

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID de TLEMCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers



Département de biologie

Laboratoire de Produits Naturels « LAPRONA »

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER EN SCIENCES ALIMENTAIRES
Option : Agro-Alimentaire et Contrôle de Qualité

Par

DAOUDI Hayat
OUAHIANI Saadia

Etude phytochimique et évaluation de pouvoir antioxydant des extraits d'*Origanum majorana* (étude bibliographique)

Soutenu le 28/06/2020, devant le jury composé de :

Mr. AZZI Rachid	Président	M.C. A à l'UAB de Tlemcen.
Mlle. GHANEMI Fatima Zohra	Promotrice	M.C. B à l'UAB de Tlemcen.
Mme. MEZIANE Radjaa Kaouthar	Examinatrice	M.C. B à l'UAB de Tlemcen.

Année universitaire :2019-2020

Remerciement

*Avant tout, nous remercions notre **Dieu ALLAH** ; le tout puissant, créateur, grand et miséricordieux ; de nous avoir donné le courage, la force, la santé et la persistance et de nous avoir permis de finaliser ce travail dans de meilleures conditions.*

*Il ne nous serait pas possible de présenter ce mémoire sans témoigner de notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à Mlle **Ghanemi Fatima Zohra** d'avoir accepté de nous encadrer, pour sa gentillesse, ses conseils et ses précieuses orientations.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à Mme **Meziane** et MR **Azzi** d'avoir accepté de juger notre travail.*

Nos remerciements les plus sincères aussi pour tous les enseignants de notre département pour leur patience et leurs efforts au cours de notre formation de master.

Nous remercions nos collègues et nos amies pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble.

Enfin, nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Dédicace

A tous ceux et celle qui nous souhaitent le bonheur

Résumé

Les molécules douées d'activité biologique d'origine naturelle sont devenues un centre d'attraction des recherches actuelles grâce à leurs effets sur la santé humaine. Les plantes médicinales et aromatiques sont de plus en plus demandées dans plusieurs domaines tels que l'agroalimentaire, la cosmétique, la parfumerie et la pharmacie.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à faire le point sur la composition chimique et les activités biologiques de l'*Origanum majorana* (origan des jardins) qui est une plante médicinale largement utilisée dans les pays arabes dans la pharmacopée traditionnelle pour le traitement de divers troubles et maladies. La plupart des études ont montré la présence de différents composés. A l'instar de ces constituants, les polyphénols qui détiennent une part majeure avec une teneur qui varie de 58,62 à 139,98 mg GAE/g pour les extraits éthanoliques ou aqueux de la marjolaine originaire de pays différents. Les potentialités thérapeutiques des extraits d'*Origanum majorana* établies dans plusieurs travaux scientifiques, ont porté sur l'activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*. L'activité antioxydante avec un IC50 qui oscille entre 28,25 et 114,47 µg/ml pour les extraits aqueux et éthanoliques. Par ailleurs, d'autres activités importantes ont été évoquées à savoir antidiabétique, anti-inflammatoire, anticancéreuse, anti-neurodégénérative, anticonvulsivant, anti-anxiété et antimutagène.

Les données recensées dans ce travail, peuvent servir comme outil crucial pour les chercheurs afin de poursuivre leurs études et explorer d'autres aspects scientifiques de cette herbe aromatique tant convoitée.

Mots-clés : *Origanum majorana*, polyphénols, composition chimique, activité antioxydante, activités biologiques.

ملخص

لقد أصبحت الجزيئات الطبيعية ذات النشاط البيولوجي مركزًا لجذب البحث الحالي بسبب آثارها على صحة الإنسان. هناك طلب متزايد على النباتات الطبية والعطرية في العديد من المجالات مثل الطعام ومستحضرات التجميل والعطور والصيدلة.

في إطار هذا العمل، نحن مهتمون بتقييم التركيب الكيميائي والأنشطة البيولوجية للبردقوش الذي هو نبات طبي يستخدم في البلدان العربية في الصيدلة التقليدية لعلاج مختلف الاضطرابات والأمراض. ركزت معظم هذه الدراسات على التركيب الكيميائي لمستخلصات مختلفة من النباتات؛ وقد أظهرت وجود مركبات مختلفة، من بينها مركبات البولي فينول التي تشكل مكونات رئيسية بمحتوى يتراوح من 58.62 إلى 139.98 ملغ / GAE للمستخلصات الإيثانولية أو المائية للبردقوش الناشئة في بلدان مختلفة.

تم الإبلاغ عن الإمكانيات العلاجية لمستخلصات البردقوش في العديد من الدراسات العلمية من بينها النشاط المضاد للبكتيريا ضد *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus subtilis*, *staphylococcus aureus*، ونشاط مضاد للأكسدة مع IC50 الذي يتراوح ما بين 5228 إلى 114.47 µg/ml للمستخلصات المائية والاثانولية. مع ذكر أنشطة أخرى من بينها: مضاد لمرض السكر، مضاد للالتهابات، مضاد للسرطان، مضاد للالتهاب العصبي. مضاد للتشنج، مضاد للقلق ومضاد للطفرات.

قد تكون المعلومات الملخصة في هذا العمل أداة مفيدة للباحثين لمواصلة دراستهم واستكشاف الجوانب العلمية الأخرى لهذه العشبة العطرية المرغوبة.

الكلمات المفتاحية: البردقوش، البولي فينول، التركيب الكيميائي، النشاط المضاد للأكسدة، الأنشطة البيولوجية.

Abstract

Molecules endowed with biological activity of natural origin are becoming a center of attraction of current research because of their effects on human health. Medicinal and aromatic plants are increasingly in demand in several areas such as food, cosmetics, perfumery and pharmacy. Within the framework of this research, we were interested in taking stock of the chemical composition and the biological activities of the *Origanum majorana* (oregano of the gardens) which is a medicinal plant widely used in the Arab countries in the traditional pharmacopoeia for the treatment of various disorders and diseases. Most studies have shown the presence of different compounds. Like these constituents, polyphenols which hold a major part with a content that varies from 58.62 to 139.98 mg GAE / g for the ethanolic or aqueous extracts of marjoram originating in different countries. The therapeutic potential of the extracts of *Origanum majorana* established in several scientific works, focused on the antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*. Antioxidant activity with an IC50 which varies between 28.25 and 114.47 $\mu\text{g} / \text{ml}$ for aqueous and ethanolic extracts. In addition, other important activities were mentioned, namely anti-diabetic, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-neurodegenerative, anti-convulsant, anti-anxiety and anti-mutagen. The data collected in this work can serve as a crucial tool for researchers to continue their studies and explore other scientific aspects of this much-desired aromatic herb.

Keywords: *Origanum Majorana*, Polyphenols, Chemical Composition, Antioxidant Activity, Biological Activities.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

TPC :	La teneur totale en phénol.
TFC :	Teneur en flavonoïdes.
ABTS :	L'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).
DPPH :	1,1 Diphényle 2 Pycril Hydrazil.
FRAP :	Capacité de réduction ferrique du plasma
GAE :	Equivalent d'acide gallique.
TAF :	Triterpénoïque
TYR :	Tyrosine
ACHE :	L'acétylcholine
EDTA :	Acide éthylène diamine tétra acétique
NO :	L'oxyde nitrique
MBC :	Concentration bactéricide minimale
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
LPS :	Lipopolysaccharide
MES :	Electrochoc maximale
PTZ :	Pentylenetetrazole
ADN :	Acide ribonucléique
AGE :	Produit finaux de glycation avancés
SH :	Sérum humain
EPM :	Labyrinthe
HT-1080 :	Lignée cellulaire de cancer du fibrosarcome
MTT :	Un colorant de couleur jaune
HQ :	L'hydroquinone
EOR :	Espèce réactive d'oxygène
EAR :	Espèce réactive d'azote
BHT :	Butylhydroxytoluène
TBHQ :	Le tétrabutylhydroquinone
BHA :	Le butylhydroxyanisole.
PG :	Gallate propylée.
ROO° :	Radicaux libres secondaires
-OH :	Un groupe hydroxyle
H₂O₂ :	L'eau et l'oxygène moléculaire
LDL :	Les lipoprotéines de basse densité
ADN :	L'acide désoxyribonucléique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Forme active de l'oxygène dans les cellules
Figure 2 :	Système de défense naturels contre les radicaux libres
Figure 3 :	Structure de bases des différentes classes de polyphénols
Figure 4 :	Structure chimique de base des flavonoïdes
Figure 5 :	Structure chimique de base d'acide gallique et d'acide ellargique
Figure 6 :	Structure chimique des tanins condensés
Figure 7 :	Aire de distribution du genre <i>origanum majorana</i>
Figure 8 :	Feuilles d' <i>origanum majorana</i>
Figure 9 :	Séparation du mélange

LISTE DE TABLEAUX

Tableau 1 :	Composition de l'huile essentielle de la marjolaine
Tableau 2 :	Teneur total en polyphénols et des flavonoïdes des extraits d' <i>Origanum majorana</i>
Tableau 3 :	Activité antioxydante des extraits de (Thym, Origan et Marjolaine)

TABLES DES MATIÈRES

I	Introduction	1
Chapitre 1 : Le stress oxydant et les antioxydants		
1	Le stress oxydant	2
1.1	Définition	2
1.2	Radicaux libre	2
1.3	Types de radicaux libres	2
1.3.1	Radicaux libres primaires	2
1.3.2	Radicaux libres secondaires	2
1.4	Effets et conséquences du stress oxydant	3
1.4.1	Action sur l'ADN	3
1.4.2	Action sur les protéines	4
1.4.3	Action sur les lipides	4
1.4.4	Action sur les carbohydrates	4
1.4.5	Pathologie liée au stress oxydant	4
2	Les antioxydants	5
2.1	Définition	5
2.2	Types des antioxydants	5
2.2.1	Antioxydants naturels	5
2.2.1.1	Antioxydant enzymatique	5
2.2.1.2	Antioxydant non enzymatique	5
2.2.1.2.1	Vitamine E	6

2.2.1.2.2	Vitamine C	6
2.2.1.2.3	Les caroténoïdes	7
2.2.1.2.4	Les polyphénols	7
2.2.2	Antioxydants synthétiques	8
2.3	Mécanisme d'action des antioxydants	8
2.4	Rôles des antioxydants	8
Chapitre 2 : Polyphénols et présentation de l'<i>Origanum majorana</i>		
1	Phytothérapie	9
2	Plante médicinales	9
2.1	Utilisation des plantes médicinales	9
3	Métabolites de plantes	10
3.1	Métabolites primaires	10
3.1.1	Glucides	10
3.1.2	Lipides	10
3.1.3	Amidon	10
3.2	Métabolites secondaires	11
3.2.1	Les polyphénols	11
3.2.1.1	Les acides phénoliques	11
3.2.1.2	Flavonoïdes	12
3.2.1.3	Les tanins	12
3.2.1.3.1	tanins hydrolysables	13
3.2.1.3.2	tanins condensés	13
3.2.2	Biodisponibilité des polyphénols	14

4	Monographie de la plante étudiée	14
4.1	L'espèce d' <i>Origanum majorana</i>	14
4.1.1	Systématique	15
4.1.2	Description de la marjolaine	15
4.1.3	Caractéristique morphologique de la marjolaine	16
4.1.4	Composition chimique de la marjolaine	16
4.2	Distribution géographique de la marjolaine	17
4.3	Ces propriétés médicinales	18
5	Travaux antérieurs	19
Chapitre 3 : Analyse d'article		
1	La teneur en polyphénols	22
2	L'activité antioxydante	24
3	L'activité antimicrobienne	26
4	L'activité anti-inflammatoire	28
5	L'activité antineurodégénéralive	30
6	L'activité anticonvulsivant	31
7	L'activité antidiabétique	32
8	L'activité anti-anxiété	33
9	L'activité anticancéreuse	34
10	L'activité antimutagène	35
Conclusion		36
Référence bibliographique		37

Introduction

Introduction :

Depuis des siècles l'homme utilise les plantes dans différents domaines comme la phytothérapie et la pharmacologie. A cet effet, les plantes médicinales occupent un rôle très important dans notre vie quotidienne puisqu'elles sont usagées comme aromates, le traitement de plusieurs maladies infectieuses et troubles du système nerveux. Les chercheurs se sont intéressés au pouvoir antimicrobien (Chouitah, 2012), antifongique, anti-inflammatoire, et antioxydant (Bouyahya *et al.*, 2016)

Le monde scientifique est envahi par le concept du stress oxydant, entraînant les maladies cardiovasculaires et le cancer et beaucoup d'autres pathologies (Pincemail *et al.*, 2002), c'est pour cela que la recherche des antioxydants contenus dans les plantes s'est beaucoup développée ces derniers temps, afin de permettre de trouver les meilleurs antioxydants dans l'optique de protéger notre santé et guérir de ces différentes maladies.

La majorité des plantes médicinales possède des propriétés biologiques intéressantes, elle représente une source de composés actifs. En effet, les métabolismes secondaires font l'objet de nombreux travaux scientifiques *in vitro* et *in vivo*, et aussi la recherche de nouveaux constituants naturels comme les composés phénoliques (Hazzi *et al.*, 2015)

Ce travail a pour but, d'étudier une plante méditerranéenne de la famille des lamiacées. Notre choix s'est porté sur l'espèce de l'origan, ce genre regroupe environ 40-50 espèce de plantes herbacées ou de sous-arbrisseaux parmi ces espèces on a opté pour le genre *majorana* qui est utilisée dans différents domaines (pharmacie, parfumerie, cosmétique, agroalimentaire) pour leurs propriétés thérapeutiques, organoleptiques et odorantes, d'autre part, il n'y a pas beaucoup d'information biologique et chimique sur cette plante.

Dans le cadre de cette étude, on a subdivisé notre travail en deux parties. La première partie propose une étude bibliographique. Elle est divisée en deux chapitres. Le premier est consacré à quelques définitions du stress oxydant et les antioxydants suivie par un second chapitre qui commence par une présentation de la plante d'*Origanum majorana* et la description des polyphénols.

La deuxième partie dédiée à l'étude expérimentale, comprend deux chapitres dont le premier est axé sur l'analyse d'articles suivie par une discussion

Le manuscrit est achevé par une conclusion et des perspectives.

Synthèse bibliographique

Chapitre I :

Le stress oxydant et les antioxydants

1. Le stress oxydant :

1.1-Définition :

C'est un déséquilibre entre la production des éléments oxydants et des radicaux libres et la capacité de leur élimination par les antioxydants d'un compartiment cellulaire ou d'une cellule ou d'un organisme (**Barouki, 2006 ; Renter *et al.*, 2010**)

Ce stress peut être le résultat d'une insuffisante protection contre l'oxydant ou d'une importante exposition aux oxydants (**Davies, 2000**)

1.2- Radicaux libre :

Les radicaux libres sont des molécules de notre métabolisme, ils sont instables et très réactifs, ils ôtent des électrons en attaquant des composés cellulaires pour devenir stable, ce balayage d'électron est appelé stress oxydatif qui provoque des dommages au niveau des protéines, la membrane cellulaire, les lipides, les parois des vaisseaux sanguins et même à l'ADN.

Les radicaux sont formés soit par le processus métabolique dans le cytochrome oxydase et la peroxydation lipidique et dans les mitochondries, et parfois par la stimulation microbienne ou des facteurs environnementaux.

Les radicaux libres sont des dérivés d'espèces d'azotées réactives (EAR) et des espèces réactives d'oxygène (EOR) (**Govindarajan *et al.*, 2005 ; Lakshmi *et al.*, 2014**)

1.3- Les types de radicaux libres :

Il existe deux grandes classes de radicaux libres, les radicaux libres primaires formés à partir de l'oxygène, et les radicaux libres organiques ou secondaires obtenus par l'action des radicaux libres primaires.

1.3.1- Radicaux libres primaires :

Ce sont les plus dangereux car elles sont formées directement à partir de l'oxygène (**Reichl *et al.*, 2004**), l'ensemble des radicaux libres primaires est appelé espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Favier, 2003**).

1.3.2- Radicaux libres secondaires :

Leur formation se fait par l'action d'un radical primaire libre sur un composant cellulaire et donc ils ne sont pas formés spontanément (**Reichl *et al.*, 2004**).

Il est nécessaire de contrôler la production de radicaux libres primaires au niveau de la cellule ce qui entraîne une production moins importante de radicaux libres secondaires et donc une protection des constituants cellulaires (Binov, 2001).

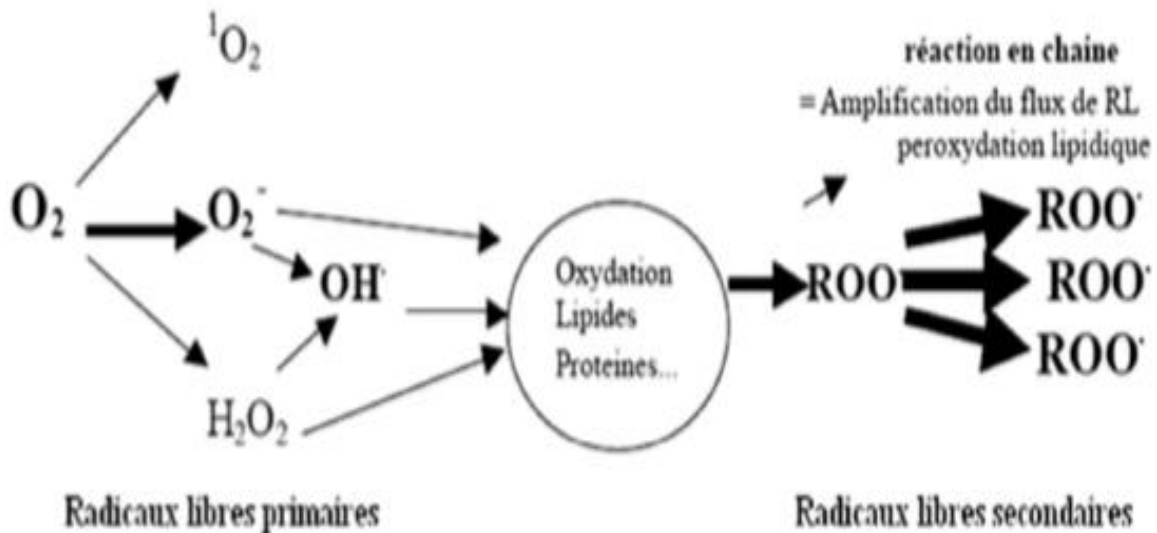


Figure 1 : forme active de l'oxygène dans la cellule (Binov, 2001)

1.4- Effets et conséquences du stress oxydant :

Il s'agit des modifications des macromolécules cellulaires comme, les membranes, les acides nucléiques, les protéines et les lipides, ces modifications peuvent altérer les fonctions des cellules ce qui conduit à la mort cellulaire (Ma *et al.*, 2013)

1.4.1- Action sur l'ADN :

De nombreuses espèces réactives peuvent attaquer l'ADN et affecter sa fonction et sa structure ce qui va conduire à la modification de ces bases, la coupure des brins d'ADN et l'altération de plusieurs protéines qui sont en contact avec l'ADN (Jena, 2012). Ces modifications peuvent affecter les gènes suppresseurs des tumeurs et les oncogènes à cause des mutations génétiques (Borrego *et al.*, 2013)

1.4.2- Action sur les protéines :

Les espèces réactives de l'azote (ERA) et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) attaquent facilement les protéines (**Xiang *et al.*, 2013**)

Les radicaux libres peuvent causer des dommages protéiques qui impliquent plusieurs réactions chimiques comme la fragmentation des chaînes de polypeptides, les changements de conformation des protéines et l'oxydation des chaînes latérales d'acides aminés. Ces changements peuvent conduire à diverses conséquences comme l'inhibition des activités enzymatiques, l'augmentation ou la diminution de l'absorption cellulaire, une susceptibilité accrue à la protéolyse et l'agglomération (**Shacter, 2000 ; Kuka *et al.*, 2012**)

1.4.3- Action sur les lipides :

Lorsque les radicaux libres réagissent avec les constituants membranaires essentiellement avec les LDL et les acides gras polyinsaturés, le stress oxydatif cause dans les membranes cellulaires la peroxydation lipidique (**Ahmed *et al.*, 2013**). La peroxydation des lipides est la cause des troubles inflammatoire et métabolique, la destruction des lipides membranaires, la formation et la propagation des radicaux lipidiques avec de nombreuses effets délétères (**Zhao *et al.*, 2013**)

1.4.4- Action sur les carbohydrates :

Pour produire un radical de carbone centré les carbohydrates réagissent avec les radicaux libres (OH^\bullet) par une abstraction d'un atome d'hydrogène d'un des atomes de carbone. Cela conduit à des ruptures dans la chaîne des molécules comme (**Devasagayam *et al.*, 2004**)

1.4.5- Pathologies liées au stress oxydant :

- ❖ Maladies cardiovasculaires (**De Marchi *et al.*, 2013**) ;
- ❖ Cancer (**Kaushal et Kudva, 2013**) ;
- ❖ Diabète (**Mima, 2013**) ;
- ❖ Arthrites rhumatoïdes (**Subedi *et al.*, 2012**) ;
- ❖ Maladies neurodégénérative : Alzheimer (**Hwang, 2013**)
- ❖ Maladies du foie : fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire (**Shin *et al.*, 2013**)
- ❖ Parkinson (**Pizza *et al.*, 2013**)
- ❖ Maladies respiratoires (**Kusano et Ferrari, 2008**)

2-Les antioxydants :

2.1-définition :

De nombreuses recherches sont effectués un peu partout dans le monde afin de trouver des antioxydants surs pour minimiser les dommages et la détérioration des aliments gras causés par ces réactions oxydantes (**Kintzios, 2002**)

Les antioxydants se déclinent comme toute substance qui est présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable et qui soit capable d'inhiber l'oxydation de ce dernier, ceci s'applique à un nombre important de substances comprenant des petites molécules non enzymatiques et des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques.

Cette variété physico-chimique favorise la présence d'antioxydant dans tous les compartiments de l'organisme (intracellulaire, extracellulaire ou membranaire) pour but d'empêcher les effets indésirables des ERO et des radicaux libres (**Reichl et al., 2004 ; Cano et al., 2007**)

2.2- Types des antioxydants :

2.2.1- Antioxydant naturel :

2.2.1.1- Antioxydant enzymatique :

Les antioxydants enzymatiques sont capables d'éliminer les radicaux libre primaire de façon efficace. Ceci se fait en transformant l'anion OH° et le H_2O_2 en substances non toxiques (l'eau et l'oxygène moléculaire) (**Lehucher-Michel et al., 2001**).

Les antioxydants enzymatiques sont : la catalase, la superoxyde-dismutase et les peroxydases. La production des radicaux libres primaires augmente fortement dans le cas de stress oxydatif, ce qui va déborder les systèmes enzymatiques primaires qui ont une vitesse maximum d'élimination des radicaux libres primaires, ce qui provoque la formation des radicaux libres secondaires (ROO°) qui sont capables d'oxydation en chaîne et donc la destruction cellulaire, ces phénomènes peuvent être ralentis par des antioxydants secondaires non enzymatiques (**Binov, 2001**).

2.2.1.2- Antioxydant non enzymatique :

Ces substances sont facilement oxydables, et relativement stables elles permettent l'arrêt des réactions radicalaires en chaîne, ce système de protection peut être cytosolique et extracellulaire

(vitamine C) ou membranaire (vitamine E, A) ainsi que le fer, le zinc, le cuivre qui ont un rôle antioxydant en agissant comme des cofacteurs **(Delattre *et al.*, 2003)**.

Les polyphénols sont aussi parmi les plus efficaces quant à leurs effets protecteurs dans l'organisme **(Gee et Johnson, 2011)**.

2.2.1.2.1- Vitamine E :

C'est un ensemble de composés phénoliques appelés tocophérols ou torcols. Plus de 50% de la vitamine E se trouvent dans les tissus adipeux, cette vitamine a un caractère hydrophobe qui lui permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, c'est là où elle joue un rôle protecteur efficace en empêchant la peroxydase lipidique **(Repas, 2008 ; Yang et Clements, 2013)**.

2.2.1.2.2- Vitamine C :

Elle a plusieurs fonctions comme un antioxydant et un cofacteur enzymatique **(Kim *et al.*, 2013)**. Au tant qu'un antioxydant, la vitamine C protège les protéines, les enzymes, les lipides, l'ADN..., par la réduction des ions métalliques et par le piégeage des radicaux libres. Comme cofacteur enzymatique, cette vitamine est utilisée pour la synthèse du collagène, des catécholamines, la transformation de la dopamine en noradrénaline, le métabolisme des tyrosines, du cholestérol, des stéroïdes et la formation de l'acide biliaire **(Ge *et al.*, 2008 ; Pallauf *et al.*, 2013)**.

2.2.1.2.3- Les caroténoïdes :

Ils sont de bons cofacteurs de radicaux hydroxyles (OH^\bullet) et peroxydes RO_2 , et donc ils inhibent les chaînes de peroxydation lipidique, les caroténoïdes peuvent aussi capter l'oxygène singlet, ce qui leur permet d'exercer une certaine protection contre les dommages causés par les rayons ultra-violetts **(Gardés *et al.*, 2003)**.

2.2.1.2.4- Les polyphénols :

Les polyphénols forment un vaste ensemble de substances. L'élément structurel qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est lié au moins un groupe hydroxyle, engagé ou libre dans une autre fonction, ester, hétéroside, éther **(Bruneton, 1999)**

Ce sont des alcools aromatiques qui proviennent des végétaux. Ils sont présents dans les tiges, les feuilles, les racines de tous les végétaux. Les phénols simples (déchets du métabolisme végétal) sont assemblés en polyphénols comme la lignine.

Les composés phénoliques définissent un ensemble de substances qui sont appelées les matières tanniques. Il existe 4 principales familles de composés phénoliques : les flavones, les tanins, les acides phénols, les anthocyanes (**Bruneton, 1999**).

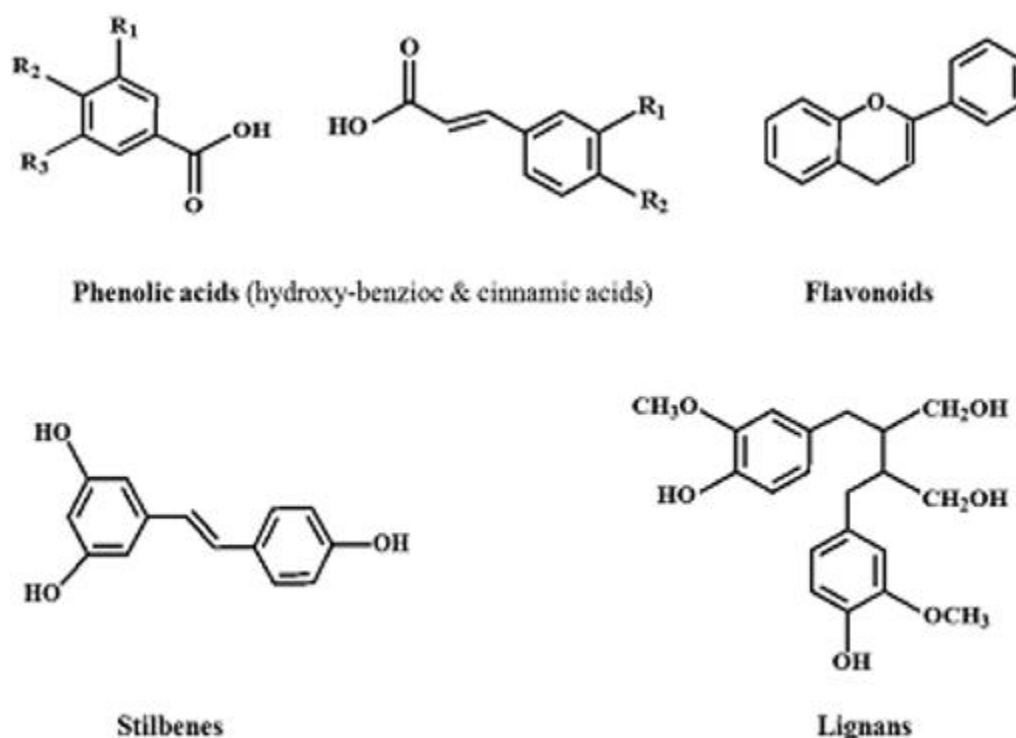


Figure 2 : Structure de bases des différentes classes de polyphénols (**Pandey *et al.*, 2009**).

2.2.2- Antioxydants synthétiques :

Les antioxydants synthétiques les plus utilisés dans l'industrie alimentaire sont le butylhydroxytoluène (BHT), le butylhydroxyanisole (BHA), le tétrabutylhydroquinone (TBHQ), et gallate propylée (PG), parce qu'ils sont moins chers et plus efficaces que les antioxydants naturels (**Yu *et al.*, 2000**).

2.3- Mécanisme d'action des antioxydants :

Les antioxydants sont des agents de prévention, ils bloquent l'initiation en complexant les catalyseurs, en réagissant avec l'oxygène, ou des agents de terminaison capable de dévier les radicaux libres, ils forment des produits non radicalaires (**Cillard *et al.*, 2006**).

Un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci (**Zielinski *et al.*, 2012**).

2.4- Rôle des antioxydants :

Les antioxydants ont un rôle très important dans la protection des organismes contre les effets néfastes des espèces réactives :

- Arrêt de la formation des radicaux libres
- Neutralisation des radicaux libres
- Amélioration du système de défense du Corps
- Réparation des dommages résultant des radicaux libres

(Lamina *et al.*, 2013 ; Liochev, 2013 ; Valko *et al.*, 2006)

Chapitre II :
Polyphénols et présentation
D'Origanum majorana

1-Phytothérapie :

La phytothérapie c'est la branche de la médecine qui utilise des plantes médicinales (**Delaveau, 2003**). Le terme phytothérapie est composé de deux termes qui sont [*phuton*] signifie plante et [*thérapieia*] qui signifie traitement, et donc c'est une thérapeutique pour traiter des pathologies et des troubles fonctionnels par des plantes (**Gruffat, 2017**)

C'est une thérapeutique inspirée de la médecine traditionnelle basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations, c'est ce qu'on appelle la phytothérapie traditionnelle qui est toujours utilisée dans certains pays (**Gruffat, 2017**).

2- Plantes médicinales :

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des siècles comme remèdes pour traiter diverses maladies en raison de sa composition qui est riche en composant de valeur thérapeutique (**Nostro et al., 2000**), ces plantes médicinales peuvent avoir aussi des usages hygiéniques, condimentaires ou alimentaires (**Debuigne, 1974**).

Nous pouvons dire qu'une plante médicinale est une plante dont l'un de ces organes (feuille, écorce) lorsqu'il est utilisé à un dosage précis et d'une manière bien déterminée possède des vertus curatives (**Iserin et al., 2001**).

Il n'existe pas une définition légale d'une plante médicinale au sens juridique dans le code de la santé publique (**Savoboda et Hampson, 1999**).

2.1- Utilisation des plantes médicinales :

Les plantes ont été utilisées seulement sous forme naturel (tisanes, poudres) (**Bézanger et al., 1986**), mais maintenant les techniques de transformation ont évolué, les plantes sont beaucoup présentées en gélules, ils existent aussi de nombreuses formes d'utilisation des plantes médicinales.

Il y a eu donc un réveil vers un intérêt progressif dans l'utilisation des plantes médicinales parce que les herbes fines guérissent sans effet secondaire défavorable (**Savoboda et Hampson, 1999**). De plus, les plantes médicinales sont connues par leur activité antioxydante et leur capacité à inhiber les réactions oxydatives (**Delaveau, 1987**).

Les épices et les herbes aromatiques utilisées dans l'alimentation sont responsables des plaisirs de la table. La popularité des épices et des herbes aromatiques a été et reste liée à leurs propriétés organoleptiques (**Porter, 2001**).

3- Métabolites des plantes :

Des substances chimiques de structure différente sont produites par les végétaux comme les métabolites primaires et secondaires (**Edeas, 2007**).

3.1- Métabolites primaires :

Les métabolites primaires sont nécessaires à la survie de la cellule et plus généralement à la survie de l'organisme (**Diallo, 2000**)

3.1.1- Glucides :

Appelées aussi hydrates de carbones ou polysaccharides, ce sont les molécules qui apparaissent les premiers lors de la photosynthèse (**Fournier et Dunod, 1940**), il existe deux catégories :

- Les composés hydrolysables (osides)
- Les composés non hydrolysables (oses)

3.1.2- Lipides :

Les lipides représentent généralement 7% du poids sec des feuilles des plantes, ils sont des constituants importants des membranes des mitochondries et des chloroplastes (**Kintzios, 2002**), il existe deux catégories des lipides :

- Lipides polaires (glycolipides et phospholipides)
- Lipides neutres (triglycérides)

3.1.3- Amidon :

Il se trouve dans toutes les parties des plantes, l'amidon est une forme de réserve glucidique des végétaux (**Edouard et al., 2002**).

3.2- Métabolite secondaire :

Il appartient à des groupes chimiques différents (terpènes, composés phénoliques, les alcaloïdes), ce sont des molécules utilisables par l'homme dans différents domaines (pharmacologie, agroalimentaire) (Macheix *et al.*, 2005).

3.2.1- Les polyphénols :

Les végétaux et plus particulièrement les fruits et les légumes contiennent une source très importante de polyphénols, ils comprennent une importante variété de molécules d'un groupe hydroxyle (-OH) liée directement à un groupe hydrocarboné aromatique (Robards *et al.*, 1999 ; Ignat *et al.*, 2011).

Les composés phénoliques sont impliqués dans la physiologie de la plante et dans ces mécanismes de défense, ils ont une propriété antioxydante intéressante (Macheix *et al.*, 2005), ils jouent aussi un rôle important dans la protection des végétaux contre les herbivores, les agents pathogènes et les rayons ultra-violetts (Alvarez-Jubete *et al.*, 2010).

3.2.1.1- Les acides phénoliques :

Les acides phénoliques sont un groupe de métabolites secondaires énormément distribués dans les plantes (Chen *et al.*, 2012). La différence entre eux est dans le nombre et l'emplacement de groupes hydroxyle sur le cycle aromatique. Ils ont deux structures principales : acide hydroxycinnamique et acide hydroxybenzoïque (Khoddami *et al.*, 2013).

- ✓ Acide hydroxycinnamique : Les acides hydroxycinnamiques possèdent un cycle aromatique associés à 3 carbones C6-C3 (Nagendran, 2006).

Des réactions secondaires qui sont des éléments de la réactivité chimique modifie le degré d'hydroxylation du cycle benzénique, deux séries d'isomères apparaissent s'il existe une double liaison dans la chaîne létale (E et Z) dont les propriétés biologiques peuvent être différentes (Macheix *et al.*, 2005).

- ✓ Acide hydroxybenzoïque : Ils sont représentés chez les gymnospermes et les angiospermes, d'où ils sont généralement libérés après hydrolyse enzymatique ou alcaline, ils se caractérisent par un squelette C6-C1 et ils existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides (Macheix *et al.*, 2005).

Les principaux acides hydroxybenzoïques des végétaux sont : vanillique, saclicylique, gallique et les protocatéchique (Chaforan, 2010).

3.2.1.2- Flavonoïdes :

Les flavonoïdes présentent une classe importante de polyphénols, ils sont habituellement de couleur jaune (Du *et al.*, 2012). Les flavonoïdes constituent avec 5000 différents composés du règne végétal, le principal groupe de polyphénols. Ces molécules possèdent un squelette chimique commun C6-C3-C6 constitué de deux noyaux aromatiques (A et B) reliés par un hétérocycle oxygéné (C) (Tsao, 2010), le cycle aromatique A est dérivé de la voie d'acétate/malonate, alors que le cycle B est dérivé de phénylalanine par la voie shikimate (Balasundram *et al.*, 2006)

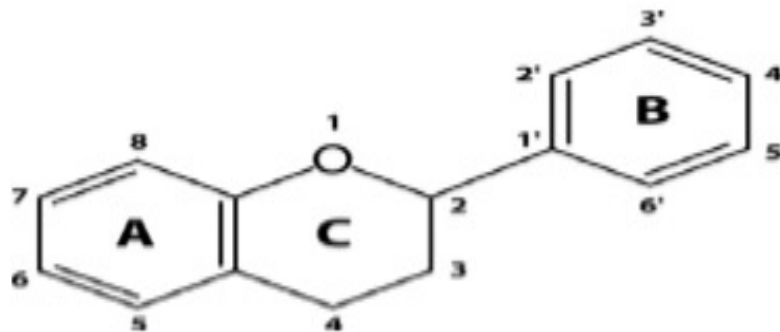


Figure 4 : Structure chimique de base des flavonoïdes (Karabin, 2015)

Les flavonoïdes sont classés en différents groupes en fonction de la structure chimique et du nombre des carbones constitutifs et aussi sur la base de la nature de substituant. Les plus répandus sont : flavones, flavanones, isoflavons, flavonols, anthocyanidines, flavanols (Tsao, 2010). Ces composés se trouvent sous forme libre ou sous forme de glycosides, on les trouve en général dans les plantes vasculaires, ils peuvent être localisés dans divers organes : feuilles, tige, bois, racine et fruit (Moulay, 2012 ; Laouin, 2014).

3.2.1.3- Les tanins :

Ce sont des composés phénoliques qui sont présents de façon importante chez les angiospermes, les gymnospermes et les dicotylédones (Koniget al., 1994).

Ils sont capables de se lier avec des protéines, mais cette combinaison se diffère d'une protéine à une autre selon le degré d'affinité, ce qui leur donne la propriété de tanner la peau (Dangles *et al.*, 2012).

On distingue deux catégories de tanins selon leur structure : tanins condensés et les tanins hydrolysables (Roux et Cartier, 2007).

3.2.1.3.1- Tanins hydrolysables :

Ils étaient appelés anciennement tanins pyrogalliques, ils sont scindés en un acide-phénol et en ose par les enzymes ou les acides. On distingue d'après leur nature : les tanins galliques et les tanins ellagiques, ces derniers résultent de la condensation de deux acides galliques (Bouhadjra, 2005).

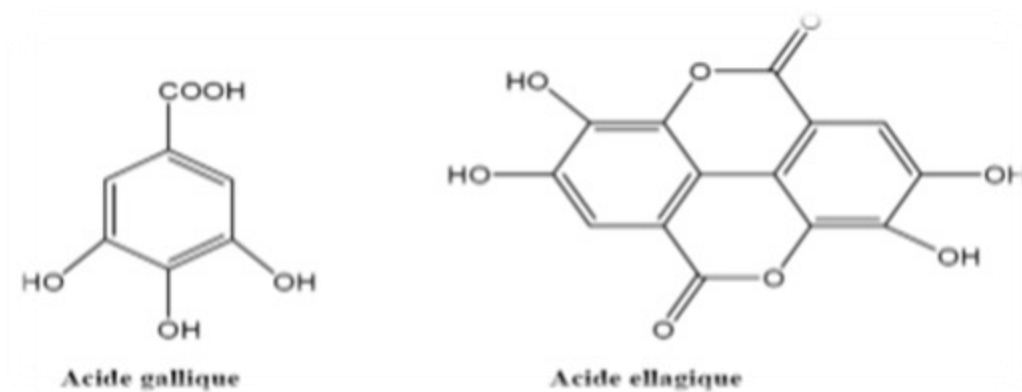


Figure 5 : Structure chimique d'acide gallique et d'acide ellagique (Francoi-nsemi, 2010)

3.2.1.3.2- Tanins condensés :

Ils sont appelés aussi proanthocyanidols, leur structure ressemble à celle des flavonoïdes, ils sont formés de deux ou plusieurs molécules de flavan-3-ols, leur union se fait par des liaisons carbone-carbone, souvent en position 4-6 ou 4-8, cela explique ces molécules difficilement hydrolysables (Bouhadjra, 2005).

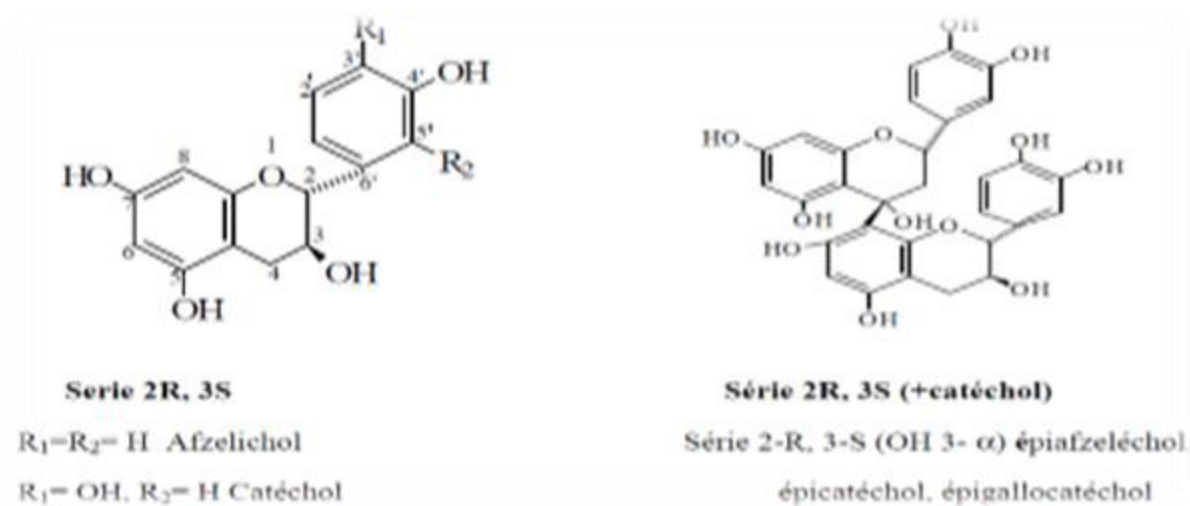


Figure 6 : Structure chimique des tanins condensés (Bouhadjra, 2005).

3.2.2- Biodisponibilité des polyphénols :

La biodisponibilité c'est les taux et les mesures dont les quels un nutriment ingéré atteint ces sites d'action spécifiques, les effets des polyphénols sont liés à cette biodisponibilité (**Porrini et Riso, 2008**) qui concerne différents paramètres comme : l'excrétion des métabolites dans la lumière intestinale, l'absorption intestinale, les propriétés des métabolites circulants, le métabolisme dans les tissus cibles, la captation cellulaire, la sécrétion et l'excrétion urinaire, le métabolisme intestinal et hépatique (**Achat, 2014**).

- ✓ Absorption au niveau de l'estomac : seulement quelques acides hydroxycinnamiques sous forme liée comme l'acide chlorogénique et les anthocyanes qui peuvent être absorbés directement au niveau d'estomac (**Manach et al., 2005**) ;
- ✓ Absorption au niveau de l'intestin grêle : les glucides et les aglycones sont absorbés au niveau de l'intestin grêle (**Day et al., 2003**) ;
- ✓ Absorption au niveau du colon : le microbiote colique catabolise les polyphénols non absorbés au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac, les polyphénols sont hydrolysés avant d'être absorbés au niveau du colon par des enzymes bactériennes, et atteignent la circulation sanguine (**Williamson et Clifford, 2010**).

- Chez l'homme les polyphénols les plus absorbés sont : l'acide gallique, les flavanones, les isoflavones, quelques genres de catéchines et des glucosides de quercétine.

-les polyphénols les moins absorbés sont : les catéchines du thé, les anthocyanines et les proanthocyanidine (**Manach et al., 2005**).

4. Monographie de la plante étudiée :

4.1- L'espèce d'*Origanum majorana* :

La Marjolaine ou Origan des jardins (*Origanum majorana*. L) est une plante annuelle de la famille des Lamiacées, elle est cultivée comme plante condimentaire pour ses feuilles aromatiques. C'est une espèce très proche de l'Origan commun (*Origanum vulgare*). Elle est parfois appelée marjolaine des jardins. Autres noms communs : marjolaine officinale, marjolaine à coquilles (**Dubois et al., 2006**)

La marjolaine est utilisée pour les anciens Grecs par Hippocrate, c'était (*Amarakos*) un symbole de bonheur et d'amour, elle était utilisée pour conserver et désinfecter la nourriture et son huile a été utilisé pour le visage et comme soin des cheveux, traditionnellement les feuilles de la

marjolaine sont utilisées pour traiter le diabète, l'insomnie, nervosité et asthme (**Can et Volpato, 2004**).

4.1.1- Systématique (Grilles, 2007)

Embranchement :	Spermaphytes
Sous-embranchement :	Angiospermes
Classe :	Dicotylédones
Sous-classe :	Gamopétales
Ordre :	Lamiales
Famille :	Lamiaceae
Sous-famille :	Népétoïdées
Genre :	<i>Origanum</i>
Espèce :	<i>Origanum majorana</i> البرندقوش

4.1.2. Description de la marjolaine :

La marjolaine est, relativement proche du thym, tant par son odeur que par sa composition chimique. Elle est communément connue sous le nom d'origan, du fait de son étymologie grecque organon signifiant "montagne et joie" ou "aime la montagne". Elle peut également se faire appeler marjolaine à coquilles, de Crète, dictame, thym de berger, thé rouge (**Vera et Chane, 1999**).

Cette herbe s'emploie sous forme de feuilles fraîches ou séchées, seules ou en mélange avec d'autres herbes, pour aromatiser de nombreuses préparations culinaires. La marjolaine est connue aussi pour ses propriétés anaphrodisiaques. C'est une plante aromatique très utilisée en cuisine, notamment dans les mets culinaires méditerranéens, son huile essentielle est connue pour sa propriété antiseptique (**Chung et al., 2001**).

Elle est aussi utilisée pour le traitement de troubles gastro-intestinaux, toux, les maladies bronchiques, comme un bain de bouche pour l'hygiène buccale et également appliqué

localement pour soulager les symptômes de rhume, comme la congestion nasale (**Bruneton, 1999**).

En usage externe, elle a depuis longtemps fait ses preuves contre le torticolis et la sciatique (**Gérard and François., 2009**).

4.1.3- Caractéristiques morphologiques de la marjolaine :



Figure 7 : Photo de la marjolaine (**Dubois et al., 2006**)

L'*Origanum Majorana* est une plante herbacée à feuilles persistantes (**Bimala et al., 2016**). C'est une plante annuelle de 20 à 40 cm de hauteur. Ses tiges dressées portent des petites feuilles opposées, arrondies et d'un vert grisâtre. Les fleurs blanches, groupées en épis terminant les tiges et entourées de bractées arrondies caractéristiques. La plante dégage au froissement une odeur aromatique (**Gérard and François, 2009**).

4.1.4- Composition chimique de la marjolaine :

Une étude phytochimique sur la marjolaine a montré qu'elle comporte les composés suivants : des coumarines, sucres, flavonoïdes, tannins, stéroïdes et l'huile essentielle (**Sanju et al., 2016**).

L'huile essentielle de marjolaine est particulièrement riche en terpinéol. Elle a un aspect liquide, limpide, une couleur jaune pâle à foncé et une odeur douce, fine, chaude et délicate.

Elle est obtenue par distillation de ses sommités fleuries et de ses feuilles. Elle est considérée comme un puissant antispasmodique stomachique, qui calme les spasmes et plus

particulièrement ceux de l'estomac et du colon, son action laxative et digestive contribue au bien être digestif et intestinal (Vagi *et al.*, 2005). Elle possède aussi des effets notables sur le système psycho-sensoriel. Elle est utilisée pour atténuer le rôle du système sympathique et pour favoriser l'action relaxante et reposante du système parasympathique (Komaitis, 1992).

Vu sa propriété antitoxique, elle sera utilisée en applications locales sur les boutons pour inactiver le venin des insectes, inoculé par piqûre (Vagi *et al.*, 2005). La composition de l'huile essentielle de marjolaine est exprimée en pourcentage de divers composés des familles des monoterpénols, des monoterpènes, des sesquiterpènes et des esters terpéniques (Triantaphyllouk *et al.*, 2001).

Composé	%	Composé	%
terpinén-4-ol	22.85	gamma-terpinène	12.60
(E)-hydrate de sabinène	15.94	Sabinène	7.65
(Z)- paramenth-2-ène-1-ol	1.98	alpha-terpinène	7.73
(E)-para-menth-2-ène-1-ol	1.25	béta-phellandrène	1.90
alpha-terpinéol	4.88	Terpinolène	2.92
(Z)-hydrate de sabinène	4.40	bétapinène	0.43
acétate de linalyle	1.70	bicyclogermacrène	1.22
alpha-thujène	0.77	alpha-pinène	0.77
limonène	1.76	para-cymène	1.57
alphaphellandrène	0.56	béta-caryophyllène	2.49

Tableau1 : Composition de l'huile essentielle de la marjolaine (Triantaphyllouk *et al.*, 2001)

4.2- Distribution géographique de la marjolaine :

Le genre *Origanum* est largement réparti dans les régions euro-sibériennes (Bekhechi *et al.*, 2008). Il est principalement distribué sur le pourtour du bassin méditerranéen, dont près 80% exclusivement présents dans l'Est méditerranéen (Simonnet, 2011). La plupart sont originaires de la zone méditerranéenne, Europe, Asie et Nord d'Afrique (Hussain *et al.*, 2010).



Figure 7 : Aire de distribution du genre *Origanum* (Ietswaart, 1980)

La marjolaine est actuellement connue seulement à l'état cultivé originaire du Sud-ouest de l'Asie, Syrie ou de l'Iran, c'est une plante vivace en Afrique, mais annuelle en Europe moyenne où on la cultive (Chevalier, 1938 ; Gérard et François, 2009 ; Ietswaart, 1980)

4.3- Ses propriétés médicinales :

D'après Vera et Chane, 1999 la marjolaine :

- ✓ Calme les douleurs musculaires, articulaires, crampes, courbatures, et les règles douloureuses.
- ✓ Un tranquillisant du système nerveux.
- ✓ Nervosité, dépression, anxiété, insomnies et migraines.
- ✓ Troubles digestifs, spasmes intestinaux, flatulences, ballonnements, diarrhées, nausées et stimule l'appétit.
- ✓ Régule la tension artérielle.
- ✓ Nettoie les voies respiratoires (En inhalation).
- ✓ Un antiseptique efficace contre les aphtes, maux dentaires, la gingivite et autres infections touchant la bouche.
- ✓ Apaise les foulures et les douleurs articulaires.
- ✓ Soigne les plaies superficielles.
- ✓ Problèmes respiratoires.
- ✓ Calme les accès de toux
- ✓ En cas d'asthénie.

5 -Travaux antérieurs :

Dans cette partie on va citer l'essentiel des travaux expérimentaux déjà effectués sur la marjolaine, on va les classer en fonction de leur effets agroalimentaire et thérapeutique. L'espèce *Origanum majorana* a déjà fait l'objet de plusieurs études qui montrent les effets biologiques des extraits ainsi que des huiles essentielles *in vitro* et *in vivo*. Les propriétés biologiques et plus particulièrement antioxydantes de l'espèce *Origanum majorana* l'ont rendue l'une des plantes les plus utilisées et les plus importantes dans différents domaines.

D'après (**Hossain *et al.*, 2014**) qui ont travaillé sur les extraits méthanolique des feuilles de marjolaine en Irlande, les polyphénols étaient les principaux composés antioxydants des extraits de marjolaine. Une étude plus ancienne réalisée par (**Amarowicz *et al.*, 2009**) en Pologne pour déterminer l'activité antioxydante ainsi que le taux des polyphénols des extraits éthanoliques des feuilles de trois plantes dont la marjolaine, a montré que cette dernière renfermait une teneur en polyphénols élevée et une activité antioxydante importante.

Une autre étude encore plus ancienne comparative entre les extraits aqueux de deux herbes de marjolaine conduite par (**Vagi *et al.*, 2005**) en Hongrie, afin d'étudier les activités antioxydantes des différents produits de marjolaine a montré que les deux plantes ont une capacité de don d'hydrogène en présence de radical stable DPPH, et ils ont confirmé le pouvoir antioxydant de *O. majorana* (**Vagi *et al.*, 2005**).

L'étude de (**Duletić-Laušević *et al.*, 2018**) établie en Serbie vient confirmer les études précédentes, le but de leur étude était d'évaluer l'activité antioxydante des extraits aqueux et éthanolique de la marjolaine originaire de quatre pays, les résultats ont montré que les quatre herbes de marjolaine ont un pouvoir antioxydant important.

Plusieurs études ont été effectuées dans le monde sur l'*Origanum majorana* non seulement sur son activité antioxydante mais aussi pour une meilleure connaissance de son activité antimicrobienne et d'autres activités importantes.

Une étude menée par (**Ben *et al.*, 2001**) en Tunisie a montré que l'huile essentielle d'*Origanum majorana* possède une activité antibactérienne. Par ailleurs, un travail plus récent réalisé par (**Farooqi et Sreeramu, 2004**) en Inde a révélé que les feuilles de marjolaine ont une activité antimicrobienne contre *Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella Stanley*, *S. Newport*, *Streptococcus agalactiae*, *S. guneus* et *Aspergillus fumigatus*.

Une autre étude réalisée en Inde par **(Leeja et Thoppil, 2005)**, visant à la détermination des propriétés antimicrobiennes de l'extrait méthanolique d'*Origanum majorana*, testé contre sept champignons et six bactéries, a montré que cet extrait au méthanol présentait une activité considérable contre *Aspergillus Niger*, *Fusarium solani* et *Bacillus subtilis*.

L'équipe de **(Joshi et al., 2009)** au Népal, ont trouvé que les extraits de plantes étaient plus actifs contre les bactéries Gram-positives que contre les bactéries Gram-négatives, ils ont confirmé l'activité antimicrobienne d'*Origanum majorana* par les extraits éthanoliques contre 10 souches bactériennes. Pareillement, l'équipe de **(Duletić-Laušević et al., 2018)** qui ont travaillé en Serbie sur l'activité antimicrobienne des extraits aqueux et éthanolique de marjolaine de quatre pays ont appuyé eux aussi cette hypothèse.

D'autres recherches ont été réalisées sur l'*Origanum majorana* dans l'optique de démontrer leur propriété anti-inflammatoire. En effet, l'équipe de **(Wahby et al., 2015)** en Egypte ont enquêté sur l'effet protecteur d'*Origanum majorana* contre la toxicité induite par le LPS chez le rat male, ils ont montré que l'extrait alcoolique d'*Origanum majorana* s'est révélé protéger les rats de l'inflammation induite par le LPS et donc ils ont confirmé l'effet anti inflammatoire de la marjolaine.

Une autre étude a été réalisée en Tchéquie par **(Landa et al., 2008)** sur l'activité de carvacrol et son effet anti-inflammatoire, ils ont pu confirmer l'activité anti-inflammatoire de ce constituant qui est présent dans la marjolaine.

Des travaux antérieurs ont été effectués afin de déterminer l'activité antidiabétique de la marjolaine, parmi eux une étude réalisée au Mexique par **(Martha et Gutierrez, 2012)** sur les souris qui avait pour objectif d'étudier les AGE et la capacité d'inhibition d'extrait méthanolique de feuille d'*Origanum majorana*, cette étude a montré une activité antidiabétique induite par la plante étudiée. L'équipe de **(Pereira et al., 2019)** ont réalisé une étude en Afrique du Sud, pour évaluer l'activité antidiabétique de plusieurs plantes méditerranéennes, à l'instar de ces herbes la marjolaine, leurs résultats ont confirmé son effet antidiabétique.

Néanmoins, des chercheurs ont réalisé aussi des études pour évaluer l'effet anticancéreux de cette plante médicinale, comme au Liban par **(abdel-massih et al., 2010)** pour évaluer l'activité anticancéreuse de l'extrait éthanolique de l'*Origanum majorana*, les résultats ont montré que la marjolaine a une puissante activité antiproliférative et d'importants effets apoptotiques. Dans une autre étude dirigée en Inde par **(Shirisha et al., 2014)**, ils ont évalué l'effets anti cancéreux

d'extraits éthanolique, méthanolique et aqueux d'*Origanum majorana* sur le fibrosarcome. L'étude a montré que ces extraits présentent une activité anticancéreuse. D'après l'étude de l'équipe (**Duletić-Laušević1 et al., 2018**) en Serbie cette herbe aromatique possède aussi un effet anti neurodégénérative, d'autres recherches réalisées par l'équipe de (**Deshmane et al., 2007**) ont admis que l'*Origanum majorana* possède un effet anticonvulsivant.

Récemment, des études sur l'extrait éthanolique des feuilles d'*Origanum majorana* ont montré une efficacité dans la réduction d'anxiété (**Hajjar et al., 2018**), l'équipe de (**Monbeini et al., 2015**) ont montré aussi que la marjolaine présente un effet anti anxiété et sédatif important.

Chapitre III :
Analyse d'article

1 - Teneur en polyphénols :

La majorité des plantes médicinales sont caractérisées par une teneur élevée en polyphénols, ces derniers sont impliqués dans la physiologie de la plante et dans ces mécanismes de défense, ils ont une propriété antioxydante intéressante (**Macheix *et al.*, 2005**).

En Pologne (**Amarowicz *et al.*, 2009**), ont déterminé la teneur en polyphénols de l'extrait éthanolique des feuilles des trois plantes (thym, origan, marjolaine) en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, les résultats ont démontré que la teneur la plus élevée de polyphénols a été détectée dans l'extrait d'origan (288 mg/g) alors que la teneur de polyphénol de la marjolaine et de thym été de 254 et 203 mg/g respectivement. D'après ces valeurs les trois plantes étudiées présentent une teneur élevée en polyphénol et donc ils ont un pouvoir antioxydant important.

Un taux tout aussi élevée en composés phénoliques a été observé pour les extraits éthanolique de plusieurs espèces végétales canadiennes indigènes (**Amarowicz *et al.*, 1999**).

Une étude plus récente a été réalisée en Serbie par (**Duletić-Laušević *et al.*, 2018**), dans laquelle ils ont déterminé la teneur en polyphénols et flavonoïdes des extraits aqueux et éthanolique de la marjolaine originaire de quatre différents pays (Serbie, Egypte, Grèce, Libye) par la technique HPLC-DAD.

D'après les résultats de la teneur en polyphénols tous les extraits aqueux testés d'*Origanum majorana*, à l'exception de celui provenant d'Egypte, ont montré une teneur phénolique plus élevée par rapport aux extraits éthanolique (Tableau1) La teneur la plus élevée en composés phénoliques a été détectée dans les extraits aqueux de la marjolaine Serbienne (122,71 mg GAE / g d'extrait sec) et dans les extraits éthanolique de la plante égyptienne (139,98 mg GAE / g d'extrait sec).

Pour les flavonoïdes ils ont été détectés en quantités plus élevées dans les extraits éthanoliques par rapport aux extraits aqueux la valeur la plus élevée a été obtenue dans l'extrait éthanolique de la marjolaine égyptienne (20.05 mg/QE/g) tandis que la valeur la plus faible a été détectée dans l'extrait aqueux de la marjolaine Libyenne (11.03 mg/QE/g) (tableau2)

Origine de l'échantillon	Rendement en %	Teneur en polyphénol total TPC (mg GAE/g)	Teneur en flavonoïdes (TFC) (mg/QE/g)
Extraits aqueux			
Serbie	22,55	122.71±2.68	15.64±0.52
Grèce	16,47	111.10±1.32	15.13±0.55
Egypte	29,51	95.33±4.61	13.15±0.42
Libye	24,81	84.76±1.84	11.03±0.46
Extraits éthanolique			
Serbie	8,51	84.38±2.23	16.33±0.44
Grèce	10,36	83.25±0.85	18.85±0.74
Egypte	11,91	139.98±1.14	20.05±1.11
Libye	13,49	58.62±0.51	14.87±0.29

Tableau 1 : teneur totale en phénols et des flavonoïdes des extraits *d'Origanum majorana*

Parmi les acides phénoliques qui ont été déterminés par HPLC-DAD dans cette étude l'acide rosmarinique était présent en quantité importante, notamment dans les extraits éthanolique de tous les échantillons testés, la plus grande quantité était détectée dans l'extrait éthanolique de la marjolaine égyptienne (41,54 mg/g)

Une autre étude réalisée en Irlande par (Vagi *et al.*, 2005) sur des extraits de feuilles de marjolaine qui ont été séparés en parties polaires et non polaires par extraction liquide – liquide pour déterminer la teneur en polyphénols de cette plante en utilisant le Réactif de Folin – Ciocalteu, des solutions d'acide gallique et méthanolique ont été utilisées aussi comme étalons. Les résultats ont montré que la teneur totale en phénol (TPC) de la partie polaire (principalement acide phénolique) de l'extrait méthanolique est significativement ($p < 0,05$) supérieure à celle de la partie non polaire (flavonoïde), le TPC moyen des fractions polaires était 64% plus élevé que celui des fractions non polaires (Vagi *et al.*, 2005) et donc la teneur en polyphénol de partie polaire de marjolaine est plus élevée que celle de la partie non polaire.

(Dhull *et al.*, 2016) ont réaliser une étude en Inde sur des extraits de graines d'*Origanum majorana* et ils ont déterminer la teneur en polyphénols des extraits en utilisant le réactif Folin-Ciocalteu. De l'éthanol, du méthanol, de l'acétone et du chloroforme ont été utilisés pour extraire des composés bioactifs des graines d'*Origanum majorana*. Les résultats ont été exprimés sur la base du poids sec.

D'après les résultats obtenus le méthanol possède l'extraction la plus élevé selon l'ordre méthanol > éthanol > acétone > chloroforme. (Roby *et al.*, 2013) ont observé une quantité maximale de composés phénoliques extractibles (5,20 mg d'AGE / g) dans les feuilles d'*Origanum majorana*. Les résultats de leur étude confirment également que le méthanol possède l'extraction la plus élevée.

La quantité de contenu phénolique peut différer en fonction des différentes plantes et parties de plantes qui présentent différentes quantités de composés bioactifs. Parfois, les conditions agro-climatiques sont les seules responsables de la présence d'une quantité variable de composants bioactifs dans les ressources naturelles (Dhull *et al.*, 2016).

2 - Activité antioxydante :

De nombreuses recherches et études ont été effectués un peu partout dans le monde pour déterminer l'activité antioxydante de l'*Origanum majorana*, parmi ces études : une a été réaliser en Pologne par (Amarowicz *et al.*, 2009) dans le but d'évaluer le potentiel *in vitro* de l'activité antioxydante et la capacité de piégeage des radicaux libres de l'extrait éthanolique des feuilles de trois plantes qui sont le thym, l'origan et la marjolaine.

D'après les résultats l'activité antioxydante de la marjolaine était de 37,5% et de 89,1% elle a été la plus élevés par rapport à celle de thym et de l'origan, l'extrait à l'éthanol des feuilles de marjolaine a montré une activité antioxydants très élevé à l'aide de dosages colorimétriques (Amarowicz *et al.*, 2009).

Le pouvoir réducteur et les capacités de piégeage des extraits de thym, d'origan et de marjolaine par le DPPH étaient similaires à ceux rapportés pour les extraits de thé vert et noir (Yen et Chen, 1995).

Activité antioxydante			
Addition d'extrait a 0,05%		Addition de l'extrait a 0,1%	
Thym	0,8	Thym	67,9
Origan	5,5	Origan	37,5
Marjolaine	37,5	Marjolaine	89,1

Tableau 3 : activité antioxydant des extraits de (thym, origan et marjolaine) (%).

En Serbie une étude a été réalisée par **(Duletić-Laušević et al., 2018)** sur l'évaluation de l'activité antioxydante de différent extrait de marjolaine de quatre différent pays (Serbie, Grèce, Egypte, Lybie). L'activité antioxydant des extraits de *Origanum majorana* a été mesurée en utilisant quartes dosages (DPPH, ABTS, FRAP, β -carotène)

D'après les résultats les extraits aqueux ont montré une meilleure activité contre les radicaux DPPH par rapport aux extraits éthanolique. Parmi les extraits aqueux, l'échantillon de la Serbie présentait la meilleure activité (28,25 μ g/ml). Pour les extraits éthanoliques, celui de la plante égyptienne a présenté la meilleure activité (54,15 μ g/ml) qui était également le plus abondant en teneur en composés phénoliques tandis que l'extrait libyen a montré la plus faible efficacité (114,47 μ g/ml) **(Duletić-Laušević et al., 2018)**.

Dans le test FRAP, les extraits aqueux testés ont montré une bien meilleure activité que les extraits éthanolique, à l'exception de l'extrait de plante égyptienne. Parmi les extraits aqueux, l'échantillon serbe a montré la plus forte activité (826,45 μ mol Fe (II) / g), tandis que les plantes égyptiennes ont montré la plus faible activité (554,66 μ mol Fe (II) / g). Parmi les extraits éthanolique, l'activité la plus forte a été obtenue pour les plantes égyptiennes (796,25 μ mol Fe (II) / g), tandis que l'extrait des plantes libyennes a montré l'activité la plus faible (260,32 μ mol Fe (II) / g) **(Duletić-Laušević et al., 2018)**

L'extrait éthanolique des plantes égyptiennes a montré une activité antioxydante considérable dans les tests appliqués, probablement en raison de la teneur élevée en acide rosmarinique, qui est considéré comme un composant ayant une activité antioxydante importante (Duletić-Laušević et al., 2018)

Une autre étude réalisée en Irlande par **(Vagi et al., 2005)** sur des extraits de feuilles de marjolaine qui ont été séparé en partie polaire (principalement des acides phénolique) et non

polaire (flavonoïdes) à l'aide de liquide d'extraction, les activités antioxydantes de la partie polaire et non polaire de l'extrait ont été analysées pour leurs polyphénols.

Les coefficients de corrélation entre l'activité de piégeage de la DPPH et la TPC pour les parties polaires et non polaires étaient respectivement de 0,871 et 0,973.

Les valeurs de FRAP étaient également étroitement associées aux valeurs TPC montrant respectivement la valeur des coefficients de corrélation de 0,926 et 0,929 pour les parties polaires et non polaires, les coefficients de corrélation pour les tests susmentionnés étaient conformes aux valeurs élevées des coefficients de détermination allant de 0,758 à 0,947.

D'après cette étude et plusieurs autres (**Shan et al., 2005 ; Hossain et al., 2008 ; Tierney et al., 2013**) les polyphénols étaient les principaux composés antioxydants des extraits de marjolaine (**Hossain et al., 2014**).

3 - Activité antimicrobienne :

Dans une étude réalisée en Inde par (**Leeja et Thoppil, 2005**) menée pour la détermination des propriétés antimicrobiennes de l'extrait méthanolique d'*Origanum majorana* testée contre sept champignons (*Fusarium solani*, *Candida albicans*, *Aspergillus Niger*, *A. parasiticus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizoctonia oryzae-sativae* et *Alternaria brassicicola*) et six bactéries (*Bacillus subtilis*, *B. mégathérium*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgarise*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*), en utilisant la méthode de diffusion sur disques de papier filtre (**Benson, 1990**), ils ont séché à l'ombre et pulvérisé des parties aériennes d'*O. majorana*. Cette matière végétale en poudre a été extraite dans du méthanol à 100%, le surnageant a été recueilli, concentré et utilisé pour l'enquête.

Les résultats d'inhibition de croissance ont été obtenus auprès des témoins positifs (gentamicine pour les bactéries et nystatine pour les champignons). D'après les résultats, l'extrait méthanolique a manifesté une activité considérable contre *Aspergillus Niger*, *Fusarium solani* et *Bacillus subtilis* montrant une zone d'inhibition significative d'environ 40mm, 28mm et 42mm respectivement, L'extrait méthanolique était plus actif que la nystatine standard contre *Aspergillus Niger* (**Leeja et Thoppil, 2005**).

Par ailleurs, un travail conduit par **(Farooqi et Sreeramu, 2004)** révèle que les feuilles de marjolaine ont une activité antimicrobienne contre *Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella Stanley*, *S. Newport*, *Streptococcus agalactiae*, *S. guneus* et *Aspergillus fumigatus*.

On déduit donc que l'extrait au méthanol d'*Origanum majorana* en raison de sa forte propriété microbicide et de sa supériorité sur les microbicides commerciaux, *peut s'avérer être un protecteur à base de plantes efficace contre un large éventail de bactéries et de champignons pathogènes, car les microbicides à base de plantes sont non toxiques et respectueux de l'environnement.*

Une autre étude a été effectuée en Népal afin d'évaluer les propriétés antibactériennes de certaines plantes médicinales : *Ocimum sanctum*, *Origanum majorana*, *Cinnamomum zeylanicum* et *Xanthoxylum armatum*, pour une activité antibactérienne potentielle contre dix souches bactériennes d'importance médicale qui sont *B. subtilis*, *B. cereus*, *B. thuringiensis*, *S. aureus*, *Pseudomonas spp*, *Proteus spp*, *S. Typhi*, *E. coli*, *S. dysenteriae*, *K. pneumoniae*. L'activité antibactérienne des extraits éthanolique a été déterminée par la méthode de diffusion sur puits d'agar.

D'après les résultats obtenus, les extraits de plantes étaient plus actifs contre les bactéries Gram-positives que contre les bactéries Gram-négatives, toutes les bactéries gram-positives ont été inhibées par les quatre extraits de plantes. Les bactéries les plus sensibles étaient *B. subtilis*, suivi de *S. aureus*, tandis que les bactéries les plus résistantes étaient *E. coli*, suivies de *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella Typhi* **(Joshi et al., 2009)**.

En effet, *O. majorana* a exercé la meilleure activité, la plus grande zone d'inhibition a été obtenue avec *Xanthoxylum armatum* contre *Bacillus subtilis* (23 mm) et la valeur de concentration bactéricide minimale (MBC) été de 2,5 mg /ml. La plus grande zone d'inhibition qui a été obtenu pour l'*Origanum majorana* était (14 mm) contre *Bacillus subtilis* et la valeur de concentration bactéricide minimale été de 2,5 mg/ml **(Joshi et al., 2009)**.

Ces observations sont probablement le résultat des différences de structure de la paroi cellulaire entre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, la membrane externe Gram-négative agissant comme une barrière à de nombreuses substances environnementales, y compris les antibiotiques (Burt, 2004).

Cette étude antibactérienne des extraits de plantes a confirmé que la médecine populaire peut être aussi efficace que la médecine moderne pour lutter contre les micro-organismes pathogènes (Joshi *et al.*, 2009).

(Duletić-Laušević *et al.*, 2018) ont réalisé une étude en Serbie sur l'activité antimicrobienne des extraits aqueux et éthanolique de marjolaine provenant de quatre pays (Serbie, Egypte, Grèce, Libye). L'activité antibactérienne d'extraits et d'antibiotiques standard streptomycine et rifampicine a été testée contre quatre souches Gram négatifs (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*), et quatre souches bactériennes Gram-positives (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Listeria innocua*). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées selon (Kolarević *et al.*, 2016).

D'après les résultats les souches les plus sensibles parmi les bactéries à Gram positif étaient *B. subtilis* et *L. innocua*, tant pour les extraits aqueux qu'éthanolique, en particulier pour *Origanum majorana* originaire de Serbie et d'Égypte (pour l'extrait aqueux de la marjolaine de Serbie la CMI était \leq à 0,625 mg/ml pour la *Bacillus subtilis* et \leq à 2,5 mg/ml pour *L. innocua*, pour l'extrait aqueux d'Égypte la CMI était \leq à 1,25 mg/ml pour *Bacillus subtilis* et de 0,625 mg/ml pour *L. innocua*). Les extraits de marjolaine n'ont montré presque aucune activité sur les concentrations testées contre les souches bactériennes à Gram négatif, à l'exception de l'extrait aqueux d'échantillon libyen qui a produit un effet bactériostatique et bactéricide sur *S. flexneri* (\geq à 2,5 mg/ml). Les souches bactériennes à Gram positif ont montré une sensibilité plus élevée aux extraits testés par rapport aux souches à Gram négatif, ce qui a également été prouvé par (Ayari *et al.*, 2013), ils ont constaté que certaines des souches bactériennes testées présentaient une sensibilité plus élevée aux extraits méthanolique à des valeurs plus faibles que les antibiotiques utilisés comme témoins positifs.

4 - Activité anti inflammatoire :

La libération de grandes quantités de lipopolysaccharide (LPS) dans la circulation sanguine induit une forme sévère de réactions inflammatoires systémiques de l'hôte impliquées dans les insuffisances pulmonaires, hépatiques et rénales (Wang *et al.*, 2009).

Une étude a été réalisée en Egypte par (Wahby *et al.*, 2015) dans le but d'enquêter sur l'effet protecteur de l'extrait éthanolique des feuilles d'*Origanum majorana* contre la toxicité induite par le LPS chez le rat male. Cette étude a été effectuée pour étudier les altérations des

paramètres biochimiques, l'oxyde nitrique (NO), le nombre de macrophages péritonéaux et le nombre total de globule blancs induites par les rats LPS, et aussi le rôle de l'extrait de feuille d'*Origanum majorana* dans la réduction de l'oxydation - effets inflammatoires du LPS sur les paramètres testés. Dans cette étude ils ont travaillé sur 4 groupe de rats le groupe C a été utilisé comme témoins le groupe E a été traité par l'extrait de plante par voie orale le groupe I a reçu du LPS le quatrième groupe est le groupe E+I ont été traités par l'extrait de feuilles de plante suivis d'une seule dose par voie intra péritoniale de LPS.

D'après les résultats obtenus et à l'aide de l'Acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) pour le comptage de globule blancs, l'injection de LPS (groupe I) a provoqué une diminution très significative ($P < 0,01$) du nombre de globule blancs ($2,6 \pm 0,24 \times 10^3$) par rapport au groupe témoin ($5,2 \pm 0,29 \times 10^3$). D'un autre côté, il y avait une augmentation très significative ($P < 0,01$) des globules blancs dans le groupe combiné (E + I) par rapport aux rats traités au LPS, alors qu'il y avait une non-significative ($P > 0,05$) modification du nombre de globules blancs chez les rats traités avec l'extrait de plante (groupe E) ($5,2 \pm 0,17 \times 10^3$) par rapport au groupe témoin comme le montre **(Wahby et al., 2015)**.

Pour les macrophages péritonéaux : L'injection de rats avec du LPS a provoqué une augmentation très significative ($P < 0,01$) du nombre de macrophages péritonéaux ($2,43 \pm 0,37 \times 10^6$), alors qu'il y avait une diminution significative ($P < 0,05$) des macrophages péritonéaux dans les rats traités par extrait ($1,08 \pm 0,15 \times 10^6$) En outre, il y avait une diminution significative ($P < 0,05$) des macrophages péritonéaux du groupe protégé (groupe E + I) par rapport aux rats traités au LPS (groupe I), comme le montre **(Wahby et al., 2015)**.

7

De plus, les rats injectés avec le LPS ont eu une augmentation très significative ($P < 0,01$) du niveau de NO des macrophages péritonéaux ($5,55 \pm 1,07 \mu\text{mol} / \text{l}$) par rapport aux rats témoins ($3,38 \pm 0,39 \mu\text{mol} / \text{l}$). Il est à noter qu'il y avait une diminution très élevée ($P < 0,01$) du niveau de NO dans le groupe combiné (E + I) ($2,82 \pm 0,44 \mu\text{mol} / \text{l}$) par rapport aux rats traités au LPS (groupe I) **(Wahby et al., 2015)**.

Dans cette étude, l'extrait alcoolique (éthanol a 95%) d'*Origanum majorana* s'est révélé protéger les rats de l'inflammation induite par le LPS. Ces propriétés anti-inflammatoires sont mises en évidence par la diminution significative de l'oxyde nitrique dans le foie et du liquide péritonéal du groupe (E + I) par rapport au groupe I, il a été démontré aussi que l'extrait éthanolique d'*Origanum majorana* dispose d'un effet anti-inflammatoire **(Wahby et al., 2015)**.

Ces résultats ont montré une diminution significative des globules blancs chez les rats traités au LPS en réponse à l'inflammation induite, ils ont montré une augmentation significative des macrophages péritonéaux chez les rats traités au LPS par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats sont conformes aux résultats de (**Shin et al., 2007**), qui ont trouvé que les macrophages activés jouent un rôle central dans la régulation des activités immunitaires et inflammatoires dans lesquelles les macrophages migrent rapidement à partir du sang dans les sites de désinfection sous l'effet des facteurs chimiotactiques produits par le système immunitaire huméral inné. Ces données ont confirmé une amélioration significative du nombre de globules blancs et des macrophages péritonéaux chez les rats traités avec *Origanum majorana*, ce qui peut être attribué à l'effet anti-inflammatoire de l'extrait d'*Origanum majorana* (**Wahby et al., 2015**).

5 - Activité anti-neurodégénérative :

L'inhibition de l'acétylcholine (ACHE) et de la tyrosine (TYR) est une approche couramment utilisée pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer, qui est un trouble neurologique largement diffusé. Diverses plantes pourraient être utilisées comme nouvelle stratégie dans le traitement des maladies neurodégénératives (**Perry et al., 2000 ; Orhan et al., 2010 ; Orhan et al., 2012**).

Une étude a été réalisée en Serbie par (**Duletić-Laušević et al., 2018**) sur l'effet anti-neurodégénératif des extraits aqueux et éthanolique d'*Origanum majorana* originaire de Serbie, Egypte, Libye, Grèce. Les tests d'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (ACHE) et de la tyrosinase (TYR) ont été effectués selon la méthode spectrophotométrique en utilisant des plaques à 96 puits (**Alimpić et al., 2017**).

D'après les résultats de cette étude les extraits aqueux analysés ont montré un pourcentage plus élevé d'inhibition de l'acétylcholinestérase que les extraits éthanoliques, à l'exception des extraits aqueux et éthanolique de la marjolaine de la Serbie, les extraits aqueux et éthanolique de la plante grecque ont montré le pourcentage le plus élevé d'inhibition de l'ACHE (22,80-37,29%), mais inférieur à celui de la galanthamine (42,38-57,11%) (la galanthamine est utilisé comme étalon (**Duletić-Laušević et al., 2018**)).

Les résultats ont montré que les extraits éthanoliques de marjolaine avaient une activité plus élevée que les extraits aqueux pour tester l'activité inhibitrice de la tyrosinase. Parmi les extraits

aqueux, l'échantillon de Serbie a montré le pourcentage le plus élevé d'inhibition de la tyrosinase (7,77-16,28%), et pour les extraits éthanolique, l'activité la plus élevée a été observée chez l'herbe égyptienne (15,11-23,09%), le standard utilisé (l'acide kojique) a montré une activité plus forte que les extraits examinés (33,93-51,81%). Il existe très peu de données de la littérature sur l'activité inhibitrice de la tyrosinase des extraits d'*Origanum* et des huiles essentielles (**Duletić-Laušević et al., 2018**)

Les résultats ont montré que les extraits éthanolique de la marjolaine ont un pouvoir inhibiteur important sur la tyrosine et l'acétylcholine et donc l'*Origanum majorana* a un pouvoir anti neurodégénérative important.

6 - Activité anticonvulsivants :

Il existe très peu d'étude sur l'effet anticonvulsivant de l'*Origanum majorana*, il est très probable que leur utilisation puisse jouer un rôle positif dans le traitement de l'épilepsie.

Selon (**Deshmane et al., 2007**) en Inde un effet anticonvulsivant des extraits de parties aériennes (feuilles et tiges) de la marjolaine a été étudié en Inde à l'aide du test Pentylentetrazole (PTZ) et d'électrochoc maximal (MES) chez les rats. L'éther, le chloroforme, l'acétone, méthanol et extraits aqueux (PEOM, CEOM, ACEOM, MEOM et AQEOM respectivement) d'*Origanum majorana* ont montré un effet anticonvulsivant dans les modèles de crises induites par PTZ et MES aux doses de 250 et 500 mg / kg. Les extraits d'*O. majorana* ont retardé le début des crises et la durée des crises dans Test PTZ, elle a diminué aussi la durée des crises dans le test MES par rapport au groupe témoin. Le CEOM a montré une réduction maximale (58,47 et 44,83% respectivement des tests PTZ et MES) de la durée des crises.

Le triterpénoïque (TAF) a montré une réduction maximale (64,54 et 59,31% respectivement dans les tests PTZ et MES) durée des saisies par rapport aux autres extraits d'*Origanum majorana*, La réduction maximale de la durée des crises a été démontrée par TAF (64,54 et 59,31% dans les tests PTZ et MES respectivement). La présente étude a indiqué que tous les extraits d'essai d'*Origanum majorana* possèdent une activité anticonvulsivant significative dans les crises induites par le PTZ et le MES à une dose de 500 mg / kg

Ces résultats suggèrent que les extraits d'*Origanum majorana* peuvent être efficaces contre les crises myocloniques généralisées humaines.

7 - Activité antidiabétique :

Il existe plusieurs études effectuées dans le monde sur l'activité antidiabétique des extraits méthanoliques d'*Origanum majorana* parmi elles, une réalisée au Mexique par **(Martha et Gutierrez, 2012)** sur des souris qui avait pour objectif d'étudier l'effet de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Origanum majorana* sur la formation des Produits finaux de glycation avancés (AGE).

Pour déterminer l'effet inhibiteur de l'extrait d'*Origanum majorana* sur la formation des AGE, plusieurs méthodes de dosage ont été proposées, y compris des tests basés sur l'inhibition de fluorescence spécifique générée au cours de la glycation et la formation des AGE, et des tests basés sur l'inhibition de la réticulation AGE, phloroglucinol et l'aminoguanidine ont été utilisés comme témoin positif, les résultats ont montré une activité inhibitrice plus élevée contre la formation des AGE, avec une valeur IC₅₀ de 0,310, 0,070 et 0,323 mg / ml, respectivement. **(Martha et Gutierrez, 2012).**

L'inhibition de la glycation des protéines médiées par le méthylglyoxal a été évaluée pour l'*Origanum majorana* qui présentait une activité inhibitrice par rapport au phloroglucinol et à l'aminoguanidine, avec des valeurs de IC₅₀ de 0,190, 0,060 et 0,195 mg / ml, respectivement. En outre, l'effet du sérum humain (SH) sur la formation des AGE induits par le ribose produit une inhibition de 42,9% par rapport à l'aminoguanidine qui provoque une inhibition de 58,3%. **(Martha et Gutierrez, 2012).**

Les résultats de cette étude démontrent que l'extrait d'*Origanum majorana* a des effets significatifs sur la formation *in vitro* d'AGE, tandis que l'activité inhibitrice de la glycation était plus efficace par rapport à celle qui a été obtenue en utilisant l'aminoguanidine comme agent d'anti-glycation.

En Afrique du Sud, une autre étude a été réalisée permettant d'évaluer l'activité antidiabétique de trente et huit plantes méditerranéennes, dont la marjolaine, a été évaluée avec criblage virtuel contre dix-huit cibles de médicament antidiabétique avec le serveur DIA-DB. Les principaux effets *in vivo* observés sont la réduction de l'hyperglycémie, cette dernière est le résultat d'un dysfonctionnement pancréatique et résistance à l'insuline. **(Pereira et al., 2019)**

L'équipe de **(Kawabata et al., 2002)**. Ont réalisé une étude au Japon sur l'extrait méthanolique d'*Origanum majorana* ; d'après leur étude ils ont trouvé que cet extrait présente

une activité inhibitrice négligeable (12z et 22z, respectivement). Et ils ont montré aussi qu'il a une activité antidiabétique plus efficace que les hypoglycémiantes oraux utilisés en thérapie clinique.

8 - Activité sur l'anxiété :

La privation de sommeil conduit à une anxiété pathologiquement élevée, troubles cognitifs, et d'autres problèmes psychologiques. Les traitements nutritionnels (tels que les plantes médicinales) peuvent être recommandés à cet effet et ils sont parfois meilleurs que les produits chimiques.

Dans une étude conduite en Iran par (**Hajjar et al., 2018**), les extraits éthanoliques de trois plantes médicinales (fleur d'oranger, violette, et la marjolaine) ont été comparées avec du lorazépam sur le niveau d'anxiété lié à la privation de sommeil chez les souris, les effets ont été analysés grâce à des tests de labyrinthe (EPM), ils ont remarqué que les extraits de la marjolaine et de fleur d'oranger étaient plus efficaces que l'extrait de violette et la solution de lorazépam dans la réduction d'anxiété.

Dans le test labyrinthe (EPM) les extraits de fleur d'oranger et la marjolaine ont provoqué une augmentation significative du temps dépensé par les souris par rapport à celui de contrôle ; donc on peut dire que les extraits de marjolaine ont un effet positif dans la réduction d'anxiété.

L'équipe de (**Faizabad et al., 2014**) ont fait une étude en Iran sur l'effet anxiolytique de l'extrait méthanolique d'*Origanum majorana*, ils ont pris deux groupes de rats, le premier a été traité avec l'extrait de la marjolaine et l'autre avec une solution saline, les résultats de tests de labyrinthe ont montré que les rats traités à la marjolaine présentent un effet anti-anxiété et sédatif très important contrairement au deuxième groupe.

L'équipe de (**Mombeini et al., 2015**) viennent après pour confirmer l'étude précédente, ils ont réalisé une étude en Iran pour évaluer l'effet anxiolytique possible de l'extrait aqueux de la *Marjolaine*. Ce dernier a été évalué en utilisant le test de labyrinthe. Des groupes de rats mâles ont été comparés, le premier a reçu l'extrait à des doses de 100, 200 et 400 mg / kg, le deuxième a été traité avec le diazépam, tandis que le troisième a été traité avec 1,2 mg / kg de diazépam plus diméthylsulfoxyde, d'après les résultats ils ont constaté une augmentation de la durée du sommeil induite par les rats traités par l'extrait de marjolaine par rapport à le groupe recevant

le diazépam. De plus, l'extrait de marjolaine a présenté un effets sédatifs et anti-anxiété plus importants à la dose de 200 mg / kg.

9 - Activité anti cancéreuse :

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde, la recherche scientifique continue de chercher un traitement idéal qui a des effets secondaire minimales ; les plantes médicinales sont fréquemment utilisées pour traiter une variété de maux et de symptômes, y compris le diabète et le cancer.

Dans une étude qui a été faite au Liban (**Abdel-massih et al., 2010**), l'activité anti-cancéreuse a été testée sur la lignée cellulaire *Jurkat* de leucémie lymphoblastique humaine, à l'aide d'un test de toxicité et le calcul de l'IC50, L'analyse par cryométrie en flux montre que les extraits de marjolaine stimulent l'apoptose. Cette dernière a présenté une forte activité de piégeage (SC50 = 0,03 mg de poids sec), les résultats montrent que la viabilité des cellules a diminué avec l'augmentation de la concentration d'extrait, et elle a présenté une forte activité de piégeage avec un IC50 d'environ 5 et 8 mg, donc la marjolaine a une activité antiproliférative puissante et des effets apoptotiques importants.

(**Shirisha et al., 2014**) ont réalisé une étude en Inde pour évaluer l'activité anti-cancéreuse de les extraits éthanoliques, méthanoliques, et aqueux de la *Marjolaine* sur la lignée cellulaire de cancer du fibrosarcome (HT-1080) ; la cytotoxicité a été évaluée en utilisant le tests MTT (c'est un colorant de couleur jaune qui est réduit en cristaux de formazan de couleur pourpre par l'activité d'enzyme succinate déshydrogénase mitochondrial dans viable cellule), les résultats ont montré que les extraits aqueux et méthanoliques induit une inhibition importante de la prolifération cellulaire ($P < 0.05$), par contre l'extrait éthanoliques a montré une inhibition de la prolifération cellulaire considérablement.

Une étude qui a été faite par (**Souliman et al., 2016**) en Egypte pour évaluer l'effet de l'extrait éthanolique d'*Origanum majorana* sur la néphrotoxicité induite par la cisplatine sur des rats males. Ils ont divisé ces rats en trois groupes comme suit ; un groupe témoin, un groupe traité à la cisplatine et un autre groupe traité à la cisplatine combiné avec l'extrait éthanolique d'*Origanum majorana*, ils ont trouvé que l'extrait combiné avec la cisplatine peut atténuer la néphrotoxicité chimiothérapie du cancer, il peut également améliorer la qualité de vie et prolongé la survie.

Dans cette étude qui a été faite au Liban par **(Benhalilou et al., 2019)**, ils ont étudié l'effet anticancéreux de l'extrait éthanolique de *Origanum majorana* contre deux lignées cellulaires cancéreuses colorectale humaine (HT-29 et CACO-2), l'extrait a provoqué une inhibition de la croissance d'une manière indépendante, les résultats démontrent que l'extrait provoque des dommages à l'ADN des cellules cancéreuses. Ces résultats fournissent une preuve solide que l'extrait de la *Marjolaine* possède un fort potentiel anti cancéreux.

10 - Activité anti muta-génique :

L'utilisation d'antimutagènes et d'anti-carcinogènes dans la vie quotidienne est une procédure efficace pour prévenir le cancer humain et les maladies génétiques. Il y a plusieurs façons dont l'action de mutagènes peuvent être réduits ou évités **(Ferguson et al., 1994)**.

(Ghaly et al., 2007) ont réalisé une étude en Egypte qui a visé à explorer l'effet protecteur des extraits méthanoliques de *Zizyphus jujuba* et *Origanum majorana* contre la génotoxicité induite par l'hydroquinone (HQ) chez les souris. Ils ont pris cinq groupes dont un comprenait le groupe témoin, un autre a été traité par l'hydroquinone (est une myélotoxine présente dans de nombreux aliments et formée par le métabolisme du benzène) et d'autres groupes traités avec des extraits seuls ou en combinaison avec HQ.

Les résultats de la présente étude ont révélé que le traitement par HQ et l'extrait méthanolique de *Origanum majorana* a entraîné une augmentation significative de la fréquence des aberrations dans les cellules de moelle osseuse par rapport au groupe témoin, et aux autres groupes.

Les traitements combinés des extraits de *Z. jujuba* et *Origanum majorana* ont entraîné une diminution modérée du nombre des aberrations chromosomiques totales dans les cellules de moelle osseuse.

Les extraits de *Origanum majorana* étaient efficaces dans la protection contre les effets mutagéniques en raison de leur teneur élevée en différents constituants antioxydants et la capacité de piéger les radicaux libres.

Conclusion

Conclusion

La recherche de nouvelles plantes aromatiques qui présentent un caractère thérapeutique à surtout servi a montré le bien fondé de leurs utilisations par les tradipraticiens.

Cette étude avait pour but de mieux connaître l'*Origanum majorana* qui est une plante médicinale avec diverses propriétés pharmacologiques éprouvées, en faisant le point sur la composition chimique ainsi que les activités biologiques de cette plante.

Son criblage phytochimique a révélé la présence de métabolites secondaires dans ses différentes parties tels que les polyphénols totaux qui sont présents en quantités importantes dans les différents extraits de cette plante.

Selon des travaux antérieurs la teneur en polyphénols pour l'extrait aqueux varie de 84,76 à 122,71mg GAE/g et pour l'extrait éthanolique elle varie de 58,62 à 139,98 mg GAE/g.

Des potentialités thérapeutiques de ses extraits ont été rapportés dans plusieurs travaux scientifiques sur les différentes activités de la marjolaine. D'après ces travaux les différents extraits testés ont manifesté une activité antioxydante importante avec une IC50 qui varie de 28,25 à 51,84 µg/ml, pour les extraits aqueux et de 51,15 à 114,47 µg/ml pour les extraits éthanoliques, une activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis* avec des diamètres de zone d'inhibition de 12, 14, 10 et 8 et des MBC de 2.5, 2.5, >10 et 5 mg/ml respectivement. Parallèlement, d'autres activités biologiques ont été établies à savoir antidiabétique, anti-inflammatoire, anticancéreuse, anti neurodégénérative, activité anti anxiété, activité anti-convulsivante, et une activité anti mutagène.

Par conséquent, de nouvelles recherches sont proposées pour isoler, identifier et obtenir les composés actifs d'*Origanum majorana* afin d'explorer un nouveau composant naturel pour rectifier l'impasse sur le chemin de la médecine moderne.

Référence bibliographique

Références bibliographiques



- ❖ **Alimpić, A., Knežević, A., Savikin, K., Curčić, M., Veličković, D., Stević, T., Matevski, V., Stajić, M., Marković, S., Marin, P.D., Duletić-Laušević, S. (2017).** Composition and biological activities of different extracts of *Salvia jurisicii*-rare and endemic Macedonian species. *Plant Biosyst.* 151, 1002-1011. DOI: 10.1080/11263504.2016.1219414
- ❖ **Ayari, b., Riahi, I., Landoulsi, a. (2013).** Variability of phenolic contents in methanolic extracts of *Origanum majorana* L. organs and effect on antioxidant and antimicrobial activities. *Int. J. Agron. Plant Prod.* 4, 2806-2815. ISSN: 2051-1914
- ❖ **Audigié, CL., Figarelle, J., Zons, Zani. (1980).** Manipulation d'analyses biochimiques. Ed. Doin, Paris, 88-97
- ❖ **Alvarez-Jubette, L., Wijngaard, H., Arendt, E.K., Gallagher, E. (2010).** Polyphenol composition and in vitro antioxidant activity of amaranth, quinoa buckwheat and wheat as affected by sprouting and baking. *Food chemistry* 119 : 770-778
- ❖ **Ahmed, M., Khan, M. I., Khan, M. R., Muhammad, N., Khan, A. U., Ali Khan, R. (2013).** Role of medicinal plants in Oxidative stress and cancer. *Scientific Report* 2(2), 1-3.
- ❖ **Amarowicz1, R., Zofia, Z., Rafalowski, R., Ronald, B., Karamac, M.P., Kosinska1, A. (2009).** Antioxidant activity and free radical-scavenging capacity of ethanolic extracts of thyme, oregano, and marjoram. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2009, 111, 1111–1117
- ❖ **Amarowicz, R., Barl, B., Pegg, R.B. (1999)** : Potential natural antioxidants from Saskatchewan indigenous plants. *J Food Lipids.* 1999, 6, 317–329.
- ❖ **Abdel-Massiha, R, M., Rida, F., Samer, B., El-Chami, N., Elias, B. (2010).** The apoptotic and anti-proliferative activity of *Origanum majorana* extracts on human leukemic cell line *Leukemia Research* 34 (2010) 1052–1056
- ❖ **Achat, S. (2014)** - Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Thèse. doc. sci. alim. univ. A. MIRA- Béjaïa.

B

- ❖ **Benson, H. J. (1990).** Microbiological applications. Wm. C. Brown Publishers, USA, pp. 134 (1990)
- ❖ **Bruneton, J. (1999)** Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. 3ème édition. Pp 1086.
- ❖ **Bouhadjra, k. (2005).** Contribution à l'étude chimique et biologique de deux plantes médicinales sahariennes Oudneya africana R. Br Aristida pungens L. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen.
- ❖ **Bézanger-Beauquesne, L., Pinkas, M., Torck, M. (1986).** Les plantes dans la thérapeutique moderne, 2ème édition révisée, Ed. Maloine éditeur
- ❖ **Binov, L. (2001).** Oxydants/antioxydants : un équilibre important. 68: 53-62.
- ❖ **Wahby, M.M ,Yacout, G., Kandeel, K., Awad, D. (2015).** LPS-induced oxidative inflammation and hyperlipidemia in male rats: The protective role of Origanum majorana extract. beni-suef university journal of basic and applied sciences 4 (2015) 291–298-
- ❖ **Barouki, R. (2006).** Stress oxydant et vieillissement. M/s, 22 : 266-72.
- ❖ **Balasundram, N., Sundram, K., Samman, S. (2006).** Nutritional and clinical methods, phenolic compounds in plants and agri-industrial by products : Aantioxidant activity, occurrence, and potential uses. Food Chemistry, 99(1) : 191-203.
- ❖ **Benhalilou, N., Alsamri, H., Alneyadi, A., Athamneh, K., Alrashedi, A., Altamimi, N., Al Dhaheri, Y., Ali, H., Iratni, R.** extract promotes colorectal cancer cell beath by triggering abortive autophagy and activation of the extrinsic apoptic pathway doi: 10.3389/fonc.2019.00795
- ❖ **BimalaTripathy, S., Satyanarayana K., Khan, A., Raja K., Mohanty, K. (2016).** Phytochemical Screening and Antifungal Activity of Ethanol and Petroleum-Ether Leaf Extracts of Origanum Majorana. International Journal of Pharma Research and Health Sciences 4 (4), 1320-1323
- ❖ **Burt, S. (2004).** Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods-a review, international journal of food microbiology 94.
- ❖ **Borrego, S., Vazquez, A., Dasí, F., Cerdá, C., Iradi, A., Tormos, C., Sánchez, J. M., Bagán, L., Boix, j., Zaragoza, C., Camps, J., Sáez, G. (2013).** Oxidative stress and DNA

damage in human gastric carcinoma: 8-oxo-7⁸- dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dg) as à possible tumor marker. International Journal of Molecular Sciences 14, 3467-3486

C

- ❖ - **Chevalier, A. (1938)**. Livre : La Marjolaine vraie (*Majorana hortensis*) et sa culture, 204-205.
- ❖ **Chanforan, C. (2010)**. Stabilité de micro-constituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Thèse de Doctorat : Université d'Avignon et des pays de vaucluse
- ❖ **Cano, J. H., Volpato, G. (2004)**. Herbal mixtures in the traditional medicine of Eastern Cuba. *J Ethnopharmacol* 90, 293-361.
- ❖ **Cillard, J., Cillard, P. (2006)**. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *OCL* 2006 ; 13 :24-29.
- ❖ **Chen, H. J., Inbaraj, B. S., Chen B.H. (2012)**. Determination of phenolic acids and flavonoïdes in *Taraxacum formosanum* kitam by liquid Chromatography-Tandem Mass spectrometry coupled with a Post-Column derivatization technique. *Int. J. Mol. Sci.* 13 :260-285.
- ❖ **Cano, N., Barnoud, D., Schneider, S., Vasson, M.P., Hasselmann, M., Leverve, X. (2007)**. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 3ème Edition. Ed. Springer Verlag, Paris
- ❖ **Chouitah O., (2012)**. Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles des feuilles de *Glycyrrhiza glabra*. Thèse de doctorat. Université d'Oran 143p
- ❖ **Chung, Y. K., H. J. Heo, E. K., Kim, T. L., Huh, Y., Lim, S. K., Kim, D. H., Shin:** Inhibitory effect of ursolic acid purified from *Origanum majorana* L. On the acetylcholinesterase. *Mol. Cells* 2001, 11, 137–143.

D

- ❖ **Dantas, A., Luiz, C, K, Mariana, S., Machado, T., Guecheva, N., Luciana, D., dos Santos, Régis A. Zanette, Fernanda B. de Mello,2 João Antonio Pêgas Henriques, and João Roberto Braga de Mello. (2016).** Origanum majorana Essential Oil Lacks Mutagenic Activity in the Salmonella/Microsome and Micronucleus Assays /10.1155/2016/3694901
- ❖ **Day, A.J., Gee, J.M., Dupont, M.S., Johnson, I.T., Williamson, G. (2003)** - Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside in the rat small intestine: the role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter. *BP.* 65: 1199-1206
- ❖ **Diallo, D. (2000).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Mali and phytochemical study of four of them: *Glinus oppositifolius* (Aizoaceae), *Diospyros*Thèse de doctorat, Lausanne, 148-176
- ❖ **Deshmane, D.N., Gadgoli, C.H., Halade, G.V.(2007).** anticonvulsant effect of origanum majorana I. *Pharmacologyonline* 1: 64-78 (2007).
- ❖ **De Marchi, E., Baldassari, F., Bononi, A., Wieckowski, M. R., Pinton, P. (2013).** Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66shc and protein Kinase C. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013: 1-11.
- ❖ **Debuigne, G. (1974).** Larousse des plantes qui guérissent, Ed. Larousse
- ❖ **Dubois, J., Mitterand, H., Dauzat, D. A. (2006).** Dictionnaire étymologique et historique du Français – Larousse
- ❖ **Du, J., Cullen, J.J., Buettner, G.R. (2012).** Ascorbic acid : chemistry. Biology and the treatment of cancer. *Biochimica et biophysica Acta.* 1826(2) : 443-457 .
- ❖ **Delattre, J., Durand G., Jardillier, J.C. (2003).** Biochimie pathologique aspects moléculaires et cellulaires. 2ème édition. Ed. Médecine-science Flammarion, Paris
- ❖ **Davies, K.J.A. (2000).** Critical review oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life,* 50: 279–289.
- ❖ **Dubois, M.K.A., Gilli, Y.K., Hamilton, P.A. (1956).** Colometric method for determination of sugars and related substance. *Anal and chem,* 28,350-356.
- ❖ **Dangles, O., Stoeckel, C., Wigand, M.C., Brouillard, R. (1992).** Two very distinct types of anthocyanin 32complexation: Copigmentation and inclusion. *Tetrahedron letters,* 33(36) ,5227-5230.

- ❖ **Delaveau, P. (1987).** Les Epices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Albin Michel Editeur. Édition,372
- ❖ **Delaveau, P. (2003).** Expliquez-moi les plantes, voyage en botanique – Pharmathèmes.
- ❖ **Duletić-Laušević, S., Aradski, A.A., Kolarević, S., Vuković-Gačić, B., Oalde, M., Živković, J., Šavikin, K., Marin, P.D.(2018).** Antineurodegenerative, antioxidant and antibacterial activities and phenolic components of *Origanum majorana* L. (Lamiaceae) extracts, *Journal of Applied Botany and Food Quality* 91, 126 - 134 (2018), DOI:10.5073/JABFQ.2018.091.018
- ❖ **Devasagayam, T. B. A., Tilak, J. C., Boloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., Lele, R. D. (2004).** Free radical and antioxidant in human health. Current status and future prospects. *JAPI* 52, 794-804

E

- ❖ **Edeas, M. (2007).** Les polyphénols et les polyphénols de thé. *Phytothérapie*, 5(5), 264-270
- ❖ **Edouard (2002).** Botanique systématique des plantes à fleurs (2ème édition) – presses polytechniques et universitaires romandes.

F

- ❖ **Favier, A. (2003).** Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'Actualité chimique*. 108-115
- ❖ **Farooqi, A. A., Sreeramu, B.S. (2004).** Cultivation of medicinal and aromatic crops. Universities Press, India. pp. 465-470 (2004).
- ❖ **Fournier, P. (1934), Dunod. (1940),** livre de Les quatre flores de France Spichiger Rodolphe.

- ❖ **François-nsemi, M. (2010).** Identification Des Polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat université de Paul-Verlain Metz. France.
- ❖ **Feyzabadi, Z, Jafari, F., Kamali, S, H et al. (2014).** “Efficacy of *Viola odorata* L. in treatment of chronic insomnia,” *Iran Red Crescent Med. J.*, 16, No. 12, e17511.

❖

G

- ❖ **Gardés, A.M., Bonnefont, R.D., Abedinzadeh, Z, Jore, D. (2003).** Espèces réactives de l’oxygène : comment l’oxygène peut-il devenir toxique. *ActualitéChimique*: 91-96.
- ❖ **Gérard, D., François, C. (2009).** *Petit la rousse des plantes médicinales*, 327-328
- ❖ **Gilles, F (2007).** Étude chimique et statistique de la composition d’huiles essentielles d’origans (*Lamiaceae*) cultivés issus de graines d’origine méditerranéenne. Thèse Doctorat.
- ❖ **Gee J.M., Johnson, I.T. (2001).** Polyphenolic compounds: interactions with the gut and implications for human health. *Curr. Med. Chem.* 8 : 1-182.
- ❖ **Ghalya, I., Ataa Said, B., Mosaad, A., Abdel-Wahhab, C. (2007).** *Zizyphus jujuba* and *Origanum majorana* extracts protect against hydroquinone-induced clastogenicity doi: 10.1016/j.etap.2007.07.002
- ❖ **Ge, M., Oreilly, A., Baillie, N., Twentyman, G., Sturt, J., Fitzpatrick, M., Taylor, T. (2008).** Vitamin C: Evidence, application and commentary. *Original Scientific Paper* 35(5), 312-318.
- ❖ **Govindarajan, R., Vijayakumar, M., Pushpangadan, P. (2005).** Antioxidant approach to disease management and the role of ‘Rasayana’ herbs of Ayurveda. *J. Ethnopharmacol*, 99: 165–178.
- ❖ **Gruffat, X. (2017).** Définition de la phytothérapie [Internet].

H

- ❖ **Hussain, I., Anwar, F., Rashid, S., Nigam, P., Janneh, O., Sarker S. (2011) -** composition, antioxidant and chemotherapeutic properties of the essential oils from two

Origanum species growing in pakistan., brazilian journal of pharmacognosy.,1-11p.
hydroxylanisole-induced toxicity: induction of apoptosis through direct release of cytochrome C. Mol. Pharmacol. 58 : 431- 437.

- ❖ **Hwang, O. (2013).** Role of oxidative stress in Parkinson's disease. Experimental Neurobiology 22(1): 11-17.
- ❖ **Hossain, M. B., Brunton, N. P., Barry-Ryan, C., MartinDiana, A. B., Wilkinson, M., Rasayan, J. (2008)** food chem, 1, 751–756
- ❖ **Hajjar, T., Arhami, M., Vaezi, R., Kakhki, R.** DOI 10.1007/s11062-019-09787-8

I

- ❖ **Ietswaart, J. H. A. (1980).** Taxonomic Revision of the genus Origanum (Labiatae). Leiden Botanical Series, Leiden University Press, The Hague, Netherlands 4.
- ❖ **Iserin, P., Masson, M., Reslellini J. (2001).** La rousse encyclopédie des plantes médicinales. 2ème édition. Paris,235-240.
- ❖ **Ignat, I., Volf, I. et Popa, V.I. (2011).** Un examen critique des méthodes de caractérisation des composés polyphénoliques dans les fruits et légumes. Food Chem, 126 ,1821-1835.

J

- ❖ **Jimoh, F. O., Adedapo, A. A., & Afolayan, A. J. (2010).** Comparison of the nutritional value and biological activities of the acetone, methanol and water extracts of the leaves of Solanum nigrum and Leonotis leonorus. Food and chemical toxicology, 48(3) ,964-971.
- ❖ **- Jena, N. R. (2012).** NA damage by reactive species: Mechanisms, mutation and repair. J Bioxi 37(3), 503517
- ❖ **joshi, B., Lekhak, S., Sharma, A. (2009).** Antibacterial Property of Different Medicinal Plants: Ocimum sanctum, Cinnamomum zeylanicum, Xanthoxylum armatum and Origanum majorana. KATHMANDU UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE, ENGINEERING AND TECHNOLOGY VOL. 5, No. I, JANUARY, 2009, pp 143- 150.

K

- ❖ **Komaitis, M.E. (1992).** Composition of the essential oil of Marjoram (*Origanum majorana*). *Food Chemistry* 45(1992) 117-118.
- ❖ **Karabín, M., Tereza, H., Lukáš, J., Pavel, D. (2015).** Biotransformation and biological activities of hop flavonoids. Department of Biotechnology, Faculty of Food and Biochemical Technology, University of Chemistry and Technology
- ❖ **Konig, M., Seholz, E., Hartmann, R., Lehmann, W., Rimpler, H. (1994).** Ellagitannins and complex tannins from *Quercus patroae* bark. *Journal of Natural Product*, 57, 1411-15.
- ❖ **Kuka, S., Tatarkova, Z., Kaplan, P. (2012).** Oxidative damage to proteins and lipids during ageing. *Acta Medica Martiniana* 12(1), 5-11
- ❖ **Koddami, A., Wilkes, M. A., Roberts, T.H. (2013).** Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules* 18 :2328-2375.
- ❖ **Karagozier, A., Erdag, B. and Calmaz Emek, Y. (2008).** Antioxidant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastate*, *Food Chemistry*, 111: 400.
- ❖ **Kusano, C., Ferrari, B. (2008).** Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of cell and Molecular Biology* 7(1): 1-15.
- ❖ **Kaushal, N., Kudva, A. K. (2013).** Oxidative stress and inflammation: "the lesser of two evils" in carcinogenesis. *Journal of Postdoctoral Research* 1(2) : 89-101.
- ❖ **Kolarević, S., Milovanović, d., Avdović, M., Oalde, M., Kostić, J., Sunjog, K., Nikolić, B., Knežević V. j., Vuković G.B. (2016).** Optimisation of the microdilution method for detection of minimum inhibitory concentration values in selected bacteria. *Bot. Serb.* 40, 29-36. DOI: 10.5281/zenodo.48751
- ❖ **Kawabata, J., Kenji, M., Eri, S., Tetsuo, N., Yoritaka, A., Takanori K. (2003)** 6-Hydroxyflavonoids as α -Glucosidase Inhibitors from Marjoram (*Origanum majorana*) Leaves, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 67:2, 445-447, DOI: 10.1271/bbb.67.445
- ❖ **Kintzios, S.E. (2002).** *Oregano: The Genera Origanum and Lippia (Medecinal and Aromatic Olants -Industrial profiles)* –Taylor., Francis.

L

- ❖ **Lamina, S., Ezema, C. I., Theresa, A. I., Anthonia, E. U. (2013).** Effects of free radicals and antioxidant on exercise performance. *Oxidants and Antioxidant in Medical Science* 2(2), 83-9.
- ❖ - **Liochev, S. I. (2013).** Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radical Biology and Medicine* 60, 1-4.
- ❖ **Lehucher-Michel, M.P., Lesgards J.F., Delubac, O., Stocker, P., Durand, P., Prost, M. (2001).** Stress oxydant et pathologies humaines. *Presse med.* 30(21): 1076-1081
- ❖ **Laouini, S.E. (2014).** Etude phytochimique et activité biologique d'extrait de des feuilles de Phoenix dactylifera L dans la région du Sud d'Algérie (la région d'Oued Souf). Thèse doctorat en science, université Mohamed Khider Biskra.
- ❖ **Tierney, M.S., Smyth, T.J., Rai,D.K., Soler-Vila, A., Croft, A. K., Brunton, N. (2013).** *Food Chem.* 2013, 139, 753–761.
- ❖ **Leeja, L., Thoppil, J.E.(2007).** Antimicrobial activity of methanol extract of *Origanum majorana* L. (Sweet marjoram) *January 2007, 28(1) 145-146 (2007)*

M

- ❖ **Ma, P., Wu, Y., Zeng, Q., Gan, Y., Chen, J., Ye, X., Yang, X. (2013).** Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E. *Food and Chemical Toxicology* 58, 177-183.
- ❖ **Macheix, J. J., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR Presses polytechniques
- ❖ **Mima, A. (2013).** Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: New Insights on Its Inhibition as New Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research.* 2013: 1-8.
- ❖ **Macheix, J. J., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux (un exemple de métabolites secondaires d'importance économiques). Edition techniques et documentation, Lavoisier

- ❖ **Moulay, Y. (2012).** Investigation phytochimique de l'Acacia arabica Aux propriétés antioxydants et inhibitrices. Mémoire de Magister. Université KasidiMerbah Ouargla.56
- ❖ **Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Remesy, C. (2005) -** Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *AJCN*. 81: 230S-242S
- ❖ **Martha, R., Gutierrez, P. (2012).** Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by *Origanum majorana* L. In Vitro and in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Doi :10.1155/2012/598638
- ❖ **Mombeini, T., Mazloumi, S., Shams, J. (2015)** “Pharmacological effects of *Origanum vulgare* L. in the elevated plus-maze and open field tests in the rats,” *J. Bas. Clin. Pathophysiol.*, 3, No. 2, 29–36

N

- ❖ **Nagendran, B., Kalyana, S., Samir, S. (2006).** Phenolic compounds in plants and agriindustrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, 99 ,191–203.
- ❖ **Nostro, A., Germano, M.P., D'angelo, V., Marino A., Cannatelli, M.A. (2000).** Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lettres en microbiologie appliquée*. 30 (5), 379

O

- ❖ **Orhan, I.E., Belhatab, R., Şenol, F.S., Gülpinar, A.R., Hoşbaş, S., kartal, M. (2010).** Profiling of cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of *Artemisia absinthium*, *A. herba-alba*, *A. fragrans*, *Marrubium vulgare*, *M. astranicum*, *Origanum vulgare* subsp. *glandulosum* and essential oil of two *Artemisia* species. *Ind. Crops Prod.* 32, 566-571. DOI: 10.1016/j.indcrop.2010.07.005
- ❖ **Orhan, I.E., Şenol, F.S., Ozturk, N., Akaydin, G., Sener, B. (2012).** Profiling of in vitro neurobiological effects and phenolic acids of selected endemic *Salvia* species. *Food Chem.* 132, 1360-1367. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.11.119

P

- ❖ **PORTER N. (2001).** Essential oils and their production. Crop & Food Research. Number V :39.
- ❖ **Pandey, K. B., Rizvi, S. I. (2009)** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2(5) : 270-278.
- ❖ **Porrini, M., Riso, P. (2008)** - Factors influencing the bioavailability of antioxidants in foods: A critical appraisal. NMCD. 18 : 647– 650.
- ❖ **Pizza, V., Iorio, E., Capasso, A. (2013).** Parkinson's disease and oxidative stress: evaluation by BAP and d- ROMs tests. Pharmacologyonline 1: 34-38.
- ❖ **Perry, N.S., Houghton, P.J., Theobald, A., Jenner, P., Perry, E.K. (2000).** In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by Salvia lavandulaefolia essential oil and constituent terpenes. J. Pharm. Pharmacol. 52, 895-902. DOI: 10.1211/0022357001774598
- ❖ **Pinecemail, J., Karine, B., Karine C., Jean Olivier, D. (2002).** Mécanismes Physiologiques de la défense Antioxydante. Physiological Action of Antioxydant Defences. Nutritio Clinique et métabolisme 16(6), 233239.
- ❖ **Pereira, S., Antonio, J., Banegas, L ., Jorge, P ., Horacio, P ., Zeno, A, 10.3390 molecules24224030**
- ❖ **Pallauf, K., Bendall, J. K., Scheiermann, C., Watschinger, K., Hoffmann, J., Roeder, T., Rimbach, G. (2013).** Vitamin C and lifespan in model organisms. Food and Chemical Toxicology 58, 255-263.
- ❖ **Papas, A. M. (2008).** Vitamin E: A new perspective. Nutri news 9(1), 1-7.

R

- ❖ **Reichl, F.X., Benecke, J., Benecke, M., Eckert, K.G., Erber, B., Golly, I.C., Kreppel, H., Liebl, B., Muckter, H., Szinicz, L., Zilker, T. (2004).** Guide pratique de toxicologie. 1ère éd. Ed. De Boeck Université, Bruxelles
- ❖ **Reichl, F.X., Benecke, J., Benecke, M., Eckert, K.G., Erber, B., Golly, I.C., Kreppel, H., Liebl, B., Muckter, H., Szinicz, L., Zilker T. (2004).** Guide pratique de toxicologie. 1ère éd. Ed. De Boeck Université, Bruxelles.
- ❖ **Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B. (2010).** Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Rad Bio Med*, 49 :1603– 1616
- ❖ **Robards, K. (1999).** Composés phénoliques et leur rôle dans les processus oxydatifs dans les fruits. *Food Chem.* 66, 401-436
- ❖ **Roux, D., Catier, O. (2007).** Botanique, Pharmacognosie et Phytothérapie. Wolters Kluwer France Edition.74.
- ❖ **Roby, M.H.H., Serhan, M.A., Selim, K.A.H.(2013).** Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (*Thymus vulgaris* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), and majoram (*Origanum majorana* L.) extracts, *Ind. Crop Prod.* 43 (2013) 827–831.
- ❖ **Ruiz, G. (2005).** Extraction, détermination structurale et valorisation chimique de phycocolloïdes d'algues rouges. Thèse pour obtenir le grade de docteur de

S

- ❖ **Shin, S. M., Yang, J. H., Ki, S. H. (2013).** Role of the Nrf2-ARE pathway in liver diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2013: 1-9.
- ❖ **Shan, B., Cai, Y. Z., Sun, M., Corke, H., Agric, J.(2005).** *Food Chem.* 2005, 53, 7749–7759.
- ❖ **Shin H.H, Lee J.E, Choi H.S. (2007).** Absence of 4-1BB increases cell influx into the peritoneal cavity in response to LPS stimulation by decreasing macrophage IL-10 levels. *FEBS Lett* 2007 ;581 :4355-60.

- ❖ **Sanju, B. D., Kaur, P., Purewal, S.S. (2016).** Phytochemical analysis, phenolic compounds, condensed tannin content and antioxidant potential in Marwa (*Origanum majorana*) seed extracts, S.B. Dhull et al./Resource-Efficient Technologies. (2016)
- ❖ **Shacter, E. (2000).** Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug metabolism reviews* 32(3&4), 307-326.
- ❖ **Subedi, A., Amatya, M. P., Shrestha, T. M., Mishra, S. K. and Pokhrel, B. M. (2012).** Antioxidant and antibacterial activity of methanolic extract of *Machilus odoratissima*. *Kathmandu university journal of science, engineering and technology* 8(I) :73-80.
- ❖ **Svoboda, K.P., et Hampson, J.B. (1999).** Bioactivity of essential oils of selected temperate aromatic plants: antibacterial, antioxidant, antiinflammatory and other related pharmacological activities. Plant Biology Department, SAC Auchincruive, Ayr, Scotland, UK, KA6 5HW
- ❖ **Simmonet, X., Quennoz, M., Bellenot, D., Pasquier, B. (2011)** -évaluation agronomique et chimique de différentes espèces d'origan. *Suisse viticulture, Arboriculture, Horticulture.*, (43)6.,344–349p.
- ❖ **Sanju, B., Sanju, D., Pinder, P. (2016)** -Phytochemical analysis, phenolic compounds, condensed tannin content and antioxidant potential in Marwa (*Origanum majorana*) seed extracts.,2(4),168-174p
- ❖ **Shirisha, R., Bibechana, T., Varalakshmi, K., Nadumane A. (2014).** Evaluation of the anticancer potentials of *Origanum majorana* on fibrosarcoma (HT-1080) cell line 4(Suppl 1): S389-S394
- ❖ **Soliman, A., Shreen, D., Mohamed, M., Amany, A. S. (2016).** *Origanum majorana* Attenuates Nephrotoxicity of Cisplatin Anticancer Drug through Ameliorating Oxidative Stress *Nutrients* 2016, 8, 264; doi:10.3390/nu805026

T

- Triantaphyllouk., Blekas, G., Boskou, D. (2001).** Antioxidative properties of water extracts obtained from herbs of the species *Lamiaceae*. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 52(4), 313-317.
- ❖ **Tsao, R. (2010).** Chemistry and biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients* ,2(12) ,1231-1246

V

- ❖ **Valko M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006).** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 160, 1-40.
- ❖ **VERA, R.R., CHANE-MING, J. (1999)** Chemical composition of the essential oil of Marjoram (*Origanum majorana* L.) from Reunion Island. *Food Chemistry* 66 (1999) 143_145.
- ❖ **Vagi., Rapavi., Hadolin, M., Vasarhelyinep, E.K., A. Balazs., Blazovics, A., Simandi, B. (2005).** Phenolic and Triterpenoid Antioxidants from *Origanum majorana* L. Herb and Extracts Obtained with Different Solvents. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, 53 (1), pp 17-21.
- ❖ **Vägi, E., Rapavi, E., Hadolin, M., Vaäsa, K., Bala, A., Blaäzovics, A., Simaändi, B. (2005).** Phenolic and Triterpenoid Antioxidants from *Origanum majorana* L. Herb and Extracts Obtained with Different Solvents *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 17–21 17

W

- ❖ **Williamson, G., Clifford, M-N. (2010)** - Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *BJN*. 104 : S48-S66.
- ❖ **Wang H, Xu T, Lewin M.R.(2009).** Future possibilities for the treatment of septic shock with herbal components. *Am J Emerg Med* 2009 ;27 :107-12.

X

- ❖ **Xiang, Q., Wang, Y., Wu, W., Meng, X., Qiao, Y., Xu, L., Liu, X. (2013).** Carnosic acid protects against ROS/RNS-induced protein damage and upregulates HO-1 expression in macrophages. *Journal of Functional Foods* 5, 362-369

Y

- ❖ **Yen, G.C., Chen, H.Y.(1995).** Antioxidant activity of various tea extracts in relation to their antimutagenicity. *J Agric Food Chem.* 1995,43, 27–32.
- ❖ **Yu, R., Mandlekar, S., Tony Kong, A.N. (2000).** Molecular mechanisms of butylated
- ❖ **Yang, Y., Mccléments, D. J. (2013).** Vitamin E bioaccessibility: Influence of carrier oil type on digestion and release of emulsified α -tocopherol acetate. *Food Chemistry* 141, 473–481.

Z

- ❖ **Zieliński, H., Zielińska, D., Kostyra, H. (2012).** Antioxidant capacity of a new crispy type food products determined by updated analytical strategies. *Food Chem*,130: 10981104.
- ❖ **Zhao, Y., Dou J., Wu, T., Akberaisa, H. (2013).** Investigating the Antioxidant and Acetylcholinesterase inhibition activities of *Gossy piumher baceam*. *Molecules* 18, 951-962.