de largeur (47).

#### 3.4.3.2.7 *Les poils*

Les tiges possèdent des poils à base bulbeuse. Ils sont recouverts d'une épaisse cuticule verruqueuse comportant une lumière large et des apex subaigus. Ils sont particulièrement longs, ensiformes et unicellulaires. Ils mesurent de 606 µm à 1617 µm de longueur et leur diamètre est compris entre 43 µm et 69 µm (47).

### 3.4.4 Les feuilles

#### 3.4.4.1 Description macroscopique

Les feuilles supérieures sont sessiles, allongées, oblongues, et couvertes de soies raides et fines. Les feuilles inférieures sont effilées à pétiolées. Les feuilles radicales sont insensiblement atténuées en pétiole (33).

Les feuilles basales sont alternes, sessiles à subsessiles. Le limbe est simple et symétrique à sa base. Elles ont un apex obtus (14).

Les feuilles typiques de notre plante caulinaires sont, alternes et exstipulées à marges entières. Elles sont elliptiques à lancéolées et mesurent 5 cm à 15 cm. Elles ont des surfaces vertes couvertes de soies bulbeuses blanches et rigides. Elles présentent des marges ciliées, des apex aigus, des bases symétriques et une texture papyracée.

Elles possèdent des nervures pennées, réticulées avec des nervures médianes proéminentes et des nervures principales sur la face inférieure uniquement (47). Ces nervures principales sont peu saillantes et leur marge est entière.



Figure 8 : Représentation photographique de la morphologie foliaire de la vipérine hérissée (voir annexes).

#### 3.4.4.2 Description microscopique

La coupe transversale de la feuille, laisse apparaitre une structure dorsiventrals, composée d'une seule rangée de palissade supérieure interrompue au niveau de la nervure médiane. Cette nervure médiane ne fait saillie que sur la face inférieure et présente un seul faisceau vasculaire en forme de croissant (47).

##### 3.4.4.2.1 Le cortex

Le cortex est parenchymateux avec un collenchyme sous-épidermique inférieur attaché à l'épiderme inférieur. Le cortex est formé de 2 à 3 rangées de cellules cellullosiques à parois épaisses (47).

##### 3.4.4.2.2 L'épiderme

Les feuilles présentent, sur leur face supérieure, des cellules épidermiques mesurant 22  $\mu\text{m}$  à 88  $\mu\text{m}$  de longueur, 21  $\mu\text{m}$  à 52  $\mu\text{m}$  de largeur et 15  $\mu\text{m}$  à 21  $\mu\text{m}$  de hauteur. Ces cellules, tabulaires, polygonales et presque isodiamétriques, possèdent des parois anticlinales légèrement ondulées recouvertes d'une épaisse cuticule lisse.

L'épiderme inférieur est, quant à lui, constitué de cellules épidermiques dont la longueur varie de 29  $\mu\text{m}$  et 96  $\mu\text{m}$ , la largeur de 19  $\mu\text{m}$  à 59  $\mu\text{m}$ , et la hauteur de 18  $\mu\text{m}$  à 25  $\mu\text{m}$ . Ces dernières, également tabulaires, polygonales et isodiamétriques, présentent des parois anticlinales ondulées recouvertes d'une épaisse cuticule lisse (47).

#### 3.4.4.2.3 *Le péricycle*

Le péricycle est constitué de deux arcs de cellules collenchymateuses situées au-dessus et au-dessous du faisceau vasculaire (47).

#### 3.4.4.2.4 *Le faisceau vasculaire*

Le faisceau vasculaire est constitué d'un phloème cellulosique composé d'éléments à parois fines, de parenchyme cellulosique à parois fines, ainsi d'un xylème formé de vaisseaux lignifiés annulaires et spiralé. Les vaisseaux du xylème mesurent 10  $\mu\text{m}$  à 28  $\mu\text{m}$  de diamètre. De plus, le faisceau vasculaire est soutenu par le péricycle.

Les cellules épidermiques neurales supérieures et inférieures mesurent 75  $\mu\text{m}$  à 96  $\mu\text{m}$  de longueur, 16  $\mu\text{m}$  à 27  $\mu\text{m}$  de largeur et 10  $\mu\text{m}$  à 29  $\mu\text{m}$  de hauteur. Elles sont polygonales, allongées axialement avec des parois anticlinales droites et recouvertes d'une cuticule lisse et épaisse (47).

#### 3.4.4.2.5 *Les stomates*

Les stomates sont anisocytaires, plus rarement anomocytaires. Présents sur les deux faces de la feuille, ils sont néanmoins plus nombreux sur l'épiderme supérieur bien qu'ils soient absents dans la région neurale. Ils mesurent entre 19  $\mu\text{m}$  et 22  $\mu\text{m}$  de longueur et entre 12  $\mu\text{m}$  et 18  $\mu\text{m}$  de largeur (47).

L'indice stomatique ou, en anglais, « stomatal index », de l'épiderme supérieur est compris entre 23 et 25 pourcents.

Tandis que l'indice stomatique de l'épiderme inférieur est compris entre 20 et 23 pourcents.

#### 3.4.4.2.6 *Les poils*

Ces feuilles sont recouvertes de poils à base bulbeuse. Ils sont ensiformes, unicellulaires, recouverts d'une cuticule verruqueuse et ayant une large lumière ainsi que des apex subaigus. Ces poils présents sur les feuilles mesurent 221  $\mu\text{m}$  à 240  $\mu\text{m}$  de longueur et 26  $\mu\text{m}$  à 29  $\mu\text{m}$  de diamètre (47).

#### 3.4.4.2.7 *Le mésophylle*

Le mésophylle est type dorsiventral, avec une palissade supérieure formée d'une rangée de cellules cylindriques, allongées radialement dont les parois anticlinales sont droites. Ces cellules mesurent 32  $\mu\text{m}$  à 12  $\mu\text{m}$  de longueur et 6  $\mu\text{m}$  à 15  $\mu\text{m}$  de largeur. Le mésophylle est interrompu par le parenchyme dans la région de la nervure médiane.

Le tissu spongieux est constitué de quatre à six rangées de cellules. Elles sont plus ou moins parenchymateuses à parois épaisses présentant de larges espaces intercellulaires (47).

#### 3.4.4.3 *Caractéristiques organoleptiques*

Les feuilles, de couleur vert foncé, présentent un goût amer et dégagent une odeur caractéristique liée à cette amertume (47).

#### 3.4.5 *L'inflorescence*

L'inflorescence est de type cyme unipare scorpioïde lâche à pédicelles courts (33). Elle est circinée et feuillue (14).



Figure 9 : Représentation photographique mettant en évidence l'inflorescence de la vipérine hérissée (33).

### 3.4.6 La fleur

Les fleurs d'*Echium horridum* Batt. sont de type hermaphrodite, zygomorphe, pentamères, hypogyne et sont brièvement pédicellées. Le pédicule est aussi long que le calice ou plus court que celui-ci. La plante fleurit de mars à avril (33).

Les fleurs mesurent 1 cm à 2 cm de longueur et 0,3 cm à 0,5 cm de diamètre. Les bractées sont foliacées, semblables aux feuilles, mais un peu plus courtes. Elles mesurent 2,2 cm à 3 cm de longueur et 0,2 cm à 0,3 cm de largeur. Par bractée, le nombre de fleurs est supérieur à dix (47).

#### 3.4.6.1 Le Périclype

##### 3.4.6.1.1 Le calice



Figure 10 : Représentation photographique le calice de la vipérine hérissée (33).



Figure 11 : Vue microscopique représentant le calice de la vipérine hérissée (33).

La bractéole entoure le calice fructifère.

Les calices sont composés de cinq sépales. Ces sépales sont libres, à divisions linéaires plus ou moins inégales, velus, hérissés, persistants et peu accrescents. La fusion des sépales se fait sur moins de la moitié de la longueur. Il est constaté la présence de poils simples et de poils hispides, sur les sépales. La longueur des sépales est comprise entre 0,5 cm et 1,4 cm. Chaque calice se compose de cinq lobes lancéolés, chacune pourvue de segments sétueux qui vont donner un aspect hérissé. L'apex du lobe du calice est aigu. Les calices sont élargis au stade de la fructification et mesurent 11,5 mm à 12 mm de longueur et 1,5 mm à 1,9 mm de largeur (33, 47).

#### 3.4.6.1.2 La corolle



Figure 12 : Représentation photographique d'une vue d'ensemble de la fleur de la vipérine hérissée (33).



Figure 13 : Représentation photographique focalisée sur la corolle de la vipérine hérissée (33).

La corolle, formée de cinq pétales soudés en un long tube, est ouverte, très oblique, et mesure entre 18 mm et 20 mm de longueur. Elle est soyeuse extérieurement avec quelques poils plus longs sur les nervures, alors qu'elle est glabre à l'intérieur. La gorge de la corolle ne comporte pas d'écaillés. La corolle est zygomorphe, infundibulaire, dotée d'un membre à cinq lobes chacun mesurant de 3 mm à 4 mm de longueur. Elle présente une gorge étranglée et des lobes courts, inégaux, bien que certains scientifiques les considèrent égaux. Le tube de la corolle mesure 15 mm à 16 mm de longueur (14, 33, 47).

Les pétales ont une couleur vermillon-carmin sur la fleur fraîche et violacée sur la fleur sèche, cependant il peut être également observé une couleur violacée sur les fleurs fraîches. Ces pétales mesurent 1 cm à 2,2 cm et ont leur apex qui est aigu. La fusion des pétales se fait sur plus de la moitié de la longueur (14).

La présence d'un anneau basilaire formé de dix écaillés nettement séparées est observée (47).

#### 3.4.6.2 L'androcée



Figure 14 : Représentation photographique avec vue générale sur l'appareil reproducteur mâle de la vipérine hérissée (33).

L'androcée est constitué de 4 ou 5 étamines épipétales libres et inégales. Ce sont des étamines à filets glabres insérées sur la corolle. Les étamines antérieures et latérales sont subexsertes. Les étamines antérieures, latérales et postérieures, possèdent des filets libres inégaux (33).

#### 3.4.6.2.1 *Les filaments*

Les étamines sont formées de filaments poilus, blancs, jaunâtres et ils mesurent entre 6 et 8 millimètres de longueur (47).

#### 3.4.6.2.2 *Les anthères*

Les anthères sont, libres, longitudinales, introrses, et médifixes. Elles sont de couleur gris-bleu et leur pollen est bleu (33). Elles sont également dorsifixes, bilobées, oblongues et obtuses. Elles mesurent 1 mm de long (47).

#### 3.4.6.3 Le gynécée



Figure 15 :Vue microscopique de l'appareil reproducteur femelle de la vipérine hérissée (33).

Ce gynécée à lobes est blanc jaunâtre aux deux tiers. Il est recouvert de soies à base bulbeuse et d'un court stigmate bifide.

#### 3.4.6.3.1 *L'ovaire*

L'ovaire est glabre et mesure 0,9 mm à 1,6 mm de diamètre. Le disque nectarifère est présent tandis que le gynophore est absent (14, 33).

#### 3.4.6.3.2 *Le style*

Le style est poilu, hérissé, gynobasique, et filiforme sauf sous la bifurcation. Il est plus ou moins longuement bifide et est composé de deux carpelles, de quatre logettes, d'un ovule situé dans une loge basilaire et d'un calice fructifère peu accrescent. Le style mesure 14 mm à 20 mm de longueur et 0,30 mm à 0,31 mm de diamètre (33, 47).

#### 3.4.6.3.3 *Le stigmate*

Le stigmate est capité-globuleux et la zone stigmatique (stigmatisation) peut être aussi longue que le style ou plus courte. Le stigmate mesure de 0,30 mm à 0,32 mm de longueur (37).

### 3.4.7 Le fruit

Les fruits sont inclus dans le calice avec un nombre de nucules compris entre un et quatre. Les nucules sont ornées irrégulièrement, et sont rugueuses et larges à la base (33).



Figure 16 : Représentation photographique des fruits de la vipérine hérissée (33).

## 4 Les différents usages de la vipérine hérissée

### 4.1 Usage en médecine traditionnelle

La vipérine hérissée trouve son usage en médecine traditionnelle pour remédier à différents maux à travers divers procédés de préparation et d'application.

En effet, les parties aériennes, préparées par décoction, sont utilisées de manière topique pour soigner, traiter et préserver la vitalité et la beauté des cheveux (34).

Elle est également utilisée, en décoction de la tige feuillée, pour traiter la toux et la bronchite.

Enfin, elle est utilisée localement pour certains syndromes traumatiques et/ou inflammatoires au niveau articulaire et tendino-ligamentaire. C'est cette utilisation qui est mis en lumière dans le cas pratique suivant. Les écorces de cette plante sont également utilisées pour d'autres maux d'origine traumatique ou rhumatismale au niveau articulaire.

### 4.2 Cas pratique

Comme évoqué précédemment, la vipérine hérissée est utilisée en médecine traditionnelle. Dans cette partie, une attention particulière est portée à son usage dans la ville de Aklim. Pour mener à bien cette étude, Il a fallu s'intéresser à la manière dont la population locale utilise cette plante. Chaque étape va être détaillée, en commençant par le choix du lieu de récolte jusqu'à l'application de la partie de la plante. L'individu traité dans le cadre de cette étude souffre de douleurs à la cheville, apparentée à une douleur inflammatoire.

#### 4.2.1 Processus d'utilisation

##### 4.2.1.1 Choix de la plante

Selon l'utilisation empirique de la plante, c'est celle qui pousse en milieu aride qui est utilisée par la population locale interrogée. Cela pourrait avoir un lien avec le comportement des plantes face au stress hydrique. En effet, lorsque certaines plantes

se trouvent dans cette situation, elles biosynthétisent des métabolites actifs, dans le but de se défendre et de survivre.

La plante a été collectée en milieu aride et a ensuite été plantée dans la région des Hauts-de-France, comme le montrent les deux photos ci-dessous. L'aspect de la plante va changer en fonction de son environnement, ainsi l'aspect qu'elle avait en milieu aride n'est pas le même que dans un milieu irrigué.



Figure 17 : Représentation photographique de l'ensemble de la partie aérienne de la vipérine hérissée, en vue latérale (voir annexes).



Figure 18 : Représentation photographique de l'ensemble de la partie aérienne de la vipérine hérissée, en vue du dessus (voir annexes).

#### 4.2.1.2 Choix de la zone de récolte

La zone de récolte d'*Echium horridum* Batt. est une zone aride où la terre est particulièrement dure. La photo ci-dessous a été prise sur le lieu de récolte, aux abords de la ville de Aklim à environ un kilomètre des montagnes les plus proches.



*Figures 19 et 20 : Représentation photographique de la zone de récolte de la vipérine hérissée (voir annexes).*

#### 4.2.1.3 Récolte

La terre étant dure, elle a rendu la cueillette délicate. Pour ne pas abimer les racines, il faudra tout d'abord creuser autour jusqu'à atteindre une certaine profondeur. Une fois que la terre qui était autour de la plante a été retirée, la plante a pu être extraite de manière intacte.



*Figure 21: Représentation photographique de la plante dans son environnement naturel (voir annexes).*



*Figure 22 : Représentation photographique de la plante lors de la cueillette (voir annexes).*



*Figure 23 : Représentation photographique de la plante après la cueillette (voir annexes).*

#### 4.2.1.4 Prélèvement

Après la cueillette, il va falloir prélever la partie de la plante qui fait l'objet de l'étude, c'est-à-dire l'écorce des racines. L'épluchage et le grattage des racines à l'aide d'un couteau ont été effectués lors de cette étape.



*Figure 24 : Prélèvement de l'écorce de la racine (voir annexes).*

#### 4.2.1.5 Application

Les prélèvements d'écorces sont appliqués au niveau de la zone douloureuse sur une surface étendue et ensuite un bandage sera réalisé.



Figure 25 : Application des prélèvements d'écorce (voir annexes).



Figure 26 : Bandage de la zone traitée (voir annexes).

#### 4.2.1.6 Effets observés chez l'individu testé

Après application des prélèvements, il faudra attendre environ sept jours avant d'observer des effets notables. Les écorces vont se décoller de la peau spontanément au cours du temps, habituellement jusqu'à guérison.

À l'issue de cette période, dans la grande majorité des cas (selon les individus interrogés), la douleur de l'individu traité va disparaître ou s'estomper de manière significative.

Il est probable que l'amélioration de la douleur est due à la présence de composés aux propriétés analgésiques et/ou anti-inflammatoires présents dans les racines.

Une réelle efficacité a été observée sur les tendinites qui avaient été diagnostiquées au préalable par un médecin et traitées par des séances de kinésithérapie ainsi que par un traitement médicamenteux, à action topique et systémique, à effet anti-inflammatoire.

## 5 Phytochimie de la vipérine hérissée

### 5.1 Introduction

Il existe très peu d'études phytochimiques menées au sujet d'*Echium horridum* Batt.. Toutes les études scientifiques disponibles à ce sujet ont été exploitées.

Une étude a été réalisée afin de mettre en évidence les différents alcaloïdes pyrrolizidiniques (APs) ainsi que leur teneur chez *Echium horridum* Batt. et *Echium rauwolfii* Delile. Cette dernière est une plante du même genre qui présente de nombreuses similarités avec l'autre plante. Cette étude a permis d'extraire plusieurs composants et de déterminer leurs éventuels rôles. Les procédés expérimentaux qui composent cette étude ont été effectués sur les parties aériennes des deux plantes (45).

La teneur en principe actif propre à la vipérine hérissée a été identifiée à travers une méthode d'extraction solide-liquide, pour obtenir un extrait réduit (45).

Cet extrait réduit a permis l'identification des molécules par une méthode de chromatographie en phase gaz-liquide couplée à la spectrométrie de masse (GLC/MS). Treize alcaloïdes pyrrolizidiniques ont été détectés (45).

Treize APs ont été identifiés, dont un AP majoritaire sous le nom d'échimidine. Les 12 autres APs minoritaires sont :

- La 7-angeloylrétronécine,
- La 7-tigloylrétronécine,
- La lycopsamine,
- La 7-acétyllycopsamine,
- L'uplandicine,
- La 7-angeloyllycopsamine,
- La 7-tigloyllycopsamine,
- Le tigloyl, un isomère de l'échimidine,
- La 7-angeloyl-9-(2-methylbutyryl) rétronécine,
- La 7-tigloyl-9-(2-methylbutyryl) rétronécine,
- 7-angeloyl-9-(2,3-dihydroxybutyryl) rétronécine,
- 7-tigloyl-9-(2,3-dihydroxybutyryl) rétronécine (45).

La teneur de chaque molécule présente dans l'extrait, a été évaluée. Les méthodes utilisées pour cette évaluation, sont les méthodes d'analyse de chromatographie capillaire en phase gaz-liquide, et les méthodes de résonance magnétique nucléaire du proton hydrogène (1H-RMN) et du carbone 13 (13C-RMN) (45).

Des tests antimicrobiens ont été mis en œuvre sur des bactéries et des champignons. Ceux-ci ont révélé une activité antimicrobienne de la vipérine hérissée et de l'autre plante.

Parmi d'autres composés phytochimiques de la plante, plusieurs acides gras entrent en jeu. Et plus particulièrement, l'acide  $\gamma$ -linoléique, ainsi que l'acide stéaridonique. En effet, la recherche de nouvelles ressources d'acide  $\gamma$ -linoléique a démontré sa présence dans toutes les espèces du genre *Echium* L. à une teneur d'environ 12%. L'accent est mis sur ces deux acides gras très prisés, en raison de leur intérêt reconnu dans les domaines thérapeutiques, cosmétologiques et des compléments alimentaires.

À côté de l'acide gamma-linolénique (18 : 3, n-6) et de l'acide stéaridonique (18 : 4, n-3), d'autres acides gras ont été retrouvés dans cette plante. Ce sont :

- L'acide palmitique, appelé aussi « acide cétylique », « acide hexadécanoïque », ou « acide palmique »,
- L'acide stéarique, appelé aussi « acide octadécanoïque »,
- L'acide oléique,
- L'acide linoléique,
- L'acide alpha-linolénique,
- L'acide arachidique ou acide eicosénoïque,
- L'acide 11-eicosénoïque, appelé aussi « acide gondoïque », « acide gadoléique », ou « acide érucastique »,
- L'acide cis-13-dococénoïque, appelé aussi « acide érucique » (50).

## 5.2 Les alcaloïdes pyrrolizidiniques présents chez la vipérine hérissée

### 5.2.1 Introduction et généralités sur les alcaloïdes pyrrolizidiniques

Pour rappel, ces APs sont présents dans les parties aériennes de la plante faisant l'objet de cette thèse. Néanmoins, aucune étude phytochimique n'a été effectuée sur les racines.

Les APs sont des métabolites secondaires toxiques courantes chez les Boraginacées, elles sont synthétisées et stockées chez presque tous les genres de plantes de cette famille. Chez *Echium horridum* Batt., les APs concernés sont des APs biosynthétisés à partir d'une seule molécule, la rétronécine. Ils jouent un rôle au sein de chaque plante où ils se trouvent, et démontrent une toxicité pour les animaux comme pour l'Homme (51, 52).

Diverses plantes à APs sont utilisées comme remèdes en médecine traditionnelle.

Les APs et leurs N-oxydes associés dévoileraient un effet antitumoral, et plusieurs tentatives ont été réalisées visant à traiter la carcinose avec les APs.

Les N-oxydes associés ont été utilisés dans des études cliniques pour traiter la leucémie infantile et elles se sont avérées être un succès. Cependant, ils n'ont pas pu être utilisés en thérapeutique en raison des effets secondaires sur le foie, notamment avec la survenue de cirrhose ou de nécrose hépatique. Ils entraient également dans la composition d'un traitement pour les dermatomes, ce traitement a été par la suite retiré de la commercialisation à cause de ses effets secondaires (53).

Étant donné que l'échimidine est l'AP majoritaire contenu dans les parties aériennes de la vipérine hérissée, la dernière partie traitant les APs va être consacrée à cette molécule (45).

## 5.2.2 Structure

### 5.2.2.1 La (+) – Rétronécine

#### 5.2.2.1.1 Structure

Les APs présents dans le genre *Echium* sont tous des dérivés de la (+) – rétronécine (61).

La rétronécine fait partie de la famille moléculaire des nécines. C'est un AP sous forme d'ester méthylpyrrolizidine hydroxylée composé d'une base nécine et d'un fragment d'acide nécique. La base nécine peut, soit détenir une insaturation en position 1-2, soit, à l'inverse, peut être saturée (52).

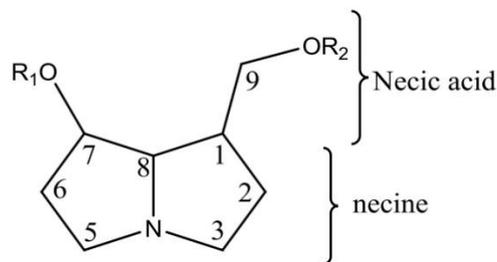


Figure 27: Représentation schématique et générale d'une nécine (54).

La rétronécine retrouvée dans la nature est la (+) – rétronécine. Elle est un alcaloïde naturel et plus précisément une pyrrolizidine basée sur le squelette azabicyclo [3.3.0] octane. Elle se compose de deux centres asymétriques de configurations absolues (R), d'un groupement hydroxyméthyle en position 1, d'une fonction hydroxyle en position 7 et d'une insaturation en position 1-2, cela est visible sur le schéma ci-dessous.

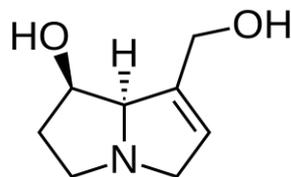


Figure 28 : Représentation de la structure générale de la (+) – rétronécine (55).

### 5.2.2.1.2 Biosynthèse

La (+) - rétronécine est la forme nécine la plus courante dans le règne végétal, elle a suscité l'intérêt des scientifiques et ceci a permis d'élucider sa voie biosynthétique.

La biosynthèse de la rétronécine est effectuée dans différentes parties de la plante, soit au niveau des parties aériennes, soit au niveau des parties souterraines, soit au niveau des deux.

La voie de biosynthèse est effective à travers la présence de la (-) trachelanthamidine, une 1-hydroxyméthylpyrrolizidine. Cette dernière est considérée comme le précurseur spécifique des esters de la (+) – rétronécine. Ce précurseur subirait dans l'ordre, une oxydation en position 7 avec la naissance d'une insaturation. À la suite, il y a un intermédiaire qui est obtenu après une double cyclisation de la symhomospérimidine à travers la formation d'ions iminiums. Ainsi, la sym-homospérimidine est obtenue par une dimérisation de la putrescine. La sym-homospérimidine est, une polyamine, précurseur de la base nécine pour obtenir la rétronécine (53, 56–60).

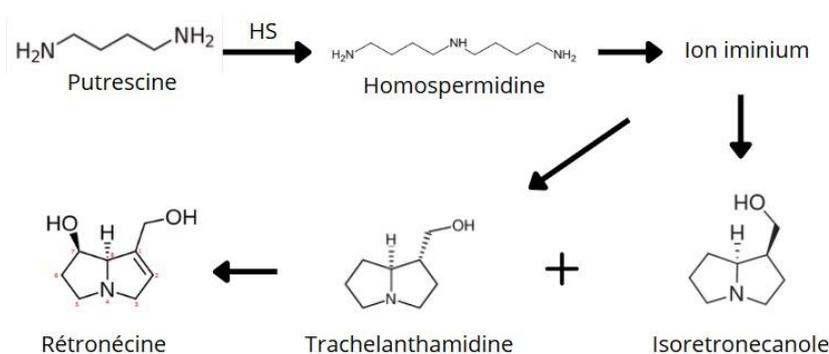


Figure 29 : Représentation schématique réactionnelle de la synthèse de la rétronécine (53).

### 5.2.2.1.3 AP sous formes, N-oxydes et libres

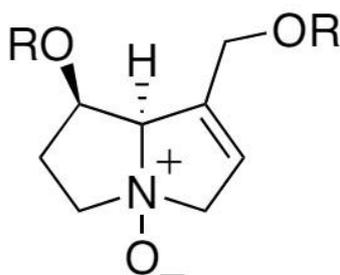


Figure 30 : Représentation de la structure générale de la forme N-oxyde (61).

Les APs peuvent être synthétisés dans la plante sous différentes formes. Il existe la forme des APs oxydées, ou autrement dit N-oxyde qui est la forme majoritairement présente, et la forme libre, autrement dit la forme de leur amine libre (45, 52, 62).

La forme N-oxyde des APs, a une toxicité beaucoup plus faible que l'autre forme, car elle est bien moins absorbée au niveau des intestins des rats dans les études *in vivo*, l'absorption ce faisant grâce au phénomène de diffusion passive (62).

Par voie orale, l'absorption des APs est dépendante de leur structure (63).

La forme libre traverse les biomembranes via des transporteurs spécifiques et est donc très bien absorbée. Elle est la forme la plus stable des deux et la forme N-oxyde est très peu réactive contrairement à la forme libre. Cette dernière est plutôt retrouvée au niveau des inflorescences pour contrer les éventuels agresseurs (61).

### 5.2.3 Rôle des APs

Les APs présents chez la Vipérine hérissée jouent un rôle primordial au sein de la plante. Ils ont une action, insecticide, herbicide et fongicide. Ils vont permettre à la plante de se protéger contre les herbivores, mais aussi contre les rayons ultraviolets émis par le soleil.

### 5.2.4 Réglementation de l'utilisation des APs

La toxicité de ces APs a retenu l'attention des autorités scientifiques dans plusieurs régions du monde et est traitée dans le « Programme des Nations Unies pour l'environnement, de l'Organisation internationale du travail et de l'Organisation mondiale de la santé » (53).

Une liste de 21 APs ainsi que de 14 autres APs connus pour co-éluer avec les premiers, a été établie au niveau européen afin d'imposer des restrictions pour les préparations qui en contiennent. Le texte qui stipule cette règle est le règlement (UE) 2020/2040 de la commission du 11 décembre « modifiant le règlement (CE) n°

1881/2206 en ce qui concerne les teneurs maximales en alcaloïdes pyrrolizidiniques dans certaines denrées alimentaires » (64).

Le Département fédéral de la santé de la République fédérale d'Allemagne fixe une restriction concernant certains produits pharmaceutiques homéopathiques en limitant leur teneur en AP à 0,1 µg en usage interne et à 10 µg en usage externe. Les APs concernés par cette restriction sont constitués d'une base nécine insaturée en position 1-2 comme la rétronécine (53).

## 5.2.5 L'échimidine

### 5.2.5.1 Structure

L'échimidine est une molécule dérivée de la rétronécine, en effet, elle est obtenue après estérification de la rétronécine.



Figure 31: Représentation de la structure développée de l'échimidine (63).

### 5.2.5.2 Particularités de l'échimidine

L'échimidine, faisant partie des APs naturels est l'un des APs les plus toxiques contenus dans les plantes.

La dose sans effet nocif observé (NOAEL) subchronique pour l'échimidine est de 2,5 mg par kg de poids corporel par jour (65).

La biodisponibilité de l'échimidine est réduite du fait de la présence de l'efflux induit par ABCB1 dans la lumière gastro-intestinale (63).

Lors d'une étude, cette molécule a été détectée dans du miel ainsi que l'hydromel produit à partir de ce miel, et elle était présente de manière intacte dans les deux. Ceci pourrait conférer un caractère toxique à certains miels et aux hydromels associés (66). Cette étude montre qu'il faudra être vigilant quant à la présence de l'échimidine qui persiste de manière intacte dans nos aliments.

## 5.3 Acides gras poly insaturés

### 5.3.1 Généralités

Un intérêt particulier va être donné pour deux acides gras poly insaturés car ils sont très recherchés en thérapeutique et détiennent important au niveau inflammatoire. Un troisième acide gras va être traité durant cette partie, c'est l'acide gras alpha linoléique, en effet il détient plusieurs effets qui seront intéressants de préciser dans la prochaine partie. Cette partie va traiter uniquement leurs aspects structuraux et dans une partie ultérieure sera traité leurs activités biologiques.

### 5.3.2 L'acide gamma-linolénique

#### 5.3.2.1 Introduction

Le GLA est peu présent dans la nature, il est retrouvé à de fortes concentrations dans l'huile de bourrache, de pépins de cassis, d'onagre ou de chanvre. Il est utilisé en diététique, en cosmétologie et en médecine.

#### 5.3.2.2 Structure et biosynthèse

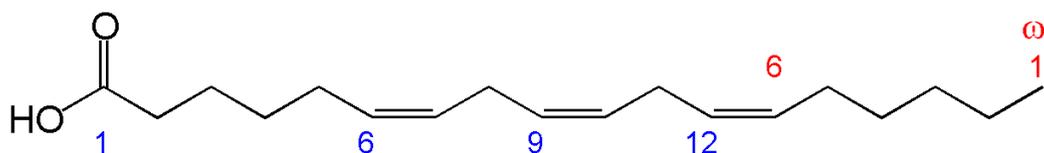


Figure 32 : Représentation de la structure générale de l'acide gamma-linolénique (67).

L'acide gras gamma-linolénique (GLA) ou encore l'acide acide tout-cis $\Delta^{6,9,12}$  octadécatriénoïque est un acide gras oméga-6 essentiel, polyinsaturé. Il est synthétisé au sein de l'organisme à partir de l'acide linoléique grâce à une enzyme, la delta-6-desaturase, cette dernière est limitante dans cette transformation et est dépendante au zinc (68, 69). Il faut noter que le GLA détient trois insaturations en position 6, 9 et 12.

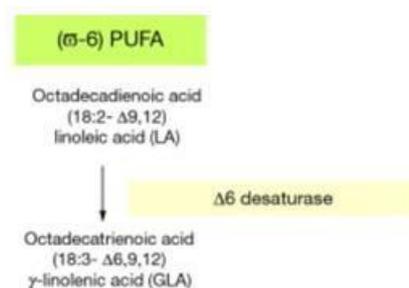


Figure 33 : Représentation schématique de la biosynthèse de l'acide gamma-linolénique (70).

### 5.3.3 L'acide stéaridonique

#### 5.3.3.1 Introduction

Le SDA est retrouvé dans l'huile de soja, enrichie en acide stéaridonique cardioprotecteur (82). Il a pour autre principale source, les fruits de mer, il a également pour source certains maquereaux et certaines algues comme l'espèce *Undaria pinnatifida*. À propos des plantes, les Boraginacées sont connues pour être une bonne source de SDA, en particulier dans les graines des plantes du genre *Echium* et dans les graines de bourrache.

#### 5.3.3.2 Structure et biosynthèse

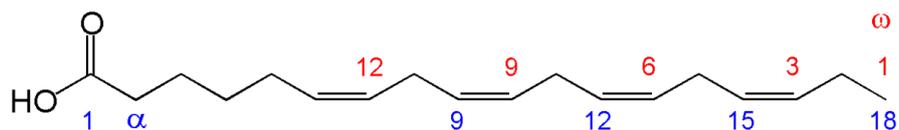


Figure 34 : Représentation schématique de la structure de l'acide stéaridonique (71).

L'acide stéaridonique (SDA) est un acide gras faisant partie des oméga 3. Il possède quatre insaturations, en position 6, 9, 12 et 15, ce qui fait de lui un acide gras polyinsaturé essentiel.

Il est obtenu à partir de l'acide alpha-linolénique grâce à l'action de la delta-6désaturase (70, 72).

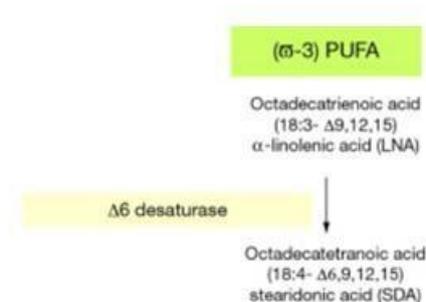


Figure 35 : Représentation schématique de la biosynthèse de l'acide stéaridonique (70).

### 5.3.4 L'acide alpha-linolénique

#### 5.3.4.1 Introduction

L'acide alpha-linolénique (ALA) est un acide gras polyinsaturé essentiel de la famille des oméga 3. Il est retrouvé majoritairement dans les graines de lin crues, les graines de chia, l'huile de lin, les graines de chanvre et les graines de périlla (*Perilla frutescens* (L.) Britton). C'est un acide gras qui possède de nombreux effets bénéfiques pour la santé, notamment pour le système cardiovasculaire (74).

#### 5.3.4.2 Structure

L'acide alpha-linolénique est un acide gras composé de 18 atomes de carbones et de 3 insaturations en positions 9, 12 et 15. Il possède un acide carboxylique en position 1.

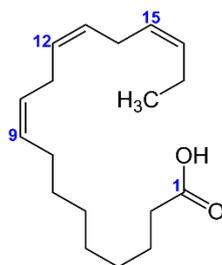


Figure 36 : structure chimique de l'acide alpha-linolénique (73).

## 6 Activité biologique

### 6.1 Les alcaloïdes pyrrolizidiniques

Les APs ne sont pas toxiques en eux-mêmes, mais ce sont plutôt leurs métabolites qui le sont. Ces métabolites sont des dérivés pyrroles, obtenus via une oxydation par des oxydases hépatiques, au niveau de l'insaturation de la pyrrolizidine. Cette oxydation est beaucoup plus difficile chez les APs oxydés, ceci n'est pas problématique, car ils seront facilement réduits au niveau intestinal. La particularité de ces composés pyrrole est leur forte réactivité qui vient de leur capacité à alkyler l'ADN et à former une réticulation avec l'ADN. Ces deux derniers processus vont être responsables d'une interruption de la réplication de l'ADN et la possible apparition de mutations génétiques (75, 76).

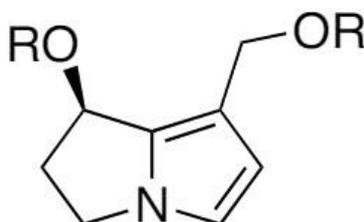


Figure 37: Représentation de la structure générale d'un composé pyrrolique (61).

En effet, le noyau cyclique ou base nécine, avec une double liaison en position 1-2, est responsable des effets génotoxiques de cette famille moléculaire. Chez les plantes

qui en contiennent, ces molécules se présentent sous forme de nécines libres, soit l'héliotridine base nécine, soit la rétronécine base nécine comme vu précédemment. Les APs présents dans l'espèce *Echium horridum* Batt. disposent de propriétés toxiques et cancérigènes pour les animaux comme pour les humains (45).

L'exposition, même à faibles doses de ces APs ou de leurs N-oxydes associés peuvent mener à une intoxication chez l'Homme, notamment avec l'apparition de la maladie veino-occlusive hépatique qui va provoquer une cirrhose, jusqu'à l'installation de lésions hépatiques irréversibles. Les APs sont connus pour être toxiques pour le foie, mais ils le sont aussi pour les reins et les poumons d'après l'EFSA (77).

Les composés pyrroliques sont essentiellement responsables de l'hépatotoxicité que provoque les APs (53, 78).

La toxicité des plantes contenant ces APs est notamment observé lors de l'ingestion des parties de ces plantes ou de leurs préparations. Les APs peuvent être retrouvés dans le miel, les céréales et les salades contaminées (76).

Ils dévoileraient un effet tératogène, comme l'a démontré une étude sur l'héliotrine. Dans cette étude, l'effet tératogène des APs a été mis en évidence sur des rates enceintes et des larves de mouche de l'espèce *Drosophila melanogaster* (53).

A travers l'étude vu précédemment a été mis en évidence l'activité antimicrobienne à travers des tests réalisés via une méthode de diffusion sur gélose (test en cupule), ont impliqué des bactéries et des champignons. Les bactéries utilisées sont des bactéries à Gram positif, dont *Bacillus Subtilis* et *Staphylococcus aureus*, et des bactéries à Gram négatif, dont *Escherichia coli* et *Klebsiella*. Les champignons utilisés sont *Candida albicans* et *Aspergillus flavus*.

Les zones d'inhibitions qui permettent de vérifier une éventuelle sensibilité ou résistance des bactéries et des champignons à l'extrait testé, sont observées. Ces zones sont mesurées en millimètres. Des valeurs standards vont être prises à partir des résultats obtenus avec des antibiotiques spécifiques.

Les antibiotiques utilisés sont la tétracycline, la gramicidine, la pénicilline et le chloramphénicol.

Le diamètre de la zone d'inhibition a été estimé par la méthode de dilution en série de deux.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) a été calculée pour l'extrait d'*Echium rauwolfii* et elle représente également celle de la vipérine hérissée. *Echium Rauwolfii* Delile est composée des mêmes APs hormis la lycopsamine, présente uniquement chez la vipérine hérissée (45).

Cette étude a révélé que l'extrait d'alcaloïde détienne un effet sur tous les micro-organismes mis en jeux, sauf sur *Aspergillus flavus*. En comparaison, aucun des quatre antibiotiques utilisés ne possède un spectre aussi large que celui de l'extrait.

Table IV. Results of antimicrobial screening of the total extracts and alkaloid extracts of *Echium rauwolfii* and *E. horridum*. 50 µl were applied in each assay.

Material	Diameter of inhibition zone [in mm]					
	Gram-neg. bacteria		Gram-pos. bacteria		Fungi	
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. flavus</i>
Total methanolic extract of <i>E. rauwolfii</i> *	10	10	–	–	13	–
Total methanolic extract of <i>E. horridum</i> *	8	7	–	–	7	–
Alkaloid extract of <i>E. rauwolfii</i> *	10	8	15	17	16	–
Tetracycline 30 µg/disc	–	9	8	16	–	–
Chloramphenicol 30 µg/disc	15	15	20	15	–	–
Penicillin 10 µg/disc	–	–	5	–	–	–
Gramicidin 10 µg/disc	–	18	12	25	–	–

– = No zone of inhibition.

DMF was used as a solvent.

\* Concentration: 25 mg extract/ml DMF.

Figure 38: Tableau représentant les résultats des diamètres des zones d'inhibitions (45).

L'extrait d'APs a montré des effets significatifs sur *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans*.

La CMI obtenue pour *Escherichia coli* est de 1,66 mg/mL. Etant donné que la CMI correspond à celle d'un extrait de plante, et au vu de la valeur obtenue, cela signifierait que l'extrait est modérément actif sur *Escherichia coli*.

Parmi les questions qu'il sera nécessaire de développer, il y a celle de l'effet antibactérien causé par un AP spécifique, par plusieurs APs ou par tous les APs. Si tous ces APs sont responsables, il serait judicieux de savoir lequel ou lesquels sont les plus puissants.

Il faudrait se concentrer sur le mécanisme afin d'expliquer ces effets dans des études futures bien que ce ne soit pas un sujet évident (45).

### 6.1.1 L'échimidine

Une étude a été menée sur l'effet de l'échimidine sur le poisson zèbre. Dans cette étude, des embryons de poissons zèbres ont été exposés à une dose spécifique d'échimidine révélant un retard d'éclosion et une réduction de la longueur du corps. Cette molécule a un réel impact sur le développement cardiaque, avec la présence d'une tachycardie, d'une réduction du volume systolique et du débit cardiaque des larves. Chez les embryons en développement, une dilatation auriculaire et un amincissement de la paroi auriculaire ont été observés. En lien avec toutes ces anomalies, a été constatée une expression anormale de certains gènes responsables du développement cardiaque. Ces gènes sont les gènes *gata4*, *tbx5*, *nkx2.5* et *myh6*. Une expression anormale touche également des gènes responsables de la voie de signalisation du calcium, tels que les gènes *cacna1aa*, *cacna1sa*, *ryr2a*, *ryr2b*, *atp2a2a*, *atp2a2b*, *slc8a1*, *slc8a3* et *slc8a4a* (79).

Cette étude démontre l'intérêt concernant la vigilance qu'il faut avoir vis-à-vis de cette molécule et les dégâts qu'elle pourrait causer pour le corps humain.

## 6.2 Les acides polyinsaturés

### 6.2.1 L'acide gamma-linolénique

Le GLA est peu présent dans la nature, il est retrouvé à de fortes concentrations dans l'huile de bourrache, de pépins de cassis, d'onagre ou de chanvre. Il est utilisé en diététique, en cosmétologie et en médecine.

Cet acide gras est important, car il entre dans la constitution des membranes lipidiques des cellules et participe à leur maintien. Il joue un rôle dans le processus inflammatoire à travers son statut de précurseur à la fois des prostaglandines, des thromboxanes, des prostacyclines et des leucotriènes.

Une carence en GLA peut causer la survenue d'une dermatose, d'un arrêt de croissance et de troubles rénaux. La consommation de GLA diminuerait l'apparition des maladies cardiovasculaires. Il a été observé que l'administration à faible dose de

GLA sur des patients présentant des agrégations plaquettaires, disperse et évite les agrégats et limite donc le risque de thrombose artérielle (80).

Le GLA semble être un biofacteur efficace dans la prise en charge des neuropathies périphériques diabétiques (81). C'est un acide gras essentiel détenant un effet bénéfique dans le traitement des thromboses et du cancer (18).

L'huile d'onagre aurait la capacité à atténuer les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires, comme l'arthrose. Elle aurait également un effet bénéfique sur l'eczéma, abaisserait le taux de triglycérides sanguins et améliorerait l'état de santé général des personnes atteintes de cancer.

Plusieurs essais sont en cours pour évaluer son utilisation dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales, notamment des gliomes. Les effets du GLA sur les triglycérides et sur l'eczéma sont encore incertains.

La consommation d'acides gras peut être bénéfique dans certaines situations, en particulier pour les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les enfants, les patients sous traitement anticoagulant et les personnes devant subir une intervention chirurgicale (69).

### 6.2.2 L'acide stéaridonique

Le SDA est retrouvé dans l'huile de soja, enrichie en acide stéaridonique cardioprotecteur (80)(82). Il a pour autre principale source, les fruits de mer, il a également pour source certains maquereaux et certaines algues comme l'espèce *Undaria pinnatifida*. À propos des plantes, les Boraginacées sont connues pour être une bonne source de SDA, en particulier dans les graines des plantes du genre *Echium* et dans les graines de bourrache.

De nombreux effets du SDA s'expliquent par sa capacité à se transformer en acide eicosapentaénoïque (EPA). Tous deux jouent un rôle clé dans la régulation de la réponse inflammatoire, notamment grâce à la formation des résolvines des séries E et D.

Ils permettent la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, de molécules d'adhésion pro-inflammatoires, d'eicosanoïdes pro-inflammatoires et

d'espèces réactives de l'oxygène. Le SDA tout comme l'EPA, diminue les taux d'immunoglobuline E et la présence du SDA augmente de façon importante le taux d'EPA des leucocytes. Les effets sur les médiateurs inflammatoires du SDA semblent imiter ceux de l'EPA. Il est judicieux d'ajouter que des tests ont été effectués chez le chien, et ils ont démontré que la supplémentation en SDA augmente la teneur en EPA au niveau des globules rouges et du cœur (82). La consommation de SDA augmenterait efficacement les concentrations de l'EPA, et le sujet traité bénéficierait des avantages que procure l'EPA (83).

Pour poursuivre, le SDA diminue le risque de survenue de maladie cardiovasculaire, et détient des effets sur la fibrinolyse, la coagulation, l'expression des molécules d'adhésion vasculaire et l'activation plaquettaire. Pour des individus présentant une hypertriglycéridémie ayant consommé du SDA sous forme d'huile d'*Echium*, une réduction significative des taux sériques de triacylglycérols circulants, est constatée (84).

Il a été démontré que le SDA a un effet bénéfique pour réduire le risque de cancer. Il agit en inhibant la croissance tumorale et en augmentant la sensibilité tumorale aux traitements par radiothérapie ou par chimiothérapie. Il contribue à la diminution des effets secondaires indésirables des traitements évoqués précédemment (83).

Le SDA a fait l'objet d'une étude pour comparer son efficacité, sur les cellules cancéreuses du sein appelées « MDA-MB-231 », avec celle de l'acide alphalinoléique. Cette efficacité est mesurée à travers l'implication du SDA sur la production des prostaglandines E2 (PGE2) et les niveaux de protéine COX-2.

L'expression de l'enzyme COX-2 est associée à la densité des cellules tumorales du sein et elle est utilisée en tant que biomarqueur. En parallèle, les niveaux de PGE2 sont positivement corrélés à l'augmentation des potentiels tumorigènes et métastatiques des cellules cancéreuses du sein humain. Il a été démontré que le SDA contribue à la suppression de l'expression du gène codant pour la protéine COX-2 et participe également à la diminution de la production de PGE2. De ce fait, le SDA aurait sa place dans la prise en charge de certains cancers (85).

Il jouerait un rôle dans la prévention et la prise en charge du diabète de type 2. Des études ont montré le rôle protecteur du SDA sur les marqueurs de dyslipidémie et d'inflammation (86). Le SDA serait impliqué dans la sécrétion d'insuline. Il a un effet insulinothrompe qui résulte de voies directes et/ou indirectes. La voie directe découle de l'activation du récepteur couplé à la protéine G 40 (GPR40) et de ses molécules de signalisation en aval. La voie indirecte est attribuée aux effets antagonistes du SDA sur l'altération des cellules bêta pancréatiques médiées par les acides gras saturés à longue chaîne. Le SDA favorise l'exocytose de l'insuline dans les cellules bêta pancréatiques MIN6 (87).

Le SDA pourrait également être utilisé dans le traitement diététique de l'obésité. En effet, il possède un effet anti-adipogène qui s'explique par sa faculté à inhiber la différenciation des adipocytes ainsi que l'accumulation des lipides dans les cellules 3T3-L1. Il va réguler de manière négative les gènes associés à l'accumulation lipidique et les facteurs de transcription responsables de l'adipogenèse (88).

Cet acide gras présente de nombreux effets bénéfiques à travers son activité biologique qui lui est propre et à travers celle qui résulte de sa métabolisation. Son usage pourrait améliorer l'état de santé de certains patients et la prise en charge de leur maladie.

### 6.2.3 L'acide alpha-linolénique

Les données issues d'essais cliniques, d'études épidémiologiques et de recherches expérimentales indiquent que la consommation d'ALA pourrait avoir des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires. Grâce à leur richesse en ALA, les graines de lin sont ainsi recommandées dans la prévention des maladies cardiovasculaires (90).

Une étude démontre que lorsque l'ALA est mis dans des conditions où il est mieux absorbé et protégé de l'oxydation, il va servir efficacement de précurseur d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et aussi d'acide docosahexaénoïque (DHA). Il va également prévenir les maladies cardiovasculaires et probablement jouer un rôle dans la modulation de l'inflammation, du stress oxydatif et dans le métabolisme lipidique (92).

## 7 Probable application en thérapeutique de la vipérine hérissée

### 7.1 Introduction

L'utilisation de la vipérine hérissée pourrait voir le jour, à travers différentes formes pharmaceutiques ayant possiblement un intérêt tangible en thérapeutique. Dans cette thèse, l'utilisation des écorces de ses racines suscite un grand intérêt pour soulager certaines douleurs inflammatoires énoncées plus tôt dans ce travail.

Une formule pharmaceutique pourrait être mise en œuvre sous différents statuts, dont celui du médicament à base de plante, du dispositif médical ou du cosmétique.

Cela nécessitera la réalisation d'une batterie de tests et la validation de diverses conditions propres à chaque statut.

Chaque forme pharmaceutique devra respecter des règles bien précises en fonction du statut qu'elle prendra.

Il sera judicieux d'indiquer les formes pharmaceutiques les plus adaptées à l'utilisation de cette plante.

### 7.2 Les différents statuts

#### 7.2.1 Médicaments à base de plante

##### 7.2.1.1 Définition

Un médicament à base de plante est défini, en France, selon l'article L.5121-1 du code de la santé publique, par : « Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

(Art. L. 5121-1, 16° CSP) ».

Une substance végétale est définie, dans l'article « R. 5121-1, 10° CSP », par la partie utilisée de la plante et la dénomination botanique avec le genre, l'espèce, la variété et l'auteur. Une substance active peut se présenter sous différentes formes qui sont un

ensemble de plantes, des parties de plantes, des algues ou des lichens. Les formes précédentes sont essentiellement entières, fragmentées ou coupées et sont soit fraîches, soit desséchées. Elles peuvent être aussi des exsudats n'ayant pas eu de traitements spécifiques.

Une préparation à base de plante se définit par une substance végétale préparée à l'aide de différents traitements, tels que l'expression, la purification, l'extraction, la concentration, la distillation, le fractionnement ou la fermentation. Les préparations à base de plantes peuvent être soit des teintures, des substances végétales pulvérisées ou concassées, des extraits, des huiles essentielles, des exsudats traités ou des jus obtenus par pression.

Un médicament à base de plante peut s'inscrire en tant que drogue végétale, préparation pharmaceutique ou spécialité pharmaceutique.

Les médicaments à base de plante sont délivrés par les pharmacies d'officine, ou via les sites internet des officines de pharmacies déclarées (89).

#### 7.2.1.2 Spécialité pharmaceutique à base de plante(s)

Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) est conçue à partir d'une ou plusieurs plantes, la substance active qui la compose est d'origine végétale. Cette substance active peut être élaborée à partir d'une partie de la plante ou de la plante entière.

Pour qu'une plante soit considérée comme spécialité pharmaceutique, il faudra qu'elle se présente sous forme de médicament préparé préalablement, sous un conditionnement attributif et disposant d'une dénomination spéciale.

La spécialité pharmaceutique nécessite une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou un enregistrement à l'ANSM (89).

L'élaboration d'une spécialité pharmaceutique à bases de plante(s) nécessite un certain nombre d'étapes jusqu'à la demande d'AMM auprès de l'ANSM ou auprès de l'agence européenne des médicaments (EMA).

Parmi ces étapes, il y a la sélection de la plante médicinale, c'est-à-dire son identification et son choix. Il faut décrire son approvisionnement et sa culture. Ensuite, il faudra traiter le sujet de l'extraction et de la préparation de la substance active à travers différentes méthodes, comme celle de l'extraction par solvant. La formulation

pharmaceutique, qui passe par le choix de la forme galénique, devra être détaillée. Cela passe par la réalisation de tests de conservation, de stabilité physicochimique et microbiologique.

À la suite de cela, il va y avoir un contrôle qualité qui permet le contrôle du produit fini grâce à des tests de pureté, d'efficacité et de sécurité, en conformité avec la pharmacopée européenne et les normes réglementaires.

Après toutes ces étapes essentielles, il faudra se focaliser sur une étape déterminante composée des études précliniques et des études cliniques.

Les études précliniques sont des essais du médicament sur des modèles cellulaires et/ou des animaux. Elles vont permettre de vérifier l'activité biologique et la toxicité du médicament.

Les études cliniques, respectant les bonnes pratiques cliniques, pourront estimer l'efficacité et reconnaître les effets secondaires prévisibles.

Pour finir, il faudra constituer un dossier réglementaire de demande d'AMM.

L'acceptation de la demande d'AMM repose principalement sur le principe de la balance bénéfice/risque.

Il faut préciser qu'il existe quatre procédures d'AMM différentes. Au niveau européen, il existe la procédure centralisée, la procédure décentralisée, et la procédure de reconnaissance mutuelle. Au niveau national, il s'agit de la procédure nationale (91).

### 7.2.1.3 Préparation pharmaceutique

Une préparation pharmaceutique peut être dite magistrale ou officinale. Ces deux types de préparation sont effectuées à partir de plantes médicinales, d'extraits ou d'huiles essentielles.

Les préparations pharmaceutiques sont délivrées sous la responsabilité du pharmacien et sont soumises aux bonnes pratiques de préparation (BPP).

La préparation magistrale est réalisée lors de l'absence de spécialités adaptées ou disponibles. Elle est préparée pour un seul patient et nécessite une prescription médicale. L'endroit où elles sont réalisées peut-être soit une pharmacie d'officine, soit une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé.

La préparation officinale est préparée à l'avance ou au besoin et est standardisée.

Elle est destinée à être proposée directement aux patients, exclusivement à l'officine. Elle doit être inscrite à la pharmacopée ou au formulaire national.

La tisane est un cas particulier, avec la réalisation de mélanges pour leur confection. Celles-ci doivent respecter les conditions décrites dans la monographie du formulaire national (89).

#### 7.2.1.4 Drogue végétale

Les drogues végétales possèdent des propriétés médicamenteuses et se présentent de manière entière ou sous forme d'une partie de plante.

Une drogue végétale est en réalité une plante médicinale, aromatique et ses dérivés. Elle peut être délivrée en vrac, sous forme de préparation (huiles essentielles, extraits) ou en état.

La pharmacopée française précise que les drogues végétales peuvent détenir des usages hygiéniques, alimentaires ou condimentaires (89).

#### 7.2.2 Dispositif médical

C'est l'article L5211-1 du Code de la santé publique qui définit ce qu'est un dispositif médical. La dernière version est celle mise en vigueur depuis le 31 juillet 2022.

Un dispositif médical est défini de la façon suivante selon l'article cité précédemment :

« On entend par dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales mentionnées ci-après et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens :

1° Diagnostic, prévention, surveillance, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;

2° Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;

3° Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ; 4° Communication

d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus.

Sont réputés être des dispositifs médicaux :

-les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci ; -les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs médicaux, de leurs accessoires et des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale dont la liste figure à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745 précité. » (93).

Les dispositifs agissent de façon non pharmacologique et sont très polyvalents. Le domaine des dispositifs médicaux est très large, innovant, et est composé de plus de 20 000 types de produits selon l'ANSM. Étant donné le vaste domaine qu'ils représentent, ils ont été classés en fonction du risque qu'ils présenteraient pour la santé publique. Ces risques sont liés à la partie du corps concernée, à la durée d'utilisation et au fait qu'ils soient à l'extérieur ou à l'intérieur du corps.

Les dispositifs médicaux sont divisés en quatre classes :

- Classe I, la classe de risque la plus faible,
- Classe IIa, pour un risque potentiel modéré/mesuré,
- Classe IIb, pour un risque potentiel élevé/important,
- Classe III, classe de risque la plus élevée (94).

La mise sur le marché des dispositifs médicaux est régie par une réglementation européenne. Les fabricants doivent répondre aux « exigences essentielles » européennes afin d'assurer la qualité, la sécurité et la fiabilité des dispositifs médicaux mis sur le marché européen. Ceci va permettre au fabricant d'obtenir un marquage CE pour que le dispositif médical soit reconnu comme conforme au cadre réglementaire européen (95).

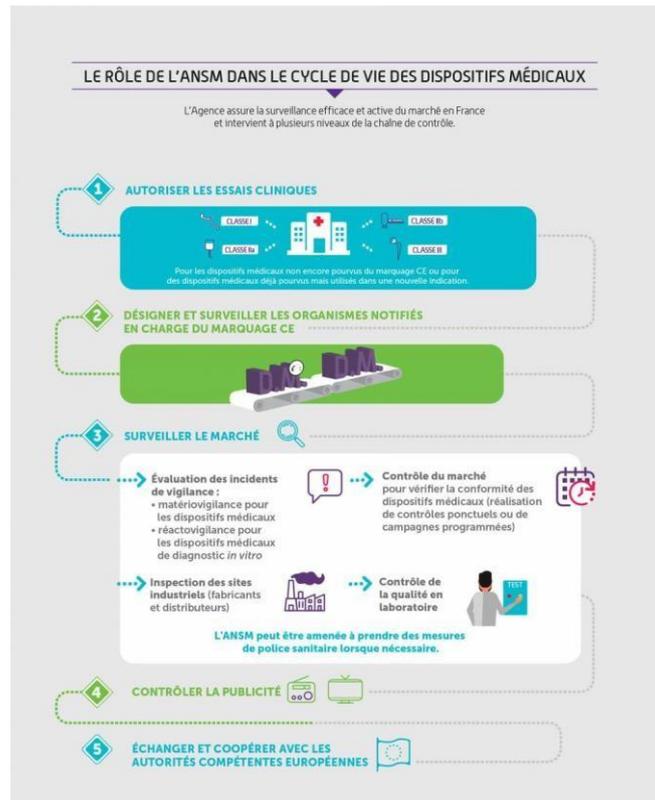


Figure 39 : Représentation Illustrative du rôle de l'ANSM dans la régulation des dispositifs médicaux en France (94).

L'ANSM joue un rôle clé tout au long du cycle de vie des dispositifs médicaux, comme l'expose l'illustration ci-dessus.

Elle intervient dans cinq étapes cruciales, lesquelles sont :

- Autorisation des essais cliniques,
- Désignation et surveillance des organismes en charge du marquage CE,
- Surveillance du marché,
- Contrôle de la publicité,
- Echange et coopération avec les autorités compétentes européennes.

### 7.2.3 Cosmétique

Un produit cosmétique est défini dans l'article L5131-1 du Code de la santé publique, suivant : « On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou

principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. ».

Les cosmétiques ont une action externe ou superficielle à action non thérapeutique. Chaque produit possède une formulation spécifique composée de substances actives ou inactives.

Concernant les produits cosmétiques, l'ANSM établit les principes de bonnes pratiques de laboratoire pour les études de sécurité non cliniques, conformément à l'article 10 du règlement (CE) n° 1223/2009. Elle fixe également les règles pour l'inspection, la vérification et la délivrance des documents attestant le respect de ces pratiques (96).

#### 7.2.4 Médicament traditionnel à base de plante(s)

Les médicaments traditionnels à base de plantes font partie d'une catégorie assez particulière définie dans le Code de la santé publique au niveau de l'article R-5121107-3 qui est le suivant : « I.-La durée d'usage médical traditionnel prévue au 4° de l'article L. 5121-14-1 est de trente ans, dont au moins quinze ans dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un autre Etat partie à l'Espace économique européen, attesté par des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts ; l'usage médical trentenaire est établi même si la mise sur le marché du produit n'a pas fait l'objet d'une autorisation spécifique ou si le nombre des composants du produit ou leur dosage a été réduit au cours de la période de trente ans précitée.

Par dérogation à l'alinéa précédent, le directeur général de l'agence peut, le cas échéant, procéder à l'enregistrement d'un produit utilisé dans la Communauté européenne ou dans l'Espace économique européen depuis moins de quinze ans, mais qui répond par ailleurs aux autres conditions énumérées à l'article L. 5121-14-1. Préalablement, il saisit pour avis le comité des médicaments à base de plantes de l'Agence européenne des médicaments, mentionné à l'article 16 nonies de la directive 2001 / 83 / CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et tient compte de cet avis dans sa décision finale. ».

L'utilisation du médicament traditionnel à base de plante repose sur sa longue utilisation dans des systèmes de médecine traditionnelle ou populaire. L'innocuité du produit est établie dans les conditions d'utilisation spécifiées, et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont confirmés comme plausibles en raison de la longue expérience et de l'ancienneté de son usage.

Les indications de ce type de médicaments sont limitées et sont généralement destinées à des troubles bénins ou passagers, néanmoins leur supervision par un médecin sera conseillée.

L'article R.5121-107-4 stipule que le dossier de demande d'enregistrement doit être conforme à l'arrêté mentionné à l'article R.5121-11 (97).

## 7.3 Les différentes formes d'application adaptées

### 7.3.1 Forme liquide

#### 7.3.1.1 Huile de massage

Une huile de massage est composée premièrement d'une huile de base, c'est une huile végétale préférant sa texture adaptée. À cela est associé un ou plusieurs actifs complémentaires et parfois, il est ajouté à cela un ou plusieurs additifs.

L'huile de massage est conçue afin de faciliter le massage et que les mains puissent glisser facilement sur la peau. L'huile végétale utilisée va permettre, dans la majorité des cas, d'hydrater et de nourrir la peau. Les composants actifs apportent des bienfaits spécifiques.

C'est une forme pharmaceutique répandue dans l'utilisation de produits de massage pour les douleurs articulaires et musculaires.

### 7.3.2 Formes semi-solides

#### 7.3.2.1 Généralités

La Pharmacopée européenne précise que les préparations semi-solides d'application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau et les muqueuses. Elles

présentent un aspect homogène et ont pour but d'exercer, une action locale ou transdermique via les substances actives et une action émolliente ou protectrice (98).

Elles sont divisées en plusieurs catégories, notamment :

- Les pommades,
- Les crèmes,
- Les gels,
- Les pâtes,
- Les emplâtres médicamenteux.

### 7.3.2.2 Les pommades

C'est une forme semi-solide d'application topique très courante. La pommade se distingue des autres par sa base (excipient) monophasique qui peut contenir un ou plusieurs actifs. Ces composés actifs sont, des liquides ou des solides, solubilisés ou dispersés au sein de la base. Une pommade, en fonction de sa base, peut être hydrophobe, hydrophile ou avoir la capacité à absorber l'eau.

Les pommades hydrophobes peuvent tout de même absorber l'eau, mais que de petites quantités. Couramment, les substances employées sont la paraffine solide, les cires, les glycérides synthétiques, la vaseline et les polyalkylsiloxanes liquides.

Les pommades hydrophiles sont constituées d'un excipient miscible dans l'eau, et celui-ci est généralement composé de polyéthylèneglycols solides et liquides.

Les pommades absorbant l'eau permettent d'absorber des quantités plus importantes d'eau que les deux autres types de pommades. Pour ce type de pommade, la base utilisée est composée soit d'émulsifiants de type « eau dans huile ». Ces émulsifiants peuvent être des alcools de graisses de laine, des graisses de laines, des alcools gras, des monoglycérides ou des esters de sorbitan.

Les émulsifiants de type « huile dans eau » peuvent être employés tels que les alcools gras polyoxyéthylénés et les alcools gras sulfatés (98).

### 7.3.2.3 Les crèmes

Une crème est une préparation semi-solide d'application topique composée de deux phases. Elle est composée d'une phase aqueuse (hydrophile) et d'une phase lipidique (lipophile), et d'un émulsifiant pour stabiliser le mélange entre les deux phases. À cette émulsion homogène est parfois ajouté un agent actif.

Il existe deux types de crème, celle où la phase aqueuse est majoritaire par rapport à la phase lipidique et inversement.

Les crèmes hydrophiles ont une phase externe aqueuse pourvue d'agents émulsifiants de type « huile dans eau » comme les alcools gras sulfatés, les savons de sodium ou de triéthanolamine, les polysorbates et des alcools gras polyoxyéthylénés, quelques fois en association avec des agents émulsifiants de type « eau dans huile ».

Les crèmes lipophiles ont une phase externe lipophile et sont constituées d'agents émulsifiants de type « eau dans huile », tels que les esters de sorbitan, la graisse de laine et les monoglycérides. Il faudra être vigilant quant aux risques allergiques que peut entraîner les dérivés de la graisse de laine et les dérivés des alcools de graisse de laine (98).

### 7.3.2.4 Les Gels

Le gel est constitué d'une phase liquide gélifiée par un épaississant ou un gélifiant approprié et il possède une consistance à la fois souple et non grasse. La phase liquide est soit de l'eau, soit de l'alcool, soit un mélange des deux. Il existe des gels hydrophobes (oléogels) et des gels hydrophiles (hydrogels).

Les hydrogels ont couramment pour excipient de l'eau, du propylène glycol ou du glycérol gélifiés grâce à des agents gélifiants adaptés comme les carbomères, les dérivés de cellulose, l'amidon ou les silicates de magnésium-aluminium (98).

Les oléogels voient leur excipient se composer, pour la plupart du temps, de :

- huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale,

- paraffine liquide avec du polyéthylène ou du savon d'aluminium ou de zinc.

### 7.3.2.5 Les pâtes

Les pâtes sont des préparations contenant une quantité importante de poudre finement dispersée dans l'excipient. Il existe des pâtes lipophiles et des pâtes hydrophiles telles que la pâte à l'eau. Elles peuvent contenir des agents actifs procurant des effets bénéfiques sur la zone traitée.

### 7.3.2.6 Les emplâtres

L'emplâtre est une préparation pharmaceutique composée de substances actives et d'une base adhésive adhérant à la peau tout en restant flexible.

Il permet une application prolongée sur une zone précise du corps. En générale, il détient une action prolongée constituée d'une base grasse (résines, cires ou huiles) mélangée à une ou plusieurs substances actives.

## 7.3.3 Forme spécifique d'application

### 7.3.3.1 Roll-on

Le roll-on est constitué d'un contenu actif et d'un applicateur sphérique rotatif. Le contenu actif peut se présenter sous formes liquide ou semi-liquide, dont :

- Une solution liquide,
- Un gel,
- Une émulsion,
- Une suspension,
- Une lotion.

C'est une forme adaptée pour les massages et il en existe un certain nombre visant à soulager des douleurs au niveau musculaire, tendino-ligamentaire et articulaire. Elle permet une application propre et ciblée. La bille, ou sphère rotative, permet de contrôler la diffusion du produit, réduisant ainsi les pertes.

## 8 Discussion

La vipérine hérissée est une plante détenant des vertus, visibles à travers son utilisation en médecine traditionnelle dans différentes zones géographiques. Parmi ses utilisations, c'est celle associée à la région de l'Oriental dans la ville de Aklim et le village voisin de Chouhiya qui est retenue. Bien que cette plante contienne des APs toxiques dans ses parties aériennes, aucune étude n'a été réalisée sur ses racines, et au vu de leur utilisation, il serait intéressant qu'une équipe de chercheurs mène des recherches approfondies sur les racines de la vipérine hérissée cultivée en milieu aride. Cela permettrait d'identifier quelles molécules seraient responsables de ses vertus et d'élaborer une forme pharmaceutique dans la mesure du possible.

La supposition faite dans cette thèse est que la face interne des écorces des racines de la vipérine hérissée poussant en situation de stress hydrique présenterait des effets anti-inflammatoires et analgésiques au niveau local.

Les bienfaits que procure cette plante pourraient avoir un réel intérêt en thérapeutique, notamment dans la prise en charge des tendinites, qu'elles soient légères ou sévères. C'est une affection très répandue dont la guérison nécessite plusieurs semaines à plusieurs mois. Une forme pharmaceutique d'application cutanée adaptée pourrait être trouvée à l'officine. Elle pourrait se présenter sous les différents statuts et formes pharmaceutiques développés dans le dernier chapitre de cette thèse.

Les molécules qui pourraient être impliquées dans les éventuels effets anti-inflammatoires de cette plante sont plus particulièrement le GLA ainsi que le SDA et accessoirement l'ALA. En effet, comme vu précédemment dans ce travail, l'activité biologique des deux premiers permet de déceler un effet anti-inflammatoire notable qui pourrait être à l'origine des effets des racines de la vipérine hérissée.

Concernant les APs, il est important de préciser qu'en règle générale leur teneur est faible au niveau des racines, ce qui est une bonne nouvelle quant aux risques toxiques de ces composés.

L'étude scientifique évoquée antérieurement dans ce travail a permis de déterminer la présence d'acides gras présents dans les parties aériennes de la plante, mais il n'y a aucune donnée concernant les racines. Il est possible que les racines détiennent une concentration beaucoup plus élevée en acides gras, notamment en GLA et en SDA. Il est possible que, dans ces racines, se trouvent des molécules qui potentialiseraient les éventuels effets anti-inflammatoire et analgésique.

## 9 Conclusion

Une analyse d'*Echium horridum* Batt. a été réalisée à travers sa botanique, sa phytochimie et ses usages en médecine traditionnelle. Avant tout, un compte rendu global de la famille de cette plante a été établi, ce qui a permis d'appréhender son analyse en la plaçant dans son contexte botanique. Enfin, ont été développés les différents statuts et formes pharmaceutiques qu'il serait possible d'attribuer à l'utilisation des écorces des racines de la vipérine hérissée.

Très peu d'études ont traité cette plante, et cette thèse permettra d'apporter une vue large et détaillée de celle-ci.

Cette plante pourrait avoir une importance en thérapeutique pour son éventuelle action analgésique et/ou anti-inflammatoire et pour sa concentration en acide gras insaturés. Grâce à ses racines, elle pourrait même être utilisée au sein de nos pharmacies d'officine. Avant cela, une batterie de tests devra être effectuée, car cette plante présente des composants toxiques au niveau de ses voies aériennes. Reste à voir ce qu'il en est de ses racines.

À l'initiative de ce travail, cette plante utilisée dans la région de l'Oriental plus particulièrement dans la ville de Aklim et ses environs, a pu être identifiée. En effet, malgré son utilisation empirique, son nom scientifique était jusqu'à aujourd'hui inconnu de la population locale. Des investigations ont été menées dans la ville de Aklim et ses alentours en allant jusqu'à Oujda, en vain. Cette plante était connue uniquement sous ses différents noms vernaculaires.

Pour obtenir son nom scientifique, une première identification a été faite par des botanistes sur place, au Maroc. Lors de l'identification officielle, réalisée pendant sa période de floraison, la première identification a été réfutée. Ainsi, un rapport d'analyse botanique de cette plante a été réalisé et a permis l'identification, et donc l'association de plusieurs noms vernaculaires à leur nom scientifique. Le risque de confusions est élevé du fait des différents noms vernaculaires utilisés et il n'est pas rare de trouver qu'un même nom vernaculaire peut désigner des plantes différentes ou que plusieurs noms vernaculaires désignent une même plante.

À ce jour il est possible de dire que cette thèse a contribué à ce que la population locale puisse avoir connaissance du nom scientifique de cette plante qu'ils utilisent, donc de mieux appréhender son utilisation et d'éviter les confusions avec d'autres plantes.

## Bibliographie

1. BELLAKHDAR, J. CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE AU MAROC : LA SITUATION ACTUELLE, LES PRODUITS' LES SOURCES DU SAVOIR. 1997.
2. CHAUVET, M. ENCYCLOPEDIE DES PLANTES ALIMENTAIRES. Belin. Paris : Belin, 2018.
3. FRAGNIERE, Y., RUCH, N., KOZLOWSKI, E. et KOZLOWSKI, G. CONNAISSANCES BOTANIQUES DE BASE EN UN COUP D'ŒIL. Eugen Ulmer Eds., 2020.
4. RETIEF, E. et VAN WYK, A.E. Ehretiaceae versus Boraginaceae : evidence from palynology. 30 avril 1999. pp. 207-222.
5. RIEDL, H. Boraginaceae. 1997. Vol. 13, n° 1, pp. 43-144.
6. SPICHIGER, R., FIGEAT, M. et JEANMONOD, D. BOTANIQUE SYSTEMATIQUE avec une introduction aux grands groupes de champignons. . Presses polytechniques romandes. 2016.
7. GOTTWALD, H. Wood Anatomical Studies of Boraginaceae (S.I.). I. Cordioideae. IAWA Journal. 1 janvier 1983. Vol. 4, n° 2-3, pp. 161-178.
8. CHASE, M. et REVEAL, J. A phylogenetic classification of the land plants to accompany APG III. Botanical Journal of the Linnean Society. octobre 2009. Vol. 161, n° 2, pp. 122-127.
9. VELANI, N., BOATWRIGHT, J. S., MAGEE, A. R. et MANNING, J. C. Taxonomy of the small southern African endemic genus *Echiostachys* Levyns (Boraginaceae: Boraginoideae). South African Journal of Botany. 1 mai 2023. Vol. 156, pp. 244-256.
10. BYNG, J., CHASE, M., CHRISTENHUSZ, M., FAY, M., JUDD, W., MABBERLEY, D., SENNIKOV, A., SOLTIS, D. et STEVENS, P. update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. . mai 2016. Vol. 181, n° 1, pp. 1-20.
11. BRITTON, D. Cytogenetic Studies on the Boraginaceae. Brittonia. 10 décembre 1951. Vol. 7, n° 4, pp. 233.
12. CECCHI, L. et SELVI, F. A synopsis of Boraginaceae subfam. Hydrophylloideae and Heliotropioideae in Italy. Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology. 2 janvier 2014. Vol. 148, n° 1, pp. 2-12.

13. NAZAIRE, M. et HUFFOR, L. A Broad Phylogenetic Analysis of Boraginaceae: Implications for the Relationships of Mertensia. *Systematic Botany*. 1 septembre 2012. Vol. 37, n° 3, pp. 758-783.
14. EL-GAZZAR, A., EL-GHAMERY, A., EL-SAIED, A., KHATTAB, AH. et EL-KADY, AA. Computer-generated keys to the flora of Egypt. 6. The Boraginaceae. *Annals of Agricultural Sciences*. 1 juin 2015. Vol. 60, n° 1, pp. 67-85.
15. SHARMA, R A., SINGH, B., SINGH, D. et CHANDRAWAT, P. Ethnomedicinal, pharmacological properties and chemistry of some medicinal plants of Boraginaceae in India. . 16 novembre 2009. pp. 1153-1175.
16. ANSM. LISTE A DES PLANTES MÉDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT. janvier 2021. pp. 36.
17. GILANI, AH., BASHIR, S. et KHAN, A. Bases pharmacologiques de l'utilisation de *Borago officinalis* dans les troubles gastro-intestinaux, respiratoires et cardiovasculaires. *Journal of Ethnopharmacology*. 3 décembre 2007. Vol. 114, n° 3, pp. 393-399.
18. ASADI-SAMANI, M., BAHMANI, M. et ABDEL-ALL, M. La composition chimique, les caractéristiques botaniques et les activités biologiques de *Borago officinalis* : une revue. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 1 septembre 2014. Vol. 7, pp. S22-S28.
19. ARKOPHARMA. Arkogélules Huile de Bourrache capsules. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://www.pharmaciedesdrakkars.com/arkogelules-huile-de-bourrache-capsules>
20. HOMÉOPATHIE. *Borago officinalis* - teinture mère. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://www.pharmacie-homeopathie.com/fr/p-bourrache-borago-teinture-mere-p186546.html>
21. GHEDIRA, K. et GOETZ, P. *Symphytum officinale* L. (Boraginaceae). *Phytothérapie*. décembre 2012. Vol. 10, n° 6, pp. 382-386.
22. EMA et HMPC. European Union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix. 2015.
23. SAREMBAUD, A. et POITEVIN, B. Apport de la recherche fondamentale. In : . 2011. pp. 265-303.
24. ANSM. SYMPHYTUM OFFICINALE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES. 2024.
25. GUPTA, M. et SINGH, S. *Borago officinalis* Linn. Une plante médicinale importante du bassin méditerranéen. novembre 2010. Vol. 5, n° 1, pp. 27-34.
26. BAMB, J. et DOUIRA, A. LES PLANTES MEDICINALES DANS LA FORET DE L'ACHACH ( PLATEAU CENTRAL, MAROC ). . 2002. pp. 131-145.

27. NOURI, A., GASMI, L., SAFSAF, A., HARZALLAH, D., KHENNOUF, S. et DAHAMNA, S. Secondary metabolite contents and safety assessment study of the aqueous extract from the Algerian *Echium trygorrhizum* Pomel roots. *Journal of Ethnopharmacology*. 30 janvier 2023. Vol. 301, pp. 115771.
28. AÏSSAOUI, H., MENCHERINI, T., ESPOSITO, T., DE TOMMASI, N., GAZZERRO, P., BENAYACHE, S., BENAYACHE, F. et MEKKIOU, R. *Heliotropium bacciferum* Forssk. (Boraginaceae) extracts: chemical constituents, antioxidant activity and cytotoxic effect in human cancer cell lines. *Natural Product Research*. juin 2019. Vol. 33, n° 12, pp. 1813-1818.
29. DRESLER, S., SZYMCZAK, G. et WÓJCIK, M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family. *Pharmaceutical Biology*. 1 janvier 2017. Vol. 55, n° 1, pp. 691-695.
30. ROSSI, F., JULLIAN, V., PAWLOWIEZ, R., KUMAR-ROINÉ, S., HADDAD, M., DARIUS, H. Taiana, GAERTNER-MAZOUNI, Nabila, CHINAIN, Mireille et LAURENT, Dominique. Effet protecteur du remède populaire « *Heliotropium foertherianum* » (Boraginaceae) et de son composé actif, l'acide rosmarinique, contre une ciguatoxine du Pacifique. *Journal of Ethnopharmacology*. 30 août 2012. Vol. 143, n° 1, pp. 33-40.
31. TRUNZ, V., LUCCHETTI, M., BÉNON, D., DORCHIN, A., DESURMONT, G., KAST, C., RASMANN, S., GLAUSER, G. et PRAZ, C. To bee or not to bee: The 'raison d'être' of toxic secondary compounds in the pollen of Boraginaceae. *Functional Ecology*. 2020. Vol. 34, n° 7, pp. 1345-1357.
32. WORLDFLORA. *Echium hispidissimo-pustulatum* Sennen. [en ligne]. 24 novembre 2023. Disponible à l'adresse:  
<https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001327702;jsessionid=70AA04476E603AC33BCE5563DF3831FC>
33. ZIYYAT, A., ABID, M. et SAHIB, N. Rapport analytique d'*Echium Horridum* Batt. 18 mai 2023.
34. MOUCHANE, M., TAYBI, H., GOUITAA, N. et ASSEM, N. Ethnobotanical Survey of Medicinal Plants used in the Treatment and Care of Hair in Karia ba Mohamed (Northern Morocco). *Journal of Medicinal plants and By-product*. juin 2023. N° Online First, pp. 201-208.
35. NAJEM, M., NASSIRI, L. et IBIJBIJEN, J. Vernacular names of plants between diversity and potential risks of confusion: Case of toxic plants used in medication in the central Middle Atlas, Morocco. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 1 mars 2021. Vol. 9, n° 3, pp. 222-250.
36. BLANCO, J. et CARRIÈRE, S. Sharing local ecological knowledge as a human adaptation strategy to arid environments: Evidence from an ethnobotany survey in Morocco. *Journal of Arid Environments*. 2016. Vol. 127, pp. 30-43.

37. BARRERA MARTINEZ, I., RON ÁLVAREZ, E., PAJARON SOTOMAYOR, S. et SIDI MUSTAPHA, R. Estudio etnobotánico del Sahara Occidental. Usos y costumbres del pueblo saharai relacionados con los recursos vegetales. . novembre 2007. pp. 127.
38. NAEGELÉ, A. Contributions à l'étude de la flore et des groupements végétaux de la Mauritanie. . 1958. pp. 876-908.
39. TANJI, N et NASSIF, F. Towards a Better Knowledge of Settat Forests, Morocco. Life Sciences Leaflets. 1 octobre 2015. Vol. 68, pp. 98-137.
40. OMAR, Naser O I, ALAIB, Mohamed A, EL-MGHRBI, Naser G et ALZERBI, Abdul Hamid K. Checklist of Flora and Floristic Study of Wadi Al-Hamar Region in Libya. 2020.
41. OSORIO, V, SCHOLZ, S. et WILDPRET, W. Monitoring the invasive alien species on Fuerteventura (Canary Islands). Biological Invasions: Neobiota. 1 janvier 2009. Vol. 8, pp. 135-152.
42. DABGHI, A., ACHOUAL, K., BENHARBIT, M., MAGRI, N., BELAHBIB, N. et DAHMANI, J. CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THE VASCULAR FLORA OF THE ARCHAEOLOGICAL SITE OF VOLUBILIS (MOROCCO). 2020. Vol. 20, n° 2, pp. 7519-7527.
43. BARIZA, G., BOULAACHEB, N., ANDREU-BOUSSUT, V. et BELKHODJA, B. Floristic and phytogeographic study of the vegetation of Djebel Médjounes (Setifian High Plains, Algeria). Biodiversity Journal. 16 février 2023. Vol. 14, pp. 173-184.
44. GAZER, M. et EL BOUS, M. Palynotaxonomic studies on Boraginaceae in Saudi Arabia and its taxonomic significance. 2017. pp. 36-51.
45. EL-SHAZLY, A., ABDEL-ALL, M., TEI, A. et WINK, M. Pyrrolizidine Alkaloids from *Echium rauwolfii* and *Echium horridum* (Boraginaceae). Zeitschrift für Naturforschung C. 1 juin 1999. Vol. 54, n° 5-6, pp. 295-300.
46. DECARPENTRIE, C. PETIT GUIDE ILLUSTRÉ DE BOTANIQUE. . Eugen Ulmer Eds., 2021.
47. ABDEL AAL, M. et EL-SHAZLY, A. Comparative macro. and micromorphological study of *echium horridum* batt. and *rauwolfii* del. (boraginaceae). . juin 1999. Vol. 8, n° 1, pp. 28-46.
48. ZEGHAD, N. cours : chapitre III : Anatomie des végétaux. . pp. 25-42.
49. NAGWA. Structure de la tige. [en ligne]. 2025. Disponible à l'adresse: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/586108658402/>
50. GUIL-GUERRERO, J., LÓPEZ-MARTÍNEZ, J., MERCADO, F. et CAMPRA, P. Gamma-linolenic and stearidonic acids from Moroccan Boraginaceae. European Journal of Lipid Science and Technology. 1 janvier 2006. Vol. 108, pp. 43-47.

51. AL-SUBAIE, S., ALOWAIFEER, A. et MOHAMED, M. Pyrrolizidine Alkaloid Extraction and Analysis: Recent Updates. *Foods* (Basel, Switzerland). 30 novembre 2022. Vol. 11, n° 23, pp. 3873.
52. RÖSEMANN, M. Analysis of pyrrolizidine alkaloids in *Crotalaria* species by HPLC-MS/MS in order to evaluate related food health risks. 30 décembre 2006. pp. 105 pages.
53. RÖDER/ ROEDER, E. Medicinal Plants in Europe Containing Pyrrolizidine Alkaloids. *Die Pharmazie*. 1 mars 1995. Vol. 50, pp. 83-98.
54. EL-SHAZLY, A. et WINK, M. Diversity of Pyrrolizidine Alkaloids in the Boraginaceae Structures, Distribution, and Biological Properties. *Diversity*. juin 2014. Vol. 6, n° 2, pp. 188-282.
55. MEDCHEMEXPRESS. Retronecine ((+)-Retronecine). *MedchemExpress.com*. [en ligne]. septembre 2016. Disponible à l'adresse: <https://www.medchemexpress.com/retronecine.html>
56. KHAN, H. et ROBINS, D. Pyrrolizidine alkaloid biosynthesis. Synthesis of <sup>14</sup>C-labelled homospermidines and their incorporation into retronecine. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1 janvier 1985. N° 0, pp. 819-824.
57. KHAN, H. et ROBINS, D. Pyrrolizidine alkaloid biosynthesis. Synthesis of <sup>13</sup>C-labelled putrescines and their incorporation into retronecine. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1 janvier 1985. N° 0, pp. 101-105.
58. KELLY, H. et ROBINS, D. Evidence for an immonium ion intermediate in pyrrolizidine alkaloid biosynthesis. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1 janvier 1988. N° 5, pp. 329-330.
59. GRUE-SØRENSEN, G. et SPENSER, I. The biosynthesis of retronecine. *Canadian Journal of Chemistry*. 1 mars 1982. Vol. 60, n° 5, pp. 643-662.
60. BÖTTCHER, F., OBER, D. et HARTMANN, T. Biosynthesis of pyrrolizidine alkaloids: putrescine and spermidine are essential substrates of enzymatic homospermidine formation. *Canadian Journal of Chemistry*. janvier 1994. Vol. 72, n° 1, pp. 80-85.
61. VEYRON, A. Synthèse de pyrrolizidines naturelles par cycloaddition [2+2] : la (+)-rétronécine et la (+)-hyacinthacine A1. [en ligne]. phdthesis. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Disponible à l'adresse: <https://theses.hal.science/tel-00124795>
62. YANG, M., MA, J., RUAN, J., ZHANG, C., YE, Y., PI-CHENG FU, P. et LIN, G. Absorption difference between hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids and their N-oxides - Mechanism and its potential toxic impact. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 mars 2020. Vol. 249, pp. 112421.
63. HESSEL, S., GOTTSCHALK, C., SCHUMANN, D., THESE, A., PREISS-WEIGERT, A. et LAMPEN, A. Structure–activity relationship in the passage of

different pyrrolizidine alkaloids through the gastrointestinal barrier: ABCB1 excretes heliotrine and echimidine. *Molecular Nutrition & Food Research*. mai 2014. Vol. 58, n° 5, pp. 995-1004.

64. OFFICE OF THE EUROPEAN. Règlement (UE) 2020/2040 de la Commission du 11 décembre 2020 modifiant le règlement (CE) no 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales en alcaloïdes pyrrolizidiniques dans certaines denrées alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Publications Office of the EU. [en ligne]. 11 décembre 2020. Disponible à l'adresse: <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/9dfcdae9-3dde-11eb-b27b-01aa75ed71a1/language-fr>
65. DALEFIELD, R., GOSSE, M. et MUELLER, U. A 28-day oral toxicity study of echimidine and lasiocarpine in Wistar rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1 novembre 2016. Vol. 81, pp. 146-154.
66. CAO, Y., COLEGATE, S. M. et EDGAR, J. A. Persistence of echimidine, a hepatotoxic pyrrolizidine alkaloid, from honey into mead. *Journal of Food Composition and Analysis*. 1 mars 2013. Vol. 29, n° 2, pp. 106-109.
67. MEDCHEMEXPRESS. Gamma-Linolenic acid ( $\gamma$ -Linolenic acid). MedchemExpress.com. [en ligne]. 23 février 2023. Disponible à l'adresse: <https://www.medchemexpress.com/gamma-linolenic-acid.html>
68. EL-DIB, A. Effets d'une supplémentation en acide gamma-linoléique sur des rates gestantes déficientes en zinc. [en ligne]. These de doctorat. Paris 7, 1986. Disponible à l'adresse: <https://theses.fr/1986PA077125>
69. VIDAL. Oméga-6 - Complément alimentaire. VIDAL. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-6-acide-gamma-linolenique-acide-linoleique.html>
70. ERNESTO, H., THOMAS AB, S., GIVENS, I., HAZEKAMP, A., RUHAAK, R. et DIJKSTRA, AJ. *Comprehensive Natural Products II*. 2010. pp. 1033-1084.
71. MEDCHEMEXPRESS. Stearidonic acid (6Z,9Z,12Z,15Z-Octadecatetraenoic acid) Intermediate Fatty Acid. MedchemExpress.com. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://www.medchemexpress.com/stearidonic-acid.html>
72. MINVILLE, M. Altérations métaboliques cellulaires: la voie de biosynthèse des acides gras monoinsaturés comme cible thérapeutique. . 2010. pp. 211.
73. SITE WEB. acide  $\alpha$ -linoléique. [en ligne]. 2020. [Consulté le 14 avril 2025]. Disponible à l'adresse: [https://fr.wiktionary.org/w/index.php?title=acide\\_%CE%B1-linol%C3%A9nique&oldid=28891307](https://fr.wiktionary.org/w/index.php?title=acide_%CE%B1-linol%C3%A9nique&oldid=28891307) Page Version ID: 28891307
74. BONDIOLI, P., FOLEGATTI, L. et ROVELLINI, P. Oils rich in alpha linolenic acid: chemical composition of perilla (*Perilla frutescens*) seed oil. *OCL*. 2020. Vol. 27, pp. 67.

75. MA, J., XIA, Q., FU, P. et LIN, G. Pyrrole-protein adducts - A biomarker of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity. *Journal of Food and Drug Analysis*. juillet 2018. Vol. 26, n° 3, pp. 965-972.
76. LUCKERT, C., BRAEUNING, A., LAMPEN, A. et HESSEL-PRAS, S. PXR: Structure-specific activation by hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *Chemico-Biological Interactions*. 25 mai 2018. Vol. 288, pp. 38-48.
77. BRAHIMA, K. et WITABOUNA, KM. Analyse Qualitative Et Quantitative Des Alcaloïdes Pyrrolizidiniques Chez Quelques Asteraceae, Boraginaceae Et Leguminosae Utilisées En Médecine Traditionnelle En Côte d'Ivoire. *European Scientific Journal, ESJ*. 30 avril 2017. Vol. 13, n° 12, pp. 70.
78. YANG, X., LI, W., SUN, Y., GUO, X., HUANG, W., PENG, Y. et ZHENG, J. Comparative Study of Hepatotoxicity of Pyrrolizidine Alkaloids Retrorsine and Monocrotaline. *Chemical Research in Toxicology*. 20 février 2017. Vol. 30, n° 2, pp. 532-539.
79. LIN, T., ZHOU, L., CHEN, Z., WANG, L., YANG, J., WANG, S, CHEN, X., ZUO, Z., HE, C. et GUO, L. Exposure to echimidine impairs the heart development and function of zebrafish larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 novembre 2023. Vol. 266, pp. 115574.
80. LACOMBE, A., QUENOT, O., GRIGNAC, P. et PINA, M. Tentative de production d'acide gamma- linoléinique par la culture de l'onagre (genre *Oenothera*). janvier 1985. Vol. 4, n° 1, pp. 35-40.
81. PRADO, M. et ADIAO, K. Ranking Alpha Lipoic Acid and Gamma Linolenic Acid in Terms of Efficacy and Safety in the Management of Adults With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Canadian Journal of Diabetes*. [en ligne]. 29 janvier 2024. [Consulté le 4 juin 2024].
82. HARRIS, William S., DIRIENZO, Maureen A., SANDS, Scott A., GEORGE, Cherian, JONES, Philip G. et EAPEN, Alex K. Stearidonic Acid Increases the Red Blood Cell and Heart Eicosapentaenoic Acid Content in Dogs. *Lipids*. 1 avril 2007. Vol. 42, n° 4, pp. 325-333.
83. GUIL-GUERRERO, JL. Stearidonic acid (18:4-3): Metabolism, nutritional importance, medical uses and natural sources. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2007. Vol. 109, n° 12, pp. 1226-1236.
84. WHELAN, J. L'acide stéaridonique alimentaire est un acide gras polyinsaturé à longue chaîne (n-3) présentant des avantages potentiels pour la santé. *The Journal of Nutrition*. 1 janvier 2009. Vol. 139, n° 1, pp. 5-10.
85. HORIA, E. et WATKINS, B. Comparaison de l'acide stéaridonique et de l'acide  $\alpha$ -linoléinique sur la production de PGE 2 et les niveaux de protéines COX-2 dans les cultures de cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1 mars 2005. Vol. 16, n° 3, pp. 184-192.

86. BANZ, W., DAVIS, J., CLOUGH, R. et CHEATWOOD, J. Stearidonic acid: is there a role in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus? *The Journal of nutrition*. mai 2012. Vol. 142, n° 3, pp. 635-640.
87. GAO, Y., FAN, C., TAN, X., ZHANG, J. et WANG, J. Stearidonic acid promotes insulin secretion via stimulation of G protein-coupled receptor 40 in MIN6 pancreatic  $\beta$ -cells. *Journal of Functional Foods*. 1 septembre 2019. Vol. 60, pp. 103450.
88. LI, Y., RONG, Y., BAO, L., NIE, B., REN, G., ZHENG, C., AMIN, R., ARNOLD, R., JEGANATHAN, R. et HUGGINS, K. Suppression of adipocyte differentiation and lipid accumulation by stearidonic acid (SDA) in 3T3-L1 cells. *Lipids in Health and Disease*. 25 septembre 2017.
89. ANSM. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. ANSM. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
90. RODRIGUEZ-LEYVA, D., BASSETT, C., MCCULLOUGH, R. et PIERCE, G. The cardiovascular effects of flaxseed and its omega-3 fatty acid, alpha-linolenic acid. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 novembre 2010. Vol. 26, n° 9, pp. 489-496.
91. ANSM. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. ANSM. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
92. COUËDELO, L., TERMON, A. et VAYSSE, C. Matrice lipidique et biodisponibilité de l'acide alpha-linolénique. *OCL*. 1 mars 2017. Vol. 24, n° 2, pp. 1-9. composition de la matrice permettrait de moduler la biodisponibilité et le devenir métabolique de l'ALA dans l'organisme.
93. CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [en ligne]. 31 juillet 2022. Disponible à l'adresse: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046126069](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069)
94. ANSM. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). ANSM. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
95. ANSM. Mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. ANSM. [en ligne]. 25 mai 2021. Disponible à l'adresse: <https://ansm.sante.fr/page/mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-des-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro>

96. CODE LA SANTÉ PUBLIQUE. Chapitre 1er : Produits cosmétiques. (Articles L5131-1 à L5131-8) - Légifrance. [en ligne]. 14 janvier 2025. Disponible à l'adresse: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171374>
97. CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE. Section 9 : Médicaments soumis à enregistrement (Articles R5121-97 à R5121-107-15) - Légifrance. [en ligne]. 13 janvier 2025.
98. COMMISSION DE LA PHARMACOPÉE BELGE. FORMULAIRE THERAPEUTIQUE MAGISTRAL. 2010. pp. 1072.

## Annexes



Faculté des Sciences - Département de Biologie  
Université Mohamed Premier  
Oujda - Maroc

Oujda le 18 mai 2023

## Rapport de la détermination botanique de « Bouhamdoun »

Etudiant : Naoufel BASSOU

Cadre du travail : Thèse de Pharmacie à l'Université de Lille (France)

Superviseur : Pr Sevser SAHPAZ Directrice du laboratoire de pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de Lille

Coordination à Oujda : Pr Abderrahim ZIYYAT, Directeur du Laboratoire de Bioressources, Biotechnologies, Ethnopharmacologie et santé

Détermination botanique effectuée par :

- Pr Malika ABID : Département de Biologie-Faculté des Sciences Oujda
- Pr Nargis SAHIB : Département de Biologie-Faculté des Sciences Oujda

Nom vernaculaire de la plante : Bouhamdoun

Zone de récolte : Village de Chouihiya, Région de Berkane, Maroc oriental Dates d'échantillonnage :

- Appareil Végétatif : Février 2023
- Appareil Reproducteur-Floraison : Avril-mai 2023

Photos prises par : Pr Abderrahim ZIYYAT

Nom Scientifique : *Echium horridum* Batt

Synonymes : *Echium longifolium* var. *maroccanum* Ball *Echium maroccanum* (Ball) Murb.

Famille : Boraginaceae



Therophyte

Plante annuelle ou pérennante

Racine pivotante rouge

Feuilles radicales  
insensiblement atténuées en  
pétiole



Tige arrondie dressée  
simple rameuse dès la  
base

Tige couverte de poils  
raides, étalés

Feuilles supérieures sessiles,  
toutes allongées, couvertes de  
soies raides  
fines



Poils : sous forme de soies étalées, raides, vulnérantes, espacées, insérées sur un tubercule



Cyme unipare scorpioïde lâche à pédicelle courts



Fleur hermaphrodite,  
zygomorphe Pentamère  
hypogyne brièvement  
pédicellées; Calice (12 mm) 5  
sécales libres à divisions  
linéaires plus ou moins inégales  
velus hérissés, persistant et  
accrescent corolle 5 pétales  
soudés en long tube ouverte et  
très oblique, vermillon-carmin  
sur la fleur fraîche,  
violacée sur la sèche,



corolle (18mm) soyeuse  
extérieurement avec quelques  
poils plus longs sur les  
nervures,  
intérieurement glabre

anneau basilaire formé de 10  
écailles nettement séparées

		<p>5 étamines à filets glabres insérées sur corolle, les antérieures et latérales sont subexsertes, la postérieure incluse ; filets libres inégaux, anthères gris-bleu à pollen bleu, anthères libres, longitudinales, introrse, médifixe</p>
---	--	---

		
--	--	--

		<p> style poilu-hérissé  gynobasique, sauf sous la  bifurcation, plus ou moins  longuement bifide  2 carpelles  4 logettes  1 ovule/loge basilaire   calice fructifère un peu  accrescent </p>
		<p> Fruit : Inclus dans le calice 1 à  4 nucules, ornés  irrégulièrement rugueuse, large  à la base </p>
		

Habitat: lieu sec aride région de Chouhiya (Nord-Est du Maroc)	
--	--

Photos prises par moi-même



Photos prise par Bassou Souheyla







Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

**Nom :** Bassou

**Prénom :** Naoufel

**Titre de la thèse :** Usage en médecine traditionnelle de la vipérine hérissée et intérêt en thérapeutique.

**Mots-clés :** vipérine hérissée, usage en médecine traditionnelle, intérêt en thérapeutique, analyse botanique, analyse phytochimique, forme pharmaceutique.

---

### Résumé :

Le sujet de cette thèse porte sur une plante, que très peu étudiée, appelée « la vipérine hérissée » ou encore en latin « *Echium horridum* Batt. ». À l'initiative de cette thèse a été réalisé un rapport d'analyse botanique spécifique, par une équipe scientifique, à cette plante, et cela a permis son identification. Un intérêt particulier lui est donné pour son utilisation en médecine traditionnelle et son éventuel intérêt en thérapeutique.

Dans ce travail a été effectuée une analyse botanique de la famille de la vipérine hérissée. Cette analyse met en évidence à la fois les caractéristiques morphologiques de la plante, mais aussi sa classification phylogénétique et taxonomique. Sans oublier d'étudier sa phytochimie, sa biologie et les différentes vertus de certaines espèces de cette famille.

Pour continuer, cette étude va traiter uniquement sur la vipérine hérissée en réalisant une analyse botanique multidimensionnelle détaillée, sans oublier sa phytochimie et ses usages en médecine traditionnelle.

Pour finir, il sera développé les différents statuts et formes pharmaceutiques d'application cutanées pouvant retranscrire l'usage des racines de cette plante dans la prise en charge des tendinites ou, au sens large, des affections inflammatoires ostéo-tendino-ligamentaires au niveau articulaire. Il serait donc intéressant qu'une équipe de chercheurs puisse entreprendre des expérimentations sur les racines.

Il est important de noter que l'identification de cette plante à l'initiative de cette thèse a permis d'associer le nom scientifique aux noms vernaculaires correspondants, donnés dans les villes de Aklim, de Berkane, de Oujda et leurs alentours. Ceci permettra, à l'avenir, aux habitants et/ou aux scientifiques de cette zone d'avoir connaissance du nom scientifique de cette plante.

---

### Membres du jury :

**Président :** SAHPAZ Sevser, professeure des universités, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Assesseur(s) :** GUENCHI Kamel, docteur en pharmacie, Tourcoing.

**Membre(s) extérieur(s) :** ZIYYAT Abderrahim, professeur des universités, faculté des Sciences, Université Mohamed Premier, Oujda.