



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

M^{me} : SLIGHOUA Meryem

Soutiendra : le Samedi 17/12/2022 à 10H

Lieu : FSDM – Centre Visioconférence.

Une thèse intitulée :

Etude ethnopharmacologique, caractérisation phytochimique et activités biologiques de quelques plantes utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine au Maroc

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologies(MBSB)

Spécialité : Physiologie Pharmacologie et Santé Environnementale

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr BEKKARI Hicham	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès	PES	Président
Pr ZAIR Touria	Faculté des Sciences, Université Moulay Ismail-Meknès	PES	Rapporteur & Examineur
Dr SOURTI Zouhayr	Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire – Fès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr KHADDOURI Chakib	Faculté des Sciences, Université Moulay Ismail-Meknès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr HAMDI Salsabil	Institut Pasteur du Maroc - Casablanca	PH	Examineur
Pr LOUASTE Bouchra	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz – Fès	PH	Examineur
Pr BOUIA Abdelhek	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz – Fès	PES	Examineur
Dr BOUCETTA Nabil	Laboratoire d'analyses SAIS	Pharmacien Biologiste	Invité
Pr BARI Amina	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès	PES	Co-directeur de thèse
Pr BOUSTA Dalila	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

Depuis la nuit des temps, les plantes aromatiques et médicinales (PAM) représentent un patrimoine précieux pour l'humanité, notamment dans les pays en voie de développement, dont les populations exploitent leurs vertus dans la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé tels que le diabète, les calculs rénaux, les ulcères, les troubles digestifs et respiratoires, ainsi que la fertilité féminine, qui est l'une des caractéristiques fondamentales des organismes vivants. Cela dit, très peu d'études ont été consacrées au potentiel de ces pratiques populaires dans le traitement des troubles de reproduction. Par conséquent, ce travail de thèse vise à (i) identifier les PAM largement utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine dans la région de Fès-Meknès et Boulemane, (ii) caractériser la composition phytochimique de leurs extraits, (iii) évaluer leur toxicité aiguë et subaiguë et (iiii) étudier leurs effets sur la stimulation ovarienne, ainsi que leurs activités analgésiques, anti-inflammatoires, cicatrisantes, antioxydantes et antimicrobiennes. En premier lieu, une enquête ethnopharmacologique a été menée auprès de 224 informateurs pour recueillir des informations sur les PAM et les préparations utilisées dans le traitement traditionnel de l'infertilité féminine. Les plantes les plus citées ont été sélectionnées pour mener la partie expérimentale. D'abord, la composition chimique des extraits hydro-éthanoliques des plantes retenues a été déterminée par LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS et microTOF. Ensuite, les toxicités aiguë et subaiguë des extraits ont été évaluées *in vivo*, suivies par l'examen histopathologique du foie et du rein ainsi que le dosage sérique de l'ASAT de l'ALAT et de l'ALP. L'activité oestrogénique des extraits hydro-éthanoliques et polyphénoliques des plantes a été étudiée par dosages biochimiques des taux de protéines, de cholestérol et d'oestrogènes. L'étude anti-inflammatoire aiguë a été évaluée *in vivo* contre l'indométacine alors que l'effet analgésique a été étudié en utilisant les tests de l'acide acétique et du formol. La propriété antioxydante a été testée par les méthodes de FRAP, DPPH et TAC. L'activité de cicatrisation a été étudiée en utilisant un modèle de brûlure *in vivo* tandis que l'activité antimicrobienne a été testée *in vitro* contre six bactéries pathogènes et deux champignons. Les résultats de l'enquête ont révélé un total de 63 espèces végétales appartenant à 29 familles, toutes utilisées traditionnellement pour traiter l'infertilité féminine. Les plantes les plus citées étaient *Lavandula officinalis* (26,33%), *Mentha pulegium* (13,83%), *Mentha suaveolens* (11,16%), *Rosmarinus officinalis* (10,71%) et *Petroselinum sativum* (8,03%). Parmi ces espèces, *L. officinalis* et *P. sativum* ont été sélectionnées pour faire l'objet de l'étude expérimentale. Les résultats de la composition phytochimique ont montré la richesse des deux plantes en polyphénols (myricétine, quercétine et catéchine) en sucres (D-glucose, mannose et talose) et en acides gras (cholesterol, acide palmitique et acide linoléique). L'étude de la toxicité aiguë et subaiguë n'a montré aucun signe de toxicité (glomérules normaux au niveau des reins et pas d'inflammation ou congestion au niveau du foie). Les extraits hydro-éthanolique et polyphénoliques des deux espèces à différentes doses, ont induit un effet important sur la stimulation ovarienne traduit par une augmentation des taux de protéines et d'oestradiol et une diminution du taux de cholestérol sérique. L'extrait hydro-éthanolique de *L. officinalis* a inhibé l'œdème par 88%, stimulé la cicatrisation par 99,31%, et présenté un pouvoir antioxydant puissant ($IC_{50} = 8.05 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$, $EC_{50} = 2 \pm 02 \text{ mg/mL}$). En outre, l'extrait polyphénolique de *L. officinalis* a suscité une activité analgésique remarquable (75,33%, $p < 0.05$) ainsi qu'un effet antimicrobien important contre toutes les souches. En conclusion, notre étude apporte de nouvelles informations sur le rôle des extraits de *L. officinalis* et *P. sativum* en tant que remèdes naturels contre les troubles de l'infertilité féminine en plus de leurs activités anti-inflammatoires, analgésiques, cicatrisantes, antioxydantes et antimicrobiennes. Cependant, des études plus approfondies et des essais cliniques sont essentiels pour étayer pleinement les cibles spécifiques et les modes d'action intracellulaires.

Mots clés : *Lavandula officinalis*, *Petroselinum sativum*, enquête ethnopharmacologique, LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS, microTOF, toxicité, stimulation ovarienne, inflammation, douleur, cicatrisation, activité antioxydante, activité antimicrobienne.



ETHNOPHARMACOLOGICAL STUDY, PHYTOCHEMICAL CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME PLANTS USED IN THE TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY IN MOROCCO

Abstract :

Since the dawn of time, aromatic and medicinal plants (AMP) have always been a precious heritage for humanity, particularly in developing countries, where populations exploit their virtues in the traditional pharmacopoeia to cope with health issues such as diabetes, kidney stones, ulcers, digestive and respiratory disorders, as well as female fertility, which is one of the fundamental characteristics of living organisms. Nevertheless, very few studies have focused on the potential of these popular practices in treating reproductive disorders. Therefore, this thesis work aims to (i) identify the most used AMP in the treatment of female infertility in the region of Fez-Meknes and Boulemane, (ii) characterize the phytochemical composition of their extracts, (iii) evaluate their acute and subacute toxicities and (iii) study their effects on ovarian stimulation, as well as their analgesic, anti-inflammatory, wound healing, antioxidant and antimicrobial activities. In the first study, an ethnopharmacological survey was conducted among 224 informants to collect information on AMP and preparations used in the traditional treatment of female infertility. The most cited plants were selected to carry out the experimental part. First, the chemical composition of the hydro-ethanolic extracts of the selected plants was determined by LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS and microTOF techniques. Then, the acute and subacute toxicities of the extracts were evaluated *in vivo*, followed by histopathological examinations of the liver and kidney, as well as serum dosage of AST, ALT and ALP. The estrogenic activity of hydro-ethanolic and polyphenolic plant extracts was studied by biochemical assays of protein, cholesterol and estrogen levels. The acute anti-inflammatory study was evaluated *in vivo* against indomethacin while the analgesic effect was studied using the acetic acid and formalin tests. The antioxidant property was tested by the FRAP, DPPH and TAC methods. The wound healing activity was studied using an *in vivo* burn model while the antimicrobial activity was tested *in vitro* against six common pathogenic bacteria and two fungi. The survey results revealed a total of 63 plant species belonging to 29 families, all traditionally used to treat female infertility. The most cited plants were *Lavandula officinalis* (26.33%), *Mentha pulegium* (13.83%), *Mentha suaveolens* (11.16%), *Rosmarinus officinalis* (10.71%) and *Petroselinum sativum* (8.03%). Among these species, *L. officinalis* and *P. sativum* were selected for the experimental study. The results of the phytochemical composition showed the richness of the two plants in polyphenols (myricetin, quercetin and catechin), sugars (D-glucose, mannose and talose) and fatty acids (cholesterol, palmitic acid and linolenic acid). The acute and subacute toxicity studies showed no signs of toxicity (normal glomeruli in the kidneys and no inflammation or congestion in the liver). The hydro-ethanolic and polyphenolic extracts of the two species at different doses induced a significant effect on ovarian stimulation reflected by an increase in protein and estradiol levels and a decrease in serum cholesterol levels. The hydro-ethanolic extract of *L. officinalis* inhibited edema by 88%, increased wound healing by 99.31%, and a showed a potent antioxidant power ($IC_{50} = 8.05 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$, $EC_{50} = 2 \pm 0.2 \text{ mg/mL}$). Furthermore, the polyphenolic extract of *L. officinalis* elicited remarkable analgesic activity (75.33%, $p < 0.05$) as well as significant antimicrobial effects against all the strains. In conclusion, our study provides new information on the promising potential of *L. officinalis* and *P. sativum* extracts as natural remedies for female infertility disorders in addition to their anti-inflammatory, analgesic, wound healing, antioxidant and antimicrobial activities. However, further studies and clinical trials are essential to fully substantiate specific targets and intracellular modes of action.

Keywords: *Lavandula officinalis*, *Petroselinum sativum*, ethnopharmacological survey, LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS, microTOF, toxicity, ovarian stimulation, inflammation, pain, wound healing, antioxidant activity, antimicrobial activity.