



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mr **ES-SAFI Imane**

Soutiendra : le **Vendredi 14/07/2023 à 10H00**

Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence**

Une thèse intitulée :

**Effacité et sécurité préclinique de certaines plantes médicinales
et évaluation de l'effet antidépresseur des polyphénols de *Pimpinella
anisum* L., encapsulés dans les hydrotalcites de types Mg/Al.**

En vue d'obtenir le **Doctorat**

FD : Molécules Bioactives Santé et Biotechnologie

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 Touriya	Faculté des Sciences, Meknès	PES	Rapporteur
Pr SQALLI HOUSSAINI Tarik	Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Fès	PES	Rapporteur
Pr EL AOUAD Noureddine	Faculté Polydisciplinaire, Larache	PH	Rapporteur
Pr BARI Amina	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Pr LOUASTE Bouchra	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PH	Examineur
Pr EL KARKOURI Abdenbi	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PH	Examineur
Dr GEMILSON Pontes	Institut National de la Recherche Amazonienne-INPA à Manaus, Brésil	Chercheur	Invité
Pr BOUSTA Dalila	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

Les plantes aromatiques et médicinales (PAM) représentent un patrimoine inestimable pour toute l'humanité, en particulier dans les pays en développement, où les populations ont su exploiter leurs vertus dans le cadre de la pharmacopée traditionnelle afin de remédier à divers troubles de la santé tels que les troubles digestifs, la dépression, l'anxiété, ainsi que l'inflammation. Il est toutefois regrettable que peu d'études aient été consacrées au potentiel de ces pratiques populaires. L'objectif de cette thèse est de mener plusieurs étapes de recherche. Dans un premier temps, il s'agit de recenser les produits à base de plantes (phytomédicaments et compléments alimentaires) disponibles dans la région de Fès-Meknès. Ensuite, une enquête ethnopharmacologique sera réalisée pour identifier les plantes médicinales utilisées dans le traitement des troubles digestifs aigus dans la même région. Les espèces les plus pertinentes pour cet objectif seront sélectionnées. Ensuite, l'étude portera sur la composition phytochimique de ces plantes, ainsi que sur leur impact toxicologique aigu et subaigu, leurs effets antidépresseur, anxiolytique, anti-inflammatoire, analgésique, antioxydant, la synthèse des nanoparticules LDH et l'encapsulation des polyphénols. Les résultats de l'enquête auprès des pharmaciens, nous a permis de recenser environ 64 produits comme étant les plus utilisés par la population de la région de Fès-Meknès : 48 CA (75 %) et 16 PM (25 %). Cette enquête nous a conduit à l'identification de l'anxiété, de la dépression et de la douleur abdominale comme les thèmes d'étude ciblés. Nous avons réalisé une enquête ethnobotanique qui a permis d'identifier un total de 50 espèces issues de 23 familles, largement utilisées dans le traitement des douleurs aiguës du système digestif selon la médecine traditionnelle. Parmi ces espèces, nous avons sélectionné 3 plantes en raison de leur fréquence d'utilisation, de leur abondance dans la médecine traditionnelle de la ville de Fès. Dans le but d'évaluer leur potentiel analgésique et anti-inflammatoire, nous avons opté pour les espèces de *C.carvi* L., *P.anisum* L. et *M.communis* L. Les espèces *C.carvi* L., *P.anisum* L. et *P.sativum* ont été choisies pour évaluer leur potentiel antidépresseur et anxiolytique suite à une enquête ethnobotanique conduite par notre laboratoire qui avait pour objectif d'identifier les PAM traditionnellement utilisées dans la région de Fès-Meknès pour traiter la dépression et l'anxiété. *C.carvi* L., *P.anisum* L., *P.sativum* et *M.communis* L. ont été sélectionnées pour l'étude expérimentale. Les résultats de l'analyse phytochimique ont révélé une richesse en polyphénols. L'étude de la toxicité aiguë et subaiguë n'a révélé aucun effet indésirable dans les différents groupes de traitement. Les extraits polyphénoliques de *C.carvi* L., *P.anisum* L., *P.sativum* administrés à différentes doses par voie orale ont démontré un effet antidépresseur important. De plus, ces extraits ont également présenté un effet anxiolytique notable à la dose de 100 mg/kg dans les tests LDB et Open Field. En ce qui concerne les propriétés pharmacologiques, *P.anisum* L. et *M.communis* L. ont montré des profils significatifs par rapport à *C.carvi* L. En effet, *P.anisum* L. et *M.communis* L. ont inhibé efficacement l'œdème (100%, 100% respectivement), tandis que *M.communis* L. et *P.sativum* ont démontré un pouvoir antioxydant puissant ($IC_{50} = 0,04 \pm 0,001 \mu\text{g/mL}$, $IC_{50} = 0,07 \pm 0,001 \mu\text{g/mL}$ respectivement). De plus, les extraits de plantes étudiés (*C.carvi* L., *P.anisum* L. et *M.communis* L.) ont également démontré un effet analgésique significatif à une dose de 100 mg/kg. Ces résultats ont suscité l'intérêt d'optimiser la combinaison de ces trois plantes en utilisant un plan d'expérience de mélange, dans le but de formuler une préparation à base de plantes pour améliorer le confort intestinal. La synthèse des nanoparticules LDH et l'encapsulation de l'extrait polyphénolique de *Pimpinella anisum* L. ont été réalisées avec succès. Les résultats obtenus ont confirmé l'effet antidépresseur significatif de l'extrait encapsulé.

Mots-clés : *Myrtus communis* L., *Carum Carvi* L., *Pimpinella anisum* L., *Petroselinum sativum*, enquête ethnopharmacologique, HPLC-UV, GC-MS, toxicité, Dépression, Anxiété, inflammation, douleur, activité antioxydante, plan de mélange, LDH, encapsulation.



EFFICACY AND PRECLINICAL SAFETY OF CERTAIN MEDICINAL PLANTS AND EVALUATION OF THE ANTIDEPRESSANT EFFECT OF *PIMPINELLA ANISUM* L., ENCAPSULATED IN MG/AL HYDROTALCITES

Abstract:

Aromatic and medicinal plants (AMPs) represent a priceless heritage for all mankind, particularly in developing countries, where populations have exploited their virtues as part of traditional pharmacopoeia to remedy various health disorders such as digestive disorders, depression, anxiety and inflammation. Regrettably, however, few studies have been devoted to the potential of these popular practices. The aim of this thesis is to carry out several stages of research. Firstly, a survey of herbal products (phytomedicines and dietary supplements) available in the Fès-Meknès region. Next, an ethnopharmacological survey will be carried out to identify medicinal plants used in the treatment of acute digestive disorders in the same region. The species most relevant to this objective will be selected. The study will then focus on the phytochemical composition of these plants, as well as their acute and sub-acute toxicological impact, their antidepressant, anxiolytic, anti-inflammatory, analgesic and antioxidant effects, the synthesis of LDH nanoparticles and the encapsulation of polyphenols. The results of the survey of pharmacists enabled us to identify some 64 products as being the most widely used by the population of the Fès-Meknès region: 48 CA (75%) and 16 PM (25%). This survey led us to identify anxiety, depression and abdominal pain as the targeted study themes. We carried out an ethnobotanical survey which identified a total of 50 species from 23 families, widely used in the treatment of acute pain of the digestive system according to traditional medicine. Among these species, we selected 3 plants on the basis of their frequency of use and their abundance in traditional medicine in the city of Fez. In order to assess their analgesic and anti-inflammatory potential, we opted for the species *C.carvi*L., *P.anisum* L. and *M.communis* L. The species *C.carvi* L., *P.anisum*L. and *P.sativum* were chosen for their antidepressant and anxiolytic potential following an ethnobotanical survey carried out by our laboratory, the aim of which was to identify the MAPs traditionally used in the Fès-Meknès region to treat depression and anxiety. *C.carvi* L., *P.anisum* L., *P.sativum* and *M.communis* L. were selected for the experimental study. The results of phytochemical analysis revealed a high polyphenol content. Acute and sub-acute toxicity studies revealed no adverse effects in any of the treatment groups. Polyphenolic extracts of *C.carvi* L., *P.anisum* L., *P.sativum* administered orally at different doses demonstrated a significant antidepressant effect. Moreover, these extracts also showed a notable anxiolytic effect at a dose of 100 mg/kg in the LDB and Open Field tests. In terms of pharmacological properties, *P.anisum* L. and *M.communis* L. showed significant profiles compared with *C.carvi*L. Indeed, *P.anisum* L. and *M.communis* L. effectively inhibited edema (100%, 100% respectively), while *M.communis* L. and *P.sativum* demonstrated potent antioxidant power (IC₅₀ = 0.04 ± 0.001 µg/mL, IC₅₀ = 0.07 ± 0.001 µg/mL respectively). In addition, the plant extracts studied (*C.carvi* L., *P.anisum* L. and *M.communis* L.) also demonstrated a significant analgesic effect at a dose of 100 mg/kg. These results prompted interest in optimizing the combination of these three herbs using a mixture experiment design, with the aim of formulating a herbal preparation to improve intestinal comfort. LDH nanoparticles were successfully synthesized and the polyphenolic extract of *Pimpinella anisum* L. encapsulated. Results confirmed the significant antidepressant effect of the encapsulated extract.

Keywords: *Myrtus communis* L., *Carum Carvi* L., *Pimpinella anisum* L., *Petroselinum sativum*, ethnopharmacological survey, HPLC-UV, GC-MS, toxicity, Depression, Anxiety, inflammation, pain, antioxidant activity, mixing scheme, LDH, encapsulation.