



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة شاذلي بن جديد - الطارف
Université Chadli Bendjedid - El Tarf
كلية العلوم والتكنولوجيا
Faculté des Sciences de la Technologie
قسم الكيمياء
DEPARTEMENT DE CHIMIE



PROJET DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : chimie analytique

THEME

**Développement d'une solution naturelle à
base de mélisse pour le traitement des troubles
thyroïdiens.**

Présenté Par :

DRICI Bochra

Soutenu le : 25/06/2024

Devant le jury :

Présidente :	Dr KHALED-KODJA. S	MCA	U. Chadli Bendjedid El Tarf
Promotrice:	Dr MOKRANI. K	MCA	U. Chadli Bendjedid El Tarf
Examinatrice:	Dr DIAF. I	MCB	U. Chadli Bendjedid El Tarf

Année universitaire 2023- 2024

Dédicace

C'est avec une profonde gratitude et des mots sincères, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à

*Mon cher père **El Tayeb**, et Ma chère mère **Lahlem (Farida)**, qui n'ont jamais cessé de prier pour moi, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*Ma chère sœur **Chaima**,*

*Mes frères **Yacine, Wahid, Soufyane, Ramzi et Chaouki**,*

Mes fidèles amies et mes camarades.

Sans oublier tous les enseignants du primaire, du moyen, du secondaire et de l'enseignement supérieur

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie du département de Chimie de et laboratoire de recherche « laboratoire Ecologie Fonctionnelle Evolutive » université Chadli Bendjedid d' El Tarf , encadré par Mme **Karima MOKRANI**, maître de conférences. Je tiens à lui exprimer ma gratitude de m' avoir donné la chance de travailler sous sa direction. Ses encouragements et ses précieux conseils m' ont permis de mener à bien ce travail.

Remerciements et profonde gratitude vont également aux membres du jury. J'exprime ainsi toute ma reconnaissance au **Dr. KHALED-KHODJA Soumeiya**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury et au **Dr. DIAF Ilham**, qui a également accepté d'examiner ce mémoire. Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

J'adresse mes sincères remerciements à Mr **Sofiane KHERICI** et Mme **Nadra BOUDINA**, qui, par leur aide, leur soutien et leur gentillesse lors de la réalisation de la partie pratique au laboratoire du Département de Chimie, ont contribué au bon déroulement de ce travail tout au long de mon stage.

Je ne saurais oublier l'équipe du laboratoire pour leur précieuse participation à ce travail, Je remercie plus particulièrement mes collègues **Sabrine, Souad, Hayate, Mélissa** et **Mouchira**. Vous m'avez apporté beaucoup de joie et de soutien. Vous avez été une équipe formidable avec laquelle j'ai partagé des moments extraordinaires.

En guise de reconnaissance, je veux remercier toutes les personnes qui, par leurs conseils, leur collaboration ou leur soutien moral et leur amitié, ont contribué à la réalisation et à l'achèvement de ce travail.

Je tiens à remercier tous les enseignants et le personnel administratif de l'université Chadli Bendjedid El Tarf.

Résumé

La mélisse officinale (*Melissa officinalis* L.) est une plante herbacée de la famille des Lamiacées utilisée depuis l'Antiquité.

Notre travail porte sur une étude qualitative et quantitative de la nature chimique de composés importants du métabolisme secondaire qui sont les alcaloïdes et les flavonoïdes. Le criblage préliminaire basé sur des tests spécifiques a confirmé la présence de substances ayant de grandes valeurs thérapeutiques notamment les alcaloïdes. Ce travail a été complété par une évaluation de la possibilité et l'efficacité de ces composés dans le pouvoir antibactérien sur trois types de bactérie qui montre des résultats positifs et la préparation d'une solution naturelle pour les troubles thyroïdiens (l'hyper thyroïdie).

Mots clés : *Melissa officinalis* -Métabolisme secondaire –flavonoïdes – les alcaloïdes – Activité antibactérienne- solution naturelle.

Abstract

Lemon balm (*Melissa officinalis* L.) is a herbaceous plant of the Lamiaceae family used since Antiquity.

Our work focuses on a qualitative and quantitative study of the chemical nature of important compounds of secondary metabolism which are alkaloids and flavonoids. Preliminary screening based on specific tests confirmed the presence of substances with great therapeutic values, notably alkaloids. This work was completed by an evaluation of the possibility and effectiveness of these compounds in the antibacterial power on two types of bacteria which shows positive results and the preparation of a natural solution for thyroid disorders (hyper thyroid).

Keywords: *Melissa officinalis* -Secondary metabolism -flavonoids -alkaloids -Antibacterial activity-natural solution.

الملخص

يستخدم منذ العصور القديمة. هذه هي أوراق ميليسا (Lamiaceae). هو نبات عشبي من عائلة *Melissa officinalis* L أوفيسيناليس

يركز عملنا على دراسة نوعية وكمية للطبيعة الكيميائية للمركبات الهامة للاستقلاب الثانوي وهي القلويدات والفلافونويدات. وأكدت الفحوصات الأولية المبنية على اختبارات محددة وجود مواد ذات قيم علاجية كبيرة، أبرزها القلويدات. تم الانتهاء من هذا العمل بتقييم إمكانية وفعالية هذه المركبات في القوة المضادة للبكتيريا على نوعين من البكتيريا مما أظهر نتائج إيجابية وإعداد محلول طبيعي لاضطرابات الغدة الدرقية (فرط نشاط الغدة الدرقية).

الكلمات المفتاحية: المليسا أوفيسيناليس – الاستقلاب الثانوي – الفلافونيدات – القلويدات – نشاط مضاد للجراثيم – محلول طبيعي.

Liste des abréviations et symboles

AINS	:	anti-inflammatoires non stéroïdiens
Cm	:	centimètre
CHCl₃	:	Chloroforme
FeCl₃	:	Chlorure ferrique
GABA	:	acide gamma-aminobutyrique
HCl	:	Chlorure d'hydrogène
HE	:	Huile essentielle
HSV	:	virus de l'herpès simplex
h	:	heure
Kg	:	Kilogramme
MeOH	:	Méthanol
mg	:	Milligramme
ml	:	millilitre
min	:	minute
OMS	:	Organisation mondiale de la Santé
pH	:	Potentiel d'hydrogène.
µl	:	Microlitre
T	:	Température
TH	:	hormones thyroïdiennes
TBG	:	thyroxine binding globulin
T3	:	tri-iodothyronine
T4	:	thyroxine
%	:	pourcentage
°C	:	degré Celsius

Liste des figures

Figure 1. Infusion des feuilles de mélissa.	8
Figure 2. Décoction des feuilles.	8
Figure 3. Le cataplasme.	9
Figure 4. Melissa officinalis.	12
Figure 5. Feuilles et fleurs de la mélisse.	13
Figure 6. Anatomie et vascularisation de la glande thyroïde ^[33]	17
Figure 7. Structure chimique de la throxine	19
Figure 8. Structure chimique de la triiodothyronine ^[36]	19
Figure 9. Feuilles et poudre de mélisse.	32
Figure 10. Balance de précision.	32
Figure 11. Plaque chauffante avec un agitateur magnétique et barreau aimanté.	32
Figure 12. Bain marie de la marque MAMMERT (Drici Bochra 2024)	33
Figure 13. PH mètre de la marque HANNA (Drici Bochra 2024)	33
Figure 14. Broyeur Drici Bochra2024)	33
Figure 15. Etuve de la marque MAMMERT(Drici Bochra2024)	34
Figure 16. Boite a pétrie	34
Figure 17. Rota vapeur de la marque R-200(Drici Bochra)	34
Figure 18. Matériel de l'activité antibactérienne(drici bochra 2024)	44

Liste des schémas

schéma 1. Préparation de la poudre de mélisse.	35
Schéma 2. Protocole d'extraction des alcaloïdes.	39
Schéma 3. Protocole d'extraction des flavonoïdes.....	41
schéma 4. Etapes de préparation de la solution naturelle.....	45
schéma 5. Résultats obtenus pour l'activité antibactérienne.	51

Liste des tableaux

Tableau 1. Screening phytochimiques sur la poudre de mélisse.....	35
Tableau 2. Résultats des tests phytochimiques du plante mélissa.	47
Tableau 3. Rendements des alcaloïdes et flavonoïdes.....	49
Tableau 4. Résultats du test d'activité antibactérienne.	52

Sommaire

Dédicace	II
Remerciements	III
Résumé.....	V
Abstract	VI
الملخص.....	VI
Liste des abréviations et symboles.....	VII
Liste des figures	VIII
Liste des schémas	IX
Liste des tableaux	X
Sommaire.....	XI
Introduction générale.....	1
Chapitre 1. Généralités sur la phytothérapie et les plantes médicinales.	2
I. Introduction.....	2
II. La phytothérapie	2
II.1 Définition de la phytothérapie.....	3
II.2. Historique.....	2
II.3. Types de la phytothérapie	4
II.4. Avantages de la phytothérapie	5
II. 5. Les Inconvénients de la phytothérapie :	5
III. Les plantes médicinales :	6

III.1. Définition :	6
III.2. Composantes des plantes médicinales :	6
III.3. Utilisation historique des plantes médicinales en Algérie.....	7
III.4. Modes de préparation	7
III.5. Fonctionnement des plantes médicinales	9
IV. Conclusion.....	10
Chapitre 02. Généralités sur la mélisse officinale : <i>Melissa officinalis</i> L ...	11
I. Généralité.....	11
II. Définition.....	11
III. Classification botanique	11
IV. <i>Melissa</i> : origines.....	12
V. Description de la mélisse.....	12
VI. Composition chimique de la mélisse	13
VII. Propriétés de la Mélisse	14
VII. Utilisation traditionnelle de la Melisse	14
Chapitre 03 : Les troubles thyroïdiens et activités biologiques	16
I. Les troubles thyroïdiens	16
I.1. Généralité	16
I.2. La glande thyroïdienne	16
I.3. Les hormones thyroïdiennes	18
I.4. Les pathologies thyroïdiennes	20

I.4.1. Goitre et nodule thyroïdien	20
I.4.2. Hypothyroïdie	20
I.4.3. L'hyperthyroïdie	21
II. Les activités biologiques de la Mélisse	22
II.1. Activité anti bactérienne	22
II.2. L'activité antioxydante	22
II.3. Activité anti-inflammatoire	23
II.4. Activité antiviral.....	27
II.5. Activité anti fongique	28
II.6. Activité anti spasmodique	28
Partie expérimentale	31
Introduction	31
I- géographie de la plante Mélissa.....	31
II- analyse phytochimique.....	31
II-1 biomasse végétales et produits chimiques.....	31
• Biomasse	31
• Produits chimiques	32
II.2. Matériels utilisés	32
Balance de précision	32
Agitateur magnétique.....	32
Bain marie	33

pH mètre digitale	33
Broyeur.....	33
Etuve	34
Boite à pétri	34
Rota vapeur	34
Etude phytochimique	35
II.3. Méthodes.....	35
II.3.1. Préparation de la poudre de mélisse	35
II.3.2. L'analyse qualitative (Screening phytochimiques sur la poudre de mélisse)	35
II.4. Extraction des alcaloïdes	37
II.5. Extraction des flavonoïdes	39
Le rendement d'extraction :	41
III. Analyse microbiologique	42
IV. formulation de la solution liquide.....	44
IV.2. Évaluation de la Stabilité et de la Biodisponibilité	45
Résultats et discussion.....	47
I. Analyse phytochimique	47
I.1.Test Screening phytochimiques.....	47
I.2 Extraction des alcaloïdes et des flavonoïdes	49
II. Test d'activité antibactérienne	51
III. La préparation de la solution naturelle.....	53

Conclusion générale	55
Références bibliographiques.....	56

Introduction générale

Les plantes médicinales sont des plantes utilisées à des fins médicales et thérapeutiques, et elles constituent une partie importante des traditions médicales dans différentes cultures à travers le monde.

Les plantes médicinales possèdent des propriétés bénéfiques résultant de leur composition chimique unique, et elles sont utilisées pour traiter et soulager diverses maladies et troubles.

Depuis les temps anciens, l'homme s'est appuyé sur les plantes médicinales pour prendre soin de sa santé et traiter ses maladies. Elles étaient utilisées dans la préparation de médicaments et de remèdes, et l'utilisation des plantes médicinales a été documentée dans de nombreux textes anciens, tels que l'Ancien et le Nouveau Testament de la Bible, ainsi que les anciens textes de la médecine chinoise et indienne.

Les plantes médicinales contiennent des composés chimiques naturels tels que les alcaloïdes, les tanins, les vitamines, les huiles essentielles, les flavonoïdes, les terpénoïdes, et bien d'autres. Ces composés contribuent à leurs différentes propriétés thérapeutiques.

Les plantes médicinales sont utilisées sous différentes formes, notamment les tisanes ou bien des solutions naturelles, les extraits de plantes, les huiles essentielles, les crèmes, les herbes séchées et les capsules.

La mélisse, également connue sous le nom de véritable menthe ou menthe-citron, est une plante herbacée appartenant à la famille des Lamiacées. Originaire des régions méditerranéennes et du Moyen-Orient, elle pousse naturellement dans les prairies et les sols sableux secs.

La mélisse se caractérise par ses petites feuilles dressées et ciselées, qui contiennent des glandes à huiles essentielles dégageant un parfum rafraîchissant similaire à celui de la menthe.

Les feuilles de la mélisse peuvent varier du vert clair au gris ou au brun jaunâtre. Cette plante se développe sous forme de petits arbustes ramifiés, atteignant une hauteur d'environ 60 cm.

Les feuilles de mélisse sont utilisées dans de nombreuses applications thérapeutiques et médicinales en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, apaisantes, stimulantes et antibactériennes. Les feuilles sont séchées et utilisées dans la préparation des solutions naturelles, de tisanes, de préparations à base de plantes et de remèdes à base de plantes. La

mélisse est également une source naturelle de nutriments tels que la vitamine C, la vitamine A et des minéraux tels que le calcium et le fer.

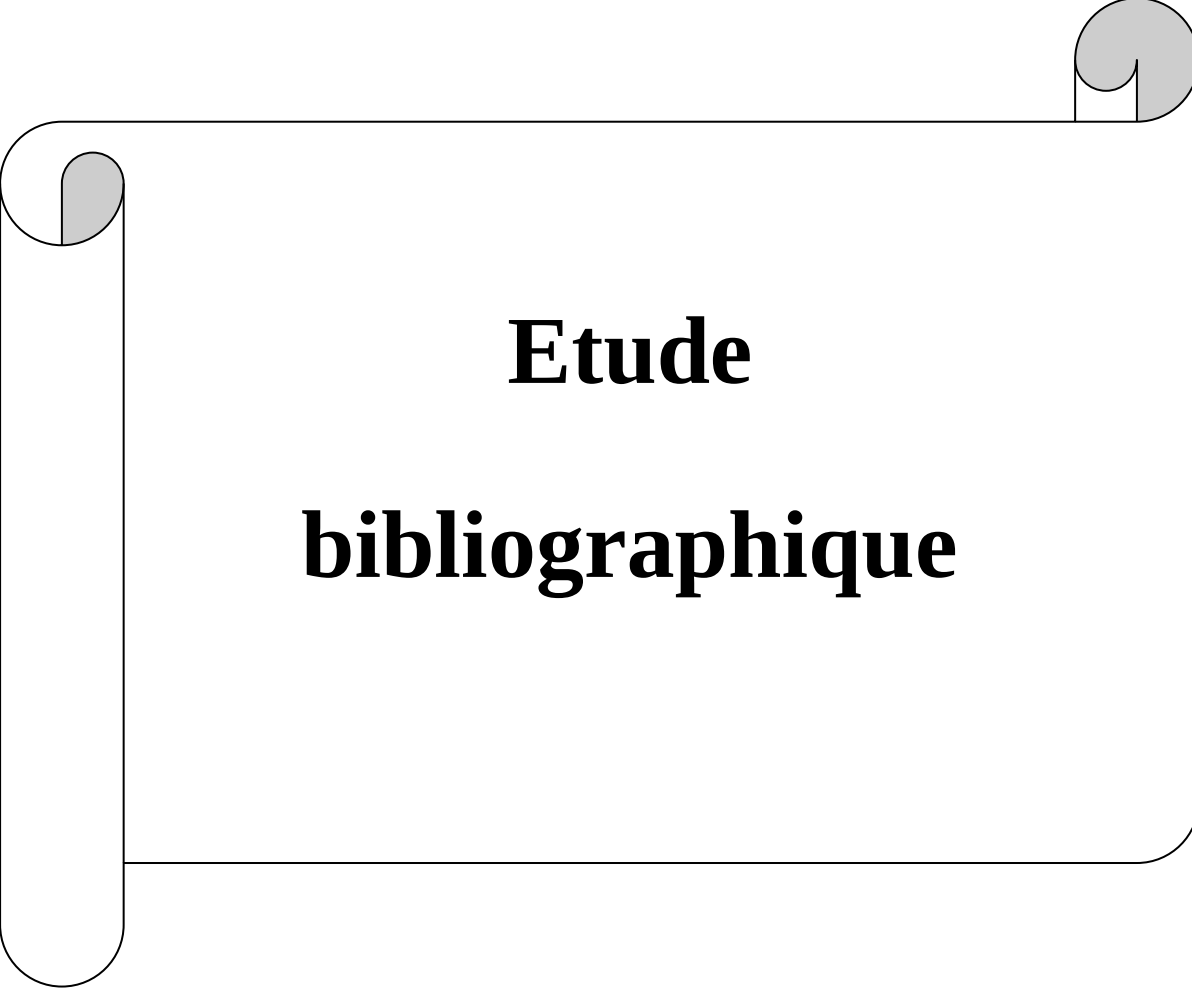
En plus de ses bienfaits pour la santé, la mélisse est également utilisée dans d'autres domaines tels que les parfums, les aliments et les boissons. L'huile de mélisse est utilisée dans l'industrie des parfums, des savons et des produits de soins de la peau. Les feuilles de mélisse sont également ajoutées aux aliments et aux boissons pour leur donner une saveur rafraîchissante et une note mentholée.

La mélisse est une plante polyvalente avec de nombreuses utilisations et bienfaits, et elle est considérée comme l'une des plantes herbacées les plus courantes dans de nombreuses cultures et traditions de médecine populaire. Il est important de noter que malgré ses bienfaits pour la santé, il est recommandé de consulter un médecin avant d'utiliser la mélisse dans tout traitement ou usage médical.

Cette étude vise à explorer les propriétés de la mélisse pour le traitement des troubles thyroïdiens. Nous avons réalisé une synthèse bibliographique pour recueillir les données les plus récentes sur cette plante médicinale utilisée pour traiter ces troubles.

Les objectifs de la partie expérimentale consistent à identifier les principes actifs de la mélisse, en utilisant la partie aérienne de la plante, et à développer une solution naturelle pour le traitement des troubles thyroïdiens.

Cette étude vise à contribuer à la compréhension des propriétés de la mélisse pour le traitement des troubles thyroïdiens. Nous espérons que les résultats de cette étude pourront fournir une base solide pour l'utilisation sécurisée de la mélisse dans le traitement des troubles thyroïdiens.



Etude bibliographique

Chapitre 1. Généralités sur la phytothérapie et les plantes médicinales.

I. Introduction

La phytothérapie est souvent considérée comme une médecine douce ou complémentaire, bien qu'elle puisse également être utilisée en médecine traditionnelle dans de nombreuses cultures à travers le monde. De nos jours, elle suscite un regain d'intérêt en raison de son approche holistique, de sa relative sécurité d'utilisation et de son potentiel à fournir des solutions naturelles pour divers problèmes de santé.

Cependant, il est important de noter que bien que les plantes médicinales offrent de nombreux avantages, elles ne sont pas exemptes de risques. Comme tout traitement, elles doivent être utilisées avec précaution et sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié pour éviter les interactions médicamenteuses indésirables et les effets secondaires potentiellement dangereux. En résumé, la phytothérapie offre un éventail de possibilités fascinantes pour la santé et le bien-être, tout en rappelant l'importance de la prudence et de la connaissance lors de son utilisation.

II. La phytothérapie

II.1. Définition de la phytothérapie

Le mot phytothérapie se compose étymologiquement de deux racines grecques : "photon" et "therapeia" qui signifient respectivement "plante" et "traitement" ^[1].

D'après l'O.M.S (2000), la phytothérapie est la somme des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques, mentales ou le déséquilibre social. Elle est reliée à une expérience pratique et à des observations faites de génération en génération, et transmises de façon orale ou écrite.

On distingue à l'heure actuelle, deux concepts distincts :

- **La phytothérapie moderne :**

Il s'appuiera sur des connaissances biochimiques et cherchera à soulager les symptômes grâce à des principes actifs identifiés, des tests cliniques et des ingrédients dans les plantes médicinales. Elle utilisera principalement des produits d'origine végétale obtenus par extraction et la présentera comme toute autre spécialité pharmaceutique ^[2].

- **La phytothérapie dite « traditionnelle » :**

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques ^[3].

Actuellement la phytothérapie connaît un regain d'intérêt, en partie grâce au développement technologique et à l'avancée de la science qui a permis de démystifier les composants des plantes et d'en faire des remèdes plus simples avec l'avènement des formes simples et pratiques. Notamment un grand succès par les nombreux livres, articles, sites internet et blogs qui sont spécialement dédiés à venter les nombreuses vertus et utilisation des plantes et des nombreux remèdes de grands-mères délaissés auparavant dans les placards et laissés à l'abandon ^[4].

II.2 Historique

a. La phytothérapie dans le monde

Les soins par les plantes, aussi appelées « les simples », ou la phytothérapie, est une science millénaire très ancienne basée sur un savoir empirique qui s'est transmis et enrichi au fil d'innombrables générations. Il est très difficile d'établir avec précision l'origine de la première utilisation des plantes par les humains comme thérapie car toutes les cultures les ont utilisées à un moment de leur histoire comme source de traitement.

Au cours de l'évolution : hasard, négligence et une indéterminable série d'essais et d'erreurs ont permis à l'homme d'acquérir des bonnes et des mauvaises expériences avec les différentes espèces (herbes, arbres, mousse, champignon...etc.). On choisissait souvent les plantes pour leur apparence qui évoquait un organe ou une affection et il s'avéra souvent que cette similitude indiquait mystérieusement un effet thérapeutique.

A l'origine, il semble que la transmission du savoir se fait de façon orale et se perpétue avec la tradition. La phytothérapie a été pendant des siècles, utilisée par les chamans, les

druides et les prêtres dans leurs pratiques mystiques et c'est au fil des siècles que l'homme a su exploiter les vertus thérapeutiques des plantes ^[5].

b. La phytothérapie en Algérie

En Algérie, les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de santé. Des publications anciennes et récentes révèlent qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement curatif et préventif de nombreuses maladies. Ces dernières années, la phytothérapie traditionnelle s'est répandue dans le pays. Des chiffres recueillis auprès du Centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin 2009, l'Algérie comptait 1.926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1.393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins ^[6].

II.3. Types de la phytothérapie

la phytothérapie comporte différentes types ^[7] :

- **Aromathérapie**

C'est une thérapie qui utilise les substances aromatiques (essences) secrétées par de nombreuses de plantes. Ces huiles sont des produits complexes et sont souvent utilisées à travers la peau.

- **Gemmothérapie**

Elle se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et racelles.

- **Herboristerie**

C'est la thérapie la plus classique et ancienne. L'herboristerie se sert de plante fraîche ou séchée. Elle utilise la plante entière ou une partie de celle-ci, écorce, fruits, fleurs. La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche.

- **Homéopathie**

Elle a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive. Les trois quarts de principe actif sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

- **Phytothérapie pharmaceutique**

Elle utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans l'alcool éthylique ou autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, gouttes, gélules et lyophilisats.

II.4. Avantages de la phytothérapie

Toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. De tout temps les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et ils résistent de plus en plus.

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

Les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques ^[8].

II. 5. Les Inconvénients de la phytothérapie :

La phytothérapie est une thérapeutique souvent peu toxique mais qui exige un certain nombre de précautions, telle que une bonne connaissance des plantes car certaines peuvent être toxiques ou manifester des réactions allergiques à certains sujets.

Il faut s'assurer du diagnostic et être attentif aux doses, en particulier pour les jeunes enfants, les femmes enceintes ou allaitant et les personnes âgées. Certaines plantes ne peuvent être utilisées en même temps que d'autres médicaments ou présentent une certaine toxicité si le dosage est augmenté ou si le temps de traitement est prolongé ^[9].

III. Les plantes médicinales :

III.1. Définition :

Une plante médicinale désigne une plante ou une partie d'une plante possédant des Propriétés médicamenteuses par l'action synergique de ses composés actifs sans avoir des effets nocifs aux doses recommandées.

Les médicaments à base de plantes sont précisément définis par un nom scientifique selon le système binominal (genre, espèce variété et auteur. L'approche scientifique des plantes médicinales, avec les études pharmacologiques et toxicologiques, a permis de décrypter leur composition chimique, de mettre en évidence les effets thérapeutiques ou encore de déterminer les doses thérapeutiques ou toxiques de certaines plantes.

A la différence d'un médicament chimique dont l'action est ciblée par la molécule de synthèse sur un site récepteur, les propriétés thérapeutiques d'une plante médicinale viennent de l'action synergique de l'ensemble de ses différents éléments, l'action de la phytothérapie dépend donc de la composition de la plante.

III.2. Composantes des plantes médicinales :

III. 2.1. Définition de principe actif

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale ^[10].

III.2.2. Les huiles essentielles

Ce sont des molécules à noyau aromatique et caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique et on trouve ces molécules dans les organes sécréteurs ^[10].

Ces huiles Jouent un rôle de protection des plantes contre un excès de lumière et attirent les insectes pollinisateurs ^[11].

Ils sont utilisés pour soigner des maladies inflammatoires telles que les allergies, eczéma et les problèmes intestinaux ^[10]. Ainsi que dans l'industrie cosmétique et alimentaire ^[4].

III. 2.3. Les flavonoïdes

Ils sont à l'origine de la coloration des feuilles, fleur, fruit ainsi que d'autres parties végétales, les flavonoïdes sont des antibactériennes ^[12], certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales ^[8].

III. 2.4. Les alcaloïdes

Sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issus d'acides aminés ^[4] Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, les alcaloïdes ont donné naissance à de nombreux médicaments ^[13].

III. 2.5. Substances Amères

Qui forment un groupe très diversifié de composants dont le point commun est l'amertume de leur goût. Cette amertume stimule les sécrétions des glandes salivaires, ces sécrétions augmentent l'appétit et améliorent la digestion et l'absorption des éléments nutritifs adaptés, le corps est de ce fait mieux nourri ^[8].

III. 2.6. Tanins

C'est une substance amorphe contenue dans de nombreux végétaux. Elle est employée dans la fabrication des cuirs car elle rend les peaux imputrescibles. Elle possède en outre des propriétés antiseptiques mais également antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques, hémostatiques et vasoconstrictrices (diminution du calibre des vaisseaux sanguins) ^[13]. Les plantes contenant du tanin sont par exemple le chêne ^[4].

III.3. Utilisation historique des plantes médicinales en Algérie

L'utilisation des plantes médicinales est vieille d'un millier d'années, les premières écritures sur les plantes médicinales en Algérie et dans le Maghreb remontent au 9^{ème} siècle où Ishâ-Ben-Amran a laissé de divers traités sur la médecine et les drogues simples ^[14].

Pendant le colonialisme Français de 1830 à 1962, des botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces médicinales dans un livre publié en 1942 par Fourment et Roques. Ils ont mentionné 200 espèces décrites et étudiées, la plupart d'entre elles existent dans le Nord d'Algérie et seulement 6 espèces au Sahara.

Aujourd'hui, en Algérie, la phytothérapie est très répandue pour traiter plusieurs maladies telles que le diabète, le rhumatisme, la minceur et même les maladies incurables ^[15].

III.4. Modes de préparation

III.4.1. Infusion

L'infusion est la méthode de préparation la plus simple et la plus couramment utilisée. La valeur médicinale de la plupart des plantes est contenue dans les huiles essentielles qu'elles évaporent. Pour l'infusion, il faut verser de l'eau chaude sur la drogue réduite en poudre en ou le casser dans un récipient avec un couvercle, puis le laisser tremper 5 à 10 minutes, puis

filtrer. L'infusion convient à la plupart des médicaments dans les feuilles, les fleurs et les tiges(Figure 1) ^[16].



Figure 1. infusion des feuilles de mélissa.

III.4.2. Décoction

Afin d'extraire les principes actifs des racines, de l'écorce, des tiges et des graines, il faut généralement les traiter plus vigoureusement que les feuilles ou les fleurs. Pour préparer la décoction, plongez les parties de la plante dans de l'eau froide, faites bouillir pendant 4 à 5 minutes, selon la partie de la plante utilisée, puis filtrez (Figure 2) ^[16].



Figure 2. Décoction des feuilles.

III. 4.3. Macération

Ces préparations sont principalement appliquées sur les parties souterraines des plantes et des écorces, et il est difficile de libérer leurs ingrédients actifs pendant le processus

de trempage. Il s'agit d'extraire les caractéristiques des plantes en infusant les plantes dans l'eau, en les refroidissant et en les filtrant^[17].

III.4.5. Cataplasmes

Préparez une pâte végétale suffisamment grosse pour être appliquée sur la peau. La plante peut être broyée, coupée à chaud ou à froid, ou mélangée à de la poudre de lin pour obtenir une consistance adaptée. Le roux de lin classique est fait en mélangeant de la farine froide avec de l'eau. Cuire doucement en remuant constamment pour obtenir la consistance désirée. Par exemple, les pansements au thé noir contre les aphtes (Figure 3) ^[16].



Figure 3. Le cataplasme.

III.5. Fonctionnement des plantes médicinales

Au cours des dernières décennies, la recherche pharmaceutique a décrypté la composition chimique de nombreuses plantes médicinales, l'industrie pharmaceutique a réussi à reproduire chimiquement un grand nombre de leurs composantes et à découvrir de nouvelles combinaisons, pour le bénéfice des patients et celui de la protection des ressources naturelles ^[4].

Chaque plante est composée de milliers de substances actives, présentes en quantité variable, ces principes actifs isolés ne sont pas d'une grande efficacité, mais lorsqu'ils sont prélevés avec d'autres substances de la plante, ils révèlent leur aspect pharmacologique ^[18].

On parle alors de synergie, car contrairement aux médicaments modernes qui ne sont composés que d'un seul principe actif, les médicaments phytothérapeutiques utilisent l'ensemble des constituants de la plante ^[19].

Les plantes médicinales ont des effets curatifs et préventifs ^[20]. Les premiers produits de la photosynthèse sont des métabolites primaires, les sucres, les acides gras et les acides aminés. Par la suite sont produits les métabolites spécialisés, qui possèdent des vertus thérapeutiques ^[21].

IV. Conclusion

Les plantes médicinales ont constitué le principal outil thérapeutique à disposition de l'homme. Leurs propriétés ont été mises en évidence par l'observation des effets qu'elles généraient sur l'organisme. Ces plantes jouent aussi un rôle très important dans le domaine thérapeutique moderne.

Chapitre 02. Généralités sur la mélisse officinale : *Melissa officinalis L*

I. Généralité

Une plante médicinale ou officinale est un organisme végétal utilisé en pharmacie pour la préparation de médicament ^[22]. Très recherchée par les abeilles, le nom de la *Melissa officinalis* vient du grec Mélissophulon qui signifie feuille à abeilles elle est communément appelée citronnelle ou mélisse – citronnelle soit une graminée asiatique, les anglais la nomment lemon-blam et les allemands Melissenkraut. ^[22], ^[23].

II. Définition

Est une plante herbacée vivace aromatique qui appartient à la famille des lamiacées, des régions méditerranéennes et d'Asie occidentale, très répandue en Algérie ^[22], aux propriétés médicinales thérapeutique anti inflammatoires, hépato protectrices, antioxydant, avec des feuilles à l'odeur et la saveur citronnées ^[22].

III. Classification botanique

La classification botanique place *Melissa officinalis* dans (Figure 4) :

- **Règne** : Plantae
- **Sous-règne** : Tracheobionta
- **Division** : *Spermatophyta*
- **Embranchement** : Spermaphytes
- **Sous Embranchement** : Angiospermes
- **Classe** : Dicotylédones vraies
- **Sous-classe** : Astéridées
- **Ordre** : Lamiales
- **Famille** : **Lamiaceae / Labiatae**
- **Genre** : *Melissa*
- **Autres noms** : citronnelle, piment des abeilles, thé de France
- **Origine** : bassin méditerranéen et Asie occidentale
- **Taille** : vivace atteignant 1.5 m

- **Caractéristique** : feuilles à l'odeur et à la saveur citronnées



Figure 4. Melissa officinalis.

IV. Melissa : origines

La Melissa officinalis est originaire d'Europe méridionale (Pourtour méditerranéen en particulier), d'Asie et d'Afrique du nord, cette plante trouvée dans leurs jardins et dans consommer régulièrement pour ses vertus médicinales et protectrices ^[24]. *Melissa* est un genre de la famille des lamiacées, il comprend une seule espèce *Melissa officinalis*, le terme *Melissa* signifie (abeille en grec) qui est très attirée par ses petites fleurs, la mélisse est une plante médicinale aromatique réputée pour ses vertus digestives, relaxantes, antispasmodiques et sudorifiques ,la parties utilisée les feuilles et sommités.

V. Description de la mélisse

C'est une plante également herbacée vivace de la famille des *Lamiacées* avec des feuilles à l'odeur et la saveur citronnée de 30 à 80 cm de hauteurs, à port de menthe. La partie souterraine est constituée des tiges souterraines, rameuses, portant des racines produisant des Bourgeons adventifs qui permettent à la plante de se perpétuer et de se multiplier ^[22].

➤ **Les tiges**

Elles sont quadrangulaires et érigées, sont ramifiée a la base et plus ou moins velue, les rameaux de la partie supérieure portent des fleurs et sont bien développés, tandis qu'ils sont courts et non fleuris dans la partie inférieure.

➤ **Les feuilles**

Les feuilles sont simples, réparties de façon opposée et décussée sur La tige, elles sont de forme ovale, quelque fois légèrement cordiformes aux nervures réticulées très saillantes sur

la face inférieure, leurs bords sont fortement crénelés, largement dentées en scie, mesurant de 5 à 8 cm sur 4 à 5 cm. La face supérieure, se trouve la couleur verte vive foncée, est rugueuse au toucher car elle est couverte de poils testeurs fins et courts de couleur blanche. ^[25].

➤ **La fleur**

La floraison a lieu de juin à septembre. Le type d'inflorescence est la cyme. De couleur Blanches à rosée, brièvement pédonculées, les fleurs sont groupées par trois ou six en verticilles axillaires unilatéraux, espacés le long de la tige et insérés à l'aisselle des feuilles supérieures et centrale. La *Mélisse officinale* peut parfois, notamment si elle est cueillie à l'état sauvage, être confondue avec d'autres plantes (Figure 5) ^[25].



Figure 5. Feuilles et fleurs de la mélisse.

VI. Composition chimique de la mélisse

La *Melissa officinale* est essentiellement riche en calcium, phosphore, magnésium, potassium, c'est une très bonne source d'antioxydants des principes actifs et de vitamines A et C, elle contient aussi une huile essentielle avec du citral, de la citronnelle des flavonoïdes

La Pharmacopée européenne exige que la feuille de Melissa séchée doive contenir au minimum 4 % de dérivés hydrox cinnamiques totaux exprimés en acide rosmarinique. Ce composé phénolique est indiqué pour le traitement des affections cutanées comme l'herpès labial (Herpès simplex) grâce à ses propriétés anti oxydantes et antivirales. La *Melissa officinale* constitue une source naturelle majeure d'AR par sa teneur élevée (4–7 % des feuilles sèches) par comparaison aux autres lamiacées ^[26].

VII. Propriétés de la Mélisse

- La *Melissa* une plante utilisée dans le cas de Traitement des troubles nerveux : stress, anxiété, angoisse, crise de nerfs.
- Effets antispasmodiques : spasmes de l'estomac et du colon.
- Troubles du sommeil : insomnie.
- Problèmes cardiaques : tachycardie.
- Troubles gastriques : excès d'acidité de l'estomac.
- Améliore la circulation sanguine : distension ou contraction des vaisseaux ^[22].

VII. Utilisation traditionnelle de la Mélisse

La Mélisse est depuis l'Antiquité une plante utilisée dans les cas de nervosité et de troubles mineurs du sommeil, ainsi qu'en cas de troubles gastro-intestinaux telles les flatulences et les douleurs abdominales. C'est de façon empirique que ces propriétés lui ont été attribuées ^[27].

➤ Les fleurs de la Mélisse

Excitant la sécrétion hépatique augmentant le flux biliaire : il n'ya donc rien d'étonnant à ce qu'elle agisse aussi dans les troubles nerveux, si souvent liés à une insuffisance hépatobiliaire ; sédatif ; cordial ; vulnérable ; syncopes ; vertiges ; hypocondrie ; palpitations du cœur ; stomachique ; carminatif ; diaphorétique ; action tonique sur le cerveau, cœur, utérus, appareil digestif ; stimulant physique et intellectuel ; sudorifique; vermifuge; migraine, névralgies; palpitation; nervosité ^[27]

➤ L'eau de la Mélisse

Des Carmes Boyer® existe depuis 1611. C'est une solution alcoolisée à base de Mélisse, et contenant également neuf épices et treize autres plantes.

Elle est présentée comme un produit aux multiples vertus, notamment celles de diminuer le stress et la fatigue, de faciliter la digestion et d'apaiser le mal des transports^[28]

➤ Feuilles en tisane

Sédatif ; tonique ; maux de tête ; indigestions ; nausées ; extraits : antiviraux ; détruisent les germes portés par l'oxygène et peuvent éviter l'infection des plaies en cicatrisation.

➤ Huile essentielle

Rafrâchissant ; antidépresseur ; eczémas ; allergies ; relaxant.
bactériostatique ; eupeptique ; sédatif du système nerveux ; spasmolytique ;
cholérétique ; vulnérable anti-inflammatoire des muqueuses digestives et bronchiques

Sympatholytique ^[29]

La Mélisse possède une action antivirale, sans doute due aux acides –phénoliques. Sous forme de pommade à base d'extrait, elle combat efficacement l'herpès et diminue la fréquence des éruptions. On l'emploie également contre la varicelle et le zona. Par ailleurs, la mélisse équilibrerait le fonctionnement de la glande thyroïde ^[27]

Chapitre 03 : Les troubles thyroïdiens et activités biologiques

I. Les troubles thyroïdiens

I.1. Généralité

La glande thyroïde est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, et les pathologies dont elle peut être victime sont relativement fréquentes. Actrice essentielle au sein du système endocrinien, elle assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. Elle est pour cela placée sous le contrôle de l'hypophyse, elle-même inféodée à l'hypothalamus. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont maintenues dans des limites étroites par des mécanismes de régulation très sensibles ^[30]

L'hormone principale fabriquée par la thyroïde est la thyroxine, participe à la régulation du métabolisme du corps et intervient notamment dans les processus de croissance, dans la différenciation des tissus, ainsi que dans la régulation du développement physique et mental^[31].

I.2. La glande thyroïdienne

La thyroïde est une glande située à la base du cou, juste en dessous de la pomme d'Adam (cartilage thyroïdien) et plaquée sur la face antérieure de la trachée (**fig.06**). Elle est formée de deux lobes reliés par une partie plus fine appelée l'isthme (mince bande de tissu thyroïdien) ^[30].

I.2.1. Anatomie de la thyroïde

La glande thyroïde est située à la base du cou, plaquée sur la face antérieure de la trachée. Chez l'adulte, son poids est normalement de 20 à 25 g. Elle comprend deux lobes qui ont chacun les mensurations suivantes : 4 à 5 cm de hauteur et 2 à 2.5 cm de largeur et d'épaisseur. Ils sont reliés par un isthme dont l'épaisseur est de 0.5 cm et la hauteur et la largeur de 2 cm environ. Les quatre glandes parathyroïdiennes, de quelques millimètres de diamètre, sont situées sur la face postérieure de la thyroïde ^[30]

I.2.2. Vascularisation de la thyroïde

La thyroïde est une structure très vascularisée, irriguée par deux artères et trois veines principales, avec un flux circulatoire de 5l/heure environ et un débit sanguin (4 à 6 ml/min/g) supérieur à celui de la majorité des organes ^[30].

Le flux circulatoire de la glande thyroïde est assuré par deux artères :

- Artère thyroïdienne supérieure provenant de la carotide externe.
- Artère thyroïdienne inférieure provenant de sous Clavière.
- Accessoirement, artère thyroïdienne moyenne (Figure 6) ^[32].

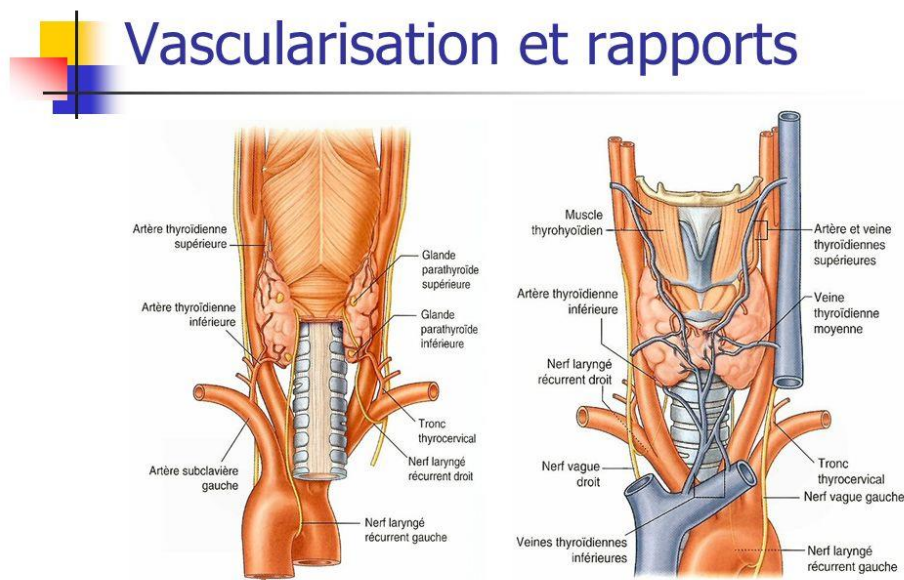


Figure 6. anatomie et vascularisation de la glande thyroïde ^[32]

I.2.3. Histologie de la thyroïde

La glande thyroïde est constituée d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées les follicules thyroïdiens, qui sont composés de deux éléments :

➤ Les cellules épithéliales :

Elles sont caractérisées par une polarité apicobasale. La membrane basale tapisse l'extérieur des follicules et elle est le siège du transport actif de l'iodure. au pôle apical, il y a des microvillosités en contact avec le colloïde. Les cellules contiennent des lysosomes et de nombreuses vésicules d'endocytose et d'exocytose. Elles sont cubiques mais leur taille varie

selon leur activité : aplatie en phase de repos, ou très allongées en hauteur en phase d'activité intense.

➤ **Le colloïde :**

Il est constitué d'un gel semi-visqueux contenant la thyroglobuline et d'autres protéines iodées.

La glande thyroïde contient aussi des cellules C ou para folliculaires, sécrétant de la thyroglobuline. Elles représentent 2% de l'ensemble des cellules thyroïdiennes ^[30].

I.2.4. Physiologie de la thyroïde

La glande possède un métabolisme spécifique et diffère par sa dépendance à l'égard de l'apport exogène de l'iode 'I' dont le taux est variable dans l'alimentation, d'où les mécanismes de stockage et de synthèse ^[32]

L'organisation fonctionnelle du parenchyme glandulaire est vésiculaire (folliculaire). Ces vésicules sont composées d'un groupement sphérique de cellules dites principales (synthétisant T₃, T₄), la cavité du follicule contient un colloïde composé essentiellement de thyroglobuline 'TGB'. Contre les cellules principales, des cellules en para folliculaire dites 'les cellules C' synthétisent la calcitonine ^[32].

I.3. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (TH) sont des régulateurs clés de processus cellulaires essentiels, notamment la prolifération, la différenciation, l'apoptose et le métabolisme ^[33].

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones iodées élaborées par les cellules folliculaires (thyrocytes) du follicule thyroïdien. Ils sont de deux types, la triiodothyronine (T₃) et la tétraïodothyronine (thyroxine ou T₄) ^[34].

I.3.1. La thyroxine

Thyroxine, également appelée 3, 5, 32, 52-tétraiodothyronine, ou T₄, l'une des deux hormones majeures sécrétées par la glande thyroïde. La fonction principale de la thyroxine est de stimuler la consommation d'oxygène et donc le métabolisme de toutes les cellules et de tous les tissus du corps (Figure 7)

La thyroxine est formée par l'addition moléculaire d'iode à l'acide aminé tyrosine, cette dernière étant liée à la protéine thyroglobuline. la sécrétion excessive de thyroxine dans le corps est appelée hyperthyroïdie et sa sécrétion déficiente est appelée hypothyroïdie ^[30].

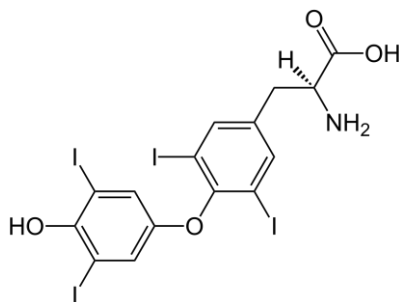


Figure 7. Structure chimique de la throxène

I.3.2. La triiodothyronine

La triiodothyronine ou T3 est une hormone thyroïdienne issue de la désiodation de la thyroxine. Cette hormone affecte pratiquement tous les processus physiologiques de l'organisme y compris la croissance biologique, le développement du corps, le métabolisme, la température corporelle et le rythme cardiaque (**Figure 8. structure chimique de la triiodothyronine [35]**).

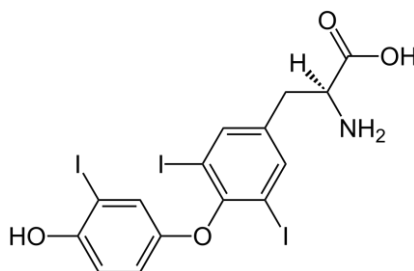


Figure 8. structure chimique de la triiodothyronine [35].

I. 3.3. Les précurseurs des hormones thyroïdiennes

a. L'iode

L'iode est un oligo-élément relativement rare, d'un poids de 10 à 20 mg dans la thyroïde, les besoins varient selon l'âge : de l'ordre de 100 µg/jour chez l'enfant, de 100 à 150 µg/j chez l'adolescent et de 100 à 300 µg/j durant la grossesse et l'allaitement.

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 mg/jour chez l'adulte et jusqu'à 300 mg par jour chez la femme enceinte [36]. Il ne peut être fourni à l'homme que par un apport extérieur que l'on trouve essentiellement dans l'alimentation.

b. La tyrosine

La tyrosine est l'un des 20 acides aminés participant à la synthèse des protéines. C'est un acide aminé aromatique polaire du fait de la présence du groupement hydroxyle phénolique qui est faiblement acide.

La tyrosine participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes (formation de thyronine à partir de deux tyrosines) et d'autres hormones telles que les catécholamines (l'adrénaline ; la noradrénaline et la dopamine).

c. La thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine spécifique synthétisée par les cellules thyroïdiennes (thyrocytes) constituée de deux unités ayant chacune un PM = 330 kD et qui contient 2748 aminoacides est un précurseur des hormones thyroïdiennes T₃ et T₄.

I.4. Les pathologies thyroïdiennes

I.4.1. Goitre et nodule thyroïdien

a. Goitres

Le terme “ goitre” désigne une augmentation de volume de la glande thyroïde il peut être diffus ou nodulaire, simple ou toxique, bénin ou malin, physiologique ou pathologique [37].

Le goitre est un motif fréquent de consultation. La démarche clinique s'effectue en 4 temps : reconnaître le goitre, le rattacher éventuellement à une inflammation, estimer le risque compressif local qu'il fait courir, enfin ne pas méconnaître une néoplasie lorsque le goitre est nodulaire [38].

b. Le nodule thyroïdien :

Le nodule thyroïdien est une hypertrophie localisée du parenchyme thyroïdien. Sa traduction palpatoire est celle d'une nodosité se distinguant du parenchyme sain par sa consistance différente ou par sa taille déformant alors la glande est une affection extrêmement fréquente, environ 5% des femmes et sa fréquence augmente avec l'âge [31]

Les nodules thyroïdiens sont particulièrement importants chez les patients âgés, car l'incidence des affections malignes augmentent et ils constituent généralement des tumeurs plus agressives. Un âge d'au moins 70 ans est un facteur de risque indépendant de complications après une intervention chirurgicale générale.

I.4.2. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent. Elle est souvent due à une atteinte de la glande elle-même (hypothyroïdie primaire), mais peut être secondaire à un dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire (hypothyroïdie centrale) [39]

a. Signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie

- **Cardiovasculaires** Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur, hypertension artérielle diastolique, épanchement péricardique, troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme.
- **Cutané muqueux** Infiltration cutanéomuqueuse, chute des cheveux, pâle cireuse, peau sèche.
- **Digestifs** Tendance à la constipation, météorisme abdominal.
- **Hypo métabolisme** Asthénie, frilosité, prise de poids modérée ou résistance à un amaigrissement.
- **Neuropsychiques** Ralentissement psychomoteur, troubles de la mémoire, paresthésies, lenteur à la décontraction musculaire (réflexes ostéotendineux).
- **Biologiques** Hypercholestérolémie, anémie normo- ou macrocytaire, hyponatrémie, élévation des créatines phosphokinases.

1.4.3. L'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie peut être définie comme un état d'hyper métabolisme, impliquant une ou des cibles cellulaires des hormones thyroïdiennes, secondaire à une synthèse et une sécrétion excessives de thyroxine (T₄) ou de tri-iodothyronine (T₃), par tout ou partie de la glande thyroïde. Beaucoup utilisent le terme plus large de thyrotoxicose qui désigne les états d'hyper métabolisme secondaire à une élévation indésirable des hormones libres, sans préjuger de leur provenance ^[40]

a. Etiologie des hyperthyroïdies

L'étiologie des hyperthyroïdies se pose la question de son origine car ses causes les plus fréquentes par ordre décroissant sont :

- La maladie de Basedow liées à un hyperfonctionnement de la totalité du corps thyroïde,
- Les nodules thyroïdiens toxiques uniques ou multiples
- les surcharges iodées ^[31]

L'hyperthyroïdie est secondaire à un excès de synthèse et de sécrétion d'hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T₄), majoritairement et la tri-iodothyronine (T₃)^[31] Elles sont majoritairement liées à une protéine porteuse, la TBG (thyroxine binding globulin). La T₃ libre est l'hormone active. Il existe une conversion périphérique de T₄ en T₃ dans les tissus cibles.

Les dosages actuels dosent uniquement la fraction libre de l'hormone thyroïdienne^[41]

b. Signes cliniques de l'hyperthyroïdie

- **Généraux** : Asthénie, amaigrissement, polyuropolydipsie
- **Cardiovasculaires** : Tachycardie, fibrillation auriculaire.
- **Dermatologiques** : Hypersudation, thermophobie.

II. Les activités biologiques de la Mélisse

II.1. Activité anti bactérienne

La mélisse officinale possède également des propriétés antimicrobiennes, ce qui signifie qu'elle peut aider à lutter contre les bactéries.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'activité antibactérienne de la mélisse officinale. Ces études ont montré que les extraits de mélisse officinale peuvent inhiber la croissance de diverses souches bactériennes pathogènes. Parmi les bactéries sensibles à l'action de la mélisse officinale, on trouve notamment certaines souches de *Staphylococcus aureus*, d'*Escherichia coli*, de *Salmonella spp*, et de *Helicobacter pylori*.

Les composés actifs de la mélisse officinale, tels que les polyphénols, les terpènes et les acides phénoliques, sont responsables de son activité antibactérienne. Ces composés peuvent interférer avec la membrane cellulaire des bactéries, perturber leur fonctionnement interne et inhiber leur croissance.^[42]

II.2. L'activité antioxydante

La mélisse officinale, également connue sous le nom scientifique de ***Melissa officinalis L.***, est une plante médicinale largement utilisée pour ses propriétés calmantes et relaxantes. En plus de ses effets apaisants, la mélisse officinale possède également une activité antioxydante.

Les antioxydants sont des composés qui aident à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres, qui sont des molécules instables produites lors du métabolisme normal du corps et en réponse à des facteurs environnementaux tels que la pollution et le rayonnement ultraviolet. Les radicaux libres peuvent endommager les cellules et contribuer à des processus de vieillissement prématuré et à certaines maladies.

Plusieurs études ont examiné l'activité antioxydante de la mélisse officinale. Les composés présents dans la plante, tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les acides phénoliques, ont démontré des propriétés antioxydantes. Ces composés peuvent neutraliser les radicaux libres et aider à réduire les dommages oxydatifs dans le corps.

Une étude a montré que les extraits de mélisse officinale avaient une forte activité antioxydante. Les chercheurs ont découvert que les extraits de mélisse pouvaient réduire les niveaux de peroxyde d'hydrogène et de Malon dialdéhyde, deux marqueurs de stress oxydatif, dans les cellules.

Une autre étude a révélé que l'administration de suppléments de mélisse officinale chez des patients atteints de diabète de type 2 pouvait augmenter les niveaux d'enzymes antioxydants et réduire le stress oxydatif^[43].

II.3. Activité anti-inflammatoire

La mélisse officinale est une plante médicinale qui est utilisée depuis des siècles pour ses propriétés médicinales. Parmi les nombreuses propriétés attribuées à la mélisse officinale, on trouve également une activité anti-inflammatoire.

L'inflammation est une réponse normale du système immunitaire à une blessure ou à une infection. Cependant, une inflammation chronique peut être associée à diverses maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes et certains types de cancer. Les propriétés anti-inflammatoires de certaines plantes, y compris la mélisse officinale, ont été étudiées pour leur potentiel dans la gestion de ces conditions.

Des études in vitro et sur des modèles animaux ont suggéré que la mélisse officinale possède des propriétés anti-inflammatoires. Les composés actifs de la plante, tels que les polyphénols et les flavonoïdes, semblent jouer un rôle clé dans ces effets. Ces composés peuvent inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs de l'inflammation.

L'extrait de mélisse officinale avait des effets anti-inflammatoires significatifs chez des modèles animaux d'inflammation aiguë. Les chercheurs ont observé une réduction de l'œdème et de l'infiltration des cellules inflammatoires.

Révélé que les extraits de mélisse officinale pouvaient inhiber la production de molécules inflammatoires, telles que les prostaglandines et les leucotriènes, dans des cellules humaines.

La mélisse officinale pourrait avoir des propriétés anti-inflammatoires potentielles. Cependant, il est important de noter que la recherche sur les effets spécifiques de la mélisse officinale sur l'inflammation est encore limitée, et des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son mécanisme d'action et son efficacité dans ce domaine ^[44].

II.3.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réponse complexe et naturelle du corps à une agression, telle qu'une infection, une blessure ou une réaction immunitaire. C'est un processus de défense essentiel pour protéger les tissus et favoriser leur réparation.

Lorsqu'une agression survient, les cellules du système immunitaire libèrent des médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines, les prostaglandines et les histamines. Ces médiateurs stimulent la vasodilatation, ce qui entraîne une augmentation du flux sanguin vers la zone affectée. Cela se traduit souvent par des symptômes caractéristiques de l'inflammation, tels que rougeur, chaleur, douleur et gonflement.

L'inflammation a plusieurs objectifs importants :

- Élimination des agents pathogènes : L'inflammation aide à éliminer les agents pathogènes tels que les bactéries, les virus ou les parasites en recrutant des cellules immunitaires pour attaquer et détruire ces agents nuisibles.
- Réparation des tissus : L'inflammation favorise la réparation des tissus endommagés en stimulant la production de nouvelles cellules et de composants de la matrice extracellulaire.
- Activation du système immunitaire : L'inflammation active et mobilise le système immunitaire, permettant ainsi une réponse coordonnée et ciblée contre l'agression.

Bien que l'inflammation soit un processus essentiel pour la protection et la guérison du corps, une inflammation chronique ou excessive peut être nocive. Elle est associée à de nombreuses maladies inflammatoires, telles que l'arthrite, la maladie inflammatoire de l'intestin, les maladies cardiovasculaires, et peut contribuer au développement de certaines formes de cancer.

Le traitement de l'inflammation dépend de sa cause sous-jacente. Dans certains cas, des médicaments anti-inflammatoires, tels que les corticostéroïdes ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), peuvent être prescrits pour réduire l'inflammation et soulager les symptômes. Cependant, il est important de consulter un professionnel de la santé pour un diagnostic précis et un traitement approprié ^[45].

II.3.2. Les cause de l'inflammation

L'inflammation peut être déclenchée par différentes causes :

Principales causes d'inflammation :

- **Infections** : Les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent provoquer une réponse inflammatoire locale ou systémique. Lorsque le système immunitaire détecte la présence d'agents pathogènes, il active des mécanismes inflammatoires pour lutter contre l'infection.
- **Blessures physiques** : Les traumatismes, les coupures, les fractures osseuses, les brûlures et d'autres types de lésions tissulaires peuvent déclencher une inflammation pour favoriser la guérison et la réparation des tissus endommagés.
- **Réactions allergiques** : Les réactions allergiques, telles que celles aux piqûres d'insectes, aux allergènes alimentaires, aux médicaments ou aux allergies saisonnières, peuvent entraîner une inflammation. Dans les allergies, le système immunitaire réagit de manière excessive à des substances généralement inoffensives, déclenchant une réponse inflammatoire.
- **Maladies auto-immunes** : Dans les maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le lupus ou la sclérose en plaques, le système immunitaire attaque par erreur les tissus sains du corps, provoquant une inflammation chronique et des lésions.
- **Facteurs environnementaux** : Certains facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des produits chimiques toxiques, à la pollution de l'air ou à des irritants, peuvent déclencher une inflammation des voies respiratoires, de la peau ou d'autres tissus.
- **Mode de vie et alimentation** : Certains choix de mode de vie, tels qu'une alimentation déséquilibrée, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le stress chronique et le manque d'exercice physique, peuvent favoriser une inflammation chronique dans le corps.

L'inflammation est une réponse normale et nécessaire dans de nombreux cas pour protéger et guérir le corps. Cependant, une inflammation chronique ou excessive peut contribuer au développement de maladies chroniques et doit être prise en charge par des professionnels de la santé^[46].

II.3.3. Type d'inflammation

Il existe plusieurs types d'inflammation, classés en fonction de leur durée, de leur localisation et de leurs caractéristiques spécifiques. Voici quelques-uns des types d'inflammation courants :

- **Inflammation aiguë** : C'est une forme d'inflammation qui survient brusquement et de manière temporaire en réponse à une blessure, une infection ou une agression. Les signes classiques de l'inflammation aiguë comprennent la rougeur, la chaleur, le gonflement, la douleur et la perte de fonction dans la zone affectée. L'inflammation aiguë est une réponse normale et bénéfique du corps pour limiter les dommages, éliminer les agents pathogènes et favoriser la guérison.
- **Inflammation chronique** : Contrairement à l'inflammation aiguë, l'inflammation chronique persiste pendant une longue période, souvent plusieurs mois ou années. Elle peut résulter d'une infection persistante, d'une exposition à des substances toxiques, d'une maladie auto-immune ou d'autres causes. L'inflammation chronique peut entraîner des dommages tissulaires continus et est associée à de nombreuses maladies chroniques, telles que l'arthrite rhumatoïde, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et certaines formes de cancer.
- **Inflammation systémique** : L'inflammation systémique implique une inflammation généralisée à travers tout le corps. Elle peut être causée par des infections sévères, des maladies auto-immunes ou d'autres conditions graves. L'inflammation systémique peut entraîner des symptômes tels que de la fièvre, de la fatigue, des douleurs musculaires et articulaires, et peut être associée à des complications potentiellement graves.
- **Inflammation stérile** : L'inflammation stérile se produit en l'absence d'une infection active. Elle peut être déclenchée par des facteurs tels que des blessures, des brûlures, des réactions allergiques ou des maladies auto-immunes. Bien que l'inflammation stérile soit initialement bénéfique pour la guérison, une réponse inflammatoire excessive ou prolongée peut causer des dommages tissulaires.
- **Inflammation granulomateuse** : L'inflammation granulomateuse est un type d'inflammation caractérisée par la formation de granulomes, qui sont des amas de cellules inflammatoires entourant des substances étrangères ou des tissus endommagés. Ce type d'inflammation est souvent observé dans des conditions telles que la tuberculose, la sarcoïdose et certaines maladies fongiques.

Ces types d'inflammation ne sont pas mutuellement exclusifs et peuvent parfois se chevaucher. La classification de l'inflammation est complexe et varie en fonction de la cause sous-jacente, de la durée, de la localisation et des caractéristiques spécifiques observées dans chaque situation^[47].

II.4. Activité antivirale

La mélisse officinale *Melissa officinalis* L a montré des propriétés antivirales potentielles, notamment contre certains virus tels que l'herpès simplex. Voici quelques informations sur l'activité antivirale de la mélisse officinale :

- **Herpès simplex** : Plusieurs études in vitro ont montré que l'extrait de mélisse officinale avait une activité inhibitrice contre le virus de l'herpès simplex (HSV). Le HSV est responsable de l'herpès oral (HSV-1) et de l'herpès génital (HSV-2). Les composés présents dans la mélisse officinale peuvent interférer avec la réplication du virus et inhiber sa propagation.
- **Activité antivirale à large spectre** : Certaines recherches ont également indiqué que la mélisse officinale pouvait avoir une activité antivirale à large spectre. Des études in vitro ont montré des effets inhibiteurs contre divers virus, notamment le virus de l'influenza, le virus de l'encéphalite à tiques, le virus de la stomatite vésiculaire et le virus respiratoire syncytial.
- **Mécanismes d'action** : Les mécanismes exacts par lesquels la mélisse officinale exerce son activité antivirale ne sont pas entièrement compris. Cependant, il est suggéré que les composés actifs de la plante, tels que les polyphénols et les flavonoïdes, peuvent interférer avec la réplication virale, inhiber l'entrée du virus dans les cellules hôtes et renforcer le système immunitaire pour combattre l'infection virale.

La plupart des études sur l'activité antivirale de la mélisse officinale ont été réalisées in vitro, ce qui signifie qu'elles ont été effectuées en laboratoire sur des cultures de cellules. Des études cliniques sur l'efficacité de la mélisse officinale chez les humains sont encore limitées. Par conséquent, il est essentiel de consulter un professionnel de la santé avant d'utiliser la mélisse officinale pour traiter une infection virale ou toute autre condition médicale^[48].

II.5. Activité antifongique

La mélisse officinale *Melissa officinalis* L a été étudiée pour son activité antifongique, ce qui signifie qu'elle peut être efficace contre certains champignons. Voici quelques informations sur l'activité antifongique de la mélisse officinale :

- **Candida albicans** : *Candida albicans* est un champignon responsable de diverses infections fongiques, notamment les infections à levures. Des études in vitro ont montré que l'extrait de mélisse officinale avait une activité inhibitrice contre *Candida albicans*. Les composés présents dans la plante peuvent interférer avec la croissance et la propagation de ce champignon.
- **Autres champignons** : Outre *Candida albicans*, des études préliminaires ont également suggéré que la mélisse officinale pourrait avoir une activité antifongique contre d'autres champignons pathogènes, tels que *Aspergillus fumigatus* et *Trichophyton mentagrophytes*, qui sont responsables respectivement de l'aspergillose et des infections fongiques de la peau.
- **Mécanismes d'action** : Les mécanismes exacts par lesquels la mélisse officinale exerce son activité antifongique ne sont pas complètement compris. Cependant, certains composés présents dans la plante, tels que les polyphénols et les flavonoïdes, peuvent interférer avec la croissance fongique en altérant les membranes cellulaires des champignons et en inhibant leur activité enzymatique.

Les études sur l'activité antifongique de la mélisse officinale ont été réalisées in vitro, ce qui signifie qu'elles ont été menées en laboratoire sur des cultures de cellules ou des échantillons de champignons isolés. Des études cliniques sur l'efficacité de la mélisse officinale chez les humains pour traiter les infections fongiques sont encore limitées^[49].

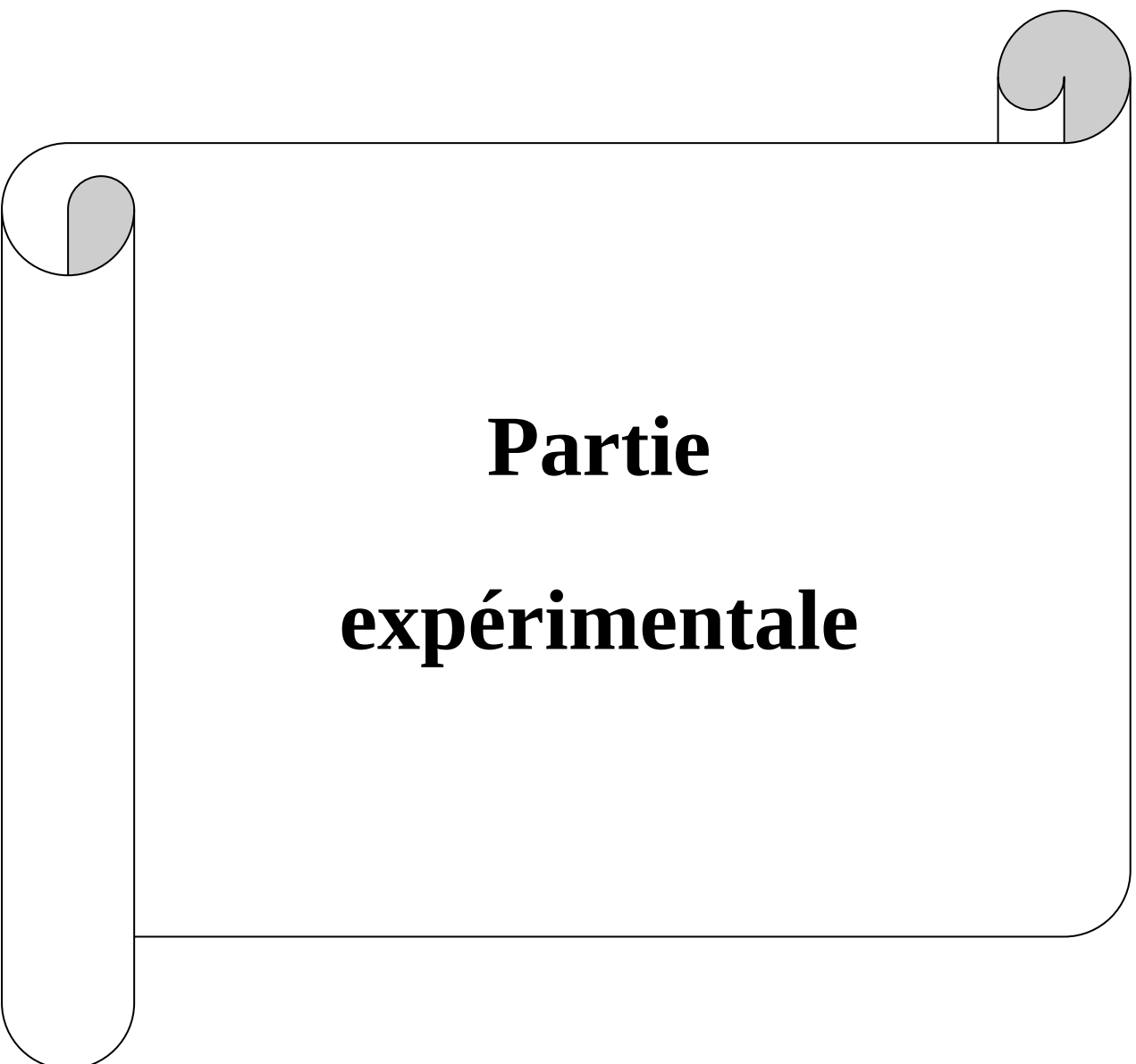
II.6. Activité antispasmodique

La mélisse officinale *Melissa officinalis* L est connue pour son activité antispasmodique, ce qui signifie qu'elle peut aider à soulager les spasmes musculaires et les crampes. Voici quelques informations sur l'activité antispasmodique de la mélisse officinale :

- **Système digestif** : La mélisse officinale est souvent utilisée pour soulager les spasmes et les crampes d'origine digestive. Elle peut aider à détendre les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin, ce qui peut soulager les symptômes associés à des troubles tels que les coliques, les ballonnements et les douleurs abdominales.
- **Système nerveux** : La mélisse officinale a également des propriétés calmantes et relaxantes qui peuvent aider à réduire les spasmes musculaires d'origine nerveuse.

Elle peut aider à détendre les muscles tendus et à réduire la tension nerveuse, ce qui peut être bénéfique pour soulager les spasmes musculaires associés au stress et à l'anxiété.

- **Mécanismes d'action** : Les mécanismes précis par lesquels la mélisse officinale exerce son activité antispasmodique ne sont pas complètement compris. Cependant, certains composés présents dans la plante, tels que les terpènes et les flavonoïdes, peuvent interagir avec les récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) du système nerveux, ce qui peut aider à réduire l'excitabilité des muscles et à soulager les spasmes^[50].

A decorative graphic of a scroll with a light gray background and a black outline. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges showing a rounded, curled-up effect. The text is centered on the main body of the scroll.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Introduction

Ce travail a été réalisé au niveau :

- Laboratoire pédagogique de département de Chimie “l'Université de Chadli Bendjedid El Tarf”.
- Laboratoire de recherche : laboratoire Ecologie Fonctionnelle Evolutive à l'Université de Chadli Bendjedid El Tarf.

I- géographie de la plante Mélissa

La mélisse, également connue sous le nom de *Melissa officinalis*, est une plante herbacée de la famille des Lamiacées. Originaires d'Europe méridionale, elle est maintenant cultivée dans de nombreuses régions du monde surtout la wilaya d'EL TARF tels que bougous, zitouna, matrouha ...etc pour ses utilisations médicinales et culinaires.

Sur le plan géographique, la mélisse est souvent cultivée dans des zones tempérées, bien que certaines variétés puissent tolérer des climats plus chauds ou plus froids. Elle préfère les sols riches en nutriments et bien drainés, et elle pousse souvent dans des endroits semi-ombragés.

La mélisse est une plante vivace, ce qui signifie qu'elle peut revenir d'une année à l'autre dans les bonnes conditions. Elle est souvent cultivée dans les jardins pour ses feuilles parfumées, qui sont utilisées fraîches ou séchées dans les tisanes, les salades et les plats cuisinés. De plus, l'huile essentielle de mélisse est extraite de ses feuilles et est utilisée en aromathérapie pour ses propriétés calmantes et relaxantes.

II- Analyse phytochimique

II-1 biomasse végétales et produits chimiques

- **Biomasse**

La plante utilisée dans ce travail (Figure 9) sous forme de poudre, est disponible sur le marché local d'El-Tarf.



Figure 9. Feuilles et poudre de mélisse. (DRICI Bochra 2024)

- **Produits chimiques**

- **Solvants** : éther de pétrole, chloroforme(CHCl_3), éthanol, méthanol,
- **Autres** : Phénolphtaléine, NaOH (1%), KOH , HCl (5% ; 1%), H_2SO_4 , Acide acétique, Acide salicylique, FeCl_3 , NH_4OH , eau distillée, DPPH, NaNO_2 , Na_2CO_3 , AlCl_3 , Vanilline, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, Albumine.

II.2. Matériels utilisés

Balance de précision



Figure 10. Balance de précision. (DRICI Bochra 2024)

Agitateur magnétique



Figure 11. Plaque chauffante avec un agitateur magnétique et barreau aimanté. (Drici Bochra 2024)

Bain marie



Figure 12. Bain marie de la marque MAMMERT (DRICI Bochra 2024)

pH mètre digitale



Figure 13. pH mètre de la marque HANNA (DRICI Bochra 2024)

Broyeur



Figure 14. Broyeur (DRICI Bochra2024)

Etuve



Figure 15. Etuve de la marque MAMMERT(DRICI Bochra2024)

Boite à pétri



Figure 16. Boite a pétrie (DRICI Bochra2024)

Rota vapeur



Figure 17. Rota vapeur de la marque R-200(DRICI Bochra)

Etude phytochimique

II.3. Méthodes

II.3.1. Préparation de la poudre de mélisse

1. **Séchage** : séchez des feuilles de mélisse à l'air libre.
2. **Broyage** : toute la quantité des feuilles est broyée par un broyeur (schéma 1).
3. **Conservation** : conserver la poudre de mélisse obtenue dans un endroit sec et propre.



schéma 1. Préparation de la poudre de mélisse.

II.3.2. L'analyse qualitative (Screening phytochimiques sur la poudre de mélisse)

Le screening phytochimique a été effectué selon la méthode décrite Par **BRUNETON** [51].

- **Principe**

Les tests phytochimique consistent à détecter les différentes familles de composés existantes dans la partie étudiée de la plante par les réactions qualitatives de caractérisation.

Ces réactions sont basées sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques à chaque famille de composé.

Le but de ces tests est de connaître la composition en métabolites secondaires (anthocyanes, leuco-anthocyanes, tanins, flavonoïdes, alcaloïdes, saponosides, huiles volatils, quinones).

Les tests ont été effectués selon le Tableau 1. screening phytochimiques sur la poudre de mélisse.

Tableau 1. screening phytochimiques sur la poudre de mélisse.

Test	Protocole	Couleur
Les alcaloïdes	Macérer 1g de la poudre de la feuille de mélisse dans 10ml d'HCl à 5% dans un récipient. On filtre le mélange on additionner ou filtrat quelque gouttes de réactif de Mayer. ^[52]	vert jaunâtre
Les saponosides (test de mousse)	1g de la poudre sèche est pesé dans une fiole dans laquelle 10ml d'eau distillée sont ajoutés et bouillis pendant 5min, le mélange est filtré. 2, 5ml du filtrat sont ajoutés à 10ml d'eau distillée dans un tube à essai. Le tube est secoué vigoureusement pendant 30s puis on laisse reposer une demi-heure ^[53] .	Une très petite mousse alvéolaire
Les flavonoïdes	Macérer 10g de la poudre de feuille de mélisse dans 150ml HCl à 1% pendant 24h. Filtrer, prendre 10ml du filtrat, le rendre basique avec NH_4OH ^[52] .	Marron
Les tannins	10g de la poudre avec 100ml de MeOH à 80%. filtré, additionner au filtrat quelques gouttes d'une solution de FeCl_3 à 1% ^[53]	vert foncé
Les cardénolides	Macérer 1g de poudre sèche dans 20ml d'eau distillée pendant 3h, après filtration, on prélève 10ml de filtrat et on l'extrait avec un mélange de 10ml de chloroforme CHCl_3 et éthanol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. On évapore la phase organique, puis dissout le précipité dans 3ml de CH_3COOH glacial, en ajoutant quelque goutte de FeCl_3 et 1ml de H_2SO_4 concentré sur les parois du tube à essai ^[54] .	Marron
Huiles volatiles	Macérer 10g de la poudre dans 40ml d'eau distillée avec agitation constante 30mn. L'extrait est filtré. 2ml du filtrat sont secoués avec 0,1ml de NaOH dilué et une petite quantité de HCl	Vert foncé

	dilué un précipité blanc est formé avec les huiles volatiles ^[55] .	
Anthocyanes	Repose sur le changement de couleur de l'infusé à 10% avec changement de PH. On ajoute à l'infusé quelque goutte de HCl pur, on a changement de couleur, puis on rajoute quelque goutte de NH ₄ OH changement de couleur.	Vert foncé
Leuco-Anthocyanes	On chauffe 5 ml de l'infusé à 10 % à 4 ml (éthanol / HCL pur 1/3) dans un bain marie à 50 ° C pendant quelque minute.	Vert jaunâtre
Quinones	1g de poudre broyé est placé dans un tube avec 15 à 30ml d'éther de pétrole. Après agitation et un repos de 24h. L'extrait est filtré puis concentré au Rotavapeur. La présence des quinones est confirmée par l'ajout de quelque goutte de NaOH ^[56] .	la phase aqueuse vire vert

II.4. Extraction des alcaloïdes

➤ Extraction par macération

- ✚ Placer 10 g de poudrer de fenugrec dans un bécher de 100 ml.
- ✚ Ajouter 50 ml d'éthanol dans le bécher (rapport 5:1).
- ✚ Laisser macérer pendant 48 h heures à température ambiante, en agitant régulièrement pour favoriser l'extraction.

➤ Filtration

- ✚ Filtrer le mélange pour séparer le liquide de la matière solide a l'aide d'un papier filtre et d'un petit entonnoir

➤ Concentration de l'extrait

- ✚ Concentrer l'extrait filtré sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif ou simple évaporateur jusqu'à obtenir un résidu concentré (environ 3-5 ml).

➤ Extraction acide base

- ✚ Dissoudre le résidu concentré dans 30 ml d'acide acétique dilué (10 %).

- ✚ Filtrer pour éliminer les matières insolubles.

➤ Extraction des alcaloïdes

- ✚ Alkaliser la solution acide filtrée avec ma solution de NaOH (10%) jusqu'à atteindre un pH basique (8_10). Utiliser environ 10 ml de la solution de NaOH
- ✚ Extraire les alcaloïdes libres avec 3 portions de 10 ml de chloroforme. Ajouter chaque portion, agiter vigoureusement, puis séparer la phase organique (chloroforme) de la phase aqueuse.
- ✚ Combiner les phases organiques (30 ml de chloroforme).

➤ Purification et concentration

- ✚ Laver la phase organique combinée avec 15 ml d'eau distillée pour éliminer les impuretés
- ✚ Sécher la phase organique sur 1 g de sulfate de sodium anhydre
- ✚ Filtrer pour éliminer le sulfate de sodium
- ✚ Concentrer la phase organique en évaporant le chloroforme sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif ou simple évaporateur jusqu'à obtenir un résidu alcaloïdique sec.

➤ Cristallisation (optionnelle)

- ✚ Dissoudre les alcaloïdes concentrés dans un solvant approprié (ex : éthanol)
- ✚ Laisser cristalliser en refroidissant lentement.

L'extraction des alcaloïdes a été effectuée selon le Schéma 2

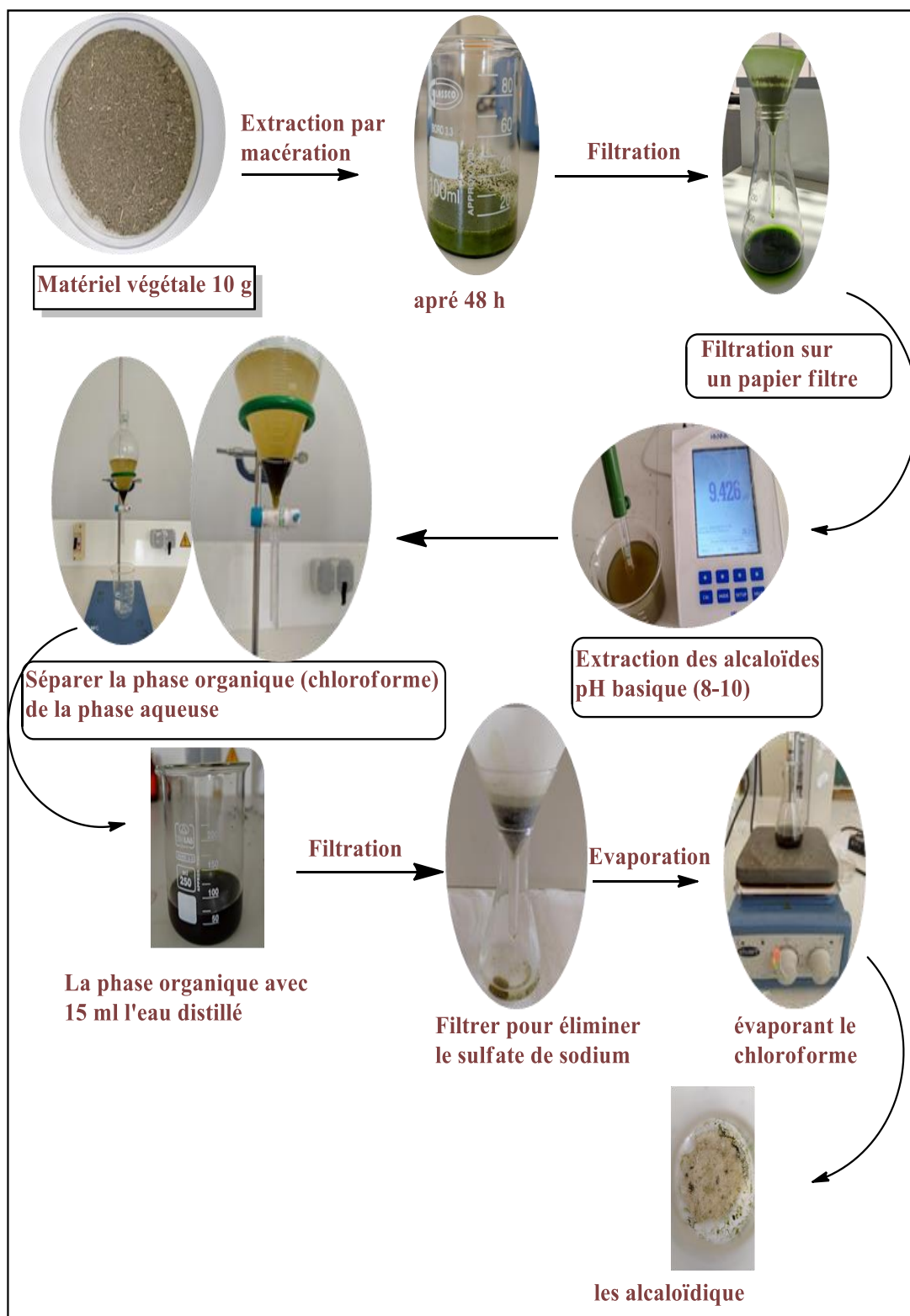


Schéma 2. Protocole d'extraction des alcaloïdes.

II.5. Extraction des flavonoïdes

➤ Macération

- ✚ Placer 5 g la poudre de fenugrec dans un récipient approprié

- + Ajouter 50 ml d'éthanol à 70 % pour couvrir la poudre
- + Agitez le mélange à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 24 heures à température ambiante

➤ Filtration

- + Filtrer le mélange à l'aide d'un filtre à café ou de papier filtre pour séparer le liquide (extrait) du résidu solide.
- + Recueillez le filtrat dans un flacon propre.

➤ Évaporation du solvant

- + Evaporez l'éthanol sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif jusqu'à obtention d'un extrait concentré.

➤ Dissolution dans l'eau

- + Dissoudre l'extrait concentré dans 10 ml d'eau distillée.

➤ Extraction liquide- liquide

- + Ajouter 20 ml d'acétate d'éthyle dans la solution aqueuse.
- + Agitez vigoureusement la solution pendant 10 minutes et laissez reposer pour permettre la séparation des phases.
- + Séparez la phase organique (acétate d'éthyle) contenant les flavonoïdes de la phase aqueuse à l'aide d'un séparateur d'entonnoir.

➤ Répétition de l'extraction

- + Répétez l'extraction liquide - liquide deux fois supplémentaires avec 20 ml d'acétate d'éthyle frais chaque fois pour maximiser la récupération des flavonoïdes.

➤ Évaporation du solvant organique

- + Combiner les phases organiques et évaporez l'acétate d'éthyle à l'aide d'un évaporateur rotatif jusqu'à obtention d'un résidu sec contenant les flavonoïdes.

➤ Purification (facultatif)

- + Si nécessaire, purifier les flavonoïdes par chromatographie sur colonne ou toute autre technique de purification appropriée.

L'extraction des flavonoïdes a été effectuée selon le Schéma 3

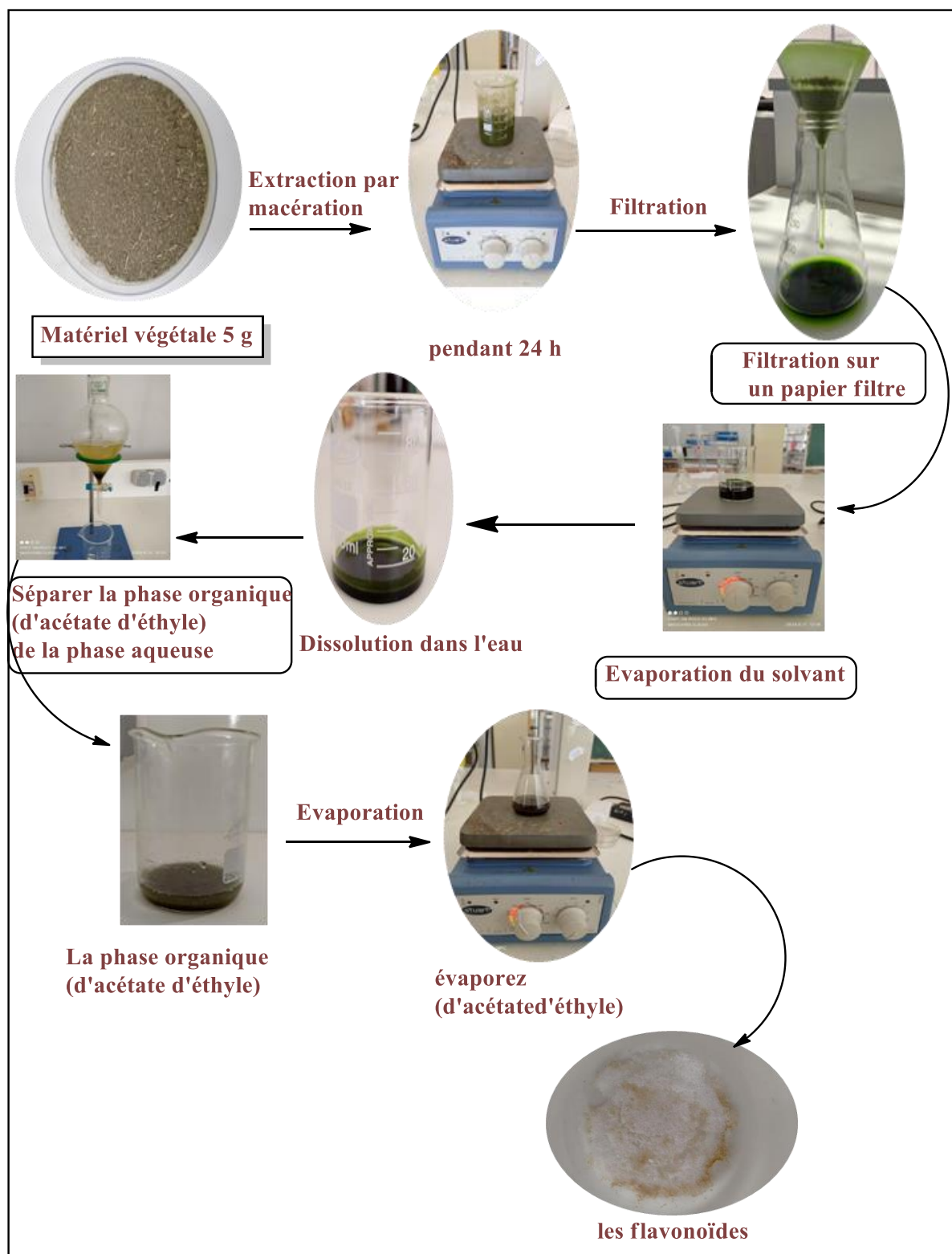


Schéma 3. Protocole d'extraction des flavonoïdes.

Le rendement d'extraction :

Le rendement d'extraction (%) est calculé par la formule suivante :

$$R (\%) = (\text{Masse de l'extrait sec} \times 100) / \text{Masse du matériel végétal utilisé}$$

III. Analyse microbiologique

Test d'activité antibactérienne

✓ Matériel

- Plaques de Pétri
- Micropipettes et pointes stériles
- Boîtes de Pétri
- Milieux de culture
- Incubateur
- Disques de papier filtre disque
- Coton-tige stérile
- Filtre stérile de 0,22 µm
- Flacons stériles

✓ Réactifs

- Eau stérile pour dissoudre les extraits
- Eau stérile pour les dilutions
- Solutions standard de contrôle positif (gentamicine)
- Bouillons de culture bactérienne

Méthode :

1. Préparation des Solutions d'Extrait

- Peser 100 mg d'extrait sec d'alcaloïdes pour chaque souche bactérienne
- Dissoudre les 100 mg d'extrait dans 1 ml d'eau stérile pour obtenir une solution stock concentrée de 100 mg/ml pour chaque souche.
- Filtrer chaque solution à travers un filtre stérile de 0,22 µm pour stériliser.
- Préparer des dilutions en série de chaque solution d'extrait avec de l'eau stérile pour obtenir des concentrations plus faibles (par exemple, 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0,1 mg/ml) pour chaque souche bactérienne.

2. Préparation des Milieux de Culture et Inoculation

- Préparer des plaques d'agar spécifiques à chaque souche bactérienne :
 - Pour *Escherichia coli* : utiliser Mueller-Hinton agar
 - Pour *Staphylococcus aureus* : utiliser Brain Heart Infusion agar
 - Pour la troisième souche, choisir un milieu approprié le *Bacillus*.
- Cultiver chaque souche bactérienne dans du bouillon nutritif

3. Application de l'Extrait

- **Méthode de diffusion en puits :**

- Percer des puits de 6 mm de diamètre dans l'agar inoculé pour chaque souche bactérienne à l'aide d'une pipette Pasteur stérile ou d'un poinçon.
- Ajouter 50 µl de chaque solution d'extrait (et des contrôles) dans les puits correspondants pour chaque souche bactérienne.

- **Méthode de diffusion sur disque :**

- Imprégner des disques de papier filtre stériles (6 mm de diamètre) avec 20 µl de chaque solution d'extrait (et des contrôles) pour chaque souche bactérienne.
- Placer les disques imprégnés sur les plaques d'agar spécifiques pour chaque souche bactérienne.

4. Contrôles

- Inclure des disques ou des puits contenant uniquement de l'eau stérile comme contrôle négatif, et des disques imprégnés d'antibiotiques standards comme contrôles positifs pour chaque souche bactérienne testée.

5. Incubation

- Incuber les plaques à 37°C pendant 24 heures.

6. Évaluation de l'Activité Antibactérienne

- Après incubation, mesurer le diamètre des zones d'inhibition autour des puits ou des disques à l'aide d'une règle pour chaque souche bactérienne.
- Comparer les résultats avec les contrôles positifs et négatifs pour évaluer l'efficacité antibactérienne des extraits d'alcaloïdes contre chaque souche bactérienne individuellement.

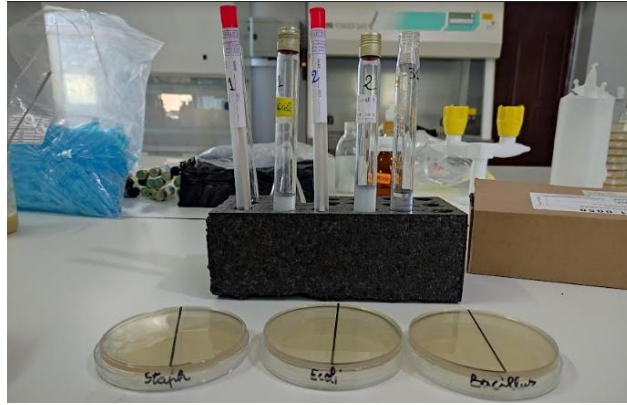


Figure 18. Matériel de l'activité antibactérienne (DRICI Bochra2024)

IV. Formulation de la solution liquide

IV.1. Préparation de la Solution

- **Ingrédients :**
 - 10 g d'extrait concentré de mélisse
 - 100 ml de glycérol (pour solubiliser les composés actifs)
 - 890 ml d'eau purifiée
 - 0,1% d'extrait de pépins de pamplemousse (conservateur naturel)
- **Procédure :**
 - Dissoudre l'extrait concentré dans le glycérol.
 - Ajouter l'eau purifié
 - Mélanger jusqu'à homogénéité.
 - Ajouter le conservateur et ajuster le pH de la solution à 6-7 si nécessaire.
 - Mélanger vigoureusement la solution pour assurer une distribution uniforme des composés actifs.
- **Filtration et Stérilisation**
 - ✚ **Filtration :** Filtrer la solution à travers un filtre de 0,22 μm .
 - ✚ **Conditionnement :** Conditionner la solution dans des flacons en verre ambré pour protéger les composés actifs de la lumière.

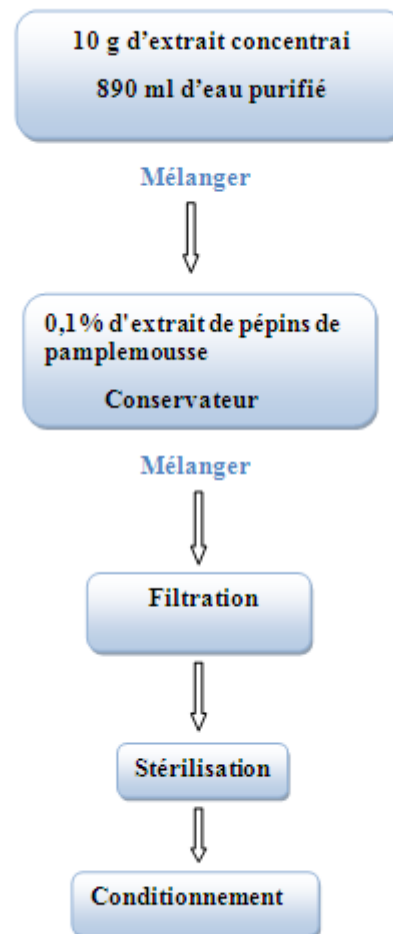


schéma 4. Etapes de préparation de la solution naturelle.

IV.2. Évaluation de la Stabilité et de la Biodisponibilité

IV.2.1. Stabilité

- ✓ **Test de Stabilité :** Conserver les flacons à différentes températures (réfrigération, température ambiante) et tester la stabilité des composés actifs à intervalles réguliers (1, 3, 6 mois)

A decorative graphic of a scroll with a light gray background and a black border. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges showing a darker gray shadow. The text "Résultats et discussion" is centered on the scroll.

Résultats et discussion

Résultats et discussion

I. Analyse phytochimique

I.1. Test Screening phytochimiques

Les résultats du screening phytochimique réalisé sur la poudre de mélisse est représenté dans (Tableau 2). Nous remarquons que la mélisse est riche en flavonoïdes, alcaloïdes, cardioïdes, huiles volatiles. Alors que les saponosides sont absents.

Tableau 2. Résultats des tests phytochimiques du plante mélissa.

Test	Photos	Résultats	Test	Photos	Résultats
Alcaloïdes		+	cardénolides		+++
Saponosides		---	Huiles volatiles		++
Flavonoïdes		+++	Anthocyanes		+

Quinones		++	Leuco- Anthocyanes		+
Tannins		++	+ : présent - : absent		

Le tableau II, montre que la poudre de feuilles de *Melissa officinalis* L renferme des tanins galliques, des, des alcaloïdes et des flavonoïdes anthocyanes, des tanins catéchiques, des quinones libres et des glucosides avec l'absence des saponosides .

Selon les résultats de notre étude, sur la poudre de feuilles de *Melissa officinalis* L. Contiennent les composants suivants :

- **Tanins galliques**
- **Alcaloïdes**
- **Flavonoïdes anthocyanes**
- **Tanins catéchiques**
- **Quinones libres**
- **Glucosides**

De plus, les saponosides sont absents dans les échantillons testés.

- Mimica-Dukić ^[57] et al ont également identifié la présence de tanins, flavonoïdes, alcaloïdes et d'autres composés phénoliques dans les extraits de *Melissa officinalis*. Ils ont spécifiquement rapporté la présence de tanins galliques et catéchiques, ainsi que de flavonoïdes.
- Pereira et al^[58] ont confirmé la présence de flavonoïdes, d'acides phénoliques, de tanins et d'huiles essentielles dans les extraits de *Melissa officinalis* .

❖ **Analyse Comparative :**

- **Présence de tanins galliques et catéchiques :** Les tanins galliques et catéchiques trouvés dans notre étude sont cohérents avec les résultats rapportés par ^[57] et d'autres,

ce qui renforce la reconnaissance de ces composés comme caractéristiques de la composition phytochimique de la mélisse.

- **Alcaloïdes et flavonoïdes** : La présence d'alcaloïdes et de flavonoïdes anthocyanes dans notre étude est également soutenue par la littérature antérieure, montrant que la mélisse est riche en composés phénoliques et flavonoïdes aux propriétés potentiellement bénéfiques pour la santé.
- **Absence de saponosides** : La constatation de l'absence de saponosides dans notre étude est intéressante car elle souligne une spécificité dans la composition phytochimique de la mélisse, par rapport à d'autres plantes qui pourraient contenir ces composés.

Les résultats du screening phytochimique de la mélisse indiquent une composition riche en tanins galliques, alcaloïdes, flavonoïdes anthocyanes, tanins catéchiques, quinones libres et glucosides, avec l'absence de saponosides. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures et confirment la diversité des composés bioactifs présents dans cette plante. Cette composition phytochimique variée suggère un potentiel thérapeutique significatif pour la mélisse, notamment dans ses applications en phytothérapie et en médecine naturelle.

1.2 Extraction des alcaloïdes et des flavonoïdes

Les rendements d'extraction des alcaloïdes et des flavonoïdes obtenus après évaporation ont été déterminés par rapport au matériel végétal sec. Les résultats, représentés dans le (Tableau 3), montrent un rendement de 4 % pour les alcaloïdes et de 5 % pour les flavonoïdes.

Tableau 3. Rendements des alcaloïdes et flavonoides.

	Extraction les alcaloïdes	Extraction les flavonoïdes
Rendement	4%	5%

✓ Flavonoïdes

Dans ce travail, l'extraction des alcaloïdes de la mélisse (*Melissa officinalis*) a donné un rendement de 5%.

- Patora et Klimek ^[59] ont étudié les flavonoïdes de la mélisse et trouvé des rendements de 3 à 5%, ce qui est comparable aux 4% d'alcaloïdes obtenus dans notre étude. Cela suggère que la concentration d'alcaloïdes dans *Melissa officinalis* est en ligne avec celle d'autres composés bioactifs de la même plante^[59].

Alcaloïdes

- Joukar et Asadollahi ^[60] mentionnent la présence d'alcaloïdes dans *Melissa officinalis*, mais sans préciser de rendement. Leur étude confirme néanmoins l'importance pharmacologique de ces composés, ce qui renforce la pertinence de notre résultat de 4% pour des applications thérapeutiques.

✓ Facteurs Influent sur les Rendements

- Les variations dans les rendements des alcaloïdes entre différentes études peuvent être attribuées à des différences dans les méthodes d'extraction, les types de solvants utilisés, et les conditions expérimentales telles que la température et la durée de l'extraction.
- Chen et al. ^[61] ont rapporté que l'utilisation de solvants polaires comme l'éthanol peut améliorer les rendements d'extraction des alcaloïdes. Dans notre étude, l'utilisation de solvants appropriés a vraisemblablement contribué au rendement de 4% obtenu.

Le rendement de 4% obtenu pour l'extraction des alcaloïdes de la mélisse est en accord avec les résultats de la littérature pour des composés bioactifs similaires et des plantes médicinales. Ce rendement soutient l'utilisation potentielle de *Melissa officinalis* comme source d'alcaloïdes pour des applications thérapeutiques, tout en fournissant une base solide pour des recherches futures visant à optimiser les processus d'extraction.

✓ Flavonoïdes

Le rendement de notre travail de 5% est bien aligné avec les rendements rapportés par Mimica-Dukić et al. ^[62] (5-7%) et Shakeri et al. ^[63] (4-6%) . Cela indique que notre méthode d'extraction est comparable en termes d'efficacité aux méthodes utilisées dans les études antérieures.

Cette concordance suggère que les techniques et solvants utilisés dans notre étude sont efficaces pour extraire les flavonoïdes de la mélisse.

La variabilité dans les rendements peut également être due à la teneur en flavonoïdes de la plante au moment de la récolte, qui peut varier en fonction de la saison, des conditions de croissance, et de la région de culture.

L'utilisation de techniques d'extraction plus avancées, comme l'extraction par ultrasons ou l'extraction supercritique, pourrait potentiellement augmenter les rendements.

Effets anti-inflammatoires et antioxydants : Les flavonoïdes de la mélisse ont également été associés à des effets anti-inflammatoires et antioxydants potentiels. Ces propriétés pourraient être bénéfiques dans le traitement des maladies inflammatoires ou comme agents protecteurs contre les dommages oxydatifs.

En conclusion, les résultats d'extraction des flavonoïdes de la mélisse et ses activités pharmacologiques connues suggèrent qu'elle pourrait être une option prometteuse pour des effets thérapeutiques variés. Cependant, comme pour tout traitement à base de plantes, il est essentiel de mener davantage de recherches cliniques pour valider ses utilisations thérapeutiques spécifiques, identifier les doses efficaces et explorer ses interactions potentielles avec d'autres médicaments ou traitements.

II. Test d'activité antibactérienne

Nous avons évalué l'activité antibactérienne des extraits secs des alcaloïdes de mélisse, sur des souches bactériennes en utilisant la méthode de diffusion sur disque. Cette technique est couramment employée pour examiner l'activité antibactérienne des substances naturelles et des extraits de plantes. Les résultats des zones d'inhibition sont présentés dans le schéma 5 et le Tableau 4. Résultats du test d'activité antibactérienne.

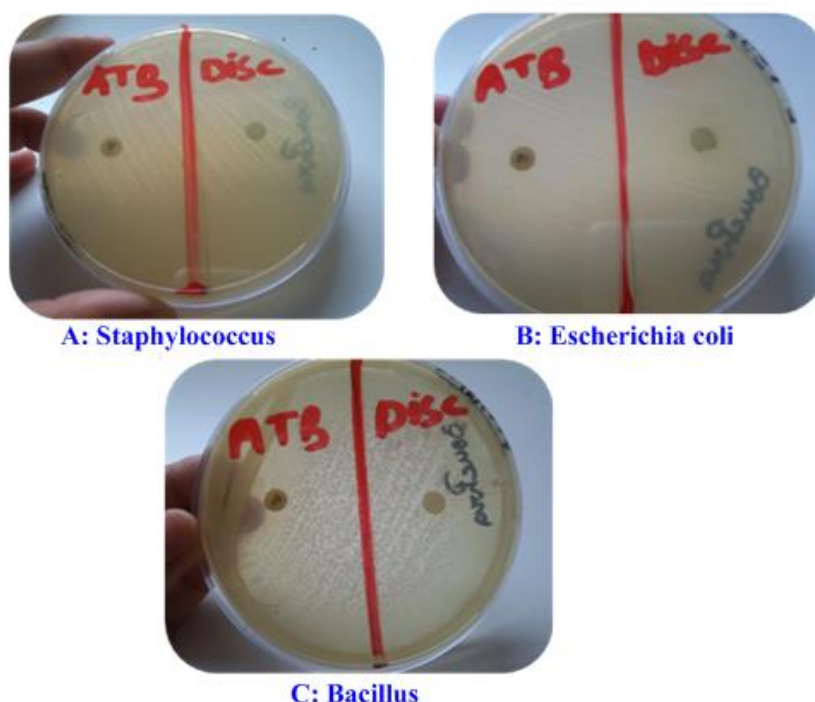


schéma 5. Résultats obtenus pour l'activité antibactérienne.

Tableau 4. Résultats du test d'activité antibactérienne.

La souche bactérienne	Résultats	concentration	Gentamicine
Staphylococcus	11 mm	10 mg/l	18
Escherichia coli	17 mm	1 mg/l	21
Bacillus	10 mm	0.1 mg/l	14

Discussion :

Nous avons étudié in vitro le pouvoir antibactérien des alcaloïdes isolés de *Melissa officinalis* par la méthode de diffusion des disques sur un milieu gélosé solide (Nutrient Agar).

L'activité antibactérienne de nos produits est estimée en termes de diamètre de la zone d'inhibition autour des disques à tester vis-à-vis de trois germes pathogènes (*Escherichia coli*, et *staphylococcus* et *bacillus*), après 24 heures d'incubation à une température adéquate de 37°C.

✓ **Discussion de l'activité antibactérienne de la mélisse**

- **Staphylococcus** : Zone d'inhibition de 11 mm à une concentration de 10 mg/l.
- **Escherichia coli** : Zone d'inhibition de 17 mm à une concentration de 1 mg/l.
- **Bacillus** : Zone d'inhibition de 10 mm à une concentration de 0.1 mg/l.

✓ **Comparaison avec la Gentamicine**

La Gentamicine, utilisée comme antibiotique de référence, montre les résultats suivants :

- **Staphylococcus** : Zone d'inhibition de 18 mm.
- **Escherichia coli** : Zone d'inhibition de 21 mm.
- **Bacillus** : Zone d'inhibition de 14 mm.

Discussion

1. Shakeri et al.^[64] ont observé une activité antibactérienne des extraits de mélisse contre **Escherichia coli** et **Staphylococcus aureus**, avec des zones d'inhibition allant jusqu'à 12 mm pour des concentrations de 50 mg/ml.
2. Amoian et al.^[65] ont rapporté une activité antibactérienne de la mélisse contre **Staphylococcus aureus** avec une zone d'inhibition d'environ 14 mm pour des extraits à une concentration de 20 mg/ml.

Analyse Comparative

- **Staphylococcus** : Notre étude montre une zone d'inhibition de 11 mm à 10 mg/l, ce qui est inférieur à la zone d'inhibition de la Gentamicine (18 mm) mais est en ligne avec les résultats de Shakeri et al.^[63] (12 mm) et Amoian et al.^[65] (14 mm) à des concentrations plus élevées. Cela suggère que la mélisse a une activité antibactérienne modérée contre *Staphylococcus*, mais moins efficace que la Gentamicine.
- **Escherichia coli** : Une zone d'inhibition de 17 mm à 1 mg/l est significative et proche des résultats de la Gentamicine (21 mm). Les résultats sont supérieurs à ceux rapportés par Shakeri et al. ce qui peut indiquer une meilleure efficacité de la mélisse à une concentration plus faible contre *E. coli*.
- **Bacillus** : Une zone d'inhibition de 10 mm à 0.1 mg/l est notable et proche de la zone d'inhibition obtenue avec la Gentamicine (14 mm). Les études antérieures ne mentionnent pas spécifiquement *Bacillus*, mais les résultats montrent que la mélisse a une bonne activité antibactérienne contre cette souche à une faible concentration.

Les résultats de notre étude montrent que la mélisse possède une activité antibactérienne notable contre **Escherichia coli** et **Bacillus**, et une activité modérée contre **Staphylococcus**. En comparaison avec la Gentamicine, bien que moins efficace, la mélisse démontre une bonne activité antibactérienne à des concentrations relativement faibles. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures, tout en montrant des variations potentielles dues à la méthode d'extraction, à la concentration et aux souches spécifiques testées.

III. La préparation de la solution naturelle

À la suite de cette étude et en se fondant sur les preuves scientifiques concernant sa composition et ses effets bénéfiques, une solution naturelle à base de mélisse a été développée Pour traiter les troubles thyroïdiens.

❖ Perspectives

Une étude approfondie sera menée sur la solution naturelle formulé à base de de la mélisse dans le cadre de sa commercialisation future. Cette étude comprendra plusieurs volets

1. **Étude in vitro de la toxicité** : Réalisée au laboratoire de toxicologie du CHU Annaba, cette étape permettra d'évaluer la sécurité de la solution sur des cellules cultivées en laboratoire pour s'assurer que ce dernier est sans danger pour la consommation humaine.

2. **Analyse de la composition détaillée** : Utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-MS) et la spectroscopie infrarouge, cette analyse sera effectuée au laboratoire de recherche en Écologie Fonctionnelle et Évolutive de l'université Chadli Bendjedid El Tarf pour déterminer précisément les composants phytochimiques présents dans le produit.
3. **Étude de la stabilité du produit** : Cette étape sera menée à l'aide d'un rhéomètre au Centre de Recherche en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC) de Biskra pour évaluer la stabilité de la solution naturelle à base de la mélisse sur une période prolongée, garantissant ainsi son efficacité et sa sécurité pendant toute sa durée de conservation.
4. **Étude in vivo de la toxicité et de l'efficacité** : Réalisée sur des modèles animaux, cette étude évaluera la sécurité et l'efficacité du produit.

Ce projet fait l'objet d'une startup actuellement incubée au sein de l'incubateur de l'Université Chadli Bendjedid El Tarf et est en cours de réalisation.

Conclusion générale

La phytothérapie est considérée comme une médecine douce, de nos jours, il existe plusieurs spécialités éventuellement combinées entre elles, qui utilisent les plantes à des fins médicinales. Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine.

Notre étude a concerné l'espèce *Melissa officinalis* qui appartient à la famille des Lamiacées. On a utilisé une plante originaire de la région d'EL Tarf (Algérie). Notre recherche a pour but, la détermination de la richesse de la mélisse en métabolisme secondaire et plus précisément les flavonoïdes et les alcaloïdes qui ont montré un potentiel antibactérien intéressant.

Ce travail a commencé par une analyse qualitative (Screening phytochimiques sur la poudre de mélisse et un criblage phytochimique qui révèle la présence des flavonoïdes et des alcaloïdes au niveau de cette plante.

L'activité antibactérienne des différentes fractions montrent un pouvoir antibactérien contre les bactéries à gram positif et celles à gram négatif.

On conclue avec les résultat obtenus que notre espèce étudiée (*Melissa officinalis*) est riche en flavonoïdes et alcaloïdes qui présentent un pouvoir antibactérien très intéressant.

Références bibliographiques

- [1] M. Sadia, Université mohamed boudiaf des sciences et de la technologie d'Oran **2015**.
- [2] B. Moreau, *Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3ème année de doctorat de pharmacie* **2003**.
- [3] C. S. Eddine, **2023**.
- [4] U. Kunkele, T. Lobmeyer, *Edition Parragon*. 319p **2007**.
- [5] F. MERAD, T. MAHIOUT Tassadit, **2019**.
- [6] A. Boumediou, S. Addoun, *Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Département de Pharmacie, University of Tlemcen Chetouane, Algeria* **2017**, 119.
- [7] C. Strang, C. Bat, *Paris: Éditions Larousse* **2006**.
- [8] P. Iserin, M. Masson, J. Restellini, E. Ybert, A. De Laage de Meux, F. Moulard, E. Zha, R. De la Roque, O. De la Roque, P. Vican, *Editions Larousse, Paris* **2001**, 15.
- [9] R. Bouacherine, H. Benrabia, *Mémoire présenté pour l'obtention Du diplôme de master académique. Université Mohamed Boudiaf-M'sila*. 35p **2017**.
- [10] J. M. Pelt, *Les drogues: leur histoire, leurs effets*, Doin, **1980**.
- [11] H. Dunstan, S. K. Florentine, M. Calviño-Cancela, M. E. Westbrooke, G. C. Palmer, *Emu-Austral Ornithology* **2013**, 113, 168-176.
- [12] M. Guelmine, **2018**.
- [13] L. Ali-Delille, *Les plantes médicinales d'Algérie*, Berti éditions, **2013**.
- [14] F. Baba aissa, *Encyclopédie des plantes utiles*. p2-3. **2000**.
- [15] H. BELKHODJA, **2016**.
- [16] A.-S. Nogaret, *La phytothérapie: Se soigner par les plantes*, Editions Eyrolles, **2011**.
- [17] H. Rafika.
- [18] C. CHRISTINE, *Mars* **2012**.
- [19] D. P. Briskin, *Plant physiology* **2000**, 124, 507-514.
- [20] M. Boumizez, I. Hamouda, A. E. BOUDJERDA, université de jijel **2022**.
- [21] B. J., *Pharmacognosie- Phytochimie, Plantes médicinales*, Editions Tec &

Doc, Editions médicales internationales, 1120 p.

1999.

- [22] S. HASNAOUI, Université laarbi tebessi tebessa **2020**.
- [23] H. W. Kothe, *1000 plantes aromatiques et médicinales*, Terres éd., **2007**.
- [24] . (*Encyclopédie plantes les livres d'A. Vogel*)
- [25] H. Azzouz, L. Djareche, Université laarbi tebessi tebessa **2019**.
- [26] L. Z. Adimi, **2018**.
- [27] F. C. Gérard D., Pierre V et Délia V . **2009**.
- [28] P. R. Perrot E . **1971**.
- [29] P. I. Penchev, Institut National Polytechnique de Toulouse-INPT; Académie bulgare des ... **2010**.
- [30] Hervé G, **2009**, 501-582.

.

- [31] B. Saliha, M. C. Mahdia, *Conception et réalisation d'une authentification par FingerHashing sur carte à puce, Ecole nationale Supérieure d'Informatique (ESI) Oued-Smar, Alger.*
- [32] C. Baumgartner, M. R. Blum, N. Rodondi, *Swiss medical weekly* **2014**, 144, w14058-w14058.
- [33] T. M. Ortiga-Carvalho, M. I. Chiamolera, C. C. Pazos-Moura, F. E. Wondisford, *Comprehensive Physiology* **2011**, 6, 1387-1428.
- [34] A. Bernard, M. Jin, Z. Xu, D. J. Klionsky, *Autophagy* **2015**, 11, 2114-2122.
- [35] k. a. noczyDsKa, **2010**.
- [36] A. Ryndak-Swiercz, *Les maladies de la thyroïde* **2010**, 3-11.
- [37] Gurnell, **2009**.
- [38] Marc and Laurent, **2008**.
- [39] S. Laboureau-Soares Barbosa, P. Rodien, F. Illouz, V. Rohmer, *Endocrinologie-Nutrition: 1B-8B* **2009**.
- [40] H. Jérôme, **2011**.
- [41] C. Buffet, C. Vatier, *Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France: 65* **2011**, 78.
- [42] K. Haghebeen, &Mirmohammadlu, M., **2016**, 10(11), 52-57.
- .
- [43] e. a. Ekrem, **2017**.
- [44] e. (Sousa, a. ;. **2010**.
- [45] G. S. Hotamisligil, *Nature* **2017**, 542, 177-185.
- [46] D. Cooper, et Ildefonso, C. J., **2019**.
- [47] B. B. Aggarwal, P. Gehlot, *Current opinion in pharmacology* **2009**, 9, 351-369.
- [48] S.-J. Chang, Y.-C. Chang, K.-Z. Lu, Y.-Y. Tsou, C.-W. Lin, *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* **2012**, 2012.
- [49] N. Mimica-Dukic, B. Bozin, M. Sokovic, N. Simin, *Journal of agricultural and food chemistry* **2004**, 52, 2485-2489.
- [50] R. Awad, A. Muhammad, T. Durst, V. L. Trudeau, J. T. Arnason, *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* **2009**, 23, 1075-1081.
- [51] BRUNETON J, :*Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.3eme Edition technique et documentation, Paris. 1999*, 180p.
- [52] R. Azzi, *Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (Ficus carica) et de coloquinte (Citrulluscolocynthis) chez le rat Wistar* **2013**, 13.
- [53] J. Mogode Debeté, **2005**.
- [54] H. J. B., **1984**.
- [55] S. A., **2008**.
- [56] Dohou N., **2015**, p59.
- [57] N. Mimica-Dukić, Božin, B., Soković, M., Mihajlović, B., & Matavulj, M., *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2004**, 52(9), 2485-2489.
- [58] R. P. Pereira, Fachineto, R., de Souza Prestes, A., Puntel, R. L., Santos da Silva, G. N., Heinzmann, B. M., ... & Wagner, C., *Antioxidant effects of different extracts from Melissa officinalis, Matricaria recutita and Cymbopogon citratus. Neurochemical Research*, **2015**, 40(1),

, 55-66.

[59] J. Patora, Klimek, B. . *Flavonoids from Melissa officinalis L. leaves. Acta Poloniae Pharmaceutica*, 59(2) **2002**, 139-143.

[60] S. Joukar, & Asadollahi, A.. *Melissa officinalis L. in the treatment of myocardial infarction, traditional medicine and modern medicine: A review. Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *Melissa officinalis L. in the treatment of myocardial infarction, traditional medicine and modern medicine: A review. Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 20(7) **2017**, 802-811.

[61] L. Chen, Jin, H., Ding, L., Zhang, H., & Li, J. (2013). . , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 84, **2013**, 160-165.

[62] N. Mimica-Dukić, Božin, B., Soković, M., Mihajlović, B., & Matavulj, M. , *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(9), **2004**, 2485-2489.

[63] A. Shakeri, Hazeri, N., Vlizlo, E., Ghasemi Pirbalouti, A., & Pourmortazavi, S. M. , *Antimicrobial activity of essential oi*

2016.

[64] A. 1. Shakeri, Hazeri, N., Vlizlo, E., Ghasemi Pirbalouti, A., & Pourmortazavi, S. M. , *Journal of Food Quality and Hazards Control*, 3, **2016**, 45-50.

[65] B. 2. Amoian, Chaman, R., & Dolatkah, R. , *Journal of Applied Microbiology*, 119(1), **2015**, . 6-11