

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.
BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :
Revue systématique sur l'Ashwagandha : *Withania somnifera*
(Famille : Solanacées)

Présenté par :
BOUKRAA Bilal
AISSAOUI Mohammed Aymen

Soutenu le

28/05/2024

Jury

Président :

Pr DALI YAHIA M.Kamel Professeur en Pharmacognosie

Membres :

Dr BABA AHMED Sihem Maître Assistante HU en Pharmacognosie

Dr CHERIF Nassima Maître Assistante HU en Botanique médicale et cryptogamie

Encadrant :

Dr HASSAINE Sara Maître Assistante HU en Pharmacognosie

Année universitaire : 2023-2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله الذي علم بالقلم علم الإنسان ما لم يعلم، نحمده سبحانه، شرف الإنسان وكرمه بحمل رسالة العلم، ونشهد أن لا إله إلا الله وحده لا شريك له وأن محمداً عبده ورسوله معلم البشرية الخير ومخرجهم من ظلمات الجهل والضلال إلى نور الإيمان والعلم عليه أفضل الصلاة وأزكى التسليم وعلى آله وصحبه ومن تبعهم بإحسان إلى يوم الدين.

أما بعد:

قال سبحانه وتعالى: " اِفْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ﴿1﴾ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ﴿2﴾ اِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ﴿3﴾ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ﴿4﴾ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴿5﴾ " {العلق: 1-5}

وعن أبي هريرة -رضي الله عنه- أن رسول الله ﷺ قال: " إذا مات ابن آدم؛ انقطع عمله إلا من ثلاث: صدقة جارية، أو علم ينتفع به، أو ولد صالح يدعو له " رواه مسلم.

وقد حث النبي صلى الله عليه وسلم -المسلمين على طلب العلم، فقال: (من سلك طريقاً يلتمس فيه علماً، سهّل الله له به طريقاً إلى الجنة) رواه مسلم.

كانت هذه الاقتباسات الدافع الرئيسي لإنجازنا هذا العمل ولقضاء ست سنوات من العمل الجاد واكتساب المعرفة.

وختاماً نسأل الله تعالى أن يتقبل منا هذا العمل وأن يجعله خالصاً لوجهه الكريم.

عيسوي محمد أيمن

بوكرع بلال

REMERCIEMENTS

À notre chère encadrante, Dr. HASSAINE Sara,

C'est avec une immense fierté que nous voyons nos noms associés au vôtre dans le cadre de ce travail. Les mots nous manquent pour exprimer toute la gratitude et l'appréciation que nous ressentons envers vous. Nous sommes plus que ravis d'avoir eu l'opportunité d'être sous votre tutelle. Votre dévouement envers vos étudiants, et en particulier envers nous, ne passe pas inaperçu. Nous vous exprimons notre respect le plus profond pour tout ce que vous incarnez en tant qu'enseignante. Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

À notre président de jury,

Pr. DALI YAHIA Mustapha Kamel,

Nous tenons à vous remercier chaleureusement pour l'honneur que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de notre projet de fin d'études. Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect profond envers vous.

Aux membres du jury,

Dr BABA AHMED Sihem,

Votre amabilité et votre joie de vivre ont été des traits marquants tout au long de notre parcours. Nous avons beaucoup appris en votre compagnie. Nous sommes également honorés de vous avoir parmi les membres éminents de notre jury.

Dr CHERIF Nassima,

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour votre engagement en acceptant de faire partie du comité d'évaluation de ce mémoire de fin d'études. Recevez ici l'assurance de notre respect et de notre dévouement sincères.

Au Pr CHABNI Nafissa,

Votre intervention précieuse, caractérisée par vos conseils avisés et votre gentillesse, a considérablement amélioré ce projet.

Nous vous remercions sincèrement pour votre contribution exceptionnelle.

Enfin, nous tenons à exprimer notre vive gratitude à tous les enseignants qui ont pris part à notre formation tout au long de notre cursus universitaire.

DEDICACES

Ce travail représente le fruit de plusieurs mois de travail intense, rendu possible grâce au soutien et à l'assistance précieux de plusieurs personnes que je tiens à remercier chaleureusement.

Je dédie ce mémoire ...

À mes chers parents,

À vous qui avez été mes premiers enseignants, mes plus grands soutiens et mes sources inépuisables d'amour et d'encouragement, cette humble dédicace est un témoignage de ma gratitude infinie.

À travers chaque défi et chaque succès, vous avez été là, guidant mes pas avec sagesse, me prodiguant votre amour inconditionnel et me rappelant toujours la valeur du travail acharné et de la persévérance.

Que Dieu, le Très Haut, vous accorde santé, bonheur et longévité.

À mes frères Ayoub et Imad Eddine,

Qui ont toujours été là pour me soutenir moralement à chaque étape de mon parcours, méritent tout mon amour et mes meilleurs vœux pour leur réussite dans tous les aspects de leur vie.

À ma sœur adorée Hanane,

Tu es la source de ma joie et de mon inspiration. Je remercie Dieu pour la bénédiction de ta présence dans ma vie. Je souhaite que tu restes toujours heureuse, pleine d'énergie et de positivité. Je te promets d'être toujours là pour te soutenir et t'accompagner à chaque étape de ta vie.

À ma chère Dr. Sarra,

Dans le jardin de mon cœur s'épanouit une rose solitaire et unique, et c'est toi. Je te souhaite toujours le meilleur et le bonheur dans la vie. À chaque prière, je lève les mains vers le ciel, implorant Dieu de te protéger et de te bénir à chaque pas que tu fais.

Je crois fermement que Dieu nous réserve le bien, et qu'il nous réunira un jour sur un chemin illuminé par Sa lumière et Sa bénédiction.

En attendant ce jour, je t'envoie tout mon amour et mes prières, et je souhaite que tu restes heureuse et souriante comme je te vois toujours. Je prie Dieu pour que nous nous retrouvions bientôt, et qu'il nous réunisse dans le bonheur et la joie.

À tous mes amies,

Mohamed, Yacine, Abdelmalek, abderezak, Ahmed, Ayoub, Walid, Oussama et Noureddine.

Je tiens à exprimer toute la gratitude pour l'amitié qui nous lie et pour les souvenirs précieux que nous avons créés ensemble. Les instants partagés en votre compagnie ont été parmi les plus mémorables de ma vie. Merci pour ces moments inoubliables.

À mes collègues,

Dr LABBAS Hocine, Dr CHERIF Amina, Dr HAFID Fatima, Dr BELABBES Hanane, Dr NOUI Abderrahmane, Dr BASSOU Salem, Dr MESSAOUDI Abdessalam, Dr AISSAOUI Abderrahmane, Dr HANSALI Sabrina, et les futurs docteurs : Abdalillah, Houcine, Aymen, Lahcen, Mohamed, Said, Bilel, Issam, Ali, Sohaib, Nabil, Nazim, Nadir, Mouad, Charaff Eddine, fatima, feten, Wafaa, Noura, Meryem, Imane, Ikram, Amira et kawther.

Merci pour l'aide mutuelle et les échanges de connaissances. Puisse Dieu guider vos pas vers les portes de la réussite.

À toute l'équipe de la Librairie Adil,

Adil, Djalal, Issam, Bachir et Tonton Mohammed particulièrement. Pour toute l'aide et la bienveillance que vous exprimez à notre égard. Vous nous avez facilité tellement de choses. Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

À toute l'équipe de la pharmacie des UMC de CHU Tlemcen,

Dr BOUCHNAK, Nadji, Redouane, Fethi, Khadidja, Aya, Youssra et Safoua,

Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude pour votre accueil chaleureux et la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard. Votre hospitalité et votre gentillesse nous ont profondément touchés et ont rendu notre stage plus agréable.

Vous nous avez appris beaucoup de choses, merci du fond du cœur pour tout.

À mon binôme, Bilal :

Collaborer avec toi était une évidence, puisque nous avons parcouru notre cursus ensemble. Malgré les difficultés, les moments de découragement et les obstacles rencontrés en chemin, cette expérience s'est révélée incroyablement enrichissante. Je suis heureux et fier du travail que nous sommes sur le point de présenter. En plus de toutes les connaissances acquises lors de l'élaboration de notre mémoire.

AISSAOUI Mohammed Aymen

C'est avec profonde gratitude et sincères remerciements que je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, A toute ma famille

*Mes amis pour votre fidèle amitié et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en
dehors.*

Aissaoui Mohammed Aymen, cher ami avant d'être binôme et sa famille.

À tous ceux qui me sont chers, qui ont contribué à ma réussite de près ou de loin

*Toutes mes salutations à tous mes collègues de la Promotion 2018, de la Faculté de Médecine, Département
de Pharmacie du Tlemcen.*

BOUKRAA Bilal

LISTE DES ABREVIATIONS

3CLpro : Protéase de type 3-chymotrypsine

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APG : Angiosperm Phylogeny Group

A β : Amyloïde bêta

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMF : Concentration Minimale Fongicide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DASS-21: Depression Anxiety Stress Scales-21

EL : Energie de liaison

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GABA: Acide gamma-aminobutyrique

GHQ-28: General Health Questionnaire-28

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HO-1 : Hème Oxygénase-1

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance

HT1080 : lignée cellulaire de fibrosarcome humain

IC50 : Concentration d'inhibition médiane

IL : Interleukine

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine

I κ B : Inhibiteur de NF- κ B

J-C : Jésus-Christ

LRRK2: Leucine-RichRepeat Kinase 2

MA : Maladie d'Alzheimer

MABP : Médicaments à Base de Plantes

MP : Maladie de Parkinson

Mpro : Main protease « Protéase principale »

NF- κ B : Facteur Nucléaire kappa B

NO : oxyde nitrique

Nrf2 : facteur nucléaire érythroïde 2

Nsps : Protéine non structurales

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : probabilité

PLpro : Protéase de type Papaine Like

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Protéine E : Protéine d'enveloppe

Protéine M : Protéine de membrane

Protéine N : Protéine de nucléocapside

Protéine S : Protéine de surface

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

PSS: Perceived Stress Scale

RBD : Domaine de liaison aux récepteurs

RdRp : ARN-polymérase ARN-dépendante

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

TAG : Trouble d'Anxiété Généralisée

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de <i>Withania somnifera</i>	20
Tableau II : Les Withanolides présents dans différentes parties de <i>W. somnifera</i>	36
Tableau III : Les alcaloïdes présents dans les différentes parties de <i>W. somnifera</i>	40
Tableau IV : Les flavonoïdes présents dans différentes parties de <i>W. somnifera</i>	42
Tableau V : Les autres composés présents dans différentes parties de <i>W. somnifera</i>	43
Tableau VI : Composés phytochimiques et mécanismes moléculaires associés aux effets thérapeutiques de <i>W. somnifera</i> contre le SRAS-CoV-2.	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les feuilles de <i>Withania somnifera</i>	21
Figure 2 : Les racines de <i>Withania somnifera</i>	22
Figure 3 : Les fleurs de <i>Withania somnifera</i>	23
Figure 4 : Les fruits de <i>Withania somnifera</i>	23
Figure 5 : Répartition de <i>Withania somnifera</i> dans le monde	24
Figure 6 : Organigramme de la sélection et de l'identification des études.....	32
Figure 7 : Distribution des articles traités selon l'année de publication.	33
Figure 8 : Distribution des publications selon le pays d'étude.	34
Figure 9 : Distribution des publications selon le type d'étude.....	35
Figure 10 : Distribution des articles selon l'activité pharmacologique étudiée.....	36
Figure 11 : Structure de base des Withanolides.....	48
Figure 12 : Structure de base des Withanamides.....	49
Figure 13 : Structure de base des flavonoïdes.....	50
Figure 14 : Structure chimique du Kaempférol.....	50
Figure 15 : Structure chimique de l'Apigénine.....	51
Figure 16 : Structure chimique de la Quercétine.....	51

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	II
DEDICACES	III
LISTE DES ABREVIATIONS	VI
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES FIGURES	IX
TABLE DES MATIERES	X
Introduction	1
Synthèse bibliographique	3
Chapitre I : La phytothérapie	4
1. Définition :	5
2. Historique :	6
3. Intérêts de la phytothérapie :	7
4. Quelques risques liés à la phytothérapie :	8
Chapitre II : Les plantes médicinales	10
1. Généralités :	11
2. Les plantes médicinales en Algérie :	13
3. Intérêt et importance des plantes médicinales :	15
Chapitre III : <i>Withania somnifera</i>	17
1. Généralités :	18
2. Etymologie :	19
3. Description botanique :	20
3.1. Classification :	20
3.2. Caractères botaniques :	20
3.3. Origine et distribution géographique :	23
4. Le genre <i>Withania</i> en Algérie :	24
Partie pratique	26
I- Matériel et méthodes	27
I.1. Type d'étude :	28
I.2. Objectif de l'étude :	28
I.3. Schéma de l'étude :	28
I.4. Recherche bibliographique des données :	28

I.5. Stratégie de recherche :.....	28
I.6. Sélection des études :	29
I.7. Extraire les données des études sélectionnées :	30
II - Résultats et discussion	31
II.1. Résultats :.....	32
II.1.1. Distribution des articles selon la date de publication :	33
II.1.2. Distribution des articles selon le pays d'étude :	33
II.1.3. Distribution des articles selon le type d'étude :.....	34
II.1.4. Distribution des articles selon l'activité pharmacologique étudiée :.....	35
II.1.5. Composition chimique :.....	36
II.1.6. Propriétés thérapeutiques :.....	45
II.2. Discussion :.....	46
Conclusion.....	68
Références bibliographiques :	70
Annexes	89
Glossaire.....	107

Introduction

Introduction

L'étude des plantes médicinales a été un sujet d'intérêt majeur dans le domaine de la recherche biomédicale depuis des siècles. Les plantes ont été utilisées à des fins médicinales depuis l'Antiquité dans différentes cultures à travers le monde. Leurs propriétés curatives ont été observées empiriquement et transmises de génération en génération.

Dans cette revue systématique, nous plongeons dans l'univers de l'Ashwagandha (*Withania somnifera*), une plante appartenant à la famille des Solanaceae, largement répandue dans les régions d'Asie du Sud, notamment en Inde, au Népal et au Sri Lanka.

La raison fondamentale qui sous-tend notre choix de nous pencher vers *W. somnifera* réside dans son potentiel thérapeutique et sa diversité en composés chimiques, largement étayés par des données scientifiques probantes.

Notre intérêt pour cette plante s'est renforcé après avoir constaté sa disponibilité chez les herboristes en Algérie, ainsi que sa commercialisation sous forme de compléments alimentaires prisés par la population.

Notre objectif est de recueillir minutieusement les données disponibles et de fournir une synthèse des principaux résultats obtenus, afin de répondre à notre question de recherche : ***Quels sont les constituants chimiques présents dans cette plante et quelles sont les preuves scientifiques qui soutiennent leur efficacité dans le traitement de diverses maladies ?***

Cette revue systématique se déroule en trois étapes principales :

- Une recherche bibliographique suivant certains critères d'inclusion et d'exclusion.
- Analyse des articles sélectionnés, les trier selon la grille PRISMA.
- Des tableaux-synthèses sur les principales études et résultats ont été créés en utilisant les données recueillies durant l'analyse des articles.

Le travail que nous présentons sur *W. somnifera* est composé de deux volets :

- ✓ Dans le premier volet, nous fournirons une synthèse bibliographique portant sur la phytothérapie, les plantes médicinales, ainsi qu'un aperçu général comprenant la taxonomie de *W. somnifera* et ses caractéristiques botaniques.
- ✓ Le deuxième volet porte sur la revue systématique, répartie dans ce manuscrit comme suit :

Introduction

- ❖ Le premier chapitre détaille le matériel et les méthodes employées lors de la recherche documentaire.
- ❖ Le deuxième chapitre présente tous les résultats obtenus et leur discussion.
- ❖ Enfin, nous clôturerons par une conclusion.

Synthèse bibliographique



Chapitre I : La phytothérapie



1. Définition :

Le terme phytothérapie provient du grec, il est composé de deux mots : « phyton » signifiant plante et « therapeia » signifiant traitement. L'association des deux mots signifie donc traitement par les plantes [1].

La phytothérapie implique l'usage de plantes médicinales à des fins curatives et préventives. Cette forme de médecine a une longue histoire, remontant à l'antiquité, où l'humanité a toujours exploité les plantes à des fins alimentaires et thérapeutiques [2].

La phytothérapie est une approche allopathique axée sur l'utilisation des plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes pour la prévention et le traitement de certains troubles fonctionnels et/ou états pathologiques [3]. Elle s'inscrit dans le cadre des médecines complémentaires ou des thérapies douces [4].

On peut la distinguer en deux types de pratiques :

❖ Une pratique traditionnelle ou classique :

Cela repose sur un ensemble d'idées, de croyances et de pensées philosophiques, ainsi que sur des connaissances pour lesquelles il n'existe pas de preuves scientifiques expérimentales en raison du manque d'outils scientifiques [5].

Selon l'OMS, Cette forme de phytothérapie est reconnue comme une médecine traditionnelle et demeure largement utilisée, notamment dans de nombreux pays en développement.

❖ Une pratique basée sur les avancées scientifiques :

Elle se base sur des connaissances biochimiques pour soulager les symptômes en utilisant des principes actifs identifiés, des essais cliniques et des composants présents dans les plantes médicinales. Son approche principale consiste à utiliser des produits dérivés des plantes obtenus par extraction, et il sera présenté comme une spécialité pharmaceutique classique [6].

La phytothérapie traditionnelle trouve sa justification et son explication grâce à l'étude des plantes médicinales, ce qui a permis de comprendre les mécanismes d'action des composés thérapeutiques contenus dans ces plantes. Elle promeut également l'utilisation de produits issus d'extraction ou de synthèse. En résumé, on peut dire qu'elle met les choses au clair [7].

2. Historique :

« Pour connaître une science, il faut en connaître le passé » Auguste Comte.

Pendant des milliers d'années, l'être humain a exploité les végétaux présents dans son environnement naturel afin de soigner et guérir diverses affections [8]. L'usage de ces plantes est hautement estimé dans toutes les pratiques médicales traditionnelles. Il y a deux cents ans, les traitements naturels constituaient les seuls remèdes à la disposition de l'humanité. Par conséquent, leur utilisation et leurs effets ont été scrupuleusement analysés, enregistrés et progressivement développés [9].

L'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques remonte à une époque ancienne et a été pratiquée par de nombreuses civilisations [5]. Pour mieux appréhender les origines et l'évolution de la phytothérapie au fil du temps, nous allons brièvement mentionner les principaux événements et dates significatives de son histoire :

❖ Les civilisations sumérienne et égyptienne :

En Mésopotamie, il y a environ 3000 ans avant J-C, les Sumériens ont gravé le premier texte médical sur les plantes sur une plaque d'argile, utilisant des caractères cunéiformes pour recenser 250 espèces de plantes. Dans l'Égypte antique, environ 1500 ans avant J-C, le Papyrus Ebers est le premier recueil connu à décrire les plantes médicinales et leurs usages [10].

❖ Les civilisations hindoue et chinoise :

En Inde, la médecine ayurvédique a prévalu pendant des milliers d'années. Les traditions herbales hindoues, profondément ancrées dans l'histoire, remontent loin dans le temps. Un exemple est le Charaka Samhita, un ouvrage qui répertorie 341 plantes dotées de propriétés thérapeutiques, ainsi que des remèdes d'origine animale et minérale [11].

En Chine, l'origine de la médecine chinoise remonte à environ 2000 ans avant J-C, pendant les trois dynasties de Xia, Shang et Zhou. Elle a évolué en parallèle avec la médecine traditionnelle à base de plantes et a été officiellement enseignée à partir de 1950. Un exemple de cette évolution est le recueil de Li Shizhen, qui répertorie 1892 substances médicales [11].

❖ Les civilisations grecque et romaine :

Dans la Grèce et la Rome antiques, vers 500 ans avant J-C, des figures telles qu'Aristote, Hippocrate, Galien et Pline l'Ancien, ainsi que Dioscoride, ont contribué en rédigeant des ouvrages et des herbiers qui ont été considérés comme des références pendant de nombreux siècles. Un exemple notable est "Materia Medica" de Dioscoride [12].

❖ La civilisation Arabe :

Au Moyen Âge, la prospérité de la civilisation arabo-musulmane a vu l'émergence de médecins et de pharmaciens exceptionnels qui ont réalisé des découvertes significatives. Un exemple notable est Avicenne, considéré comme un précurseur de l'aromathérapie en ayant inventé le processus de distillation pour extraire les huiles essentielles. Il a également introduit l'utilisation thérapeutique de l'if (*Taxus baccata*), mentionné dans le "Canon de la médecine" comme un remède pour les problèmes cardiaques. Cela représente la première utilisation documentée des antagonistes du calcium, qui ne furent employés en Occident qu'à partir des années 1960 [12].

Depuis les temps anciens, l'humanité a reconnu les bienfaits apaisants et analgésiques des plantes. Les différentes cultures ont progressivement enrichi leurs connaissances et exploité l'usage des plantes médicinales. Bien que certaines pratiques médicales puissent sembler mystérieuses et relever de la magie, d'autres semblent au contraire être fondées et efficaces. En fin de compte, toutes visent à soulager la souffrance et à améliorer la santé de l'être humain [13].

3. Intérêts de la phytothérapie :

La phytothérapie offre de multiples avantages, permettant ainsi d'élargir l'efficacité d'une approche thérapeutique et d'étendre son champ d'application à diverses affections fonctionnelles et organiques [14].

Elle présente principalement l'avantage d'une multitude de principes actifs complémentaires, permettant une utilisation à des doses souvent faibles sur le plan pharmacologique voire physiologique. De plus, elle tire profit des effets de synergie et de potentialisation, renforçant ainsi l'action thérapeutique des plantes. Cette approche garantit une excellente tolérance et minimise les effets secondaires, les problèmes de rebond, les rétrocontrôles négatifs et la dépendance fréquemment associés aux médicaments de synthèse. Enfin, il convient de noter son indéniable aspect économique en termes de rapport entre le coût et l'efficacité [15].

Un autre élément majeur à noter est l'harmonie physiologique entre les composants de la plante et le corps humain. En effet, les constituants d'origine végétale présentent une similarité structurelle moléculaire avec ceux présents dans le corps humain [16].

Sur le plan économique, de nombreuses plantes médicinales jouent un rôle essentiel. Elles renferment des composés actifs utilisés dans le traitement de diverses affections. Ces composés

actifs sont extraits puis employés dans la fabrication de médicaments. Pour répondre à la demande commerciale, nécessitant initialement des quantités considérables, les plantes médicinales doivent souvent être cultivées à grande échelle à cet effet. Actuellement, environ 300 types de plantes médicinales et aromatiques sont exploitées dans le monde pour la production de produits pharmaceutiques. En plus de leur utilité médicinale, certaines plantes servent à la fabrication de produits cosmétiques, de parfums et de matières premières médicinales. D'autres plantes peuvent également être utilisées comme agents aromatisants et colorants naturels [17].

Actuellement, les traitements à base de plantes retrouvent leur place prépondérante, car l'efficacité des médicaments conventionnels, tels que les antibiotiques (longtemps considérés comme la solution presque universelle contre les infections graves), est en déclin [18]. Les bactéries et les virus développent progressivement une résistance croissante à ces médicaments. Ainsi, la phytothérapie connaît actuellement un regain d'intérêt exceptionnel en Occident, en particulier dans le traitement des affections chroniques telles que l'asthme ou l'arthrite [19].

Le principal avantage de la phytothérapie est la minimisation des effets secondaires. Néanmoins, il est important de noter qu'il y a eu de nombreuses observations de troubles rénaux liés à l'infusion d'herbes, en particulier lors d'une utilisation quotidienne à des fins préventives [20].

4. Quelques risques liés à la phytothérapie :

Il est courant de penser qu'un traitement à base de plantes est sans risque. Cependant, le simple recours aux plantes ne garantit pas l'innocuité, car certaines plantes renferment des principes actifs très puissants tandis que d'autres sont toxiques. Dans le contexte actuel où l'idée que les plantes, par opposition aux médicaments de synthèse, guérissent en douceur, est répandue, il est essentiel de rappeler que les plantes médicinales contiennent des substances actives puissantes, potentiellement dangereuses si elles ne sont pas utilisées de manière appropriée. Il est crucial de comprendre que la provenance naturelle d'une substance ne la rend pas moins dangereuse [21].

Récemment, de nombreux conseils, recettes de grands-mères et remèdes traditionnels à base de plantes ont gagné en popularité grâce à de nombreuses publications. Souvent perçue comme une médecine douce et sans risque, cette approche nécessite néanmoins de la prudence. Pour les individus avertis capables de discerner le bon du mauvais, ces conseils peuvent s'avérer très

utiles. Cependant, s'autotrainer uniquement en se basant sur ces publications peut entraîner des inconvénients considérables, parfois même mortels [22].

Pour cela, il est conseillé de suivre quelques directives essentielles : éviter de combiner plusieurs plantes sans consulter un professionnel, être conscient que la grossesse et l'allaitement sont souvent des contre-indications à la phytothérapie, et obtenir impérativement l'avis d'un médecin avant d'utiliser la phytothérapie pour traiter un enfant [20].

Il est souvent simple de confondre une plante aux vertus médicinales avec une plante toxique, surtout lors de la cueillette sauvage, car elles peuvent avoir des similitudes morphologiques [13].

Il est crucial de s'informer sur la partie de la plante qui peut être utilisée, car le reste peut être toxique. Par exemple, le tubercule de la pomme de terre est comestible, contrairement au reste de la plante qui est toxique [13].

Certains végétaux renferment des composés pouvant déclencher des réactions allergiques, parmi lesquels on retrouve des lactones sesquiterpéniques telles que l'hélénaline, l'herniarine, la cnicine et la cynaropicrine [23].

Chapitre II :

Les plantes médicinales



1. Généralités :

Selon la Xème édition de la pharmacopée française, les plantes médicinales sont définies comme des végétaux correspondant aux critères de la Pharmacopée Européenne, et qui possèdent au moins une partie présentant des propriétés médicamenteuses. En outre, ces plantes peuvent également être exploitées à des fins alimentaires, condimentaires ou hygiéniques [7].

Ce sont des végétaux fréquemment employés dans la médecine traditionnelle, et au moins certaines d'entre elles renferment des propriétés médicinales. Ces effets bénéfiques découlent de leurs composants, tels que les métabolites primaires ou secondaires, ou de l'interaction synergique entre les divers composés présents [8].

Les plantes médicinales, renfermant des substances actives biochimiques telles que les alcaloïdes, les huiles essentielles, les flavonoïdes et les tanins, possèdent des propriétés médicamenteuses et sont considérées comme un trésor pour l'humanité. Elles représentent des usines chimiques naturelles, offrant à l'homme des solutions pour sa santé et pour répondre à ses besoins essentiels. À l'heure actuelle, la majorité de la population mondiale, notamment dans les nations en développement, utilise des remèdes traditionnels à base de plantes pour se soigner [24].

Les plantes médicinales, du fait de leurs propriétés particulières favorables à la santé humaine, sont employées de différentes manières, notamment par décoction, infusion et macération. On peut utiliser diverses parties de ces plantes, telles que les racines, les feuilles ou les fleurs [25].

On distingue trois origines des plantes médicinales :

❖ Les plantes spontanées :

Sont celles qui poussent naturellement dans une région sans être intentionnellement introduites par l'homme. Ce sont des espèces sauvages que l'homme exploite sans les semer ni les cultiver [26].

Les plantes vivaces qui poussent naturellement jouent un rôle crucial dans la préservation de l'environnement en protégeant contre l'érosion due au vent et à l'eau, en stabilisant le sol et les dunes. En outre, elles créent un habitat naturel pour diverses espèces animales [27].

L'exploitation des ressources végétales spontanées à des fins alimentaires, médicales et cosmétiques peut être une voie à explorer pour stimuler le développement économique [28].

❖ Les plantes cultivées :

Une culture fait référence à la production végétale issue de l'exploitation de la terre. Le terme "plante cultivée" désigne une espèce végétale qui a été intentionnellement cultivée par l'homme, comme le blé ou la pomme de terre. Ces plantes ont subi un processus de domestication, ce qui a entraîné le développement de caractéristiques différentes de celles de leur ancêtre sauvage. Alternativement, un peuplement végétal cultivé représente un groupe de plantes de la même espèce et variété (ou population) cultivées spécifiquement pour récolter un produit désiré par l'homme [29].

❖ Les plantes importées :

Une plante est qualifiée d'exotique lorsqu'elle est délibérément ou involontairement introduite par l'homme dans une zone géographique qui ne correspond pas à son habitat naturel. L'emploi de cette expression est étroitement lié à la localisation géographique de la plante [30].

De nos jours, l'industrie pharmaceutique a de plus en plus recours aux végétaux à des fins médicinales. Il est ardu d'imaginer un monde où la quinine, extraite du genre *Cinchona* et utilisée pour combattre la malaria, la digoxine provenant de la plante *Digitalis* et bénéfique pour le cœur, ainsi que l'éphédrine issue du genre *Ephedra* et présente dans de nombreuses prescriptions pour les rhumes, ne seraient pas disponibles. Ces trois plantes, parmi tant d'autres, sont largement exploitées dans le cadre de la médecine traditionnelle [31].

Chaque plante renferme une multitude de substances actives, présentes en quantités diverses. Ces composés isolés ne démontrent pas une grande efficacité individuellement, mais leur potentiel pharmacologique se révèle lorsqu'ils interagissent avec d'autres substances présentes dans la plante [32].

Il s'agit de synergie, car contrairement aux médicaments modernes, qui ne comprennent qu'un seul principe actif, les médicaments à base de plantes exploitent l'intégralité des constituants de la plante [33].

D'après les données de l'OMS, les médicaments d'origine végétale sont des produits médicaux prêts à l'emploi dont les ingrédients actifs sont exclusivement constitués de plantes (qu'il s'agisse de parties aériennes ou souterraines), d'autres composants végétaux ou de combinaisons de plantes, sous leur forme brute ou sous forme de préparations [34].

Pour être mis en vente, tous ces médicaments doivent respecter les réglementations relatives aux produits pharmaceutiques, et ils doivent également obtenir une AMM avant d'être commercialisés [35].

2. Les plantes médicinales en Algérie :

Les plantes médicinales, constituant des remèdes naturels, ont été historiquement le principal recours en matière de soins de santé. En Algérie, l'utilisation de ces plantes n'a jamais été abandonnée, constituant ainsi une pratique continue de la phytothérapie. Cette tradition thérapeutique persiste malgré l'avancement remarquable de la médecine moderne. Ces végétaux représentent des solutions naturelles potentielles pour le traitement ou la prévention des maladies [36].

L'Algérie possède une vaste gamme de plantes médicinales et aromatiques, la plupart étant présentes à l'état naturel. Sa flore comprend environ 3000 espèces réparties dans diverses familles botaniques, dont 15% sont endémiques, ne se trouvant que dans des régions spécifiques du pays. Cette richesse botanique s'étend sur des milliers d'hectares de forêts et de pâturages, et ces plantes sont largement utilisées par la population à travers tout le territoire national [37].

En outre, la diversité climatique de notre pays favorise une prolifération luxuriante des végétaux, qu'ils se trouvent dans les zones côtières, montagneuses ou sahariennes [38].

La richesse et l'unicité de la flore algérienne la rendent particulièrement captivante, offrant un intérêt scientifique significatif dans les domaines de l'ethnobotanique, de la pharmacopée traditionnelle et contribuant à la valorisation des substances naturelles [39].

En Algérie, la médecine traditionnelle accorde une grande importance aux plantes, lesquelles sont abondamment utilisées dans divers domaines de la santé. Tant des écrits anciens que récents mettent en lumière l'utilisation d'un grand nombre de plantes médicinales pour traiter de multiples affections [40].

Selon Mokkedem et al (2004), en Algérie ainsi que dans les pays du Maghreb en général, les plantes médicinales sont principalement employées dans les zones rurales par les personnes âgées qui détiennent encore des connaissances sur diverses préparations de tisanes [41].

Dans des régions isolées du Hoggar où l'accès aux médecins est limité, les Touaregs utilisent leurs connaissances ancestrales des plantes médicinales et aromatiques pour se soigner, un savoir transmis de génération en génération au sein de leurs familles [42].

Dans la région de Kabylie, en période de chutes de neige entraînant des routes impraticables, les habitants des montagnes recourent aux propriétés thérapeutiques des plantes médicinales et aromatiques pour se soigner. Par exemple, ils utilisent la fumigation des feuilles d'Eucalyptus pour lutter contre la grippe [42].

Pendant leurs déplacements saisonniers dans la steppe, les nomades recourent à l'armoise blanche afin de prévenir les problèmes digestifs [42].

Dans les zones urbaines d'envergure, on peut trouver des herboristes principalement aux étals des marchés, où ils attirent un large éventail de clients, allant des fervents adeptes des médecines alternatives aux patients à faibles ressources à la recherche de traitements abordables. Certains herboristes affichent une confiance semblable à celle d'un thérapeute, citant des références provenant d'ouvrages internationaux (européens, américains ou moyen-orientaux). Ils fournissent verbalement de véritables prescriptions, comprenant posologie, durée du traitement et mode d'administration [43].

Selon les données recueillies auprès du Centre national du registre de commerce, il était indiqué à la fin de l'année 2009 que l'Algérie comptait 1 926 commerçants spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, répartis-en 1 393 établissements fixes et 533 vendeurs ambulants. Parmi eux, la capitale en regroupait le plus grand nombre, totalisant 199 magasins, suivie par la wilaya de Sétif avec 107 magasins, Bechar avec 100 magasins et El Oued avec 60 magasins [44].

Au fil des dernières années, la médecine à base de plantes, s'est répandue dans le pays. Les plantes et leurs mélanges sont employés pour traiter un large éventail de maladies telles que le diabète, les affections rhumatismales, les problèmes de poids et même des maladies considérées comme incurables [45].

- **Législation :**

Afin de promouvoir une utilisation raisonnée de la médecine traditionnelle et son intégration dans les systèmes de santé, l'Assemblée mondiale de la santé a encouragé les États membres à évaluer de manière approfondie leurs systèmes de médecines traditionnelles et à mettre en place des réglementations pour contrôler les produits à base de plantes médicinales. Cette initiative vise à établir des normes internationales [48].

En Algérie, la réglementation encadrant le commerce des plantes médicinales présente de nombreuses lacunes en termes d'organisation et de supervision. L'absence d'une pharmacopée

propre à l'Algérie et de cadre légal signifie que la cueillette et la vente des plantes médicinales sont principalement effectuées par des herboristes, laissant un vide juridique important [48].

Plus récemment en Algérie, les médicaments à base de plantes (MABP) ont été incorporés dans la réglementation pharmaceutique. Cependant, il n'existe pas de législation spécifique dédiée aux MABP. Ils sont plutôt régis par la réglementation pharmaceutique générale, qui comporte un ensemble de dispositions applicables de manière uniforme à tous les types de médicaments. Ces dispositions sont énoncées dans l'arrêté du 25 juin 2005, fixant la procédure, le but et le déroulement des phases d'expertise pour l'enregistrement d'un produit pharmaceutique. Des mentions complémentaires sont incluses lorsqu'il s'agit de MABP [49].

3. Intérêt et importance des plantes médicinales :

Les plantes médicinales jouent un rôle significatif dans la recherche pharmaceutique en tant qu'agents thérapeutiques, mais également en tant que ressource essentielle pour la fabrication de médicaments et comme modèles pour les composés pharmaceutiques actifs [46].

Les composés naturels extraits des plantes présentent de multiples avantages dans divers domaines, tels que l'alimentation, la cosmétologie et l'industrie pharmaceutique.

- **Fabrication des produits cosmétiques :**

Les produits cosmétiques tels que les crèmes, les aérosols et les lotions désodorisantes résultent de la combinaison de connaissances traditionnelles en phytothérapie avec des avancées récentes. Ils sont généralement destinés à une application externe sur le corps. L'incorporation d'ingrédients végétaux, tels que des pommades et des gels, non seulement préserve ces produits cosmétiques grâce à leurs propriétés antiseptiques et antioxydantes, mais contribue également à leur odeur agréable [47].

- **Fabrication des produits alimentaires :**

Un grand nombre de plantes sont fréquemment utilisées comme assaisonnements, ingrédients pour des boissons et colorants. Les épices et les herbes aromatiques qui sont intégrées dans la cuisine jouent un rôle important dans l'enrichissement de l'expérience gustative, en tant que condiments et aromates [48].

La popularité des épices et des herbes aromatiques est indissociable de leurs caractéristiques sensorielles. La notion de saveur associée à ces épices et aromates englobe toutes les perceptions liées à l'odorat et au goût. Ces perceptions sont suscitées par une variété de

composés organiques, dont certains sont volatils et constituent ce que l'on appelle généralement des "huiles essentielles", tandis que d'autres, non volatils, sont plus spécifiquement responsables de la saveur et de la couleur [48].

- **Fabrication des produits médicaux :**

Les plantes médicinales sont employées pour le traitement des affections, que ce soit par des professionnels de la médecine ou par des praticiens traditionnels. Ces remèdes à base de plantes sont utilisés dans une multitude de situations pathologiques différentes [49].

Les médicaments traditionnels englobent les préparations médicinales composées d'éléments végétaux, comprenant les parties des plantes (appelées drogues végétales), d'autres matières issues des végétaux (comme les gommes, les résines et les exsudats), ainsi que des formulations à base de plantes (telles que les extraits et les teintures) [50].

Elles forment un groupe diversifié comprenant une multitude de composants actifs qui sont employés pour traiter différentes affections [51]. Par exemple, la tubocurarine, dérivée la plus puissante du curare (*Chondrodendron tomentosum*), est utilisée comme relaxant musculaire. La morphine, alcaloïde caractéristique du pavot somnifère (*Papaver somniferum*), est le plus puissant analgésique, employé dans des situations telles que la chirurgie majeure et la thérapie anticancéreuse. En outre, la diosmine, un glycoside de flavonoïde naturellement présent dans diverses plantes, notamment les agrumes, est utilisée dans le traitement symptomatique des troubles liés à une mauvaise circulation veineuse ou lymphatique [52].

Chapitre III :

Withania somnifera



1. Généralités :

Withania somnifera (L.) Dunal est une plante arbustive à feuilles persistantes, couramment connue sous le nom d'Ashwagandha [53]. Elle fait partie de la famille des Solanacées, qui regroupe 84 genres et plus de 3 000 espèces réparties à travers le monde [54].

Elle est fréquemment employée comme remède à base de plantes dans les pratiques médicales de l'ayurvéda et de l'unani depuis 3000 ans [55,56]

Elle se développe de manière abondante dans les zones arides qui s'étendent de la Méditerranée à l'Afrique tropicale, comprenant l'Afrique du Sud, les îles Canaries, le Cap-Vert, ainsi que des régions allant de l'Afghanistan au Baloutchistan, au Pakistan, au Sri Lanka, à la Chine, au Népal et à l'Inde. Des efforts de culture sont également déployés dans les jardins des régions les plus chaudes d'Europe [57].

En Inde, elle est incorporée dans diverses formulations ayurvédiques et est principalement cultivée pour ses racines charnues, riches en phytoconstituants aux multiples propriétés thérapeutiques. Cette plante s'épanouit particulièrement dans les régions arides du pays, notamment au Pendjab, au Gujarat, dans l'Uttar Pradesh, au Maharashtra, au Bengale occidental et au Rajasthan [58].

Diverses activités pharmacologiques ont été rapportées chez *W. somnifera*, englobant des propriétés anti-inflammatoire, anti-arthritique, anticancéreuse, anti-Alzheimer, antiparkinsonienne, cardioprotectrice, neuroprotectrice, antimicrobienne, antifongique, antioxydante, immunomodulatrice, antidépressive, antidiabétiques [57,59–61]. Plus récemment, cette plante a fait l'objet de signaux concernant son potentiel dans le traitement et la gestion des symptômes du COVID-19 [62,63].

Les principaux composés bioactifs relevés chez *W. somnifera* sont les lactones stéroïdiennes, communément appelées Withanolides. Les withaférine-A, withanolide-D et withanone figurent parmi les plus importants, jouant un rôle clé dans les diverses bioefficacités de la plante. En outre, des alcaloïdes tels que les withanosides sont également présents [57,64].

Ces composés bioactifs sont reconnus pour induire des effets pharmacologiques en ciblant différentes biomolécules au sein des systèmes vivants. Ils agissent comme de puissants antioxydants, atténuant les radicaux libres et autres espèces réactives de l'oxygène (ROS) tout en inhibant les dommages cellulaires résultant des radicaux libres. Ces composés exercent un contrôle sur l'expression de diverses enzymes, récepteurs et autres protéines régulatrices

impliquées dans la pathogenèse de différentes maladies. Ce contrôle s'effectue par une régulation à la fois positive et négative des facteurs de transcription qui contrôlent la production de ces macromolécules régulatrices [65–67].

W. somnifera a joué un rôle essentiel dans la société humaine depuis la préhistoire, avec ses propriétés médicinales détaillées dans des textes ayurvédiques tels que Astanga Hridaya, Bhava Prakasha Nighantu, Charaka Samhita et Sushruta Samhita [68–70].

Ses attributs ayurvédiques comprennent des effets bénéfiques tels qu'Atishukrala (amélioration de la qualité et de la quantité du sperme), Balya (apportant de la force), Kshayapaha (traitement de la faiblesse et apport de nutriments), Rasayana (rajeunissement du corps et élimination des toxines), Shwitrpaha (guérison de la décoloration blanche de la peau) et Shothahara (traitement du gonflement des tissus et élimination des impuretés). Ses propriétés ayurvédiques incluent différents goûts (Rasa), caractéristiques (Guna), puissance (Virya), et gestion de la douleur (Doshakarma-Kapha, Vata, Samaka) [71].

2. Etymologie :

Withania somnifera (L.) Dunal également désigné sous les appellations de cerise d'hiver indienne et de ginseng indien, ce végétal est traditionnellement connu sous le nom «Ashwagandha » [72].

Le terme "Ashwagandha" trouve son origine dans la combinaison des mots "Ashwa", signifiant "cheval", et "gandha", signifiant "odeur". Elle évoque l'odeur caractéristique de la racine, semblable à celle d'un cheval, elle peut également être rendu par l'expression "cheval au galop", pour signifier que celui qui l'utilise aurait la force et la vitalité d'un cheval [73].

Elle est connue aussi par divers noms à travers différentes langues :

En anglais, elle répond aux appellations de Winter Cherry, Indian ginseng, ayurvedic ginseng, siberian ginseng, clustered winter cerise et strykhnos.

Dans la langue sanskrit, on la désigne sous les termes Ashwagandha, palasparni, pivari, pushtida, gandhapatri, kamrupini, vajini et balada [74,75].

En arabe, elle est appelée hajarat el dib, marjan dans l'Afrique de nord, tandis qu'en persan, son nom est meheman. Au Yémen, l'Ashwagandha est désignée dans un dialecte arabe sous le nom de waraqat as-shifa' (ورقة الشفاء), ce qui se traduit par "feuille de guérison" [75].

3. Description botanique :

3.1. Classification :

Tableau I : Classification de *Withania somnifera*.

Classification de Cronquist (1981) :		Classification APG IV (2016) :	
Règne:	Plantes	Règne :	Plantes
Sous-règne :	Trachéobiontes	Clade :	Angiospermes
Division :	Magnoliophytes	Clade :	Eudicots
Classe :	Magnoliopsidés	Clade :	Astéridées
Sous-classe :	Astéridées	Ordre :	Solanales
Ordre :	Solanales	Famille :	Solanacées
Famille :	Solanacées	Sous-famille :	Solanoïdées
Genre :	Withania	Genre :	Withania
Espèce :	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Espèce :	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal

3.2. Caractères botaniques :

Withania somnifera est une petite plante ligneuse appartenant à la famille des Solanacées. Elle se présente sous forme d'un arbuste vivace qui peut mesurer entre 30 et 150 cm de hauteur. Cet arbuste se caractérise par sa robustesse et sa résistance à la sécheresse, montrant une préférence pour les régions sèches et subtropicales [76].

❖ Les feuilles :

La partie aérienne de la plante est dotée de minuscules poils tecteurs. Les branches adoptent une forme arrondie, et les feuilles atteignent des dimensions allant jusqu'à 30–80 × 20–50 mm, avec des pétioles rétrécis mesurant de 5 à 20 mm de long.

D'un point de vue morphologique, les feuilles sont simples, sans stipules, obliques, pétiolées, largement ovales à oblongues, entières, lisses et brillantes, affichant une teinte verte terne, globulaire et elliptique. Sur les pousses végétatives, les feuilles sont disposées de manière alterne, tandis que sur les pousses florales, elles sont opposées, présentant des marges entièrement à légèrement ondulées. Les feuilles sont presque dépourvues de poils sur leur partie supérieure, mais elles présentent une densité de poils importante sur la face inférieure. Elles sont dotées d'une saveur amère [77,78].



Figure 1 : Les feuilles de *Withania somnifera* [79].

❖ **Les racines :**

Se présentent sous la forme de racines longues pivotantes mesurant entre 15 et 25 cm.

Elles sont épaisses, charnues, effilées, et affichent une teinte blanc brunâtre ou jaune clair, dégageant une odeur évoquant le cheval ainsi qu'un goût amer [77,78].



Figure 2 : Les racines de *Withania somnifera* [80].

❖ **Les fleurs :**

Les fleurs sont discrètes dans leur apparition, solitaires, affichant des teintes vertes ou jaune terne, avec un diamètre compris entre 4 et 6 mm. Elles sont bisexuées, portées par un pédoncule, fortement protogynes, de petite taille et ayant une forme de cloche. La pollinisation croisée est assurée par les fourmis et les abeilles [81].

Les inflorescences se présentent sous la forme de cymes axillaires en ombelle.

Le calice est gamosépale valvée. La corolle est de teinte jaune verdâtre, valvée, campanulée, et présente des lobes mesurant entre 5 et 8 mm.

Les étamines (au nombre de 5) sont épipétales. Les anthères sont dithèques, basifixées et introrsées.

L'ovaire, situé en position supère, est biloculaire et présente une placentation axile [82].



Figure 3 : Les fleurs de *Withania somnifera* [83].

❖ **Les fruits :**

Les fruits se présentent sous la forme de baies rouge orangé renfermant des graines extrêmement légères, petites, lisses, ayant une morphologie en lentille ou en rein, mesurant entre 2 et 2,5 mm de long, 1,5 à 2 mm de large, et 0,5 mm de hauteur [82].



Figure 4 : Les fruits de *Withania somnifera* [84].

3.3. Origine et distribution géographique :

W. somnifera occupe une place prépondérante parmi les espèces de son genre, étant naturellement présent dans des zones arides s'étendant de la Méditerranée à l'Afrique tropicale,

des îles Canaries et du Cap-Vert jusqu'au Moyen-Orient, en passant par l'Afrique du Sud, l'Arabie, l'Afghanistan, le Baloutchistan, le Pakistan, le Sri Lanka, la Chine, le Népal, l'Inde, et les régions les plus chaudes d'Europe [77,85,86].

En Inde, la plante est cultivée principalement en tant que plante médicinale pour ses racines charnues, riches en composés bioactifs aux multiples implications pharmacologiques. Elle est largement répandue dans les régions les plus sèches du pays, notamment au Pendjab, au Gujarat, en Uttar Pradesh, au Maharashtra, au Bengale occidental et au Rajasthan [87].

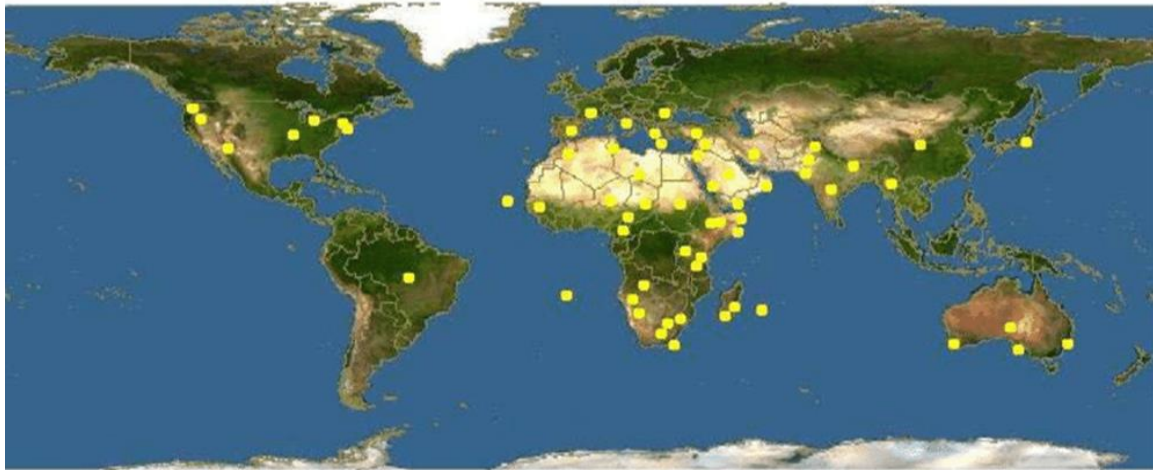


Figure 5 : Répartition de *Withania somnifera* dans le monde [88].

4. Le genre *Withania* en Algérie :

Le genre *Withania* est représenté en Algérie par les espèces *Withania adpressa*, *Withania frutescens* et *Withania somnifera*.

- ***Withania adpressa* :**

Cette plante forme des buissons denses atteignant environ 1 mètre de hauteur. Elle se distingue par sa couleur gris-vert tout au long de l'année et ses feuilles coriaces. Toute la plante est couverte d'une courte pilosité blanchâtre. Les petites fleurs sont vert-pâle, en forme de clochette avec des bords enroulés. Les fruits sont de petites baies vertes, nervurées.

Cette espèce est endémique du Sahara et des zones arides [89].

- ***Withania frutescens* :**

Cette plante forme des buissons ou des plantes herbacées pérennes, non épineux. Les tiges érigées sont fortement ramifiées. Les feuilles sont entières, simples et portées par un pétiole.

Les fleurs possèdent un calice campanulé, avec des sépales soudés mais présentant une extrémité libre en forme de dents (généralement au nombre de cinq). La corolle est également campanulée, avec des pétales libres à mi-longueur. Les cinq étamines sont insérées près de la base de la corolle. L'ovaire à deux loges contient de nombreux ovules. Le sépale, marcescent, enveloppe le fruit en se développant, lequel est une baie globuleuse. Les graines sont petites, réniformes et comprimées latéralement.

Cette plante se trouve dans des stations spécifiques comme Zenâta, Tafna, Sidi Lahcen et Ghazaouet dans la région de Tlemcen [90].

- ***Withania somnifera* :**

Cette plante a été observée en plusieurs localités dans le désert algérien, particulièrement dans le Hoggar [91].

Partie pratique



I-Matériel et méthodes



I.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une revue systématique exhaustive des études consacrées à *W. somnifera* menée selon les directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

I.2. Objectif de l'étude :

Cette revue vise à synthétiser les données disponibles, et à fournir une vue d'ensemble des principaux résultats obtenus afin d'établir une présentation aussi complète que possible de la plante.

I.3. Schéma de l'étude :

Notre travail se déroule en trois étapes principales :

- Une recherche bibliographique suivant certains critères d'inclusion et d'exclusion.
- Analyse des articles sélectionnés, les trier selon la grille PRISMA.
- Des tableaux-synthèses sur les principales études et résultats ont été créés en utilisant les données recueillies durant l'analyse des articles.

I.4. Recherche bibliographique des données :

Les bases de données consultées comprennent PubMed, Science Direct, Google Scholar et ResearchGate. La recherche bibliographique et le téléchargement des articles ont été réalisés entre le 5 août et le 18 décembre 2023.

I.5. Stratégie de recherche :

Dans un premier temps, les termes clés de la recherche ont été introduits dans les moteurs de recherche des bases de données sélectionnées, en utilisant des mots clés en anglais et en français pertinents pour l'Ashwagandha, tels que "Ashwagandha", "*Withania somnifera*", "Winter cherry", "Indian ginseng", "Ayurvedic medicine", "Adaptogenic herb", "Stress reduction", "Anxiety", "Sleep quality", "Diabetes", "Anticancer", "Heart health", "SARS-CoV-2", "Antibacterial", "Toxicity".

Ces mots-clés ont été choisis en se référant à leur traduction en anglais sur la plateforme HeTOP-CisMEF (Health Terminology/Ontology Portal - Catalogue et Index des Sites Médicaux en langue Française). Elle se concentre sur la terminologie et l'ontologie médicales, facilitant ainsi la recherche et la consultation de diverses bases de données.

Une série d'articles a été affichée sur la page des résultats, certains étant accessibles gratuitement tandis que d'autres étaient payants et ne permettaient l'accès qu'au titre et au résumé de l'article.

I.6. Sélection des études :

Après la collecte des articles, nous avons effectué un tri basé sur des critères clairement définis d'inclusion et d'exclusion, afin de sélectionner uniquement les articles jugés pertinents pour notre étude.

I.6.1. Critères d'inclusion :

Les articles sélectionnés dans cette étude remplissaient les critères suivants :

- ✓ Les articles publiés en anglais ou en français.
- ✓ Les articles concernant "*Withania somnifera*" et non une autre espèce de *Withania*.
- ✓ Tous les types de conception d'études sont acceptés : études in silico, essais in vitro, essais in vivo, essais contrôlés randomisés et essais cliniques dont le texte intégral est disponible en Open Access ou téléchargeable.

I.6.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude les :

- ✓ Magazines, journaux, actes de conférences, livres et résumés seuls.
- ✓ Mémoires (Master, Magister, etc.).
- ✓ Articles en double.
- ✓ Revues de la littérature.
- ✓ Articles rédigés dans une langue autre que le français ou l'anglais.

I.6.3. Critères utilisés pour minimiser les risques de biais :

- Deux personnes indépendantes ont réalisé une recherche documentaire primaire, en se basant sur les titres, les résumés et les mots-clés, puis ont réévalué les résultats.
- Les articles ont été sélectionnés ou écartés en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion préétablis.

- Les études retenues ont été récupérées sous forme d'articles en texte intégral et évaluées pour déterminer leur pertinence.
- Un diagramme a été créé pour illustrer le nombre d'articles retenus dans cette étude.

Pour l'organisation des données :

- Un document Excel® a été employé pour consigner les informations principales extraites de chaque étude.
- Chaque article a été examiné par deux personnes différentes.
- En cas de divergences entre les deux évaluations, l'intervention de l'encadrante était sollicitée pour prendre une décision finale.
- Les données collectées ont été évaluées conformément aux critères de déclaration privilégiés pour les revues systématiques et aux lignes directrices de PRISMA.

I.7. Extraire les données des études sélectionnées :

Après avoir identifié tous les articles scientifiques et les études inclus dans la revue, une lecture approfondie s'est avérée nécessaire pour classer les articles et recueillir les informations suivantes :

- Titre de l'article.
- Année de publication.
- Pays d'origine de l'étude.
- Type d'étude réalisée.
- Type d'extrait de *W. somnifera* utilisé.
- Partie spécifique de la plante utilisée.
- Propriété thérapeutique étudiée.
- Principaux résultats ou conclusions.

Les données recueillies ont été ensuite rapportées sur le programme informatique Excel® pour faciliter la tâche d'analyse par la suite.

II - Résultats et discussion



II.1. Résultats :

Une recherche exhaustive a été menée dans quatre bases de données : Google Scholar, PubMed, ResearchGate et Science Direct. Cette recherche a abouti à l'identification de 393 articles à partir des titres et des résumés.

Parmi ceux-ci, 149 publications ont été exclues en raison de doublons, tandis que 128 publications ne correspondaient pas aux critères d'inclusion.

Après avoir téléchargé et évalué les textes intégraux, 19 articles supplémentaires ont été exclus en raison de leur inéligibilité, laissant ainsi 97 articles retenus pour notre revue systématique.

Ces études sélectionnées comprennent principalement des études *in vitro*, *in vivo*, *in silico* et des études randomisées contrôlées. La figure ci-dessous résume le processus de sélection des études.

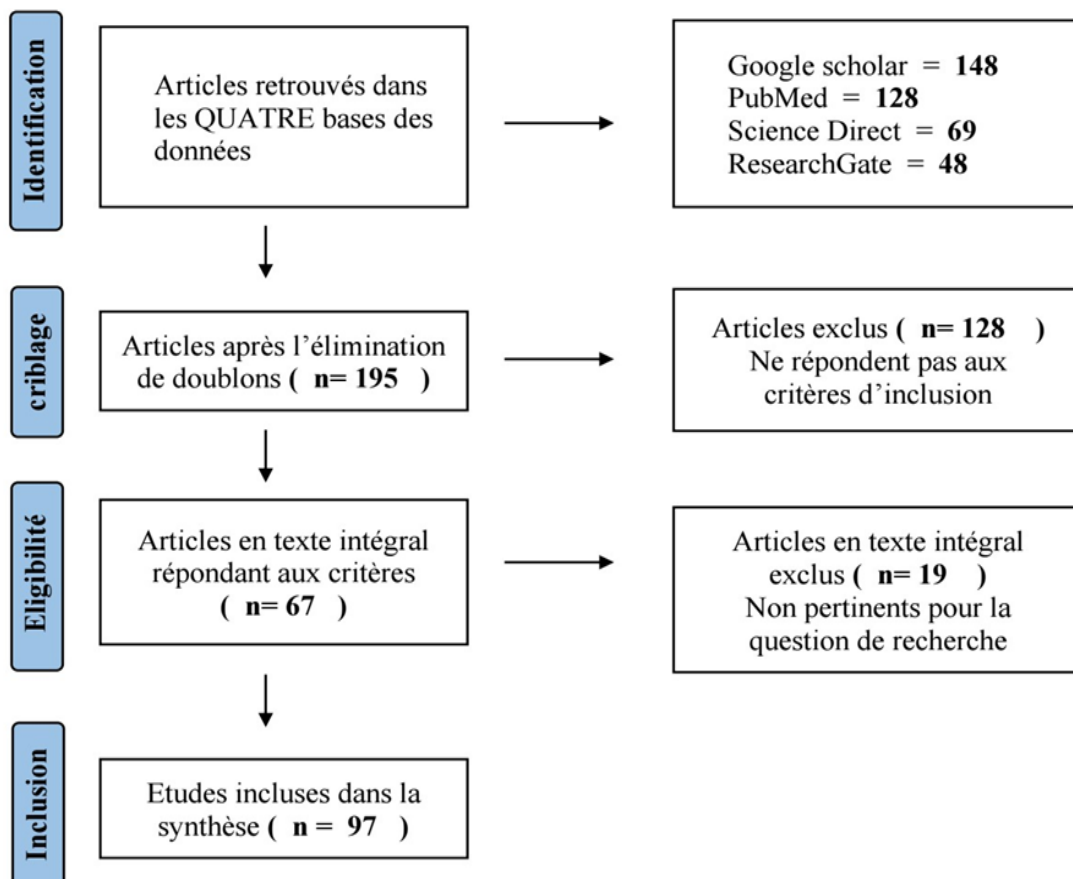


Figure 6 : Organigramme de la sélection et de l'identification des études.

II.1.1. Distribution des articles selon la date de publication :

La **Figure 7** représente un aperçu des évolutions dans l'activité de recherche sur l'Ashwagandha au fil des années.

Une augmentation du nombre de publications a été remarquée en 2020 et 2021, atteignant respectivement 13,4% et 12,37%, ce qui suggère une intensification de l'activité de recherche pendant cette période.

Les autres années montrent des pourcentages plus bas, indiquant une stabilité ou une activité de recherche moindre.

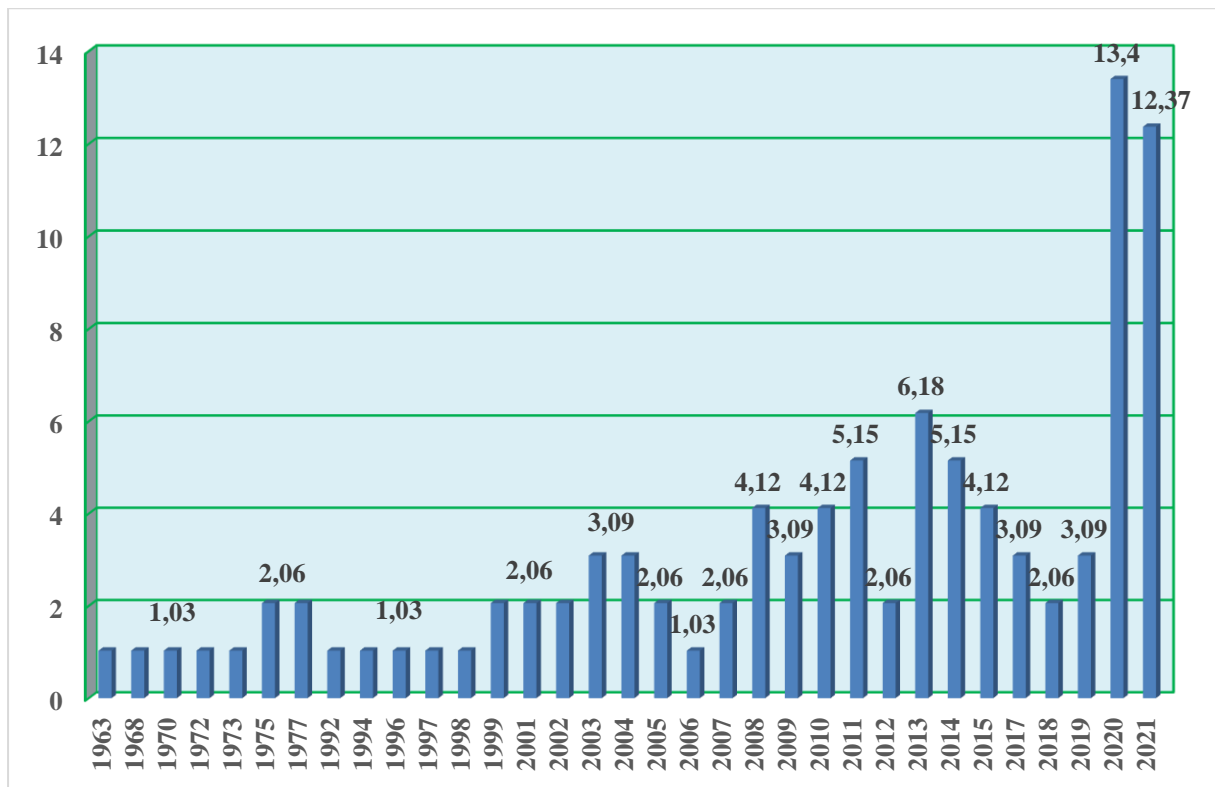


Figure 7 : Distribution des articles traités selon l'année de publication.

II.1.2. Distribution des articles selon le pays d'étude :

La distribution des articles analysés par pays est présentée sous forme de pourcentages et de fréquences (**Figure 8**).

L'Inde se démarque clairement en contribuant avec 57,73% des articles, soit 56 sur 97 articles.

Résultats

Le Japon et les États-Unis représentent chacun 9,27% (9 articles), tandis que le Pakistan, l'Égypte, la Corée et le Bangladesh comptent pour 4,12% (4 articles).

Les autres pays tels que l'Australie, l'Espagne, la Hollande, l'Italie, la Malaisie et la Pologne ont des pourcentages plus modestes, variant entre 1,03% et 2,06%.

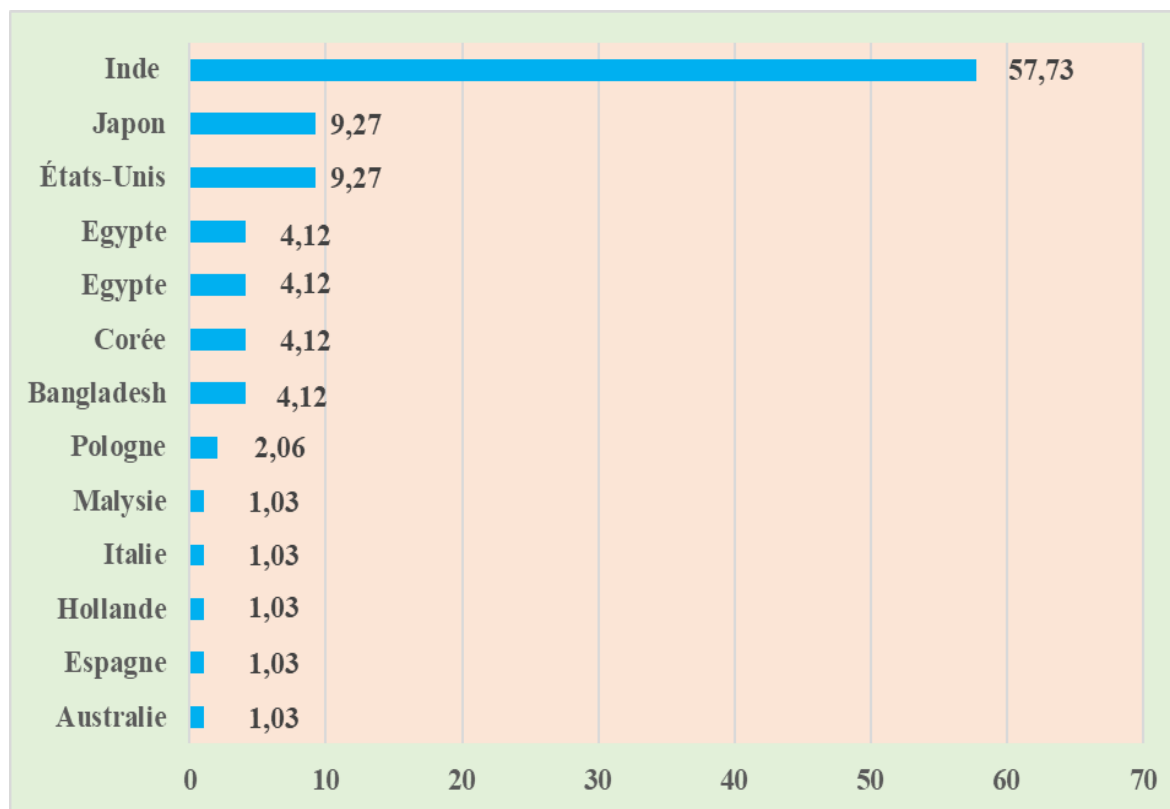


Figure 8 : Distribution des publications selon le pays d'étude.

II.1.3. Distribution des articles selon le type d'étude :

Les données présentées dans la (**Figure 9**) mettent en lumière la diversité des méthodes employées dans les différentes études, avec une prédominance des études in vivo (39,58%) et in silico (29,17%), suivies par les études in vitro (18,75%) et les études combinant in vivo/in vitro (12,5%).

Cette répartition met en évidence l'importance de recourir à diverses approches pour examiner les questions scientifiques sous différents angles.

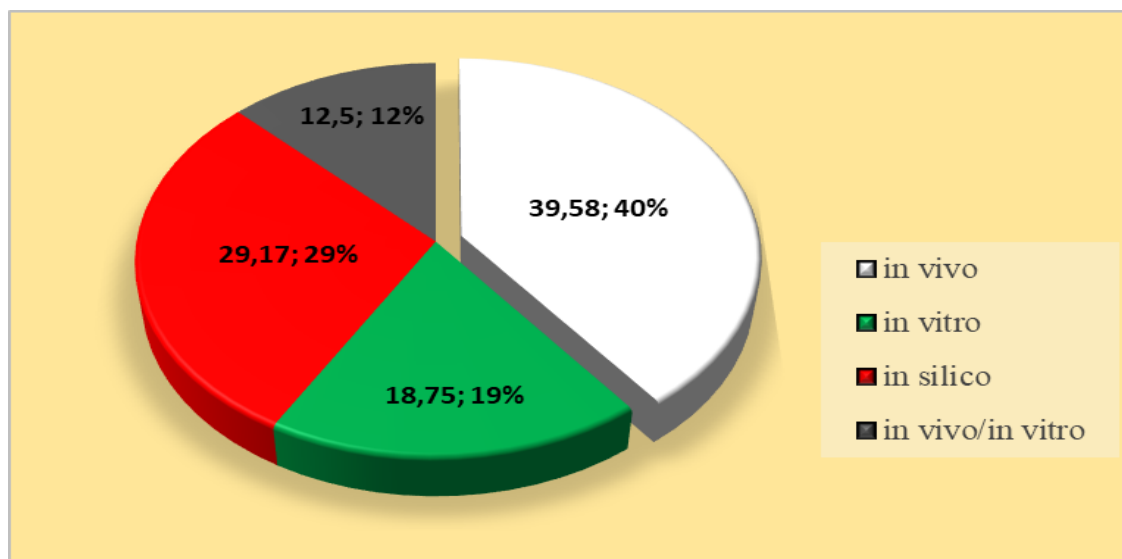


Figure 9 : Distribution des publications selon le type d'étude.

II.1.4. Distribution des articles selon l'activité pharmacologique étudiée :

Les données présentées dans la (**Figure 10**) montrent que la majorité des recherches sur *Withania somnifera* sont concentrées sur son activité antivirale contre le SARS-CoV-2, représentant 31,25% des publications. D'autres domaines de recherche importants incluent les effets sur les troubles du sommeil (10,41%) et l'activité antibactérienne (12,5%), ainsi que les effets antistress (8,33%). Les recherches sur ses propriétés antidiabétiques, anticancéreuses, anti-inflammatoires, antioxydantes, cardioprotectrices, et ses effets sur les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont moins fréquentes.

Cette répartition montre une forte focalisation sur les propriétés antivirales et adaptogènes, avec une exploration moindre de ses autres effets thérapeutiques.

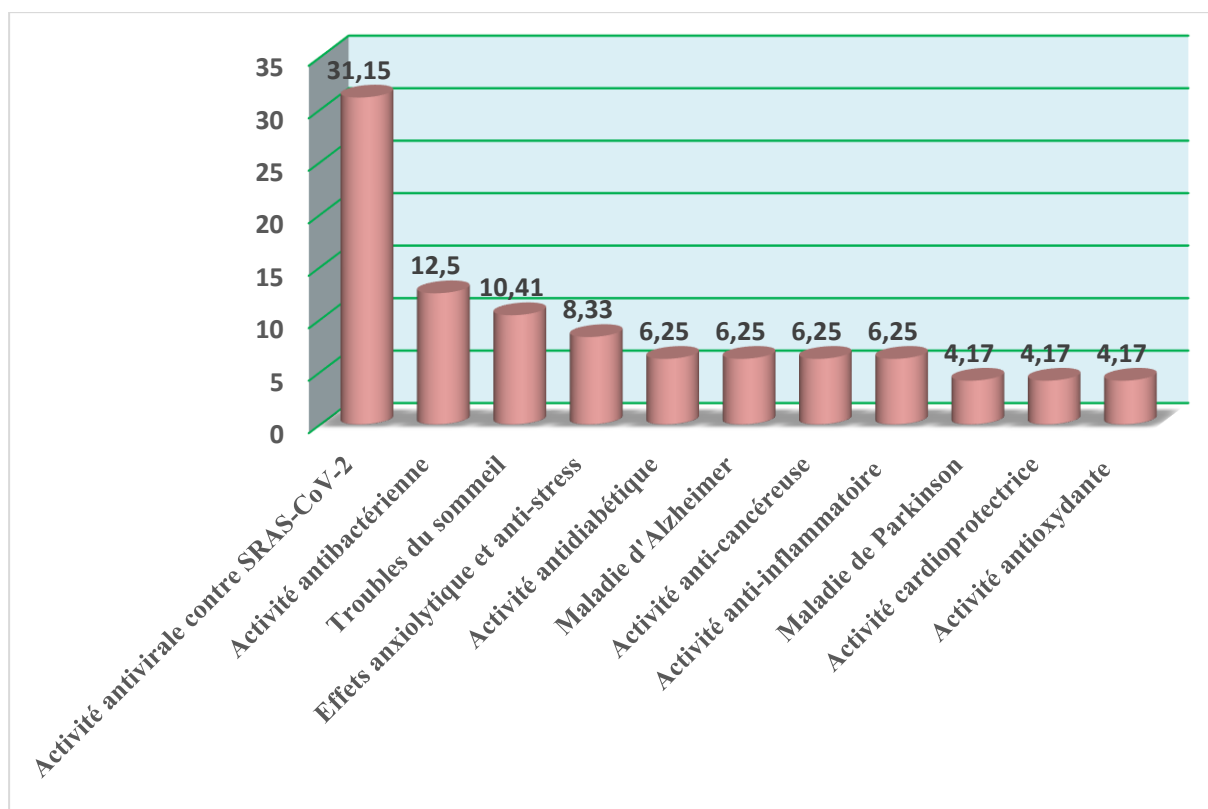


Figure 10 : Distribution des articles selon l'activité pharmacologique étudiée.

II.1.5. Composition chimique :

Les tableaux II, III, IV et V présentent une liste détaillée des principaux composés chimiques identifiés dans la plante.

II.1.5.1. Les Withanolides et leurs dérivés :

Le tableau II offre une représentation des Withanolides trouvés dans diverses parties de *W. somnifera*.

Tableau II : Les Withanolides présents dans différentes parties de *W. somnifera*.

Noms	Partie de la plante	Références
Withaférine A	Racines, pousses, feuilles, plante entière	[92,93]

Résultats

17 α -hydroxy withaférine A	Feuilles	[94]
Witharistatine	Feuilles	[95]
3 α ,6 α -epoxy-4 β ,5 β ,27-trihydroxy-1-oxowitha-24-enolide	Racines	[98]
2,3-dehydrosomniféricine	Racines	[98]
Somniféricine	Plante entière	[99]
4-deocywithaperuvine	Fruits	[100]
Coaguline H	Racines	[101]
Coaguline S	Racines	[101]
Withaoxylactone	Plante entière	[99]
Withasomniférol A	Racines	[95]
Withasomniférol B	Racines	[95]
14 α ,17 α -dihydroxywithanolide R	Racines	[100]
Iso-withanone	Baies	[102]
Withanolide A	Fruits	[94,95,103–105]
Withanolide B	Fruits	[94,95,103–105]
6 α ,7 α -epoxy-3 β ,5 α ,20 β -trihydroxy-1-oxowitha-24-enolide	Plante entière	[94]
2,3-dihydro-3 β -hydroxy withanone	Plante entière	[94,96]
2,3-dihydro-3 β -hydroxy withanone-3 β -O-sulfate	Feuilles	[96]

6 α ,7 α -epoxy-1 α ,3 β ,5 α - trihydroxy- witha-24-enolide	Baies	[97]
Withanoside II	Racines	[98]
Withanoside I	Racines	[98]
Withanoside III	Racines	[98]
Withasomniferol C	Racines	[93]
Withanolide Z	Feuilles	[99]
Withanoside IV	Racines	[98]
Withanoside V	Racines	[98,100]
Withanoside VI	Racines, Feuilles	[98,101]
Withanoside VII	Racines, Feuilles	[98]
Withanoside VIII	Racines, Feuilles	[101]
Withanoside IX	Racines, Feuilles	[101]
Withanoside X	Racines, Feuilles	[101]
Withanoside XI	Racines, Feuilles	[101,102]
Coaguline Q	Feuilles	[103]
Withanolide C	Feuilles	[104]
Withanolide R	Feuilles	[105,106]
Withanolide D	Racines, Feuilles, Partie aérienne, Pousse	[92,100,107–111]

Withanolide E	Feuilles, Fruits, Baies	[112–115]
Phyperunolide A	Feuilles, Fruits	[116]
Physaguline D	Feuilles	[101,117]
Withangulatin A	Feuilles	[118]
16 β -acetoxy-6,7 α -epoxy-5 α -hydroxy-1-oxowitha-2,17 (20), 24-trienolide	Feuilles	[107]
Withanolide F	Feuilles	[112–115]
Withanolide J	Feuilles	[113,114,119]
Withanolide H	Feuilles	[113,120]
Withanolide G	Feuilles	[105,113,115,120]
Withanolide I	Feuilles	[113,120]
Withanolide K	Feuilles	[113,120]
Withanolide L	Feuilles	[105,113]
Withanolide M	Feuilles	[113]
Withanolide N	Feuilles	[105]
Withanolide O	Feuilles	[105,115]
Withanolide P	Feuilles, Fruits, Baies	[97,98,105]
27-hydroxy-withanolide D	Feuilles	[105]
14 α -hydroxywithanolide D	Feuilles	[105]

17 α -hydroxywithanolide D	Feuilles	[105]
Withanolide Q	Feuilles	[106]
Withanolide T	Racines, Feuilles	[115,121]
Withanolide U	Feuilles	[104,115]
Withanolide Y	Feuilles	[104]

II.1.5.2. Les alcaloïdes :

Le tableau III présente une liste des alcaloïdes présents dans les différentes parties de la plante.

Tableau III : Les alcaloïdes présents dans les différentes parties de *W. somnifera*.

Noms	Partie de la plante	Références
Choline	Racines, Feuilles	[122,123]
Anaférine	Racines	[122,124]
Berbérine	Racines	[125,126]
Anahygrine	Racines	[122,124]
Cuscohygrine	Racines	[122,124]
Harmane	Racines	[125]
Harmine	Racines	[125]
Caféine	Racines, Fruits	[125,126]
Isopelletierine	Racines	[122,124]
Noscapine	Racines	[125]

Résultats

Papavérine	Racines	[125]
Pseudotropine	Racines	[122,124]
Sédridine	Racines	[127]
Somniférine	Racines	[124]
Théobromine	Racines	[125]
Théophylline	Racines	[125]
3 α -Tigloyloxytropane	Racines	[122]
Withanamide A	Fruits	[128,129]
Withanamide B		
Withanamide C		
Withanamide D		
Withanamide E		
Withanamide F		
Withanamide G		
Withanamide H		
Withanamide I		
Withasomnine	Racines	[122,124]
Yohimbine	Racines	[125]

II.1.5.3. Les flavonoïdes :

Le tableau IV détaille les flavonoïdes présents dans les diverses parties de *W. somnifera*.

Tableau IV : Les flavonoïdes présents dans différentes parties de *W. somnifera*.

Noms	Partie de la plante	Références
Apigénine	Baies	[130]
Catéchine	Fruits, Feuilles, Racines, Baies	[130,131]
6,8-dihydroxykaempférol 3- rutinoside	Feuilles	[132]
Kaempférol	Baies, Fruits, Racines	[130,131,133]
Hyperoside	Racines	[134]
Kaempférol 3-robinobioside- 7-glucoside	Parties aériennes	[135]
Naringénine	Plante entière	[131,136]
Naringine	Plante entière	[136]
Quercétine	Plante entière	[133,137]
Quercétine-3-O- D - glucopyranoside	Feuilles	[137]
Quercétine-3-rutinoside-7- glucoside	Feuilles, Parties aériennes	[132,135]
Rhamnétine	Racines	[134]

Résultats

Rutine	Racines, Fruits, Feuilles, Faies	[192,195,200]
Apigénine-7-O- β -D-glucopyranoside	Baies	[192]

II.1.5.4. Autres composés :

Le tableau V met en lumière les phénols, stérols, acides gras et lipides, coumarines, ainsi que les triterpènes présents dans les différentes parties de *W. somnifera*.

Tableau V : Les autres composés présents dans différentes parties de *W. somnifera*.

Noms	Partie de la plante	Références
Phénols ou Acides phénoliques		
Acide 4-O-caféoylquinique	Feuilles	[132]
Acide caféique	Racines, Feuilles, Fruits	[133,134,138]
Acide p-coumarique	Racines, Feuilles, Fruits	[131,133,134]
Curcumine	Planteentière	[136]
Acide 4,5-O-dicaféoylquinique	Feuilles	[132]
Acide férulique	Racines, Feuilles, Fruits	[133,134,138]
Acide p-hydroxybenzoïque	Racines	[134]
Acide gallique	Racines, Feuilles, Fruits, Baies	[133,134,136,138]
Acide 2-hydroxycinnamique	Fruits	[133]

Acide phénylacétique	Racines, Feuilles	[139]
Acide quinique	Feuilles	[132]
Acide vanillique	Fruits, Feuilles	[131,133]
Acide 3,4,5-trihydroxycinnamique	Racines	[139]
Vanilline	Fruits	[133]
Phytostérols		
Campestérol	Racines	[139]
Cycloarténol	Fruits	[140]
Cholestérol	Racines	[140]
Stigmastérol	Racines, Fruits	[139,141,142]
glucoside de stigmastérol	Racines	[141]
β -sitostérol	Racines, Fruits	[141,143]
Stigmastérolone	Racines	[141]
β -sitostérolglucoside	Racines, Feuilles	[141,144]
Acides gras et lipides		
Acide arachidique	Fruits	[140]
Diglycoside d'acide hydroxy palmitique	Fruits	[163]
Acide linoléique	Racines, Feuilles	[157]
Acide oléique	Racines, Feuilles	[157,160]

Acide palmitique	Racines, Feuilles	[157]
Acide stéarique	Racines	[160]
Coumarines		
Aesculétine	Fruits	[161]
Scopolétine	Fruits	[161,164]
Triterpènes		
β -amyrine	Fruits	[161]
Acide oléanolique	Racines	[160]
Esters phénylpropanoïdes		
Withaninsams A	Racines	[165]
Withaninsams B	Racines	[165]

II.1.6. Propriétés thérapeutiques :

Les différentes études portant sur les effets thérapeutiques de la plante sont détaillés et synthétisés dans le tableau de l'**annexe I**.

II.2. Discussion :

Il s'agit d'une revue systématique menée conformément aux directives PRISMA, visant à faire une synthèse des travaux réalisés sur *Withania somnifera* également connue sous le nom d'Ashwagandha afin de présenter aussi complètement que possible cette plante.

Une recherche bibliographique a été effectuée en consultant quatre bases de données différentes : Google Scholar, Science Direct, PubMed et ResearchGate. Cette démarche nous a permis de recueillir 97 études répondant aux critères d'inclusion.

Parmi ces études, 56 ont été menées en Inde, ce qui est compréhensible étant donné l'origine indienne de la plante étudiée. Les 41 études restantes ont été identifiées dans divers pays du monde. Cela témoigne de l'intérêt mondial croissant pour cette plante en tant que source potentielle de remèdes naturels. **(Figure 8)**

La majorité des publications sur *W. somnifera* retenues ont été réalisées in vivo (39,58%). Cette approche offre une fenêtre directe sur les effets de cette espèce dans les organismes vivants, permettant ainsi une compréhension plus approfondie de ses interactions physiologiques et de son efficacité potentielle. En utilisant des modèles in vivo, les chercheurs peuvent évaluer les réponses biologiques dans un contexte plus proche de celui rencontré dans l'organisme humain, ce qui renforce la pertinence et la validité des résultats pour les applications cliniques. **(Figure 9).**

29,17% de ces études ont utilisé des méthodes in silico, dites aussi computationnelles. Ces approches impliquent le criblage virtuel basées sur des algorithmes spécialement développés pour évaluer rapidement un vaste ensemble de molécules, facilitant ainsi la découverte de candidats médicamenteux potentiels. **(Figure 9).**

Suivies par les études in vitro (18,75%) et les études combinant in vivo/in vitro (12,5%). Les études in vitro permettent d'examiner les effets de cette plante médicinale dans des conditions contrôlées, fournissant des informations sur ses interactions avec des cellules spécifiques ou des processus biologiques ciblés. **(Figure 9).**

En analysant le graphe présenté dans la **figure 7** on estime que le taux de publications pourrait augmenter davantage dans les années à venir. Cette approche vise à combler les lacunes

existantes dans le profil scientifique et médical de cette plante, tout en ouvrant la voie à la découverte de vertus jusqu'alors méconnues.

La grande majorité des études menées sur l'Ashwagandha visant à évaluer un effet thérapeutique était en faveur de la plante, mettant en lumière des bienfaits significatifs. De ce fait l'Ashwagandha gagne la confiance des chercheurs d'une étude à une autre ce qui les encourage à mener plus d'études sur la plante. **(Figure 10)**

Nous présenterons dans ce qui suit une synthèse des données retrouvées sur la composition chimique et les propriétés pharmacologiques de la plante.

II.2.1. Composition chimique :

Withania somnifera contient une variété de composés phytochimiques, principalement : les withanolides (lactones stéroïdiennes), les alcaloïdes, les flavonoïdes, les stérols, les composés phénoliques, ainsi que d'autres phytoconstituants.

II.2.1.1. Les Withanolides et leurs dérivés :

Les Withanolides, une classe de lactones stéroïdiennes naturelles, présentent un squelette d'ergostane et sont classés parmi les stéroïdes polyoxygénés. Ils sont caractérisés par la présence d'atomes d'oxygène aux positions C-1, C-22 et C-26, jouant un rôle central en tant que constituants chimiques majeurs du *W. somnifera*. Bien que la plupart des Withanolides affichent des atomes d'oxygène aux positions C-1, C-22 et C-26, il existe quelques exceptions où l'atome d'oxygène en position C-22 n'est pas fonctionnalisé. Ces composés peuvent être classés en deux groupes principaux selon la configuration de leur chaîne latérale : ceux qui présentent une δ -lactone ou un δ -lactol aux positions C-22 et C-26, et ceux qui contiennent une γ -lactone, généralement aux positions C-23 et C-26 [145,146].

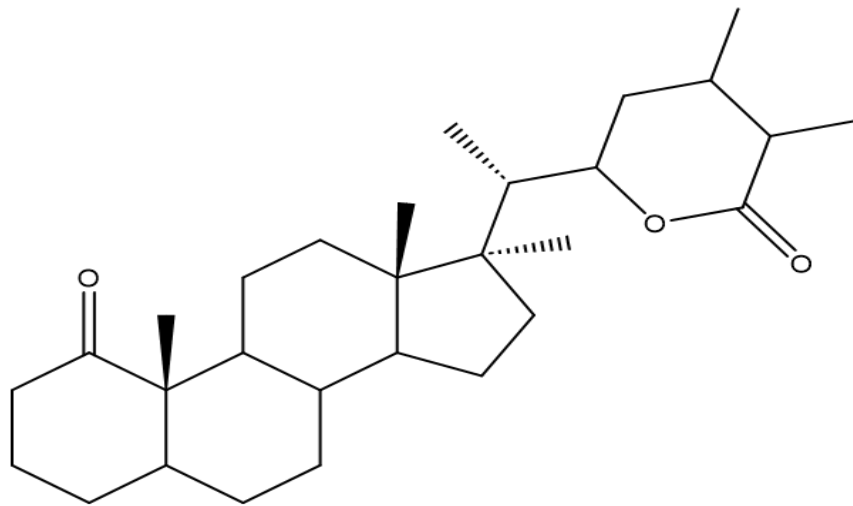


Figure 11 : Structure de base des Withanolides.

II.2.1.2. Les alcaloïdes :

La définition admise des alcaloïdes, telle qu'énoncée par Winterstein et Trier en 1910 ; « un alcaloïde est une substance organique azotée d'origine végétale, possédant des propriétés alcalines et présentant une structure moléculaire hétérocyclique complexe » [147].

La plupart de ces composés dérivent d'acides aminés tels que le tryptophane, l'ornithine, la lysine, l'aspartate, l'anthranilate, la phénylalanine et la tyrosine.

On distingue : Les proto-alcaloïdes, les alcaloïdes vrais et les pseudo-alcaloïdes [148].

Bien que le *W. somnifera* renferme divers alcaloïdes répartis dans toute la plante, leur concentration est particulièrement élevée dans les racines. Certains alcaloïdes, tels que l'anahygrine, la berbérine et la cuscohygrine, ont été identifiés principalement dans les racines.

En revanche, d'autres alcaloïdes tels que la caféine, la choline et les withanamides peuvent également être présents dans d'autres parties de la plante [122,124,125].

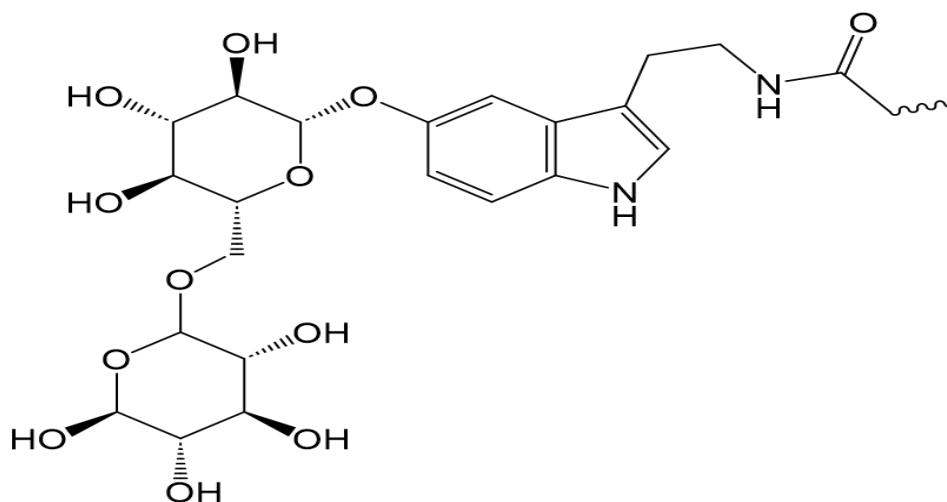


Figure 12 : Structure de base des Withanamides.

II.2.1.3. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes, dérivés du terme latin "flavus" signifiant jaune, forment le groupe prédominant de polyphénols [149].

Ils se trouvent dans toutes les plantes vasculaires et jouent un rôle crucial dans les teintes jaunes, oranges et rouges observées dans divers organes végétaux [150–152].

Les flavonoïdes sont constitués de deux cycles aromatiques, désignés par (A) et (B), interconnectés par une chaîne en C3, formant ainsi l'hétérocycle (C) [153]. Ils peuvent exister soit sous forme libre, également appelée aglycone, soit sous forme d'hétérosides [154].

En fonction des variations de l'anneau central C, les flavonoïdes peuvent être classés en différentes catégories structurales : les flavonols, les flavones, les flavan-3ols, les flavanones, les isoflavones et les anthocyanidines [151,155–157].

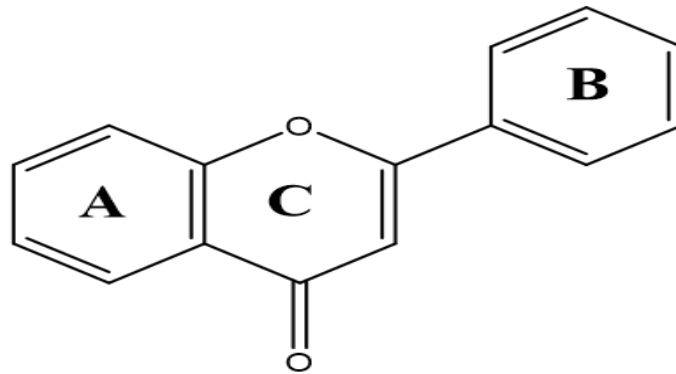


Figure 13 : Structure de base des flavonoïdes.

La plupart de ces flavonoïdes présentent une structure chimique caractérisée par un squelette carboné C6 – C3 – C6, auquel sont attachés divers groupes fonctionnels sur les structures cycliques. La diversité structurale de ces composés découle de la présence de différents groupes fonctionnels, notamment des groupes hydroxyle (–OH), des groupes méthoxy (–OCH₃) et des groupes glycosyle (–O-glucoside) liés au squelette flavonoïde. Le kaempférol, un flavonoïde spécifique, possède une structure cyclique comportant quatre groupes hydroxyle (–OH) aux positions 3, 5, 7 et 4', ainsi qu'un groupe carbonyle (C = O) lié. On retrouve dans le *W. somnifera* le principal glycoside de kaempférol, à savoir le kaempférol 3-robinobioside-7-glucoside [130,131,133,158].

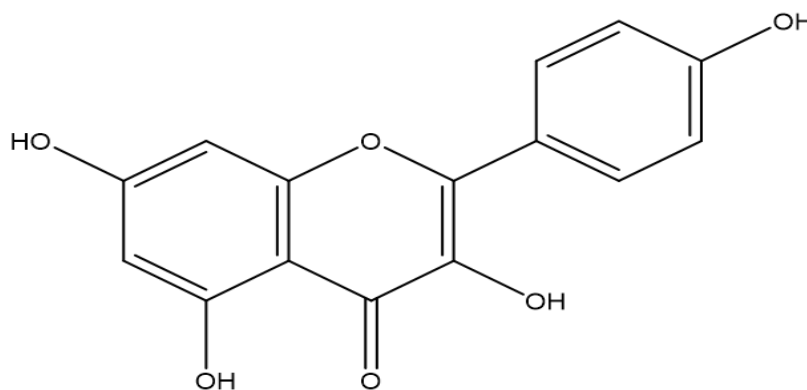


Figure 14 : Structure chimique du Kaempférol.

L'apigénine présente un squelette flavone comportant trois groupes hydroxyle (–OH) en positions 5, 7 et 4', accompagné d'un groupe carbonyle (C = O) lié à la structure cyclique. Une quantité significative d'apigénine-7-O-β- d -glucopyranoside, un glycoside de l'apigénine, est également présent dans *W. somnifera* [130].

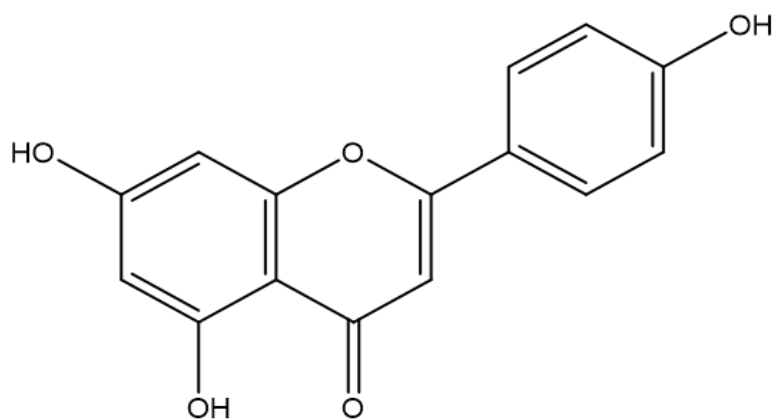


Figure 15 : Structure chimique de l'Apigénine.

Un autre flavonoïde essentiel trouvé dans la plante est la quercétine, qui possède une structure flavonique avec cinq groupes hydroxyle ($-OH$) aux positions 3, 5, 7, 3' et 4', ainsi qu'un groupe carbonyle ($C = O$) lié à la structure en anneau [133,137]. Les deux principaux glycosides de quercétine identifiés dans le *W. somnifera* sont la quercétine-3-O -d -glucopyranoside et la quercétine-3-rutinoside (rutine) [130,132,133,159].

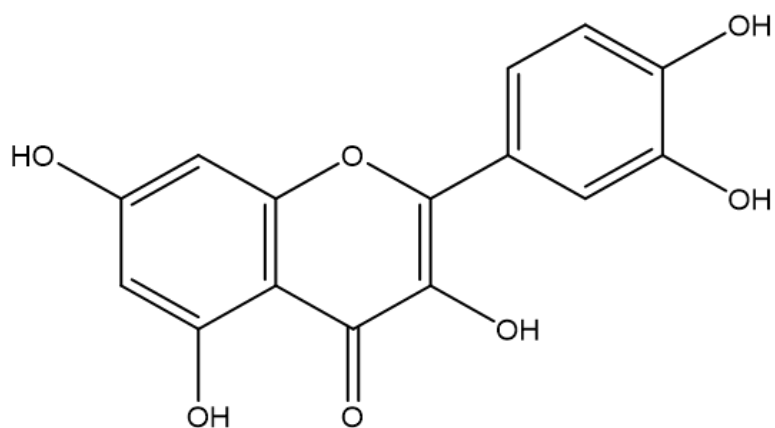


Figure 16 : Structure chimique de la Quercétine.

II.2.2. Propriétés thérapeutiques :

II.2.2.1. Effet adaptogène :

Les adaptogènes sont des plantes qui renforcent la capacité d'une personne à gérer le stress et à s'ajuster aux changements. Une définition plus récente les décrit comme une catégorie de régulateurs métaboliques qui améliorent la capacité de l'organisme à s'adapter aux influences environnementales et à prévenir les dommages potentiels qu'elles pourraient engendrer [160].

L'adaptogène idéal serait celui capable de réduire les impacts négatifs du stress, assurant une utilisation sécuritaire, des effets bénéfiques même à des doses excédant les besoins, et dénué d'effets secondaires indésirables, afin de ne pas perturber le fonctionnement corporel au-delà de ce qui est essentiel [160].

Une étude a été conduite sur un groupe de chevaux qui ont reçu un extrait de racines d'Ashwagandha. Ces animaux ont été soumis à divers facteurs de stress, tels qu'un exercice intense, la séparation et le bruit. Les chercheurs ont examiné les paramètres hématologiques, biochimiques, hormonaux et immunologiques tout au long de l'expérience. Après une période de 21 jours, le groupe traité a présenté une diminution statistiquement significative du cortisol, de l'épinéphrine, du glucose, des triglycérides, de la créatinine, de l'IL-6, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase. Ces résultats mettent en évidence les effets adaptogènes, antioxydants et immunostimulants de l'Ashwagandha [161]. **(Annexe I).**

Par ailleurs, les effets adaptogènes de l'extrait standardisé de racine de *W. somnifera* ont été analysés chez des rats exposés à un stress chronique par la méthode Footshock. Le stress chronique a conduit à l'hyperglycémie, l'intolérance au glucose, des taux plasmatiques élevés de corticostérone, une augmentation des ulcères gastriques, un dysfonctionnement sexuel, des déficits cognitifs, une immunosuppression et une dépression mentale. Tous ces troubles ont été significativement atténués par l'administration préalable d'extrait de *W. somnifera* avant l'exposition au facteur de stress [161]. **(Annexe I).**

À la lumière des propriétés évoquées précédemment, il est possible de classer l'Ashwagandha comme un adaptogène.

II.2.2.2. Effets anxiolytiques et anti-stress :

Le stress se caractérise par la réaction biologique du corps face à des stimuli internes ou externes. La réponse compensatoire induite par le stress, connue sous le nom de réponse au

Discussion

stress, est influencée par la nature, la fréquence et la durée du stress. Il a été constaté que le stress, en tant que perturbateur de l'homéostasie, peut non seulement aggraver les symptômes de diverses maladies, mais également en être la cause sous-jacente [162].

Un niveau élevé de stress est également souvent associé à l'apparition fréquente de troubles de l'humeur tels que l'anxiété et la dépression [163,164].

Au sein de la population générale, les troubles anxieux se distinguent comme les problèmes psychiatriques les plus répandus en raison de leur caractère chronique et de la nécessité d'une prise régulière de plusieurs médicaments. La manifestation fréquente d'effets secondaires, souvent inévitables avec un traitement conventionnel, est évoquée comme l'une des raisons principales de l'arrêt du traitement. C'est notamment pour ces raisons qu'il est crucial de rechercher de nouvelles approches thérapeutiques présentant moins d'effets secondaires indésirables. Une étude a été conduite auprès d'un groupe de patients diagnostiqués avec un trouble d'anxiété généralisée (TAG). Ces participants ont suivi un traitement aux ISRS tout en prenant une capsule d'extrait d'Ashwagandha chaque jour pendant six semaines. Les résultats de l'étude ont conclu que l'extrait de *W. somnifera* pourrait potentiellement apporter un soutien au traitement par ISRS chez les patients diagnostiqués avec le syndrome d'anxiété généralisée [165].

En tant que substance modulatrice du stress et de l'anxiété, l'Ashwagandha a fait l'objet de plusieurs essais cliniques chez l'homme :

Chandrasekhar et ses collègues ont mené un essai prospectif, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, afin d'étudier l'effet de l'extrait de racine d'Ashwagandha sur la réduction du stress et de l'anxiété. Soixante-quatre participants ont été assignés au hasard pour recevoir deux capsules par jour d'extrait de racine d'Ashwagandha à 300 mg ou un placebo pendant une période de 60 jours. Les paramètres de dépistage des participants ont été évalués à l'aide de l'échelle de stress perçu, du questionnaire de santé générale-28 (GHQ-28), de l'échelle de dépression, d'anxiété et de stress "DASS-21" (Depression, Anxiety and Stress Scale). Ainsi que de la mesure du cortisol sérique au début et à la fin de l'étude. Les résultats de cette recherche ont révélé une réduction significative des scores à l'échelle de stress perçu ($p < 0,0001$), des scores du (GHQ-28) ($p < 0,0001$) et des scores de l'échelle de dépression, d'anxiété et de stress ($p < 0,0001$) [166].

Discussion

Dans le groupe recevant une dose de 600 mg/jour d'Ashwagandha, il a été observé une diminution significative des scores à l'échelle de dépression, d'anxiété et de stress ($p < 0,0001$), par rapport au groupe placebo. De plus, la baisse des niveaux de cortisol sérique s'est avérée statistiquement significativement plus marquée dans le groupe prenant 600 mg/jour d'Ashwagandha ($p = 0,002$) [166]. **(Annexe I).**

Dans leur étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, Salve et ses collègues ont examiné les effets adaptogènes et anxiolytiques d'un extrait de racine d'Ashwagandha. Soixante participants ont été invités à prendre deux capsules par jour d'extrait d'Ashwagandha à des doses de 125 mg, 300 mg ou un placebo pendant une période de 8 semaines. Les paramètres de dépistage des participants ont été évalués à l'aide de l'échelle de stress perçu, de l'échelle d'anxiété de Hamilton, et de la mesure du cortisol sérique au début, au milieu et à la fin de l'étude. Les résultats de cette recherche ont révélé une réduction significative des scores à l'échelle de stress perçu dans le groupe prenant 250 mg/jour d'Ashwagandha ($p < 0,05$) et dans le groupe prenant 600 mg/jour d'Ashwagandha ($p < 0,0001$), comparativement au groupe placebo [167].

Les scores de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton n'étaient pas significativement plus bas dans le groupe prenant 250 mg/jour d'Ashwagandha, mais étaient significativement plus bas ($p < 0,05$) dans le groupe prenant 600 mg/jour d'Ashwagandha. La diminution du cortisol était significativement plus importante à la fois dans le groupe prenant 250 mg/jour d'Ashwagandha ($p < 0,05$) et dans le groupe prenant 600 mg/jour d'Ashwagandha ($p < 0,0001$) que dans le groupe placebo. Ces résultats indiquent que la prise quotidienne de 250 mg d'extrait de racine d'Ashwagandha n'est pas aussi efficace que celle de 600 mg dans le traitement de l'anxiété et de la réduction du stress [167]. **(Annexe I).**

Des recherches menées au Département de pharmacologie de l'Université du Texas Health Science Center ont indiqué que les extraits d'Ashwagandha produisent une activité similaire au GABA, ce qui pourrait expliquer les effets anti-anxiété de la plante [168]. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. Sa fonction est de diminuer l'activité des neurones et d'inhiber les cellules nerveuses afin d'éviter une suractivation. Cette action produit un effet apaisant. Une activité neuronale excessive peut entraîner de l'agitation et de l'insomnie, mais le GABA inhibe le nombre de cellules nerveuses qui s'activent dans le cerveau et contribue à induire le sommeil, à améliorer l'humeur et à réduire l'anxiété [169].

II.2.2.3. Traitement des troubles du sommeil :

L'insomnie est caractérisée par une situation où le patient dort insuffisamment par rapport à ses besoins, entraînant ainsi une détérioration du fonctionnement pendant la journée. L'insomnie peut être associée à des difficultés pour s'endormir, à des problèmes de maintien du sommeil ou à un réveil trop précoce. La présence de ces troubles entraîne un manque de bien-être, des problèmes de concentration, des perturbations émotionnelles, des troubles cognitifs et une diminution de la motivation, impactant à la fois la vie professionnelle et sociale [170].

Les chercheurs du monde entier s'accordent sur le fait que l'insomnie affecte plus fréquemment les femmes que les hommes, et que le vieillissement est également un facteur contribuant à l'insomnie. Malheureusement, on observe une augmentation significative du recours aux somnifères, soulignant ainsi l'ampleur du problème lié à l'insomnie. Il est important de noter que le sommeil représente environ 30 % de la vie humaine, ce qui souligne que tout trouble dans ce domaine perturbe significativement l'homéostasie de l'organisme [170].

Étant donné les nombreux effets secondaires associés aux somnifères courants, l'utilisation de remèdes à base de plantes est envisagée comme une alternative thérapeutique potentielle pour traiter l'insomnie. Une étude a démontré que l'administration d'extrait de racine d'Ashwagandha pendant une période de 10 semaines, avec une posologie de 300 mg deux fois par jour, a considérablement amélioré la qualité du sommeil, facilitant également l'endormissement de manière plus rapide et plus aisée chez les patients concernés [171]. **(Annexe I)**.

Des investigations ont également été conduites auprès d'individus âgés de 65 à 80 ans pour examiner l'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité de l'extrait de racine d'Ashwagandha. Des améliorations significatives ont été relevées au niveau de la qualité du sommeil, de la vigilance mentale au réveil et du bien-être général. Le traitement évalué a démontré sa sûreté et son efficacité et les participants ont montré une bonne tolérance [172].

Une autre étude a été conduite sur des rats mâles adultes soumis à une privation de sommeil d'une semaine. Les indicateurs de stress oxydatif ont été évalués par spectrophotométrie, tandis que les niveaux de sérotonine et de dopamine ont été mesurés par ELISA. Le groupe de rats privés de sommeil a présenté une diminution des niveaux d'enzymes antioxydantes. En revanche, le groupe traité avec l'extrait d'épice *W. somnifera* a montré une réduction significative des niveaux de radicaux libres et de peroxydation lipidique, ainsi qu'une augmentation des niveaux d'enzymes antioxydantes. Par ailleurs, les niveaux de dopamine et

de sérotonine ont également augmenté par rapport au groupe témoin non traité. Ainsi, il peut être conclu que *W. somnifera* constitue un agent thérapeutique efficace dans le traitement de la privation de sommeil [173].

Les conclusions de l'étude menée par Baker et ses collègues laissent entrevoir un impact positif potentiel de l'Ashwagandha sur le stress, la qualité du sommeil et les niveaux d'énergie. En utilisant une analyse qualitative pour évaluer l'impact perçu de l'Ashwagandha sur ces paramètres, les résultats ont révélé que les participants ayant consommé de l'Ashwagandha ont rapporté des améliorations significatives dans ces domaines par rapport à ceux ayant reçu un placebo [174]. **(Annexe I).**

O'Connor et ses collaborateurs ont conduit un essai contrôlé randomisé en double aveugle examinant l'influence de l'Ashwagandha sur le stress, la qualité du sommeil, en utilisant une analyse quantitative. Les résultats de l'étude ont démontré que l'Ashwagandha avait un impact positif significatif en réduisant le stress et en améliorant la qualité du sommeil [174].

II.2.2.4. Activité antibactérienne :

La résistance des micro-organismes aux médicaments constitue une menace majeure et croissante, même si elle est désormais largement reconnue. Ces dernières années, une augmentation significative des infections causées par des souches résistantes aux médicaments est devenue un problème majeur. L'utilisation imprudente et souvent injustifiée des antibiotiques a conduit au développement de souches résistantes aux médicaments, aboutissant parfois à une totale inefficacité de ces traitements dans certaines situations. L'Ashwagandha semble donc être un complément précieux à la pharmacothérapie dans le traitement des infections bactériennes [175].

Dans une étude menée par Bisht et Rawat, l'efficacité antimicrobienne de l'extrait méthanolique des feuilles de la plante a été examinée (à une concentration de 2 mg/ml et avec une quantité de 100 µl par puits dans un test de diffusion sur puits de gélose), l'extrait a démontré une remarquable activité antimicrobienne. Il a prouvé son efficacité contre des isolats bactériens Gram positifs, notamment *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus sp*, isolés à partir d'échantillons de pus [176]. **(Annexe I).**

L'extrait de racine de *W. somnifera* a également prouvé son pouvoir inhibiteur sur la croissance de diverses bactéries à Gram négatif, dont *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*,

Pseudomonas aeruginosa, *Salmonella typhi*, *Citrobacter freundii* et *Klebsiella pneumoniae* [177–179]. (Annexe I).

Une étude a évalué les effets de l'administration d'extraits provenant des feuilles et des racines de *W. somnifera* sur des souris Balb/c affectées par la salmonellose. Les résultats ont montré une amélioration de la survie des souris infectées par *Salmonella* et une diminution de la charge bactérienne dans leurs organes. Ces résultats suggèrent que les extraits de *W. somnifera* pourraient avoir un potentiel dans le traitement ou la régulation des infections à *Salmonella* [180]. (Annexe I).

W. somnifera peut agir comme un agent anti-caries efficace. Il ralentit de manière significative la croissance des bactéries présentes dans la cavité buccale, telles que le *Streptococcus mutans* et le *Streptococcus sobrinus*. De plus, elle inhibe la production d'acide par ces bactéries, réduit leur tolérance à l'acide, et entrave la formation du biofilm, un dépôt collant de bactéries sur les dents [181]. (Annexe I).

II.2.2.5. Activité antidiabétique :

Le diabète est l'une des maladies les plus anciennes dont les effets dévastateurs augmentent de jour en jour et de manière grave au niveau épidémique [182]. Le diabète se divise en deux catégories : le diabète de type 1 est une maladie auto-immune où les cellules β du pancréas ne produisent pas une quantité adéquate d'insuline. Le diabète de type 2 résulte d'une combinaison complexe de facteurs génétiques et environnementaux, conduisant à un trouble progressif et hétérogène. Il se caractérise par des niveaux variables de résistance à l'insuline et un dysfonctionnement des cellules β du pancréas. Lorsque les cellules β perdent leur capacité à produire suffisamment d'insuline pour surmonter la résistance à l'insuline, cela conduit à une évolution de la perturbation de la tolérance au glucose vers le développement du diabète de type 2 [183].

Malgré l'utilisation des hypoglycémiantes en tant que médicaments antidiabétiques, la gestion thérapeutique du diabète et de ses complications demeure un défi majeur. La perspective de parvenir à une réussite plus marquée dans le traitement suscite un vif intérêt. Malgré les avancées des nouvelles molécules thérapeutiques, les médicaments modernes, dont l'insuline et les agents hypoglycémiantes oraux, manifestent des effets indésirables lorsqu'ils sont administrés de manière régulière [184,185].

L'utilisation de l'Ashwagandha est également envisagée dans le cadre des effets antidiabétiques [186].

Une étude a été réalisée sur un groupe de patients recevant une dose quotidienne de 3 g de poudre de racine de *W. somnifera* pendant 30 jours. Les résultats ont montré une stabilisation de la glycémie, comparable à l'effet d'un hypoglycémiant oral comme le glibenclamide (Daonil®) sans observer d'effets indésirables [187]. **(Annexe I).**

En outre, l'administration de *W. somnifera* pourrait notablement améliorer l'indice de sensibilité à l'insuline chez les rats atteints de diabète non insulino-dépendant[188]. Des extraits aqueux de *W. somnifera* (200 et 400 mg/kg pendant 5 jours) ont démontré leur efficacité en réduisant les niveaux de glycémie et d'HbA1c. Sur la base de ces rapports, les extraits provenant des racines et des feuilles de *W. somnifera* semblent favorables à l'amélioration de l'absorption du glucose au niveau des adipocytes et des myotubes squelettiques [189]. **(Annexe I).**

Une autre étude a été réalisée en administrant des extraits de racines et de feuilles (à des doses de 200 et 400 mg/kg de poids corporel par jour pendant 8 semaines). Les résultats ont montré une normalisation significative des niveaux de glucose dans l'urine, le sang, le glycogène tissulaire, ainsi que des taux de glucose-6-phosphatase chez les rats diabétiques induits par l'alloxane. En plus de cela, des améliorations atténuées des défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques ont également été documentées [190,191]. **(Annexe I).**

Les composés phénoliques et les flavonoïdes identifiés dans les extraits étaient considérés comme étant responsables de l'activité antidiabétique. Par ailleurs, la withaférine-A présente dans *W. somnifera* pourrait inhiber les réponses inflammatoires déclenchées par les dommages causés par les cytokines sur les îlots de Langerhans in vitro après la transplantation, révélant ainsi une possible activité anti-glycante [192,193]. **(Annexe I).**

II.2.2.6. Effet sur les maladies neurodégénératives :

❖ Utilisation de l'Ashwagandha dans la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer (MA) représente une forme de démence neurodégénérative primaire qui entraîne de manière progressive et irréversible la détérioration de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives (syndrome aphasique-apraxoagnosique) [194,195].

La physiopathologie de la MA repose sur deux altérations histopathologiques majeures, principalement caractérisées par la présence d'agrégats intraneuronaux de protéines Tau (qui

Discussion

stabilisent les microtubules du cytosquelette responsables du transport intra-neuronal), un composant des microtubules des cellules neuronales, entraînant une dégénérescence neurofibrillaire, et par la formation de dépôts amyloïdes qui forment la plaque sénile [196].

L'utilisation de l'extrait de racine de *W. somnifera* et de ses composés actifs a présenté des résultats encourageants dans le traitement de la MA, comme indiqué dans plusieurs études in vivo et in vitro. Ces résultats sont attribués à la capacité de modifier divers processus pathologiques, tels que l'accumulation de plaques bêta-amyloïdes (A β) dans le cerveau [197–200].

L'extrait de racine de *W. somnifera* a démontré son efficacité en bloquant la production d'A β , ce qui conduit à une réduction de la mort cellulaire apoptotique des neurones. Ce mécanisme est attribuable à la migration du facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2 (Nrf2) vers le noyau [200,201]. **(Annexe I).**

Il s'agit d'un facteur de transcription qui contrôle l'activité des enzymes antioxydantes, assurant ainsi une protection des cellules contre les dommages oxydatifs [202]. Ce facteur de transcription stimule également l'expression de l'enzyme neuroprotectrice hème oxygénase-1 (HO-1) [200,201].

Il a été prouvé que la withaférine-A, un composé chimique extrait de *W. somnifera*, bloque l'activité de la protéine de choc thermique 90 (Hsp90) tout en stimulant la production des protéines de choc thermique 27 et 70 (Hsp27 et Hsp70). Alors que la première favorise l'agrégation de la protéine Tau, caractéristique de la maladie d'Alzheimer, les deuxièmes jouent un rôle protecteur en inhibant l'oligomérisation de la bêta-amyloïde [200,203,204]. **(Annexe I).**

La voie NF- κ B (facteur nucléaire kappa B) est une voie de signalisation impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire. Lorsqu'elle est activée de manière excessive, elle peut contribuer à la neuroinflammation, un processus inflammatoire dans le cerveau associé à divers troubles neurologiques, y compris la MA [205].

La withaférine-A a été prouvée pour son pouvoir d'inhibition de l'activation de NF- κ B en bloquant la phosphorylation de NF- κ B, entravant ainsi la stimulation de la kinase I κ B qui phosphoryle I κ B (une protéine qui agit comme un inhibiteur de NF- κ B). De plus, elle a également entravé l'activation de NF- κ B en ciblant le site catalytique de la kinase I κ B et en prévenant la neuroinflammation [206]. **(Annexe I).**

❖ *Utilisation de l'Ashwagandha dans la maladie de Parkinson :*

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente caractérisée principalement par la détérioration des activités motrices due à l'altération du système dopaminergique nigrostriatal. Plus précisément, elle résulte de la perte des neurones dopaminergiques projetant de la substantianigra pars compacta au putamen caudé dans le striatum, entraînant une diminution de la neurotransmission de la dopamine. Cela conduit aux principaux symptômes moteurs, tels que les tremblements au repos, l'akinésie, la rigidité et l'instabilité posturale [207].

La MP a été liée à la fois à un dysfonctionnement mitochondrial et au stress oxydatif. Ce dernier affecte les neurones dopaminergiques, les récepteurs cholinergiques, ainsi que plusieurs autres structures impliquées dans la neurodégénérescence, déclenchant une série d'événements tels que le dysfonctionnement mitochondrial et une neuroinflammation [208].

La Leucine-RichRepeat Kinase 2 (LRRK2), communément appelée dardarine [209], est une grosse protéine qui présente des mutations chez les patients atteints de la forme familiale de la MP. Des niveaux élevés de cette protéine sont associés à une toxicité neuronale [210].

Elle est stabilisée par la protéine de choc thermique chaperon 90 (Hsp90) et son co-chaperon Cdc37. La régulation de cette protéine est cruciale pour la santé neuronale [211].

Il a été démontré que l'application de la withaférine-A à la lignée cellulaire microgiale N9 entraîne une diminution des niveaux cellulaires de LRRK2, dépendant à la fois de la concentration et de la durée du traitement. Cette réduction conduit à une perturbation de l'interaction entre Hsp90, Cdc37 et LRRK2, engendrant ainsi une instabilité et une régulation négative de LRRK2 [211]. **(Annexe I).**

L'administration par voie orale d'un extrait éthanolique de racine de *W. somnifera* a entraîné une amélioration de la préhension, des mouvements moteurs et une augmentation des niveaux de dopamine dans le striatum chez les rats souffrant de la maladie de Parkinson induite par la 6-hydroxydopamine. Ces effets positifs ont été associés à la suppression des radicaux libres, offrant ainsi une protection aux neurones dopaminergiques. De plus, une augmentation des niveaux d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, la catalase et la glutathion réductase, tandis que les indicateurs de stress oxydatif tels que la peroxydation lipidique et les niveaux de nitrites ont diminué [212]. **(Annexe I).**

De manière similaire, Prakash et ses collègues (2014) ont fourni des preuves démontrant que l'administration d'un extrait éthanolique de racine de *W. somnifera* à une dose de 100 mg/kg pendant une période de 9 semaines conférait une protection neuronale dopaminergique au niveau nigrostriatal contre le parkinsonisme induit par le manèbe et le paraquat. Cette protection a été réalisée par la modulation du stress oxydatif, accompagnée d'améliorations significatives des marqueurs classiques de la maladie de Parkinson [213]. (**Annexe I**).

II.2.2.7. Activité anti-cancéreuse :

Le cancer englobe diverses affections caractérisées par une croissance anormalement rapide de cellules aberrantes qui se multiplient de manière incontrôlée. En perturbant l'équilibre entre la prolifération et la mort cellulaires, ces cellules aberrantes peuvent donner lieu à des tumeurs initialement bénignes qui acquièrent ensuite des propriétés invasives, entraînant des symptômes allant de légers à métastatiques [214,215].

Parmi les nombreuses lacunes qui doivent encore être comblées dans le sens de la recherche pour lutter contre le cancer, il y a la sécurité et l'exactitude des médicaments, un traitement sans effets secondaires, pour être plus précis. La diversité des cellules cancéreuses et la complexité des interactions tumorales entravent l'efficacité de différentes thérapies. L'exploration de ces médicaments a conduit à la découverte de nombreux composés naturels dotés d'une activité anticancéreuse, parmi lesquelles les extraits de *W. somnifera* illustrent bien cette découverte [216].

Les premières preuves expérimentales, en 1967, ont indiqué que l'extrait de racine de *W. somnifera* a réduit l'incidence du cancer in vivo [217]. Le potentiel de *W. somnifera* en tant qu'agent anti-tumoral prévaut sur sa capacité à accélérer la cascade apoptotique dans les cellules cancéreuses. Pour atteindre une inversion réussie de la carcinogenèse, essentielle à la chimioprévention du cancer, à la survie cellulaire et à l'activation des voies pro-apoptotiques, il est nécessaire d'éliminer ou de détruire précocement les cellules altérées. De nombreuses preuves in vitro confirment que *W. somnifera* et ses composants induisent l'apoptose [218–220].

La première étude sur *W. somnifera* examine la capacité potentielle de l'extrait de feuilles à inhiber la formation de tumeurs chez des souris ayant reçu des injections sous-cutanées de cellules de fibrosarcome HT1080. Les résultats de cette étude suggèrent que l'administration d'un extrait de feuille, à une concentration de 24 µg/ml dans un milieu de croissance cellulaire

(à raison de 0,3 ml), réduit la taille de la tumeur chez les souris en régulant positivement le gène p53 [221]. (**Annexe I**).

Dans une autre étude *in vivo*, il a été constaté que l'administration intrapéritonéale de *W. somnifera* à une dose de 4 mg/kg de poids corporel, effectuée cinq fois sur une période de deux semaines, entraîne une diminution du poids de la tumeur MDA-MB-231, et présente également une réduction de la prolifération cellulaire et une apoptose accrue par rapport aux tumeurs des souris témoins [222]. (**Annexe I**).

Une étude menée par Munagala et al, l'effet d'un traitement intrapéritonéal à la withaférine A (8 mg/kg de poids corporel) pendant 6 semaines a été évalué dans le contexte du cancer du col de l'utérus, en utilisant un modèle murin de xéno greffe. Les résultats ont révélé une réduction significative de 70 % de la taille de la tumeur par rapport aux sujets témoins, ainsi qu'une augmentation de l'expression de p53 et une diminution de la taille de la tumeur [223].

Dans une recherche conduite par Gupta et al, sur un modèle murin de greffe de cancer du poumon, l'administration intrapéritonéale de withaférine A à une dose de 4 mg/kg de poids corporel a entraîné une diminution de 60 % du volume de la tumeur [224]. (**Annexe I**).

La withaférine A extraite de l'*Ashwagandha* démontre également son efficacité dans le traitement du mélanome. Ce composé favorise l'apoptose, réduit la prolifération cellulaire et inhibe la migration des cellules de mélanome [225].

II.2.2.8. Activité cardioprotectrice :

W. somnifera est traditionnellement employée pour traiter les affections cardiovasculaires en raison de ses propriétés bénéfiques pour le cœur [226].

Une étude sur l'effet cardioprotecteur de l'extrait hydroalcoolique de la plante *W. somnifera* à différentes doses (25, 50 et 100 mg/kg) chez des rats utilisés comme modèles animaux s'est concentrée sur la nécrose myocardique induite par l'isoprénaline (isoprotérénol), une substance chimique utilisée pour provoquer des dommages au muscle cardiaque [227]. Les résultats ont montré un effet cardioprotecteur significatif de l'extrait de *W. somnifera*, avec une restauration continue des paramètres hémodynamiques (relatifs au mouvement du sang dans le système cardiovasculaire). En d'autres termes, l'extrait de la plante a démontré une capacité à protéger le cœur contre les dommages induits par l'isoprénaline, et il a contribué à maintenir la fonction cardiaque des rats [227]. (**Annexe I**).

Des recherches ont également été conduites sur des rats soumis à une ischémie cardiaque induite, entraînant une nécrose myocardique significative, un déséquilibre entre l'oxydation et l'antioxydation, ainsi qu'une augmentation de la lipoperoxydation. Les analyses histopathologiques ont révélé que l'administration de *W. somnifera* réduit de manière significative les dommages cardiaques résultant de l'ischémie. L'Ashwagandha présente un effet cardioprotecteur en raison de ses propriétés anti-apoptotiques et de sa capacité à rétablir l'équilibre oxydatif [228]. **(Annexe I).**

Les effets de la digoxine, un médicament utilisé pour traiter les arythmies cardiaques et l'insuffisance cardiaque, présentent des similitudes avec ceux de cette plante. *W. somnifera* contribue à la diminution de la tension artérielle en inhibant l'action des ganglions autonomes, en agissant comme un dépresseur myocardique, et en manifestant des effets inotropes et chronotropes positifs [229].

II.2.2.9. Activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 :

En complément aux propriétés pharmacologiques énoncées précédemment et à son utilisation répandue dans la médecine traditionnelle, il a été démontré que *W. somnifera* présente des propriétés antivirales prometteuses contre le SRAS-CoV-2 [230].

Diverses études *in silico* ont révélé que les composés bioactifs contenus dans la plante ciblent certaines enzymes ainsi que la principale protéine de pointe du virus, laquelle sert de point d'attache au récepteur ACE2 de l'hôte, permettant ainsi au virus de pénétrer dans la cellule [231]. **(Tableau VI)(Annexe I).**

Discussion

Tableau VI : Composés phytochimiques et mécanismes moléculaires associés aux effets thérapeutiques de *W. somnifera* contre le SRAS-CoV-2.

Substance chimique	Mécanisme moléculaire	Type d'étude	Date	Références
Withaférine A	Interaction avec l'ecto-domaine de pointe, liaison avec TMPRSS2 et GRP78, Inhibiteur de Mpro	In silico	2020	[232–234]
17-hydroxy withaférine A			2021	
27-deoxywithaferin A				
17-hydroxy-27-deoxy-deoxywithaférine A				
Withanone	Inhibition de l'interaction entre le récepteur hACE2 et le RBD de la protéine S, Mpro	In silico	2021	[234,235]
27-hydroxy withanone	Inhibition de l'interaction entre le récepteur hACE2 et le RBD de la protéine S	In silico	2021	[234]
Withanolide A	Inhibition de l'interaction entre le récepteur hACE2 et le RBD de la protéine S	In silico	2021	[234]
27-hydroxy withanolide B				
Withanolide D				
Withanoside IV	Inhibition de la protéine S	In silico	2021	[236]
Withanoside VI				
Rutine	Inhibition de la protéase principale (Mpro), protéine E, Nsp 15, PLpro, L'Endoribonucléase,	In silico	2021	[233,235,237]

	l'ACE2, réduction des cytokines			
Myricétine	Inhibition de la protéase principale (Mpro), Nsp 15, TMPRSS2, RdRp, Réduction des cytokines	In silico	2021	[237,238]
Somniférine	Inhibition de la protéase principale (Mpro), atténuant ainsi la réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes.	In silico	2022	[239]
Withanoside V			2021	[240]

II.2.2.10. Activité anti-inflammatoire:

En raison de ses propriétés, *W. somnifera* fait l'objet d'études pour le traitement de nombreuses maladies associées à l'inflammation, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers et les maladies neurodégénératives [241].

L'administration orale de poudre d'extrait de racines de *W. somnifera* (à des doses de 500 et 1 000 mg/kg de poids corporel) a démontré son efficacité contre les symptômes du lupus érythémateux disséminé, tels que la néphrite et la protéinurie. Cette administration a également entraîné une réduction des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-6) et de facteur de nécrose tumorale (TNF- α), ainsi que des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'oxyde nitrique (NO) dans les modèles de souris femelles Balb/c [242,243]. **(Annexe I).**

En outre, l'extrait aqueux de racines de *W. somnifera* a démontré une activité anti-inflammatoire lorsqu'il est appliqué localement sur la peau blessée de souris pendant 5 jours, à une concentration de 10 mg/ml. Les résultats ont mis en évidence une inhibition de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α [244]. **(Annexe I).**

II.2.2.11. Activité antioxydante :

W. somnifera contient plusieurs composés chimiques bénéfiques pour la santé, notamment des antioxydants puissants comme les polyphénols, la withaférine A et les glycowithanolides. Ces

composés peuvent aider à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont des molécules instables impliquées dans le stress oxydatif et les dommages cellulaires [245].

Le cerveau et le système nerveux humains sont particulièrement sensibles aux dommages causés par les ROS en raison de leur forte teneur en lipides et en fer. Environ 20 % de l'oxygène que nous consommons est utilisé par le cerveau, ce qui le rend particulièrement vulnérable aux dommages causés par les radicaux libres. Les dommages des cellules nerveuses peuvent entraîner des pertes neuronales importantes, ce qui peut avoir un impact sur la santé cognitive et la fonction nerveuse. Les antioxydants présents dans *W. somnifera* pourraient aider à protéger le cerveau et le système nerveux contre ces dommages en neutralisant les ROS et en réduisant le stress oxydatif [245]. (Annexe I).

II.2.3. Toxicité :

Dans une revue des essais cliniques impliquant l'utilisation de préparations à base de racines de *W. somnifera* pour diverses conditions, des résultats de sécurité acceptables ont été notés, sans survenue d'événements indésirables graves ou de modifications significatives des signes vitaux, des paramètres hématologiques et biochimiques. Certaines études ont rapporté des effets indésirables légers à modérés et temporaires, tels que la somnolence et le vertige [246].

L'innocuité de l'extrait de racine d'Ashwagandha a été étudiée dans une recherche randomisée, contrôlée par placebo, menée par Verma et al, en 2020. Quatre-vingts participants en bonne santé (40 de chaque sexe), âgés de 18 à 45 ans, ont été aléatoirement assignés pour recevoir soit 300 mg de l'extrait deux fois par jour pendant 8 semaines, soit un placebo correspondant. Afin d'évaluer la sécurité, les chercheurs ont analysé les signes vitaux ainsi que divers marqueurs hématologiques et biochimiques. Aucune variation significative n'a été observée dans aucun des paramètres de sécurité par rapport au groupe placebo, et aucun événement indésirable n'a été rapporté [247].

La toxicité aiguë et subaiguë d'un extrait de racine hydroalcoolique de *W. somnifera* a été étudiée chez des rats Wistar femelles. Aucun signe de toxicité comportementale ni de modifications pathologiques évidentes n'a été constaté avec des doses aiguës allant jusqu'à 2000 mg/kg. De même, aucune manifestation de toxicité subaiguë n'a été observée chez les rats recevant quotidiennement 500, 1000 ou 2000 mg/kg de l'extrait pendant 28 jours [248].

Une étude distincte a évalué la toxicité du développement prénatal chez les rates à l'aide d'un extrait de racine hydroalcoolique de *W. somnifera*, administré à des doses de 500, 1000 et 2000

mg/kg par jour pendant 28 jours. Aucun signe de toxicité, de modifications pathologiques notables ni de mortalité n'a été relevé chez les rates gravides ni chez les fœtus [249].

Les résultats indiquent que l'ashwagandha pourrait représenter une piste thérapeutique encourageante pour le traitement d'une multitude de troubles de santé. Néanmoins, des recherches supplémentaires, notamment des essais cliniques de plus grande échelle et de plus long terme, sont nécessaires afin de valider ces effets et de mieux comprendre les mécanismes d'action impliqués.

II.2.4. Les limites de l'étude :

Nous ne prétendons pas avoir présenté des résultats parfaits dans le cadre de cette recherche, nous avons également fait face à différents obstacles tout au long de nos investigations :

- ✓ Nous avons débuté notre recherche en utilisant des mots clés vastes ("phytothérapie", "*Withania somnifera*", ...), ce qui a abouti à une multitude de résultats dont la plupart non pertinents, donc nous avons eu recours à d'autres mots clés plus spécifiques et exhaustifs.

- ✓ La majorité des articles étaient rédigés en anglais, ce qui nécessitait une traduction en français et donc une durée de traitement plus longue.

- ✓ Bien que nous ayons utilisé des bases de données en ligne réputées, il est possible que notre recherche ait omis des études pertinentes qui ne sont pas indexées dans ces bases de données.

- ✓ Il est important de reconnaître que les articles inclus dans notre revue systématique peuvent être sujets à un biais de publication, car les résultats positifs ont tendance à être plus souvent publiés que les résultats négatifs ou non significatifs. Cela peut potentiellement affecter la représentativité de notre synthèse.

- ✓ Même après la traduction, des nuances de sens peuvent être perdues, ce qui pourrait potentiellement affecter la précision de l'interprétation des résultats.

- ✓ Nous avons limité notre recherche à une période précise, du 5 août au 18 décembre 2023, ce qui signifie que seules les études menées ou publiées jusqu'à cette date ont été intégrées à notre revue. Par conséquent, des études plus récentes pourraient fournir des perspectives mises à jour ou des données supplémentaires qui ne sont pas prises en compte dans notre étude.

Conclusion



Conclusion

L'utilisation des plantes dans les domaines médicaux et thérapeutiques est une tradition bien ancrée dans les civilisations anciennes. En raison de son efficacité, cette pratique est devenue récemment, un domaine d'intérêt pour les chercheurs qui ont concentré leurs efforts sur les propriétés thérapeutiques de ces plantes, et ont découvert que cela était dû à leurs composants biologiquement actifs.

Sur la base des informations contenues dans la littérature et des études antérieures sur les propriétés de *Withania somnifera*, nous pouvons retenir que cette espèce est riche en withnolides, flavonoides, alcaloïdes. Ce qui lui confère diverses propriétés pharmacologiques incluant des effets adaptogènes, antioxydants, anti-inflammatoires, anti-tumoraux, antidiabétiques et antimicrobiens.

Des recherches menées dans divers pays ont validé les bienfaits de *W. somnifera* en tant qu'agent pharmacologique polyvalent dans le domaine de la santé. Initialement, les études étaient principalement menées en Inde, où cette plante est traditionnellement utilisée en médecine ayurvédique. Cependant, au fil du temps, l'intérêt pour les propriétés thérapeutiques de cette plante s'est étendu à d'autres pays tels que la Corée, les États-Unis et les Pays-Bas, reflétant un intérêt croissant à l'échelle mondiale pour ses propriétés thérapeutiques.

Les résultats de notre revue systématique représentent un point de départ d'une recherche plus approfondie en particulier des essais cliniques de grande envergure et de haute qualité, visant à évaluer la sécurité, l'efficacité, la toxicité et les éventuels effets secondaires.

L'Ashwagandha est généralement considérée comme sûre lorsqu'elle est utilisée correctement, mais il est toujours recommandé de consulter un professionnel de la santé avant de commencer tout nouveau supplément.

Références bibliographiques

- [1] Baba Aissa F. Encyclopédie des plantes utiles, flore d'Algérie et du Maghreb, substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident. Ed Librairie Moderne Rouiba 2000;46.
- [2] Kaddem SE. Les plantes médicinales en Algérie, Ed. Bouchène, Oued Zenati, Algérie 1990.
- [3] Anton R, Wichtl M. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2 ème édition. Lavoisier; 2003.
- [4] Strang C, Bat C, Caron A. Larousse médical. Paris : Larousse; 2006.
- [5] Jorite S. La phytothérapie, une discipline entre passé et futur: de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. Sciences Pharmaceutiques 2015.
- [6] Moreau B. maître de conférences de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy. Travaux Dirigés et Travaux Pratiques de Pharmacognosie de 3ème Année de Doctorat de Pharmacie 2003.
- [7] MERAD F, MAHIOUT Tassadit T. Contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines 2019.
- [8] Sanogo, R. (2006) Le Rôle des Plantes Médicinales en Médecine Traditionnelle. Développement, Environnement et Santé. 10ème école d'été de l'IEPF et SIFEE du 06 au 10 juin 2006, 53 p. - References - Scientific Research Publishing n.d. [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2582313](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2582313) (accessed October 12, 2023).
- [9] Grünwald J, Jänicke C. Guide de la phytothérapie. Marabout; 2006.
- [10] Charpentier B, Hamon-Lorléac'h F. Guide du préparateur en pharmacie. Elsevier Masson; 2008.
- [11] Paul I. Encyclopédie des plantes médicinales, Ed. Larousse-Bordas Paris 2001;14.
- [12] Erickson M. Healing with Aromatherapy. McGraw-Hill Professional; 2000.
- [13] Iserin P. Larousse encyclopédie des plantes médicinales. 2nd ed. London: 2001.
- [14] Bellamane K. La phytothérapie clinique dans les affections dermatologiques. Thèse Pour l'obtention Du Doctorat En Pharmacie 2017.
- [15] iesv.org n.d. <https://www.iesv.org/> (accessed October 12, 2023).
- [16] Cieur C, Carillon A. La plante médicinale-notion de totum-implication en phytothérapie clinique intégrative; Société Internationale de Médecine Endobiogénique et de Physiologie Intégrative (SEMPI). Éditions Lavoisier 2017.
- [17] Frantise k. Plantes médicinales. Paris: Grund.5p; 1992.
- [18] BRUNETON JP. Phytochimie, Plantes médicinales, 2 ème éd. Paris: Technique et Documentation 1993.
- [19] Franchomme P, Pénoël D. L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation Thérapeutique Des Huiles Essentielles Roger Jallois Éditeur Limoges 1990.
- [20] Mohammedi S. Phytothérapie: la première médecine du monde. N 2013;18:36-7.

Références

- [21] Ordre National des Pharmaciens n.d. <https://recherche.ordre.pharmacien.fr/myapps/apps/onp/?constraint=onp&query=Les+plantes+m%C3%A9dicinales+requi%C3%A8rent+la+plus+grande+attention> (accessed October 12, 2023).
- [22] Künkele U, Lohmeyer TR. Plantes médicinales: identification, récolte, propriétés et emplois. ML Éditions; 2007.
- [23] Bayali N. La phytothérapie clinique dans les affections neurologiques. Thèses de Doctorat En Pharmacie Université Mohammed V de Rabat, Maroc 175p 2019.
- [24] Ouis N BH. L étude phytothérapie des plantes médicinales dans la région Relizane 2017.
- [25] Dutertre JM-J. Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion: à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. 2011.
- [26] Bellakhdar J. La pharmacopée traditionnelle marocaine. Le Fennec & Ibis Press (Eds), France 1997;764.
- [27] Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. Vitis vinifera. Les Plantes Dans La Thérapeutique Moderne 2nd Ed, Editeur Maloine, Paris 1986:443.
- [28] OULD EL HADJ MD, HADJ-MAHAMMED M, ZABEIROU H. Inventaire et recherche de l'usage des plantes spontanées médicinales de la pharmacopée traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional Est algérien). Annales de l'Institut national agronomique El Harrach, vol. 22, 2001, p. 97–123.
- [29] BELAGOUNE F. Etude et modélisation des crues des cours d'eaux en milieu semi aride «cas des grands bassins versants 05, 06 et 07». 2012.
- [30] Plantes exotiques : définitions, caractéristiques - Ooreka. Ooreka.fr n.d. [//cactus.ooreka.fr/comprendre/plantes-exotiques](http://cactus.ooreka.fr/comprendre/plantes-exotiques) (accessed October 16, 2023).
- [31] Boumediene S. Visions du diable? Les conflits autour du pouvoir des plantes «hallucinogènes» en Nouvelle-Espagne à l'époque moderne. Cahiers d'anthropologie Sociale 2017:41–57.
- [32] Christine C. _ Dr. Alain Carillon. La plante médicinale–notion de totum–implication en phytothérapie clinique intégrative. Ph., Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative. Mars 2012.
- [33] Briskin DP. Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. Plant Physiology 2000;124:507–14.
- [34] Organization WH. Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Organisation mondiale de la Santé; 2000.
- [35] Limonier A-S. La phytothérapie de demain: les plantes médicinales au cœur de la pharmacie 2018.
- [36] Hamza N, Agli A-N, Moore N. Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime «high fat» chez la souris C57BL/6J. Université Frères Mentouri-Constantine 1, 2011.

Références

- [37] Quézel P, Santa S, Schotter O, Emberger L. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales 1962.
- [38] Outalha S. Traitement des pathologies courantes chez la femme enceinte 2017.
- [39] Bouzid A, Chadli R, Bouzid K. Étude ethnobotanique de la plante médicinale *Arbutus unedo* L. dans la région de Sidi Bel Abbés en Algérie occidentale. *Phytothérapie* 2017;15:373–8.
- [40] Hammiche V, Maiza K. Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of Ethnopharmacology* 2006;105:358–67.
- [41] Mokkedem O. Les plantes médicinales et aromatiques en Algérie: situation et perspectives. Actes Du Séminaire International Sur Le Développement Du Secteur Des Plantes Aromatiques et Médicinales Dans Le Bassin Méditerranéen, Djerba, 1-3 Juin 2004 2004:28–36.
- [42] Neffati M, Sghaier M. Développement et valorisation des plantes aromatiques et médicinales (PAM) au niveau des zones désertiques de la région MENA (Algérie, Égypte, Jordanie, Maroc et Tunisie). *Observatoire Du Sahara et Du Sahel: Tunis, Tunisia* 2014.
- [43] Hammiche V, Merad R, Azzouz M, GOETZ P. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Springer; 2013.
- [44] Mpondo ME, Dibong SD, Ladoh YCF, Priso RJ, Ngoye A. Les plantes à phénols utilisées par les populations de la ville de Douala. *Journal of Animal & Plant Sciences* 2012;15:2083–98.
- [45] Mahmoudi Y. La thérapeutique par les plantes les plus communes en Algérie. Palais Du Livre Blida Imprimerie MOHLI 1988;12.
- [46] Decaux I. *Phytothérapie: mode d'emploi*. Le Bien Public 2002:6–7.
- [47] Lahmadi S, Zeguerrou R, Guesmia H. La flore spontanée de la plaine d'ElOutaya. Ziban) CRSTRA 38p 2013.
- [48] MAUGET J, LE GUYADER H. *Le développement des végétaux: Aspects théoriques et synthétiques*. 1987.
- [49] Vargas I, Sanz I, Moya P, Prima-Yúfera E. Antimicrobial and antioxidant compounds in the nonvolatile fraction of expressed orange essential oil. *Journal of Food Protection* 1999;62:929–32.
- [50] Haba K. Contribution à l'étude ethnobotanique des plantes Sahariennes d'intérêt médicinal dans la région d'Oued Righ. Mémoire Université Mohamed Khider de Biskra 2018:P17.
- [51] Lazli A, Beldi M, Ghouri L, Nouri NEH. Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous (Parc National d'El Kala,-Nord-est algérien). *Bulletin de La Société Royale Des Sciences de Liège* 2019.
- [52] Verdrager J. *Ces médicaments qui nous viennent des plantes ou les plantes médicinales dans les traitements modernes*. Maloine; 1978.
- [53] Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology,

- pharmacotherapeutics, biomedical and toxicological aspects. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;143:112175.
- [54] Ghias U, Abdur R, Sumaira G, Muhammad S, Salma U, Ajmal K. Proximate chemical composition and biological profile of fatty acids of *Withania somnifera* L. *J Med Plants Res* 2013;7:2034–9.
- [55] Ahmad M, Dar NJ. *Withania somnifera*: Ethnobotany, pharmacology, and therapeutic functions. Sustained energy for enhanced human functions and activity, Elsevier; 2017, p. 137–54.
- [56] Behl T, Sharma A, Sharma L, Sehgal A, Zengin G, Brata R, et al. Exploring the multifaceted therapeutic potential of withaferin A and its derivatives. *Biomedicines* 2020;8:571.
- [57] Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedical and toxicological aspects. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;143:112175.
- [58] Uddin Q, Samiulla L, Singh VK, Jamil SS. Phytochemical and pharmacological profile of *Withania somnifera* Dunal: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2012;170–5.
- [59] Ku S-K, Han M-S, Bae J-S. Withaferin A is an inhibitor of endothelial protein C receptor shedding in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology* 2014;68:23–9.
- [60] Kumar V, Dey A, Hadimani MB, Marcovic T, Emerald M. Chemistry and pharmacology of *Withania somnifera*: An update. *CellMed* 2015;5:1.1-1.13.
- [61] Parihar S. A literature review on pharmacological activities of *Withania somnifera*. *Biological Sciences* 2022;2:147–54.
- [62] Chikhale RV, Gurav SS, Patil RB, Sinha SK, Prasad SK, Shakya A, et al. Sars-cov-2 host entry and replication inhibitors from Indian ginseng: an in-silico approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2021;39:4510–21.
- [63] Saggam A, Limgaokar K, Borse S, Chavan-Gautam P, Dixit S, Tillu G, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal: opportunity for clinical repurposing in COVID-19 management. *Frontiers in Pharmacology* 2021;12:835.
- [64] Saleem S, Muhammad G, Hussain MA, Altaf M, Bukhari SNA. *Withania somnifera* L.: Insights into the phytochemical profile, therapeutic potential, clinical trials, and future prospective. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2020;23:1501.
- [65] Patel K, Singh RB, Patel DK. Pharmacological and analytical aspects of withaferin A: A concise report of current scientific literature. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2013;2:238–43.
- [66] Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules* 2020;25:5474.
- [67] Xia Y, Yan M, Wang P, Hamada K, Yan N, Hao H, et al. Withaferin A in the treatment of liver diseases: progress and pharmacokinetic insights. *Drug Metabolism and Disposition* 2022;50:685–93.

Références

- [68] Singh B, Saxena AK, Chandan BK, Gupta DK, Bhutani KK, Anand KK. Adaptogenic activity of a novel, withanolide-free aqueous fraction from the roots of *Withania somnifera* Dun. *Phytotherapy Research* 2001;15:311–8.
- [69] Meher SK, Das B, Panda P, Bhuyan GC, Rao MM. Uses of *Withania somnifera* (Linn) Dunal (Ashwagandha) in Ayurveda and its pharmacological evidences. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics* 2016;8:23.
- [70] Pratibha C, Madhumati B, Akarsh P. *Therapeutic Properties and Significance of Different parts of Ashwagandha- A Medicinal Plant* 2013.
- [71] Mukherjee PK, Banerjee S, Biswas S, Das B, Kar A, Katiyar CK. *Withania somnifera* (L.) Dunal-Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *Journal of Ethnopharmacology* 2021;264:113157.
- [72] Mirjalili MH, Moyano E, Bonfill M, Cusido RM, Palazón J. Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine. *Molecules* 2009;14:2373–93.
- [73] Singh N, Bhalla M, de Jager P, Gilca M. An overview on ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2011;8.
- [74] Andallu B, Radhika B. Hypoglycemic, diuretic and hypocholesterolemic effect of winter cherry (*Withania somnifera*, Dunal) root 2000.
- [75] Rajeswara Rao BR, Rajput DK, Nagaraju G, Adinarayana G. Opportunities and challenges in the cultivation of Ashwagandha {*Withania somnifera* (L.) Dunal}. *Journal of Pharmacognosy, ISSN* 2012.
- [76] Adinarayana.G. OPPORTUNITIES AND CHALLENGES IN THE CULTIVATION OF ASHWAGANDHA {*Withania somnifera* (L.) DUNAL} 2012. <https://doi.org/10.13140/2.1.4762.4329>.
- [77] Mirjalili MH, Moyano E, Bonfill M, Cusido RM, Palazón J. Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine. *Molecules* 2009;14:2373–93.
- [78] Singh V, Shriastava A, Jadon S, Bhadauria S. Antimicrobial Activity and Phytochemical Analysis of *Withania Somnifera* Leaf, Stem and Root Extracts in Different Solvents on Gram Positive and Gram-Negative Bacteria and Fungus. *Int J Indig Med Plants* 2013;46:2051–4263.
- [79] *Withania-somnifera.jpg* (800×600) n.d. <https://selfhealschool.com/wp-content/uploads/2014/07/Withania-somnifera.jpg?x51487> (accessed April 2, 2024).
- [80] *ashwaganda2.png* (437×432) n.d. <https://www.plantes-et-sante.fr/images/articles/ashwaganda2.png> (accessed April 2, 2024).
- [81] Araujo L, Padilla N, Llanos GG, Bazzocchi IL, Moujir L. Antimicrobial activity of withanolides from the leaves of *Withania aristata*. *Planta Medica* 2008;74:PB70.
- [82] Singh P, Sharma YK. *Withania somnifera* (Ashwagandha): A wonder herb with multiple medicinal properties. *Asian J Pharm Pharm* 2018;4:123–30.
- [83] *150500-1.jpg* (1556×1556) n.d. <https://www.zimbabweflora.co.zw/speciesdata/images/15/150500-1.jpg> (accessed April 2, 2024).

Références

- [84] withania-1.jpg (1200×800) n.d.
<https://naturopathiccurrents.com/images/v26%20july%202015/withania-1.jpg> (accessed April 2, 2024).
- [85] Mabberley DJ. Mabberley's plant-book: a portable dictionary of plants, their classification and uses. Cambridge university press; 2017.
- [86] Uddin Q, Samiulla L, Singh VK, Jamil SS. Phytochemical and pharmacological profile of *Withania somnifera* Dunal: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2012;170–5.
- [87] Kulkarni SK, Dhir A. *Withania somnifera*: an Indian ginseng. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008;32:1093–105.
- [88] Aslam S, Raja NI, Hussain M, Iqbal M, Ejaz M, Ashfaq D, et al. Current Status of *Withania somnifera* (L.) Dunal: An Endangered Medicinal Plant from Himalaya. *AJPS* 2017;08:1159–69. <https://doi.org/10.4236/ajps.2017.85076>.
- [89] Quézel P, Santa S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales 1962.
- [90] Bouayed IS, Hassani F, Ghalem S. Etude morphométrique d'une espèce menacée (fortement anthropisée): *Withania frutescens* «solanacées» dans l'Algérie Occidentale. *Algerian Journal of Environmental Science and Technology* 2019;5.
- [91] Al Yasmina 1: 1/1-21 - Compte-rendu de mission Hoggar-Tefedest n.d. <https://www.alyasmina.org/alyasmina-2020/hoggar-tefedest.html> (accessed June 8, 2024).
- [92] Sangwan RS, Chaurasiya ND, Lal P, Misra L, Tuli R, Sangwan NS. Withanolide A is inherently de novo biosynthesized in roots of the medicinal plant Ashwagandha (*Withania somnifera*). *Physiologia Plantarum* 2008;133:278–87.
- [93] Anjaneyulu ASR, Rao OS. New withanolides from the roots of *Withania somnifera* 1997.
- [94] Choudhary MI, Yousuf S, Nawaz SA, Ahmed S. Cholinesterase inhibiting withanolides from *Withania somnifera*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2004;52:1358–61.
- [95] Benjumea D, Martín-Herrera D, Abdala S, Gutiérrez-Luis J, Quiñones W, Cardona D, et al. Withanolides from *Whitania aristata* and their diuretic activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2009;123:351–5.
- [96] Misra L, Lal P, Sangwan RS, Sangwan NS, Uniyal GC, Tuli R. Unusually sulfated and oxygenated steroids from *Withania somnifera*. *Phytochemistry* 2005;66:2702–7.
- [97] Lal P, Misra L, Sangwan RS, Tuli R. New withanolides from fresh berries of *Withania somnifera*. *Zeitschrift Für Naturforschung B* 2006;61:1143–7.
- [98] Matsuda H, Murakami T, Kishi A, Yoshikawa M. Structures of withanosides I, II, III, IV, V, VI, and VII, new withanolide glycosides, from the roots of Indian *Withania somnifera* DUNAL. and inhibitory activity for tachyphylaxis to clonidine in isolated guinea-pig ileum. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2001;9:1499–507.
- [99] Pramanick S, Roy A, Ghosh S, Majumder HK, Mukhopadhyay S. Withanolide Z, a new chlorinated withanolide from *Withania somnifera*. *Planta Medica* 2008;74:1745–8.

- [100] Kuroyanagi M, Shibata K, Umehara K. Cell differentiation inducing steroids from *Withania somnifera* L.(Dun.). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1999;47:1646–9.
- [101] Jayaprakasam B, Nair MG. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitory withanolides from *Withania somnifera* leaves. *Tetrahedron* 2003;59:841–9.
- [102] Zhao J, Nakamura N, Hattori M, Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Withanolide derivatives from the roots of *Withania somnifera* and their neurite outgrowth activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2002;50:760–5.
- [103] Shabbir M, Yousaf M, Qureshi S, Naz A, Choudhary MI. Three withanolides from *Withania coagulans*. *Phytochemistry* 1999;52:1361–4.
- [104] Bessalle R, Lavie D. Withanolide C, A chlorinated withanolide from *Withania somnifera*. *Phytochemistry* 1992;31:3648–51. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)83749-O](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)83749-O).
- [105] Abraham A, Kirson I, Lavie D, Glotter E. The withanolides of *Withania somnifera* chemotypes I and II. *Phytochemistry* 1975;14:189–94.
- [106] Kirson I, Cohen A, Abraham A. Withanolides Q and R, two new 23-hydroxy-steroidal lactones. *J Chem Soc, Perkin Trans 1* 1975:2136–8. <https://doi.org/10.1039/P19750002136>.
- [107] Misra L, Mishra P, Pandey A, Sangwan RS, Sangwan NS, Tuli R. Withanolides from *Withania somnifera* roots. *Phytochemistry* 2008;69:1000–4.
- [108] Siddique AA, Joshi P, Misra L, Sangwan NS, Darokar MP. 5,6-De-epoxy-5-en-7-one-17-hydroxy withaferin A, a new cytotoxic steroid from *Withania somnifera* L. Dunal leaves. *Natural Product Research* 2014;28:392–8. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.871545>.
- [109] Kalra R, Kaushik N. *Withania somnifera* (Linn.) Dunal: a review of chemical and pharmacological diversity. *Phytochem Rev* 2017;16:953–87. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9504-6>.
- [110] Lavie D, Kirson I, Glotter E, Snatzke G. Conformational studies on certain 6-membered ring lactones. *Tetrahedron* 1970;26:2221–8. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92801-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92801-7).
- [111] Lavie D, Kirson I, Glotter E. Constituents of *Withania Somnifera* Dun. Part X The Structure of Withanolide D. *Israel Journal of Chemistry* 1968;6:671–8. <https://doi.org/10.1002/ijch.196800085>.
- [112] Lavie D, Kirson I, Glotter E, Rabinovich D, Shakked Z. Crystal and molecular structure of withanolide E, a new natural steroidal lactone with a 17 α -side-chain. *J Chem Soc, Chem Commun* 1972:877–8. <https://doi.org/10.1039/C39720000877>.
- [113] Glotter E, Kirson I, Abraham A, Lavie D. Constituents of *Withania somnifera* Dun—XIII: The withanolides of chemotype III. *Tetrahedron* 1973;29:1353–64. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)83156-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)83156-2).
- [114] Glotter E, Abraham A, Günzberg G, Kirson I. Naturally occurring steroidal lactones with a 17 α -oriented side chain. Structure of withanolide E and related compounds. *J Chem Soc, Perkin Trans 1* 1977:341–6. <https://doi.org/10.1039/P19770000341>.

- [115] Kirson I, Abraham A, Lavie D. Chemical Analysis of Hybrids of *Withania somnifera* L. (Dun.). 1. Chemotypes III (Israel) by Indian I (Delhi). *Israel Journal of Chemistry* 1977;16:20–4. <https://doi.org/10.1002/ijch.197700007>.
- [116] Mahrous RS, Fathy HM, El-Khair RMA, Omar AA. Chemical Constituents of Egyptian *Withania Somnifera* Leaves and Fruits and their Anticholinesterase Activity. *Journal of the Mexican Chemical Society* 2019;63. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v63i4.944>.
- [117] Jayaprakasam B, Zhang Y, Seeram NP, Nair MG. Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves. *Life Sciences* 2003;74:125–32. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.07.007>.
- [118] Xu Y, Marron MT, Seddon E, McLaughlin SP, Ray DT, Whitesell L, et al. 2,3-Dihydrowithaferin A-3 β -O-sulfate, a new potential prodrug of withaferin A from aeroponically grown *Withania somnifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2009;17:2210–4. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.091>.
- [119] Sharma RA, Goswami M, Yadav A. GC-MS screening of alkaloids of *Withania somnifera* L. in vivo and in vitro. *IJAR* 2011;3:63–6. <https://doi.org/10.15373/2249555X/AUG2013/20>.
- [120] KIRSON I, GOTTLIEB H. 14 α -Hydroxy-stéroïdes de *Withania somnifera* (L.) Dun. (Solanacées). - L'Institut des Sciences Weizmann n.d.
- [121] Kim S, Yu JS, Lee JY, Choi SU, Lee J, Kim KH. Cytotoxic Withanolides from the Roots of Indian Ginseng (*Withania somnifera*). *J Nat Prod* 2019;82:765–73. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00665>.
- [122] Schwarting AE, Bobbitt JM, Rother A, Atal CK, Khanna KL, Leary JD, et al. The alkaloids of *Withania somnifera*. *Lloydia* 1963;26:258–73.
- [123] Chatterjee S, Srivastava S, Khalid A, Singh N, Sangwan RS, Sidhu OP, et al. Comprehensive metabolic fingerprinting of *Withania somnifera* leaf and root extracts. *Phytochemistry* 2010;71:1085–94.
- [124] Sharma RA, Goswami M, Yadav A. GC-MS screening of alkaloids of *Withania somnifera* L. in vivo and in vitro. *Indian J Appl Res* 2013;3:63–6.
- [125] Filipiak-Szok A, Kurzawa M, Szłyk E, Twarużek M, Błajet-Kosicka A, Grajewski J. Determination of mycotoxins, alkaloids, phytochemicals, antioxidants and cytotoxicity in Asiatic ginseng (*Ashwagandha*, *Dong quai*, *Panax ginseng*). *Chemical Papers* 2017;71:1073–82.
- [126] EL-Hefny M, Salem MZ, Behiry SI, Ali HM. The potential antibacterial and antifungal activities of wood treated with *Withania somnifera* fruit extract, and the phenolic, caffeine, and flavonoid composition of the extract according to HPLC. *Processes* 2020;8:113.
- [127] Sonar VP, Cottiglia F, Ruiu S, Orru A, Anzani N, Floris C. Withanolides and alkaloids from *Withania somnifera* roots with binding affinity to opioid, cannabinoids and GABAergic receptors. *Planta Medica* 2015;81:PW_122.
- [128] Jayaprakasam B, Strasburg GA, Nair MG. Potent lipid peroxidation inhibitors from *Withania somnifera* fruits. *Tetrahedron* 2004;60:3109–21.

- [129] Jayaprakasam B, Padmanabhan K, Nair MG. Withanamides in *Withania somnifera* fruit protect PC-12 cells from β -amyloid responsible for Alzheimer's disease. *Phytotherapy Research* 2010;24:859–63.
- [130] Hameed A, Akhtar N. Comparative chemical investigation and evaluation of antioxidant and tyrosinase inhibitory effects of *Withania somnifera* (L.) Dunal and *Solanum nigrum* (L.) berries. *Acta Pharmaceutica* 2018;68:47–60.
- [131] Alam N, Hossain M, Khalil MI, Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Gan SH. High catechin concentrations detected in *Withania somnifera* (ashwagandha) by high performance liquid chromatography analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2011;11:1–8.
- [132] Kandil FE, El Sayed NH, Abou-Douh AM, Ishak MS, Mabry TJ. Flavonol glycosides and phenolics from *Withania somnifera*. *Phytochemistry* 1994;37:1215–6.
- [133] EL-Hefny M, Salem MZ, Behiry SI, Ali HM. The potential antibacterial and antifungal activities of wood treated with *Withania somnifera* fruit extract, and the phenolic, caffeine, and flavonoid composition of the extract according to HPLC. *Processes* 2020;8:113.
- [134] Filipiak-Szok A, Kurzawa M, Szłyk E, Twarużek M, Błajet-Kosicka A, Grajewski J. Determination of mycotoxins, alkaloids, phytochemicals, antioxidants and cytotoxicity in Asiatic ginseng (*Ashwagandha*, *Dong quai*, *Panax ginseng*). *Chemical Papers* 2017;71:1073–82.
- [135] Mundkinajeddu D, Sawant LP, Koshy R, Akunuri P, Singh VK, Mayachari A, et al. Development and validation of high performance liquid chromatography method for simultaneous estimation of flavonoid glycosides in *Withania somnifera* aerial parts. *International Scholarly Research Notices* 2014;2014.
- [136] Funde SG. Analysis of active pharmaceutical ingredients and antioxidant potential of Ayurvedic medicinal plants. *Specialty Journal of Medical Research And Health Science* 2019;4:23–34.
- [137] Bashir HS, Mohammed AM, Magsoud AS, Shaoub AM. Isolation of three flavonoids from *Withania somnifera* leaves (*Solanaceae*) and their antimicrobial activities. *Journal of Forest Products and Industries* 2013;2:39.
- [138] Singh A, Bajpai V, Kumar S, Sharma KR, Kumar B. Profiling of gallic and ellagic acid derivatives in different plant parts of *Terminalia arjuna* by HPLC-ESI-QTOF-MS/MS. *Natural Product Communications* 2016;11:1934578X1601100227.
- [139] Chatterjee S, Srivastava S, Khalid A, Singh N, Sangwan RS, Sidhu OP, et al. Comprehensive metabolic fingerprinting of *Withania somnifera* leaf and root extracts. *Phytochemistry* 2010;71:1085–94.
- [140] Bhatia A, Bharti SK, Tewari SK, Sidhu OP, Roy R. Metabolic profiling for studying chemotype variations in *Withania somnifera* (L.) Dunal fruits using GC-MS and NMR spectroscopy. *Phytochemistry* 2013;93:105–15.
- [141] Misra L, Mishra P, Pandey A, Sangwan RS, Sangwan NS, Tuli R. Withanolides from *Withania somnifera* roots. *Phytochemistry* 2008;69:1000–4.
- [142] Misra L, Mishra P, Pandey A, Sangwan RS, Sangwan NS. 1, 4-Dioxane and ergosterol derivatives from *Withania somnifera* roots. *Journal of Asian Natural Products Research* 2012;14:39–45.

- [143] Abou-Douh AM. New withanolides and other constituents from the fruit of *Withania somnifera*. *Archiv Der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* 2002;335:267–76.
- [144] Mahrous R, Fathy HM, Abu El-Khair RM, Omar AA. Chemical constituents of Egyptian *Withania somnifera* leaves and fruits and their anticholinesterase activity. *Journal of the Mexican Chemical Society* 2019;63:208–17.
- [145] Misico RI, Nicotra VE, Oberti JC, Barboza G, Gil RR, Burton G. Withanolides and related steroids. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products Vol 94* 2011:127–229.
- [146] Yang B-Y, Xia Y-G, Pan J, Liu Y, Wang Q-H, Kuang H-X. Phytochemistry and biosynthesis of δ -lactone withanolides. *Phytochemistry Reviews* 2016;15:771–97.
- [147] Badiaga M. Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II, 2011.
- [148] Bosse MJ, MacKenzie EJ, Kellam JF, Burgess AR, Webb LX, Swiontkowski MF, et al. A prospective evaluation of the clinical utility of the lower-extremity injury-severity scores. *JBJS* 2001;83:3.
- [149] Hernández I, Alegre L, Van Breusegem F, Munné-Bosch S. How relevant are flavonoids as antioxidants in plants? *Trends in Plant Science* 2009;14:125–32.
- [150] Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition Research* 2004;24:851–74.
- [151] Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics* 2002;96:67–202.
- [152] Stankovic MS. Total phenolic content, flavonoid concentration and antioxidant activity of *Marrubium peregrinum* L. extracts. *Kragujevac J Sci* 2011;33:63–72.
- [153] Liu H, Qiu N, Ding H, Yao R. Polyphenols contents and antioxidant capacity of 68 Chinese herbals suitable for medical or food uses. *Food Research International* 2008;41:363–70.
- [154] Britsch L, DEDIO J, SAEDLER H, FORKMANN G. Molecular characterization of flavanone 3 β -hydroxylases: Consensus sequence, comparison with related enzymes and the role of conserved histidine residues. *European Journal of Biochemistry* 1993;217:745–54.
- [155] Jean B. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4e éd.). Lavoisier; 2009.
- [156] Edenharder R, Grünhage D. Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2003;540:1–18.
- [157] Jassim SA, Naji MA. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology* 2003;95:412–27.

Références

- [158] Pandit S, Chang K-W, Jeon J-G. Effects of *Withania somnifera* on the growth and virulence properties of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* at sub-MIC levels. *Anaerobe* 2013;19:1–8.
- [159] Nile SH, Park SW. HPTLC densitometry method for simultaneous determination of flavonoids in selected medicinal plants. *Frontiers in Life Science* 2015;8:97–103.
- [160] Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Current Clinical Pharmacology* 2009;4:198–219.
- [161] Bhattacharya SK, Muruganandam AV. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2003;75:547–55.
- [162] Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI Journal* 2017;16:1057.
- [163] Woo J-M, Postolache TT. The impact of work environment on mood disorders and suicide: Evidence and implications. *International Journal on Disability and Human Development* 2008;7:185–200.
- [164] Tafet GE, Nemeroff CB. The links between stress and depression: psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2016;28:77–88.
- [165] Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the efficacy of *Withania somnifera* root extract in patients with generalized anxiety disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology Formerly Current Clinical Pharmacology* 2021;16:191–6.
- [166] Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2012;34:255–62.
- [167] Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D, Langade DG. Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Cureus* 2019;11.
- [168] Mehta AK, Binkley P, Gandhi SS, Ticku MK. Pharmacological effects of *Withania somnifera* root extract on GABAA receptor complex. *The Indian Journal of Medical Research* 1991;94:312–5.
- [169] Archana R, Namasivayam A. Antistressor effect of *Withania somnifera*. *Journal of Ethnopharmacology* 1998;64:91–3.
- [170] Siemiński M, Skorupa Ł, Wiśniewska-Skorupa K. Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej Część I: Epidemiologia, patomechanizm i diagnostyka bezsenności. *Forum Medycyny Rodzinnej*, vol. 12, 2018.
- [171] Nayak S, Nayak S, Panda BK, Das S. A Clinical Study on management of stress in type-2 diabetes mellitus (Madhumeha) with Ashwagandha (*Withania Somnifera*). *Ayushdharma* 2015;2:413–7.

Références

- [172] Kelgane SB, Salve J, Sampara P, Debnath K. Efficacy and tolerability of ashwagandha root extract in the elderly for improvement of general well-being and sleep: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cureus* 2020;12.
- [173] Suganya K, Kayalvizhi E, Yuvaraj R, Chandrasekar M, Kavitha U, Suresh KK. Effect of *Withania Somnifera* on the antioxidant and neurotransmitter status in sleep deprivation induced Wistar rats. *Bioinformation* 2020;16:631.
- [174] Baker C, Kirby JB, O'Connor J, Lindsay KG, Hutchins A, Harris M. The perceived impact of ashwagandha on stress, sleep quality, energy, and mental clarity for college students: Qualitative analysis of a double-blind randomized control trial. *Journal of Medicinal Food* 2022;25:1095–101.
- [175] Bisht P, Rawat V. Antibacterial activity of *Withania somnifera* against Gram-positive isolates from pus samples. *Ayu* 2014;35:330.
- [176] Bisht P, Rawat V. Antibacterial activity of *Withania somnifera* against Gram-positive isolates from pus samples. *Ayu* 2014;35:330.
- [177] Kumari M, Gupta R áP. In vitro antibacterial effect of *Withania somnifera* root extract on *Escherichia coli*. *Veterinary World* 2015;8:57.
- [178] Singh G, Kumar P. Evaluation of antimicrobial efficacy of flavonoids of *withania somnifera* L. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011;73:473.
- [179] Alam N, Hossain M, Mottalib MA, Sulaiman SA, Gan SH, Khalil MI. Methanolic extracts of *Withania somnifera* leaves, fruits and roots possess antioxidant properties and antibacterial activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2012;12:1–8.
- [180] Owais M, Sharad KS, Shehbaz A, Saleemuddin M. Antibacterial efficacy of *Withania somnifera* (ashwagandha) an indigenous medicinal plant against experimental murine salmonellosis. *Phytomedicine* 2005;12:229–35.
- [181] Pandit S, Chang K-W, Jeon J-G. Effects of *Withania somnifera* on the growth and virulence properties of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* at sub-MIC levels. *Anaerobe* 2013;19:1–8.
- [182] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
- [183] Siddiqui AA, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K. Diabetes: Mechanism, pathophysiology and management-A review. *Int J Drug Dev Res* 2013;5:1–23.
- [184] Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes & Metabolism* 2003;29:6S44–52.
- [185] Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2008;22:215–24.
- [186] Durg S, Shivaram SB, Bavage S. *Withania somnifera* (Indian ginseng) in male infertility: An evidence-based systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2018;50:247–56.
- [187] Andallu B, Radhika B. Hypoglycemic, diuretic and hypocholesterolemic effect of winter cherry (*Withania somnifera*, Dunal) root 2000.

Références

- [188] Anwer T, Sharma M, Pillai KK, Iqbal M. Effect of *Withania somnifera* on insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2008;102:498–503.
- [189] Gorelick J, Rosenberg R, Smotrich A, Hanuš L, Bernstein N. Hypoglycemic activity of withanolides and elicited *Withania somnifera*. *Phytochemistry* 2015;116:283–9.
- [190] Udayakumar R, Kasthuriengan S, Vasudevan A, Mariashibu TS, Rayan JJS, Choi CW, et al. Antioxidant effect of dietary supplement *Withania somnifera* L. reduce blood glucose levels in alloxan-induced diabetic rats. *Plant Foods for Human Nutrition* 2010;65:91–8.
- [191] Udayakumar R, Kasthuriengan S, Mariashibu TS, Rajesh M, Anbazhagan VR, Kim SC, et al. Hypoglycaemic and hypolipidaemic effects of *Withania somnifera* root and leaf extracts on alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Sciences* 2009;10:2367–82.
- [192] Babu PVA, Gokulakrishnan A, Dhandayuthabani R, Ameethkhan D, Kumar CVP, Ahamed MIN. Protective effect of *Withania somnifera* (Solanaceae) on collagen glycation and cross-linking. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* 2007;147:308–13.
- [193] SoRelle JA, Itoh T, Peng H, Kanak MA, Sugimoto K, Matsumoto S, et al. Withaferin A inhibits pro-inflammatory cytokine-induced damage to islets in culture and following transplantation. *Diabetologia* 2013;56:814–24.
- [194] Rouanet S. Médicaments atropiniques au cours de la maladie d'Alzheimer: une étude dans la base Midi-Pyrénées de pharmacovigilance. Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2014.
- [195] Paradis A-S. Les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer: état des lieux, enjeux et pistes d'amélioration. Université de Lorraine, 2014.
- [196] Moreau A. Les effets indésirables des traitements médicamenteux spécifiques des troubles cognitifs de la demence type Alzheimer. [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Henri Poincare Nancy 1, 2008.
- [197] Jayaprakasam B, Padmanabhan K, Nair MG. Withanamides in *Withania somnifera* fruit protect PC-12 cells from β -amyloid responsible for Alzheimer's disease. *Phytotherapy Research* 2010;24:859–63.
- [198] Grover A, Shandilya A, Agrawal V, Bisaria VS, Sundar D. Computational evidence to inhibition of human acetyl cholinesterase by withanolide a for Alzheimer treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2012;29:651–62.
- [199] Barua N, Aziz MAI, Tareq AM, Sayeed MA, Alam N, ul Alam N, et al. In vivo and in vitro evaluation of pharmacological activities of *Adenia trilobata* (Roxb.). *Biochemistry and Biophysics Reports* 2020;23:100772.
- [200] Das R, Rauf A, Akhter S, Islam MN, Emran TB, Mitra S, et al. Role of withaferin A and its derivatives in the management of Alzheimer's disease: Recent trends and future perspectives. *Molecules* 2021;26:3696.
- [201] Farooqui AA, Farooqui T, Madan A, Ong JH-J, Ong W-Y. Ayurvedic medicine for the treatment of dementia: mechanistic aspects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018;2018.

Références

- [202] Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules* 2020;25:5474.
- [203] Sinadinos C, Quraishe S, Sealey M, Samson PB, Mudher A, Wyttenbach A. Low endogenous and chemical induced heat shock protein induction in a 0N3Rtau-expressing *Drosophila* larval model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013;33:1117–33.
- [204] Blair LJ, Sabbagh JJ, Dickey CA. Targeting Hsp90 and its co-chaperones to treat Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2014;18:1219–32.
- [205] Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 2013;493:674–8.
- [206] Rahman J, Tareq AM, Hossain MM, Sakib SA, Islam MN, Ali MH, et al. Biological evaluation, DFT calculations and molecular docking studies on the antidepressant and cytotoxicity activities of *Cycas pectinata* Buch.-Ham. compounds. *Pharmaceuticals* 2020;13:232.
- [207] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2017;3:1–21.
- [208] Nabi M, Tabassum N. Role of environmental toxicants on neurodegenerative disorders. *Frontiers in Toxicology* 2022;4:837579.
- [209] Domingos S, Duarte T, Saraiva L, Guedes RC, Moreira R. Targeting leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) for the treatment of Parkinson's disease. *Future Medicinal Chemistry* 2019;11:1953–77.
- [210] Pérez-Carrión MD, Posadas I, Solera J, Ceña V. LRRK2 and Proteostasis in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23:6808.
- [211] Narayan M, Zhang J, Braswell K, Gibson C, Zitnyar A, C Lee D, et al. Withaferin A regulates LRRK2 levels by interfering with the Hsp90-Cdc37 chaperone complex. *Current Aging Science* 2015;8:259–65.
- [212] Prakash J, Yadav SK, Chouhan S, Singh SP. Neuroprotective role of *Withania somnifera* root extract in Maneb–Paraquat induced mouse model of parkinsonism. *Neurochemical Research* 2013;38:972–80.
- [213] Prakash J, Chouhan S, Yadav SK, Westfall S, Rai SN, Singh SP. *Withania somnifera* alleviates parkinsonian phenotypes by inhibiting apoptotic pathways in dopaminergic neurons. *Neurochemical Research* 2014;39:2527–36.
- [214] Bhat JA, Ahmad M, Dar NJ, Hussain A, Najar RA, Sharma S, et al. Novel HDAC inhibitor SBAK-GHA: potential therapeutic molecule for lymphocytic leukaemia. *Cancer Research* 2017;77:1376–1376.
- [215] Bisoyi P. A brief tour guide to cancer disease. *Understanding cancer*, Elsevier; 2022, p. 1–20.
- [216] Bhat JA, Akther T, Najar RA, Rasool F, Hamid A. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha); current understanding and future prospect as a potential drug candidate. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:1029123.

Références

- [217] Shohat B, Gitter S, Abraham A, Lavie D. Antitumor activity of withaferin A (NSC-101088). *Cancer Chemotherapy Reports* 1967;51:271–6.
- [218] Srinivasan S, Ranga RS, Burikhanov R, Han S-S, Chendil D. Par-4-dependent apoptosis by the dietary compound withaferin A in prostate cancer cells. *Cancer Research* 2007;67:246–53.
- [219] Malik F, Kumar A, Bhushan S, Mondhe DM, Pal HC, Sharma R, et al. Immune modulation and apoptosis induction: Two sides of antitumoural activity of a standardised herbal formulation of *Withania somnifera*. *European Journal of Cancer* 2009;45:1494–509.
- [220] Das T, Roy KS, Chakrabarti T, Mukhopadhyay S, Roychoudhury S. Withaferin A modulates the Spindle Assembly Checkpoint by degradation of Mad2–Cdc20 complex in colorectal cancer cell lines. *Biochemical Pharmacology* 2014;91:31–9.
- [221] Widodo N, Kaur K, Shrestha BG, Takagi Y, Ishii T, Wadhwa R, et al. Selective killing of cancer cells by leaf extract of *Ashwagandha*: identification of a tumor-inhibitory factor and the first molecular insights to its effect. *Clinical Cancer Research* 2007;13:2298–306.
- [222] Stan SD, Hahm E-R, Warin R, Singh SV. Withaferin A causes FOXO3a-and Bim-dependent apoptosis and inhibits growth of human breast cancer cells in vivo. *Cancer Research* 2008;68:7661–9.
- [223] Munagala R, Kausar H, Munjal C, Gupta RC. Withaferin A induces p53-dependent apoptosis by repression of HPV oncogenes and upregulation of tumor suppressor proteins in human cervical cancer cells. *Carcinogenesis* 2011;32:1697–705.
- [224] Gupta RC, Bansal SS, Aqil F, Jeyabalan J, Cao P, Kausar H, et al. Controlled-release systemic delivery-a new concept in cancer chemoprevention. *Carcinogenesis* 2012;33:1608–15.
- [225] Nagy Z, Cheung BB, Tsang W, Tan O, Herath M, Ciampa OC, et al. Withaferin A activates TRIM16 for its anti-cancer activity in melanoma. *Scientific Reports* 2020;10:19724.
- [226] John J. Therapeutic potential of *Withania somnifera*: A report on phyto-pharmacological properties. *Int J Pharm Sci Res* 2014;5:2131–48.
- [227] Mohanty I, Gupta SK, Talwar KK, Dinda A, Joshi S, Bansal P, et al. Cardioprotection from ischemia and reperfusion injury by *Withania somnifera*: a hemodynamic, biochemical and histopathological assessment. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004;260:39–47.
- [228] Khalil MI, Ahmmmed I, Ahmed R, Tanvir EM, Afroz R, Paul S, et al. Amelioration of isoproterenol-induced oxidative damage in rat myocardium by *Withania somnifera* leaf extract. *BioMed Research International* 2015;2015.
- [229] Mishra L-C, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (*ashwagandha*): a review. *Alternative Medicine Review* 2000;5:334–46.
- [230] Kashyap VK, Dhasmana A, Yallapu MM, Chauhan SC, Jaggi M. *Withania somnifera* as a potential future drug molecule for COVID-19. vol. 2. *Future Science*; 2020.
- [231] Parihar S. A literature review on pharmacological activities of *Withania somnifera*. *Biological Sciences* 2022;2:147–54.

- [232] Azim KF, Ahmed SR, Banik A, Khan MMR, Deb A, Somana SR. Screening and druggability analysis of some plant metabolites against SARS-CoV-2: An integrative computational approach. *Informatics in Medicine Unlocked* 2020;20:100367.
- [233] Ghosh A, Chakraborty M, Chandra A, Alam MP. Structure-activity relationship (SAR) and molecular dynamics study of withaferin-A fragment derivatives as potential therapeutic lead against main protease (M pro) of SARS-CoV-2. *Journal of Molecular Modeling* 2021;27:1–17.
- [234] Balkrishna A, Pokhrel S, Singh H, Joshi M, Mulay VP, Haldar S, et al. Withanone from *Withania somnifera* attenuates SARS-CoV-2 RBD and host ACE2 interactions to rescue spike protein induced pathologies in humanized zebrafish model. *Drug Design, Development and Therapy* 2021:1111–33.
- [235] Kushwaha PP, Singh AK, Prajapati KS, Shuaib M, Gupta S, Kumar S. Phytochemicals present in Indian ginseng possess potential to inhibit SARS-CoV-2 virulence: A molecular docking and MD simulation study. *Microbial Pathogenesis* 2021;157:104954.
- [236] Patel CN, Goswami D, Jaiswal DG, Parmar RM, Solanki HA, Pandya HA. Pinpointing the potential hits for hindering interaction of SARS-CoV-2 S-protein with ACE2 from the pool of antiviral phytochemicals utilizing molecular docking and molecular dynamics (MD) simulations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 2021;105:107874.
- [237] Attia GH, Moemen YS, Youns M, Ibrahim AM, Abdou R, El Raey MA. Antiviral zinc oxide nanoparticles mediated by hesperidin and in silico comparison study between antiviral phenolics as anti-SARS-CoV-2. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2021;203:111724.
- [238] Pooja M, Reddy GJ, Hema K, Dodoala S, Koganti B. Unravelling high-affinity binding compounds towards transmembrane protease serine 2 enzyme in treating SARS-CoV-2 infection using molecular modelling and docking studies. *European Journal of Pharmacology* 2021;890:173688.
- [239] Shree P, Mishra P, Selvaraj C, Singh SK, Chaube R, Garg N, et al. Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants—*Withania somnifera* (Ashwagandha), *Tinospora cordifolia* (Giloy) and *Ocimum sanctum* (Tulsi)—a molecular docking study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2022;40:190–203.
- [240] Tripathi MK, Singh P, Sharma S, Singh TP, Ethayathulla AS, Kaur P. Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2021;39:5668–81.
- [241] Dar NJ, Hamid A, Ahmad M. Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2015;72:4445–60.
- [242] Minhas U, Minz R, Bhatnagar A. Prophylactic effect of *Withania somnifera* on inflammation in a non-autoimmune prone murine model of lupus. *Drug Discoveries & Therapeutics* 2011;5:195–201.
- [243] Minhas U, Minz R, Das P, Bhatnagar A. Therapeutic effect of *Withania somnifera* on pristane-induced model of SLE. *Inflammopharmacology* 2012;20:195–205.

Références

- [244] Sikandan A, Shinomiya T, Nagahara Y. Ashwagandha root extract exerts anti-inflammatory effects in HaCaT cells by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathways and by regulating cytokines. *International Journal of Molecular Medicine* 2018;42:425–34.
- [245] Bhattacharya A, Ghosal S, Bhattacharya SK. Anti-oxidant effect of *Withania somnifera* glycowithanolides in chronic footshock stress-induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum. *Journal of Ethnopharmacology* 2001;74:1–6.
- [246] Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *Journal of Ethnopharmacology* 2020;255:112768.
- [247] Verma N, Gupta SK, Tiwari S, Mishra AK. Safety of ashwagandha root extract: a randomized, placebo-controlled, study in healthy volunteers. *Complementary Therapies in Medicine* 2021;57:102642.
- [248] Prabu PC, Panchapakesan S, Raj CD. Acute and sub-acute oral toxicity assessment of the hydroalcoholic extract of *Withania somnifera* roots in Wistar rats. *Phytotherapy Research* 2013;27:1169–78.
- [249] Prabu PC, Panchapakesan S. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Withania somnifera* root extract in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology* 2015;38:50–6.
- [250] Deshpande A, Irani N, Balkrishnan R, Benny IR. A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep quality in healthy adults. *Sleep Medicine* 2020;72:28–36.
- [251] Kaushik MK, Kaul SC, Wadhwa R, Yanagisawa M, Urade Y. Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (*Withania somnifera*) leaves, is responsible for sleep induction. *PLoS One* 2017;12:e0172508.
- [252] Langade D, Thakare V, Kanchi S, Kelgane S. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Journal of Ethnopharmacology* 2021;264:113276.
- [253] Wadhwa R, Singh R, Gao R, Shah N, Widodo N, Nakamoto T, et al. Water extract of Ashwagandha leaves has anticancer activity: identification of an active component and its mechanism of action. *Plos One* 2013;8:e77189.
- [254] Gupta A, Singh S. Evaluation of anti-inflammatory effect of *Withania somnifera* root on collagen-induced arthritis in rats. *Pharmaceutical Biology* 2014;52:308–20.
- [255] Patil R, Chikhale R, Khanal P, Gurav N, Ayyanar M, Sinha S, et al. Computational and network pharmacology analysis of bioflavonoids as possible natural antiviral compounds in COVID-19. *Informatics in Medicine Unlocked* 2021;22:100504.
- [256] Liu X, Raghuvanshi R, Ceylan FD, Bolling BW. Quercetin and its metabolites inhibit recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2020;68:13982–9.
- [257] Pitsillou E, Liang J, Ververis K, Hung A, Karagiannis TC. Interaction of small molecules with the SARS-CoV-2 papain-like protease: In silico studies and in vitro validation of protease activity inhibition using an enzymatic inhibition assay. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 2021;104:107851.

Références

- [258] Bhowmik D, Nandi R, Jagadeesan R, Kumar N, Prakash A, Kumar D. Identification of potential inhibitors against SARS-CoV-2 by targeting proteins responsible for envelope formation and virion assembly using docking based virtual screening, and pharmacokinetics approaches. *Infection, Genetics and Evolution* 2020;84:104451.
- [259] Chidambaram S, El-Sheikh MA, Alfarhan AH, Radhakrishnan S, Akbar I. Synthesis of novel coumarin analogues: Investigation of molecular docking interaction of SARS-CoV-2 proteins with natural and synthetic coumarin analogues and their pharmacokinetics studies. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2021;28:1100–8.
- [260] Nguyen TTH, Jung J-H, Kim M-K, Lim S, Choi J-M, Chung B, et al. The inhibitory effects of plant derivate polyphenols on the main protease of SARS coronavirus 2 and their structure–activity relationship. *Molecules* 2021;26:1924.
- [261] Pooja M, Reddy GJ, Hema K, Dodoala S, Koganti B. Unravelling high-affinity binding compounds towards transmembrane protease serine 2 enzyme in treating SARS-CoV-2 infection using molecular modelling and docking studies. *European Journal of Pharmacology* 2021;890:173688.
- [262] Gogoi B, Chowdhury P, Goswami N, Gogoi N, Naiya T, Chetia P, et al. Identification of potential plant-based inhibitor against viral proteases of SARS-CoV-2 through molecular docking, MM-PBSA binding energy calculations and molecular dynamics simulation. *Molecular Diversity* 2021;25:1963–77.
- [263] Kushwaha PP, Singh AK, Prajapati KS, Shuaib M, Gupta S, Kumar S. Phytochemicals present in Indian ginseng possess potential to inhibit SARS-CoV-2 virulence: A molecular docking and MD simulation study. *Microbial Pathogenesis* 2021;157:104954.

Annexes

Annexe I : Résumé des principaux résultats des études retenues.

Partie de la plante	Type d'extrait	Type d'étude	Pays d'origine	Année de publication	Principaux résultats	Références
Effet adaptogène						
Racines	Extrait standardisé	In vivo	Inde	2003	L'étude a montré que l'extrait de <i>W. somnifera</i> (25 et 50 mg/kg) a une activité adaptogène significative contre le stress chronique chez les rats, atténuant divers effets physiologiques et comportements induits par le stress y compris les perturbations de la tolérance au glucose.	[161]
Effets anxiolytique et anti-stress						
Racines	Extrait standardisé	In vivo	Inde	2012	L'extrait d'Ashwagandha à haute concentration (une capsule de 300 mg 2*/jour pendant 60 jours) a montré une réduction significative de 44 % du stress (scores PSS) et 69,7 % de l'anxiété (GHQ-28), ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des participants, sans effets indésirables graves.	[166]
Racines	Extrait standardisé	In vivo	Inde	2019	L'étude a montré qu'une supplémentation en extrait de racine d'Ashwagandha (250 et 600 mg/jour) pendant huit semaines était associée à une réduction significative des scores de PSS ($P < 0,05$) pour 250 mg et ($P < 0,001$) pour 600 mg	[167]

					chez les individus et à une amélioration de la qualité de vie globale. Cette plante pourrait être utilisée pour la gestion du stress et de l'anxiété	
Racine en poudre	Extrait aqueux	In vivo	Inde	1998	Une administration de 100 mg/kg de <i>W. somnifera</i> pendant une période de 7 jours montre une activité antistress significative ($P < 0.05$) chez les rats exposés à un stress induit par la nage en eau froide.	[169]
Traitement des troubles du sommeil						
Racines	Extrait standardisé	In vivo	Inde	2020	L'extrait de racine d'Ashwagandha pourrait améliorer la qualité du sommeil chez les personnes âgées, avec une diminution du score de qualité du sommeil de $5,76 \pm 0,66$ à $2,47 \pm 1,07$ (Plus le score est faible, plus la qualité du sommeil est meilleure).	[172]
Racines	Extrait éthanolique	In vivo	Inde	2020	Une augmentation significative de la concentration de neurotransmetteurs y compris : -Dopamine : de 0,923 à 1,77 (ng/ml) -Sérotonine : de 9,496 à 16,59 (ng/ml)	[173]

Annexes

Racines et feuilles	Extrait standardisé d'Ashwagandha contenant 21 mg de glycosides de withanolide	In vivo	Inde	2020	<p>L'étude a révélé qu'une supplémentation en extrait standardisé d'Ashwagandha pendant 6 semaines entraînait une amélioration de 72 % de la qualité globale du sommeil en améliorant significativement l'état du sommeil non réparateur chez des sujets sains.</p> <p>Aucun événement indésirable lié au traitement n'a été signalé dans l'étude.</p>	[250]
Feuilles	Extrait aqueux	In vivo	Japon	2017	<p>-Le Triethylene glycol (TEG) a été identifié comme le composant actif responsable de l'induction du sommeil dans les feuilles d'Ashwagandha.</p> <p>-L'administration de TEG a entraîné une diminution significative du pourcentage de veille totale de 498.5 ± 4.3 minutes/12 heures à 413.6 ± 7.1 minutes/12 heures et une augmentation du pourcentage de sommeil total de manière dose-dépendante chez les souris pendant la phase sombre de 12 heures.</p>	[251]

Racines	Extrait hydroalcoolique	In vivo	Inde	2021	<p>-Une amélioration significative du temps d'endormissement ($P < 0,013$) et de la qualité du sommeil ($P < 0,05$) chez les patients souffrant d'insomnie.</p> <p>-Les scores moyens du PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) ont diminué de manière significative dans les deux groupes, passant de $4,10 \pm 0,20$ à $3,19 \pm 0,19$ dans le groupe A et de $9,04 \pm 0,29$ à $6,67 \pm 0,34$ dans le groupe B.</p>	[252]
Activité antibactérienne						
Feuilles	Extrait méthanolique	In vitro	Inde	2014	L'extrait de feuilles de <i>W. somnifera</i> a montré une inhibition significative des pathogènes tels que le <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline et <i>Enterococcus spp</i> , avec une zone moyenne d'inhibition de 20,6 mm et 19,4 mm, à une concentration de 2 mg/ml.	[175]
Racines	Extrait aqueux	In vitro	Inde	2015	<p>Les résultats ont montré qu'une dilution de 1:8 de l'extrait de racine de <i>W. somnifera</i> a entraîné une inhibition maximale de la croissance bactérienne.</p> <p>CMI de <i>Escherishia coli</i> est égale à une dilution de 1:16 de l'extrait de racine de <i>W. somnifera</i>.</p>	[177]

Annexes

Racine, tige, feuille et fruit	Flavonoïdes de différentes parties de <i>W. somnifera</i> (racine, tige, feuille et fruit)	In vitro	Inde	2011	L'extrait des flavonoïdes de la racine a montré la meilleure activité contre <i>Candida albicans</i> , avec une zone d'inhibition de 30 mm, CMI de 0,039 mg/ml et CMF de 0,039 mg/ml.	[178]
Racines, fruits et feuilles	Extraits méthanoliques : De racines (WSREt) De fruits (WSFEt) De feuilles (WSLEt)	In vitro	Bangladesh	2012	Les extraits de <i>W. somnifera</i> ont montré une propriété antibactérienne significative contre : - <i>E. coli</i> avec des CMI (WSREt=25 mg/ml ; WSFEt=25 mg/ml ; WSLEt=12.5 mg/ml). - <i>Salmonella typhi</i> avec des CMI (50 ; 25 ; 6.25) mg/ml. - <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> Avec des CMI (50 ; 50 ; 25) mg/ml.	[179]
Racines et feuilles	Extraits aqueux et méthanolique	In vivo In vitro	Inde	2005	-L'extrait aqueux des racines possède une forte activité antibactérienne contre plusieurs souches bactériennes, y compris <i>Salmonella typhimurium</i> avec une zone d'inhibition de 28 ± 1.00 mm. -L'extrait méthanolique des feuilles est efficace contre <i>S. typhimurium</i> avec une zone d'inhibition de 38 ± 1.20 mm.	[180]

					-Ces extraits diminuent la charge bactérienne dans les organes vitaux des souris et augmentent la survie des animaux.	
Racine	Extrait méthanolique	In vitro	Corée	2013	L'extrait méthanolique de <i>W. somnifera</i> a montré une activité antibactérienne contre : - <i>Streptococcus mutans</i> avec CMI de 2 mg/ml et CMB de 4 mg/ml. - <i>Streptococcus sobrinus</i> , <i>Streptococcus oralis</i> avec CMI de 2 mg/ml et CMB de 1 mg/ml. - <i>Actinomyces naeslundii</i> avec CMI de 0.125 mg/ml et CMB de 0.25 mg/ml.	[181]
Activité antidiabétique						
Racines	Extrait aqueux	In vivo	Inde	2008	- L'administration de <i>W. somnifera</i> à des doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg a montré une réduction significative (P <0,001) de manière dose-dépendante des niveaux de glucose sanguin par rapport aux rats témoins. - Les niveaux d'HbA1c ont également diminué de manière significative (P <0,001) de manière dose-dépendante avec l'administration de l'extrait.	[188]

					- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline a été observée, avec une réduction des concentrations d'insuline sérique.	
Feuilles et racines	Withaférine A (WA) (Composé isolé)	In vitro	Inde	2015	- La WA extraite des feuilles a augmenté l'absorption du glucose dans les myotubes de rat de 50% et dans les adipocytes de 30% à une concentration de 100 µg/ml. - La WA extraite des racines a augmenté l'absorption du glucose de 35% dans les myotubes et de 22% dans les adipocytes. - La WA a augmenté l'absorption du glucose de 54% par rapport au témoin à une concentration de 10 µM.	[189]
Feuilles et racines	Extrait éthanolique	In vivo	Inde	2010	-Les extraits des racines de <i>W. somnifera</i> (WSREt) et des feuilles (WSLEt) contiennent des composés phénoliques (28,26 mg/g de l'équivalent d'acide gallique (GAE) dans WSREt et 5,4 mg/g de GAE dans WSLEt) et des flavonoïdes (17,32 mg/g équivalent de quercétine (QE) dans WSREt et 5,1 mg/g QE dans WSLEt). - L'administration de WSREt et WSLEt à la dose de 100 mg et 200 mg/ kg de poids corporel chez	[190]

					les rats diabétiques a réduit significativement le taux de glucose sanguin à 35-46 %.	
Utilisation de l'Ashwagandha dans la maladie d'Alzheimer						
Fruits	Extrait méthanolique	In vitro	États-Unis	2010	<p>-Les Withanamides A et C ont montré une capacité protectrice contre la peroxydation lipidique et les dommages cellulaires induits par le β-amyloïde à des concentrations de 100, 50, 25, 12.5 et 6.25 $\mu\text{g/ml}$.</p> <p>-Les Withanamides A et C ont été testés à une concentration de 50 $\mu\text{g/ml}$ pour évaluer leur effet protecteur sur les cellules PC-12 exposées au β-amyloïde ce qui a permis d'augmenter la viabilité cellulaire, avec une protection contre les effets toxiques du β-amyloïde.</p>	[197]
Racines	Withanolide A (Composé isolé)	In silico	Inde	2012	<p>-La Withanolide A présente la capacité de se lier à plusieurs sites actifs de l'acétylcholinestérase humaine, incluant les résidus Thr78, Trp81, Ser120, et His442 de cette enzyme.</p> <p>-La Withanolide A a montré une capacité significative à inhiber l'acétylcholinestérase humaine, ce qui en fait un candidat potentiel pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.</p>	[198]

Racines	Extrait aqueux	In vivo In vitro	Bangladesh	2021	- Réduction de la toxicité induite par l'H ₂ O ₂ et les peptides bêta-amyloïdes sur le système nerveux. -Réduction de l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, ce qui peut contribuer à améliorer la transmission cholinergique altérée observée dans la maladie d'Alzheimer.	[200]
Utilisation de l'Ashwagandha dans la maladie de Parkinson						
Racines	Extrait éthanolique	In vivo	Inde	2013	-Une amélioration significative (P < 0,01) des schémas de mouvement moteur et de la capacité de préhension des souris exposées à l'extrait de racine de <i>W. somnifera</i> (100 mg/kg de poids corporel par voie orale). -L'immunomarquage de la tyrosine hydroxylase (TH) a été restauré dans la région nigrostriatale des souris traitées avec l'extrait, indiquant une protection des neurones dopaminergiques.	[212]
Racines	Extrait éthanolique	In vivo	Inde	2014	- <i>W. somnifera</i> (100 mg/kg) a réduit l'expression de l'iNOS (oxyde nitrique synthase inductible), un marqueur de stress oxydatif, et a modulé l'expression des protéines Bax et Bcl-2 liées à l'apoptose. -L'analyse par HPLC a permis de démontrer que le traitement avec <i>W. somnifera</i> a eu un impact	[213]

					positif sur les niveaux de dopamine et de ses métabolites dans la région nigrostriatale des souris atteintes de la maladie de Parkinson	
Activité cardioprotectrice						
Racines	Extrait lyophilisé hydro-alcoolique	In vivo	Hollande	2004	<p>-Les rats traités par <i>W. somnifera</i> (50 mg/kg) ont montré une réduction significative de la nécrose cardiaque, de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'élévation de la pression diastolique finale du ventricule gauche par rapport au groupe témoin.</p> <p>-Les niveaux d'enzymes myocardiques, tels que la créatine phosphokinase (CPK), ont été significativement restaurés chez les rats traités.</p> <p>-Augmentation significative des antioxydants endogènes, tels que le glutathion (GSH), la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GSHPx), comparativement au groupe témoin.</p> <p>-Réduction significative des niveaux de peroxydation lipidique, indiquant un effet protecteur contre les dommages oxydatifs.</p>	[227]
Feuilles	Extrait éthanolique à une	In vivo	Bangladesh	2015	L'administration d'isoprotérénol a entraîné une augmentation significative :	[228]

	concentration de 5%.				<ul style="list-style-type: none"> - des niveaux sériques de troponine cardiaque - de L'activité des enzymes cardiaques sériques (CK-MB, LDH) <p>Le prétraitement par l'extrait de <i>W. somnifera</i> a atténué ces effets négatifs, indiquant un effet cardioprotecteur.</p>	
Activité anti-cancéreuse						
Feuilles	Extrait aqueux	In vivo In vitro	Japon	2013	<ul style="list-style-type: none"> -Une cytotoxicité sélective envers les cellules cancéreuses (U2OS, MCF7 et HT1080) à une dose de 500 mg/kg, sans affecter les cellules normales (TIG-1, WI-38 et MRC5). -Une augmentation d'environ 10 à 20% des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et p21 en réponse aux traitements, ce qui a entraîné un arrêt de la croissance des cellules cancéreuses. 	[253]
Racines et feuilles	Extrait aqueux alcoolique (50% v/v)	In vivo In vitro	Inde	2009	<ul style="list-style-type: none"> -Une inhibition significative de la croissance tumorale chez les souris modèles de tumeurs solides, avec des pourcentages d'inhibition de 52% à 76%. -Une cytotoxicité avec une IC50 d'environ 20 µg/ml dans les lignées cellulaires cancéreuses. 	[219]

Feuilles	Extrait méthanolique	In vivo In vitro	Japon	2007	-Identification d'un facteur tumoricide dans l'extrait de feuilles de <i>W. somnifera</i> , nommé "i-Factor", et sa capacité à activer la protéine p53 dans les cellules cancéreuses conduisant à un arrêt de la croissance ou à l'apoptose. -Identification du composant actif responsable de l'activité tumoricide, nommé withanone, par fractionnement, purification et analyse structurale des constituants de l'extrait.	[221]
Activité anti-inflammatoire						
Racines	Extrait aqueux	In vivo In vitro	Inde	2011	Une inhibition significative ($p < 0,05$) des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α), de l'oxyde nitrique et des espèces réactives de l'oxygène dans le sérum des souris traitées avec 500 mg et 1 000 mg de poudre de racine de <i>W. somnifera</i> par kg de poids corporel.	[242]
Racines	Extrait aqueux (ASH-WEX)	In vivo	Japon	2018	Une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires IL-8, IL-6, IL-12 et TNF- α de manière dose-dépendante suite au traitement avec ASH-WEX (10 mg/kg).	[244]
Racines	Poudre de racines	In vivo	Inde	2014	Les rats arthritiques traités avec de la poudre de racine de <i>W. somnifera</i> (600 mg/kg) ont montré une diminution significative ($P < 0,05$) des symptômes arthritiques (l'enflure des	[254]

					articulations, la rougeur, la sensibilité et la mobilité réduite des membres affectés) par rapport aux rats non traités.	
Activité antioxydante						
Racines	Extrait éthanolique	In vivo	Inde	2020	Le traitement avec l'extrait de racine de <i>W. somnifera</i> (400 mg/kg) a diminué de manière significative (P < 0,05) la production des radicaux libres et la peroxydation lipidique.	[173]
Racines	Extrait aqueux	In vivo	Inde	2003	L'administration des glycowithanolides de <i>W. somnifera</i> a entraîné les effets suivants dans le cortex frontal et le striatum des rats soumis au stress chronique induit par des chocs électriques aux pattes : -Augmentation des activités des enzymes superoxyde dismutase et catalase, ce qui indique une augmentation de la capacité de l'organisme à neutraliser les radicaux libres et à réduire le stress oxydatif. -Diminution de la peroxydation lipidique, suggérant une réduction des dommages causés aux lipides membranaires par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène.	[161]

Activité antivirale contre le SRAS-CoV-2					
Substance active	Type d'étude	Pays d'origine	Année de publication	Mécanisme d'action	Références
Withaférine A	In silico	Bangladesh	2020	Interaction avec : -l'ecto-domaine de pointe ; EL = -60.19 kcal/mol - la protéase principale (Mpro) ; EL = -48.46 kcal/mol - la protéine de liaison à l'ARN Nsp9 ; EL = -47.95 kcal/mol	[232]
	In silico	Inde	2021	-Interaction avec Mpro ; EL = -9.22 kcal/mol	[233]
	In silico	Inde	2021	-Inhibition de l'interaction entre l'ACE2 et le RBD de la protéine S du SRAS CoV-2 ; EL = -9.1 kcal/mol	[234]
Rutine	In silico	Inde	2021	Interaction avec : -L'endoribonucléase NSP-15 ; EL = -52,561	[255]
	In vitro	États-Unis	2020	(±18,521) KJ/mol	[256]

				-La protéase principale (Mpro) ; EL = -129,402 (±23,245) KJ/mol	
	In vitro	États-Unis	2020	-Inhibition de l'activité de l'ACE2 de 42 à 48 %.	[256]
	In silico	Australie	2021	-Interaction avec la protéase papain-like (PLpro) EL = -59,9 kcal/mol	[257]
	In silico	Inde	2020	Interaction avec : -La protéine E du SRAS CoV-2 ; EL = -9.3 kcal/mol -La protéine M ; EL = -7.7 kcal/mol -La protéine N ; EL = -7.9 kcal/mol	[258]
Myricétine	In vitro	Corée	2021	-Inhibition de 80 % de la protéase principale (Mpro) ; IC50 = 43±1 µM	[259]
	In silico	Inde	2020	-Interaction avec RdRp ; EL = -7.2 kcal/mol	[260]
	In silico	Inde	2021	-Interaction avec la protéase sérique transmembranaire 2 (TMPRSS2) ; EL = -8.3 kcal/mol	[261]
	In silico	Inde	2021	-Interaction avec la protéase principale (Mpro) ; EL = -7.7 kcal/mol	[262]

Annexes

Quercétine	In silico	États-Unis	2021	-Interaction avec la protéase principale (Mpro) ; EL = -7.44 kcal/mol	[263]
	In vitro	Corée	2021	-Inhibition de 74% de la protéase principale (Mpro) ; IC50 = 93±5 µM	[259]
	In silico	Inde	2020	-Interaction avec RdRp ; EL= -6.2 kcal/mol	[260]
	In vitro	États-Unis	2020	-Inhibition de l'ACE2 ; IC50 = 4.48 µM	[256]
Withanolides	In silico	États-Unis	2021	Interaction avec la protéase principale (Mpro) -Withanolide F; EL = -6.55 kcal/mol -Withanolide N; EL = -7.21 kcal/mol -Withanolide Q; EL = -7,45 kcal/mol -Withanolide S; EL = -7.51 kcal/mol	[263]
	In silico	Inde	2021	Inhibition de l'interaction entre l'ACE2 et le RBD de la protéine S : -Withanolide A; EL = -9.6 kcal/mol -Withanolide B; EL = -9.4 kcal/mol	[234]
Withanone	In silico	Inde	2021	-Inhibition de l'interaction entre l'ACE2 et le RBD de la protéine S ; EL = -9.4 kcal/mol	[234]

Annexes

Withanosides	In silico	Inde	2021	Entraver l'interaction de la protéine S avec l'ACE2 : - Withanoside IV; EL = -7.915 kcal/mol - Withanoside VI; EL = -8.083 kcal/mol	[236]
	In silico	Inde	2020	Interaction avec la protéase principale (Mpro) : -Withanoside II; EL = -11.30 kcal/mol -Withanoside V; EL = -8.96 kcal/mol	[240]
Somniférine	In silico	Inde	2020	-Interaction avec la protéase principale (Mpro) ; EL = -9.62 kcal/mol	[239]

Glossaire

6-hydroxydopamine (6-OHDA) : Est une neurotoxine largement utilisée dans la recherche pour induire des lésions sélectives des neurones dopaminergiques, en particulier dans le modèle animal de la maladie de Parkinson.

Allopathique : C'est un terme souvent utilisé pour désigner la médecine conventionnelle ou occidentale, qui utilise généralement des médicaments pour traiter les symptômes spécifiques des maladies.

Alloxane : Est un composé chimique toxique utilisé en laboratoire pour induire le diabète sucré chez les animaux de laboratoire, généralement les rats ou les souris. Il agit en détruisant sélectivement les cellules bêta du pancréas, qui sont responsables de la production d'insuline.

Criblage : Terme qui désigne l'étape d'élimination des doublons.

Echelle d'anxiété de Hamilton : Est un instrument largement utilisé pour évaluer la sévérité de l'anxiété chez les individus. Il comprend généralement une série de 14 à 18 items évaluant différents aspects de l'anxiété.

Echelle de dépression, d'anxiété et de stress – 21 : C'est un outil de mesure utilisé pour évaluer les niveaux de dépression, d'anxiété et de stress chez les individus. Il se compose de 21 questions réparties en trois sous-échelles : la dépression, l'anxiété et le stress. Chaque sous-échelle comporte sept items évaluant différents aspects de ces troubles mentaux.

Eligibilité : Terme qui désigne l'état de conformité à des critères spécifiques de sélection.

En double aveugle : Ni les participants ni les investigateurs ne savent qui reçoit le traitement actif et qui reçoit le placebo. Cela élimine les biais potentiels dans les observations et les résultats.

Facteur nucléaire érythroïde 2 : Est une protéine transcriptionnelle qui agit comme un régulateur clé de la réponse cellulaire au stress oxydatif et joue un rôle crucial dans la protection contre les dommages cellulaires.

Homéostasie : Est un concept biologique qui fait référence à la capacité d'un organisme à maintenir un équilibre interne stable malgré les changements externes ou internes, tels que la température corporelle, le pH sanguin, la pression artérielle, la glycémie, etc.

In silico : Se rapporte à des expériences ou des études menées par le biais de simulations informatiques ou de modèles mathématiques, sans nécessiter de composants biologiques réels.

In vitro : Se rapporte à des expériences ou des études menées en dehors d'un organisme vivant, généralement dans un environnement contrôlé tel qu'un laboratoire, utilisant des cellules, des tissus ou des organes isolés.

In vivo : Se rapporte à des expériences ou des études menées à l'intérieur d'un organisme vivant, comme un animal ou un être humain.

Indice de sensibilité à l'insuline : Est un outil de dépistage utilisée pour évaluer la sensibilité à l'insuline dans le corps, il est calculé selon la formule suivante : $(\text{Glucose à jeun} \times \text{Insuline à jeun}) / 22,5$

L'échelle de stress perçu : Est un outil largement utilisée dans la recherche en psychologie et en santé publique pour évaluer le lien entre le stress perçu et divers aspects de la santé physique et mentale. Il comprend une série de questions portant sur les sentiments et les pensées liés au stress ressenti par la personne au cours d'une période donnée, les réponses sont généralement notées sur une échelle à cinq points, allant de "jamais" à "très souvent".

L'écriture cunéiforme : Un système d'écriture utilisé par les anciennes civilisations de la Mésopotamie, caractérisé par des marques en forme de coins gravées dans des tablettes d'argile. Elle était utilisée pour transcrire diverses langues de la région.

Les cellules MDA-MB-231 : Est une lignée cellulaire de cancer du sein humain largement utilisée en recherche pour étudier la biologie du cancer du sein et pour tester de nouveaux traitements.

Les cellules PC-12 : Une lignée cellulaire utilisée en recherche biomédicale, principalement pour étudier la différenciation neuronale et la neurotoxicité.

Les Sumériens : Un ancien peuple habitant la région de la Mésopotamie.

Médecine ayurvédique : Est un système de santé traditionnel originaire de l'Inde.

Mésopotamie : Une région antique du Moyen-Orient, située entre les fleuves Tigre et Euphrate. Elle abritait certaines des premières civilisations connues, telles que les Sumériens et les Babyloniens, et était connue pour ses avancées dans l'agriculture, l'écriture cunéiforme et l'organisation sociale, ce qui en fait souvent le berceau de la civilisation.

Méthode Footshock : Est une technique expérimentale utilisée en recherche sur le stress chez les animaux de laboratoire, comme les rats. Elle implique l'application de chocs électriques légers mais aversifs à travers les pattes des animaux, souvent via des électrodes placées dans le sol de la cage. Cette stimulation induit un stress aigu chez les animaux, permettant d'étudier les effets du stress sur divers paramètres physiologiques, comportementaux et biochimiques.

Modèle murin de xénogreffe : Est un modèle animal utilisé en recherche biomédicale pour étudier les cancers humains. Dans ce modèle, des cellules tumorales humaines sont greffées chez la souris, Cela permet aux cellules tumorales de proliférer et de former des tumeurs chez la souris.

Placebo : Une substance inerte qui ressemble au traitement actif.

Prospectif : L'étude est planifiée à l'avance et les participants sont suivis dans le temps, souvent à partir du début de l'intervention jusqu'à la fin de l'étude.

Protéines Tau : sont des protéines principalement exprimées dans les neurones du système nerveux central. Elles jouent un rôle important dans la stabilisation des microtubules, qui sont

des structures essentielles pour le transport intracellulaire et le maintien de la forme et de la structure des neurones.

Putamen Caudé : Le putamen est une structure en forme de lentille située dans le striatum, une région du cerveau impliquée dans le contrôle du mouvement volontaire. Il fait partie du système des ganglions de la base. Le putamen reçoit des projections des neurones dopaminergiques de la SNpc, et la dopamine libérée dans le putamen joue un rôle essentiel dans la modulation des mouvements volontaires.

Questionnaire de santé générale-28 : Est un outil de dépistage utilisé pour évaluer la santé mentale et émotionnelle d'une personne. Il se compose de 28 questions visant à détecter les symptômes de détresse psychologique tels que la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil.

Randomisé : Les participants sont répartis au hasard dans les groupes de traitement ou de contrôle. Cela garantit que les caractéristiques des participants sont équivalentes dans chaque groupe, réduisant ainsi les biais potentiels.

Revue systématique : Est un travail de synthèse qui vise à rassembler, évaluer et résumer l'ensemble des connaissances et des études originales disponibles répondant à une question de recherche spécifique.

Sanskrit : Est une langue indo-européenne ancienne, principalement connue pour être la langue classique de l'Inde, utilisée dans les textes religieux, la philosophie et la littérature, caractérisée par sa grammaire complexe et son influence culturelle étendue.

Souris Balb/c : Une souche de souris de laboratoire largement utilisée en recherche biomédicale en raison de leurs caractéristiques génétiques bien définies, de leur disponibilité commerciale et de leur utilité dans un large éventail d'études expérimentales.

Substantia Nigra Pars Compacta (SNpc) : La SNpc est une région de la substance grise située dans le mésencéphale, une partie du tronc cérébral. Elle contient un grand nombre de neurones dopaminergiques, qui produisent le neurotransmetteur dopamine. Ces neurones dopaminergiques envoient des projections vers plusieurs régions du cerveau, y compris le striatum.

Thérapies douces : Sont des méthodes de traitement alternatives ou complémentaires visant à promouvoir le bien-être, souvent utilisées en complément des traitements médicaux conventionnels.

β -amyloïde : Est une protéine associée à la maladie d'Alzheimer et à d'autres maladies neurodégénératives. Elle est normalement présente dans le cerveau, mais une accumulation anormale peut se produire, conduisant à la formation de plaques amyloïdes. Ces plaques interfèrent avec la fonction neuronale normale et déclenchent une réponse inflammatoire, contribuant ainsi au développement et à la progression de la maladie.

Résumé:

Cette étude se concentre sur *Withania somnifera*, également connue sous le nom « Ashwagandha » ou « ginseng indien », une plante de la famille des Solanacées réputée pour ses propriétés médicinales.

L'objectif de cette étude est de réaliser une revue systématique pour rassembler et synthétiser les données disponibles, afin de présenter une vue d'ensemble des principaux résultats obtenus sur la plante, dans le but d'offrir une présentation exhaustive autant que faire se peut.

Pour ce faire, une recherche bibliographique a été menée dans quatre bases de données différentes : Google Scholar, Science Direct, PubMed et ResearchGate, en suivant les recommandations de la liste de vérification PRISMA. Sur les 344 publications initialement identifiées, seules 48 ont été retenues après avoir été soumises à des critères de sélection préétablis.

Les résultats mettent en évidence la richesse de l'Ashwagandha en withanolides, alcaloïdes, flavonoïdes, stérols, composés phénoliques et autres phytoconstituants, qui lui confèrent une multitude d'avantages pour la santé, incluant des effets adaptogènes, antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens, antidiabétiques, anticancéreux, ainsi qu'une protection contre diverses affections cardiovasculaires et neurologiques et une activité antivirale, notamment contre le SARS-CoV-2.

Bien que les résultats suggèrent un large éventail de bénéfices thérapeutiques associés à l'Ashwagandha, des recherches supplémentaires utilisant des méthodes plus robustes sont nécessaires pour les consolider.

Mots clés: *Withania somnifera* ; Ashwagandha ; ginseng indien ; phytochimie ; activités pharmacologiques.

Abstract:

This study focuses on *Withania somnifera*, also known as "Ashwagandha" or "Indian ginseng," a plant from the Solanaceae family renowned for its medicinal properties.

The objective of this study is to conduct a systematic review to gather and synthesize available data, in order to provide an overview of the main results obtained on the plant, with the aim of offering a comprehensive presentation to the best extent possible.

To achieve this, a literature search was conducted in four different databases: Google Scholar, Science Direct, PubMed, and ResearchGate, following the recommendations of the PRISMA checklist. Out of the 344 publications initially identified, only 48 were retained after being subjected to pre-established selection criteria.

The results highlight the richness of Ashwagandha in withanolides, alkaloids, flavonoids, sterols, phenolic compounds, and other phytoconstituents, which confer it with a multitude of health benefits. These benefits include adaptogenic, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antidiabetic, anticancer properties, as well as protection against various cardiovascular and neurological conditions, and antiviral activity, notably against SARS-CoV-2.

Although the results suggest a wide range of therapeutic benefits associated with Ashwagandha, further research using more robust methods is necessary to consolidate them.

Keywords: *Withania somnifera*; Ashwagandha; Indian ginseng; phytochemistry; pharmacological activities.

ملخص:

تركز هذه الدراسة على نبات يدعى *Withania somnifera* والمعروف أيضا بـ "الأشواغاندا" أو "الجنسين الهندي" وهو نبات ينتمي إلى عائلة الباذنجانيات والمشهور بخصائصه الطبية.

تهدف هذه الدراسة إلى إجراء مراجعة منهجية لجمع وتلخيص البيانات المتاحة، من أجل تقديم نظرة شاملة للنتائج الرئيسية المتحققة حول النبات. لتحقيق ذلك، أجريت هذه الدراسة عن المؤلفات العلمية باستخدام أربع قواعد بيانات مختلفة وهي: PubMed، Science Direct، google scholar و ResearchGate وذلك تبعا للقائمة المرجعية PRISMA. ومن بين 344 منشورا تم تحديدها في البداية، تم اختيار 48 منشورا فقط والتي استوفت جميع المعايير الموضوعية.

أكدت نتائج هذه المنشورات غنى الأشواغاندا بالويثانوليدات، الفلويديات، الفلافونويدات، الستيرويدات، المركبات الفينولية ومركبات نباتية أخرى، و التي تمنحها فوائد صحية متعددة منها: المضادة للأكسدة، المضادة للالتهابات، المضادة للبكتيريا والمضادة للسرطان، بالإضافة الى الحماية من مجموعة من الأمراض القلبية والعصبية و السكري و نشاط مضاد للفيروسات، بما في ذلك فيروس SARS-CoV-2. على الرغم من أن النتائج تبين مجموعة واسعة من الفوائد العلاجية لهذا النبات، إلا أنه يتطلب إجراء المزيد من الأبحاث باستخدام أساليب أكثر قوة لترسيخ ذلك.

الكلمات المفتاحية: *Withania somnifera*؛ الأشواغاندا؛ الجنسين الهندي؛ المركبات الكيميائية؛ الفوائد العلاجية.