

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)



Année universitaire 2021-2022

N°...../2022

Thèse

FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

Thème

Revue des activités biologiques et de la composition chimique de
HELIOTROPIUM INDICUM L.

Présentée par : M^{lle} ROUGUIATOU DIOP

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'état)

Membre du Jury

PRESIDENT : Pr Benoit Y KOUMARE

MEMBRES : Pr Sékou BAH

Dr Tidiane DIALLO

CO-DIRECTEUR : Dr Dominique Patomo ARAMA

DIRECTRICE DE THESE : Pr Rokia SANOGO

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020**

I. ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances,

II. PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

III. DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kléligui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

IV. DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalane Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

V. DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie

3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale
---	----------	-------	----------------------

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

5. CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBÉÏROU	Physique

Bamako, le 20 octobre 2020

P/Le Doyen/PO
Le Secrétaire Principal

Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

Paix et salut sur le noble Prophète Muhammad sur sa famille, ses compagnons ainsi que sur l'ensemble de nos salaf al sahih.

DEDICACE

Je dédie cette thèse...

A ALLAH LE TOUT PUISSANT.

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, louange à toi qui m'a assisté et donné la force nécessaire et le courage pour mener à bien ce travail. Je te prie de nous aider davantage à percer dans la quête du savoir.

Gloire à toi ! nous n'avons de savoir que ce que tu nous as appris. Certes c'est toi l'omniscient, le sage. [SOURATE 2 VERSET 32].

MENTION SPECIALE

A MES TRES CHERS PARENTS

A MON TRES CHER PERE : Souleymane DIOP

L'épaule solide, œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect, homme modeste humble et digne. Autant de phrase et d'expression éloquentes ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance, tes conseils m'ont toujours guidé et sans ton appui financier rien de tout cela ne serait possible, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain. Qu'Allah le tout puissant te préserve, t'accorde longue vie, santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

MA TRES CHERE MERE : Fatimata DIOP

Source inépuisable de tendresse, de patience, d'amour, de sacrifice, tes prières et ta bénédiction m'ont toujours accompagné. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi l'être le plus cher à mon cœur et à mes yeux. Tu m'as comblée avec tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente par tes appels et messages vocaux pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longévité afin que je puisse te combler à mon tour.

A MES CHERS FRERES

Mamadou, Abou, Oumar, Ibrahim et Alassane DIOP sans pour autant oublier mon frère Aliou DIOP (que son âme repose en paix). Merci pour l'appui financier, les conseils, appels, et messages d'encouragement, ce travail est le vôtre car sans vous rien de tout cela ne serait possible. Qu'Allah vous préserve et vous accorde une belle part ici-bas et dans l'eau delà.

A MES GRANDES SŒURS

Hapsatou (Tata) et Mariam (Ramata) DIOP et Rokiatou Ibrahim DIOP. Merci pour le soutien moral, financier et surtout merci d'avoir été toujours présent par les appels et messages. Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous protège mes sœurs et qu'il vous accorde une belle part dans la dunya et le akhira.

REMERCIEMENTS

Au Dr Boubacar DIALLO, merci pour ta disponibilité, ton soutien et ton sens élevé d'humanisme. Puisse Dieu t'accorder une longue vie pleine de santé, de bonheur, de prospérité et surtout de succès dans toutes tes actions et faits de tous les jours. Amine.

Au Docteur Ousmane DIAW, merci pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté depuis le début, qu'Allah t'accorde une longue vie, pleine de santé, de bonheur, de prospérité et surtout de succès.

A Cheikna DIAGOURAGA, Djakaridia DIARRA, Cheik SYLLA, Aboubacar DIALLO. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté.

A ma grande mère Aissata.

Merci pour toutes tes invocations, qu'Allah t'accorde une très longue vie dans la santé.

A mon oncle Alfouseyni DIOP et ma Tante Hawa N'BOW. Merci de m'avoir intégrée et confondue avec vos enfants, je ne me suis jamais sentie hors de la maison de mon père, merci à ma tante Hawa d'avoir occupé la place d'une 2ème mère qu'Allah vous préserve et vous accorde une très longue vie dans la santé.

A ma sœur Haby Alfouseyni DIOP merci d'avoir montré que j'étais chez moi à travers les paroles et les actes, tu as été une confidente et surtout une excellente conseillère durant toutes ces années, tu es une très belle personne au fond et je prie Allah qu'il nous assiste et nous donne la chance de réaliser nos rêves.

Merci à l'ensemble des membres de la famille DIOP et plus particulièrement à Aliou Mamadou DIOP et son épouse Mariam, à Oumar Mamadou, à l'ensemble des membres de la famille

à

garantibougou fouseyni Alassane et son épouse hawaly, Mamadou fouseyni, Amadou, Souleymane et Abou DIOP ainsi que Djeneba GACKO pour toutes ces années passées ensemble qu'Allah nous préserve tous et nous accorde la réussite.

A Baillo DIAYE (que son âme repose en paix). Je ne saurais exprimer la bonté sans égal et la miséricorde de cette femme envers les enfants d'autrui, aucun terme ne suffira pour gratifier ma reconnaissance envers elle. Merci de m'avoir hébergé et intégré à votre famille à daoudabougou depuis le début de mon lycée. Qu'Allah t'accorde le paradis ainsi qu'à tous nos défunts.

A ma cousine Hawa DIOP. Tu m'as accueilli avec sourire depuis le premier jour chez vous à daoudabougou, tu as été une confidente et la vie à daoudabougou était très agréable grâce à ta présence et surtout grâce à ta bonté et sincérité. Qu'Allah réalise nos vœux et projet ma sœur.

A Tanti Binta Touré Merci de m'avoir intégrée et confondue avec tes enfants. Qu'Allah t'accorde une longue vie.

A mes cousines Mami, Bintou DIOP et Ata DIAWARA. Merci pour tous vos conseils et la surveillance durant le lycée vous avez été des grandes sœurs exemplaires.

A tanti Matou, tonton Hady, Papa Tidiane (que son âme repose en paix), tanti Hawa, Dabel, tanti Pendourou (que son âme repose en paix), Papa Amadou Alpha DIOP et Alassane DIOP. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon oncle Nianga DIOP merci pour tous les messages d'encouragement.

A l'ensemble de mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces (DIOP, DIAW, BOW, THIAM) à Gavinané, à Bamako, en côte d'Ivoire et partout dans le monde.

Que ce travail soit un témoignage de mon affection sincère. Je prie Dieu, le Tout Puissant de nous accorder santé, bonheur et succès.

A Adja BAH. Les mots me manquent pour te remercier, tu as toujours été présente, qu'Allah fortifie nos liens et nous accorde un avenir meilleur. Merci pour tes conseils et encouragements malgré la distance.

A mes cousins Hadi DIOP, Aliou DIAW, Therno Hadi, Abdoulaye DIALLO et Abdoul Karim DIALLO et mes amis Abdoul SAMAKE, Mamadou KONATE, OUEDRAGO, Demba, Bakoroba DIARRA, Moussa TRAORE. Merci

A mes amis sans lesquelles la vie à l'internat allait être juste insupportable, Ivone PARE, Aissata DIALL, Aminata GORO, Adam DOUMBIA, Fatoumata DIARRA, Adama DOLO, Djeneba COULIBALY, Lala, TOURE et Shya. Merci

A l'ensemble des membres de la 12^{ème} promotion du numerus clausus, merci.

A mes sœurs fi'Allah, Maimounatou BORE, Aminata laico TRAORE, Aichatou TOUNGARA, Kany, Mariam BAMANI, Bintou SANTARA, Aoua SISSOKO, Umm Muhammad

Au Docteur Georges KAMATE

Je ne saurais vous remercier assez pour toute l'aide et le soutien que vous m'avez apporté, à travers vos précieux conseils, vous avez occupé pleinement le rôle de titulaire pour ma formation, merci pour votre simplicité et bonté. Qu'Allah vous accorde une longue vie dans la santé afin que mes cadets aient la chance d'apprendre de vous et surtout de bénéficier de vos conseils.

Au personnel de la pharmacie Notre Dame : tonton Cyrille, Fatimata DIALLO, Mathias KAMATE, Maimounatou FOFANA, Fouseyni SANGARE et Rokia DENA. Merci pour chaque sourire et acte de gentillesse pendant les années passées ensemble, recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

HOMMAGES AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

➤ **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY : Pr BENOIT Y. KOUMARE**

- Pharmacien, Professeur Titulaire de Chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB
- Chefs de DER des Sciences du médicament FAPH ;
- Chargé des cours de chimie générale à la FMOS ;
- Chargé de cours de chimie inorganique, de chimie analytique, d'analyses instrumentale et non instrumentale à l'UKM ;
- Spécialiste en Assurance et Contrôle Qualité des médicaments/ en Neuropharmacologie et prescription rationnelle des médicaments (pharmacothérapie) ;
- Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali ;
- Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) – ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Expert Qualité (Pharmacie galénique et analyse de médicaments vétérinaires) du Comité Régional du médicament Vétérinaire (CRMV) au sein de l'UEMOA – ;
- Président en exercice du Forum Africain pour la qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) au sein de l'union Africaine ;
- Médaillé, Chevalier du mérite de la Santé au Mali.

Cher maitre, vous nous faites un grand honneur, en acceptant de présider ce jury. Homme de rigueur, vos grandes qualités humaines et scientifiques, votre sens aigu de l'honneur, votre disponibilité, font de vous un maitre très apprécié. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

➤ **A NOTRE MAITRE ET JUGE : Pr Sékou BAH**

- Titulaire d'un PhD en pharmacie
- Maitre de conférences de pharmacologie a la FAPH
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale
- Membre de la société Malienne de pharmacologie et thérapeutique
- Membre du comité de pharmacovigilance
- Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G
- Vice doyen de la faculté de pharmacie

Cher Maître, nous sommes reconnaissants et très honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect.

➤ **A NOTRE MAITRE ET JUGE : Dr. Tidiane DIALLO**

- Docteur en Pharmacie ;
- Maitre-assistant en Toxicologie à la Faculté de pharmacie de Bamako, Mali ;
- Titulaire d'un Doctorat en toxicologie à la faculté des sciences de l'université Ibn Tofail de Kenitra, Maroc ;
- Titulaire d'un Master en Bio toxicologie appliquée à l'industrie, à l'environnement et à la santé « Université Cheick Anta Diop » Sénégal ;
- Titulaire d'un certificat contrôle qualité des médicaments et des produits de santé « Université de Liège » Belgique ;

Cher Maître, nous sommes reconnaissants et très honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Votre dynamisme, votre rigueur scientifique, votre sens élevé de la responsabilité, vos qualités humaines et intellectuelles, ont forcé notre admiration. Veuillez accepter ici, cher maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

➤ **A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR : Dr DOMINIQUE P. ARAMA**

- Docteur en Pharmacie, PhD Chimie Médicinale ;
- Maitre-assistant en Chimie Thérapeutique à la FAPH de l'USTTB ;
- En service à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), Division Réglementation et Suivi de l'Exercice de la Profession Pharmaceutique.

Homme de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sens élevé de la responsabilité sont entre autres des qualités enviées de tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Les mots nous manquent pour vous remercier. Cher maître, recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

➤ **A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTRICE DE THÈSE : Professeur Rokia SANOGO**

- Docteure en Pharmacie PhD en Pharmacognosie
- Professeur Titulaire des Universités du CAMES
- Enseignante chercheuse de Pharmacognosie, Phytothérapie et Médecine Traditionnelle
Coordinatrice de formation doctorale de l'Ecole Doctorale de l'USTTB
- Enseignement de la Pharmacognosie à l'Université Abdou Moumouni de Niamey (Niger) depuis 2016.
- Chef de DER des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Pharmacie
- Chef de Département Médecine Traditionnelle de l'INRSP ;
- Experte de l'Organisation Ouest Africaine de Santé (OOAS), espace CEDEAO depuis 2009 ;
- Présidente du comité scientifique interne et membre du comité scientifique et technique de l'INRSP de 2013 à 2019 ;
- Lauréate du tableau d'honneur de l'Ordre National des Pharmaciens (CNOP) du Mali et lauréate du Caducée de la Recherche du SYNAPPO en 2009 et Membre de la commission scientifique de l'ordre des Pharmaciens du Mali ;
- Membre du comité technique spécialisé de Médecine et Pharmacie du CAMES pour l'évaluation des dossiers des enseignant chercheurs du CAMES depuis 2015 ;
- Lauréate du Prix Scientifique Kwame Nkrumah de l'Union Africaine pour les femmes scientifiques, édition 2016 ;
- Tableau d'honneur au 08 mars 2017 et SADIO 2017 pour la Science par le Ministère de la promotion de la femme et partenaires ;
- Membre du Comité de Pilotage du Réseau Francophone en Conseil Scientifique, 2017 ;
- Membre titulaire de l'Académie des Sciences du Mali, avril 2018 ;
- Membre du jury du concours d'agrégation du CAMES pour la Pharmacie en 2018 ;
- Enseignement de la Médecine Traditionnelle en Médecine et Pharmacie au niveau de FMOS et Faculté de Pharmacie, USTTB
- Experte du programme régional d'Afrique subsaharienne Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science en 2019 ;
- Lauréate du Prix Next Einstein Forum (NEF) pour la meilleure femme en recherche en Pharmacie, Médecine et santé, édition 2019.
- Coordinatrice du PTR Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines du CAMES, 2019
- Membre de la commission scientifique d'évaluation des projets soumis dans le cadre de la lutte contre la maladie à coronavirus (COVID-19), 21 mai 2020, Ministère en charge de recherche ;
- Membre du comité régional d'experts de l'OMS sur la médecine traditionnelle dans la riposte contre la covid-19, juillet 2020.
- Lauréate du Prix Galien Afrique pour le meilleur produit issu de la pharmacopée africaine Dakar, Décembre 2021.

Cher Maître,

Nous sommes très honorés de vous avoir comme directrice de thèse. Votre courtoisie, votre spontanéité font de vous un maître exemplaire. Nous sommes fiers d'avoir bénéficié de votre formation. Nous garderons de vous le souvenir d'un excellent maître, d'un professionnel digne de respect et de considération. Soyez assuré de notre gratitude. Veuillez accepter le témoignage de nos marques de considérations les plus respectueuses tout en vous remerciant de votre disponibilité et de votre générosité.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CE50 : Concentration efficace 50

CL50 : Concentration létale 50

CPG-DIF : Chromatographie en phase gazeuse couplé au détecteur à ionisation de flamme

DE : Dose efficace

DL : Dose létale

DPPH : 1-Diphényl-2-picrylhydrazine

EAG : Equivalent acide gallique

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse spectrométrie de masse

HRMS : Spectrométrie de masse haute performance

IC50 : Concentration inhibitrice 50 (concentration inhibitrice demi maximale)

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin (Cible mammifère de la rapamycine)

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique

QE : Equivalent quercétine

RMN : Résonance magnétique nucléaire

STZ : Streptozotocine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux composés chimiques identifiés dans <i>H. indicum</i> selon les différentes parties de la plante	11
Tableau II : Récapitulatif des composés chimiques et des activités biologiques de <i>H. indicum</i> L. selon les groupes chimiques	18

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : <i>Heliotropium Indicum</i> (HI) Plante entière.	3
Figure 2 : <i>Heliotropium Indicum</i> à fleur blanche.	4
Figure 3 : <i>Heliotropium Indicum</i> à fleur bleu.	4
Figure 4 : <i>Heliotropium Indicum</i> à fleur violet pale.	4
Figure 5 : <i>Heliotropium Indicum</i> .	4
Figure 6 : feuille de <i>Heliotropium Indicum</i> .	4
Figure 7 : fruit de <i>Heliotropium Indicum</i> .	4
Figure 8 : représentation schématique de la Relation Structure-Activité des alcaloïdes pyrrolizidiniques de <i>H. indicum</i> .	20
Figure 9 : Structure de base commune des alcaloïdes pyrrolizidiniques de <i>H. indicum</i> .	21
Figure 10 : Exemples d'alcaloïdes pyrrolizidiniques saturés identifiés dans <i>H. indicum</i> .	21
Figure 11 : Exemples d'alcaloïdes pyrrolizidiniques N-oxydes présents de <i>H. indicum</i> .	21
Figure 12 : Exemples d'alcaloïdes pyrrolizidiniques estérifiés de <i>H. indicum</i> .	22
Figure 13 : Composés de type stéroïdes « analogie structurale avec des glucocorticoïdes »	22
Figure 14 : Analogie structurale entre le cholestérol, le beta-sitostérol, le campesterol et le stigmastérol.	23
Figure 15 : Structure chimique de l'estradiol.	24
Figure 16 : Illustration des points de diversité structurale entre le lupéol et la bêta-amyrine.	24
Figure 17 : Structures chimiques de quelques huiles volatiles, des dérivés aminés et des amides présents dans <i>H. indicum</i> .	25

SOMMAIRE

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	1
I. INTRODUCTION	1
II. OBJECTIFS.....	3
1. Objectif général :.....	2
2. Objectifs spécifiques :.....	Erreur ! Signet non défini.
III. GÉNÉRALITÉS	1
1. Systématique (ou classification) :	1
2. Description botanique :	1
3. Habitat ou répartition géographique :	3
4. Groupes chimiques :.....	3
5. Pharmacologie :.....	3
6. Aspects toxicologiques	3
7. Usages traditionnels :	5
DEUXIÈME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS	8
I. MÉTHODOLOGIE	8
1. Recherche documentaire :	8
2. Type d'étude :	Erreur ! Signet non défini.
3. Période d'étude :	Erreur ! Signet non défini.
II. RÉSULTATS.....	9
1. Composition chimique	9
2. Activités pharmacologiques :.....	2
3. Relations structures et activités :.....	12
III. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	21
IV. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :.....	26

I. INTRODUCTION

Dans de nombreux pays en développement, l'accès à la médecine conventionnelle reste limité aux grandes agglomérations. Le coût élevé des prestations et des médicaments importés ne laisse, à une grande partie de la population, d'autre choix que le recours à la médecine traditionnelle pour traiter leurs maladies courantes [1].

Depuis quelques décennies, les états africains particulièrement ceux au sud du Sahara ont mis en place des politiques visant à valoriser la médecine traditionnelle afin d'assurer une bonne santé de leurs populations. La flore africaine réputée pour sa richesse comprend de milliers d'espèces végétales parmi lesquelles certaines ont été scientifiquement étudiées et ont abouti à des médicaments utilisables dans les soins de santé primaires selon les recommandations de l'organisation mondiale de la sante [1].

Les études sur les plantes traditionnelles sont très nombreuses. Elles sont menées par des disciplines scientifiques diverses mais celles de type pharmacologique ou ethno pharmacologique sont les plus répandues. Il s'agit en fait, dans le cadre de ces investigations, non seulement de répertorier, classer les produits de la pharmacopée, mais aussi, de découvrir les substances actives contenues dans ces produits. C'est dans ce registre qu'il faut ranger par exemple, la présentation faite par Souza 1994 [2] de quelques produits réputés de la médecine traditionnelle béninoise, choisis sur les étalages du marché de Cotonou, mais aussi les travaux de Hodouto 1992 [3], qui préconisent la nécessité de rédiger un guide pour l'étude chimique systématique des plantes médicinales.

L'accessibilité et l'utilisation des médicaments appropriés sont des éléments essentiels de la victoire des principaux soins de santé. La médecine traditionnelle, depuis la formation précoce de la civilisation humaine, a été la source de traitement la plus abordable dans le système de santé, c'est pourquoi les populations continuent de dépendre des plantes pour de multiple maladies [4]. Les usages médicinaux de chaque plante découlent de la présence de quantités importantes de divers produits naturels, qui peuvent être utilisés comme outils thérapeutiques alternatifs ou adjuvants. L'étude des plantes médicinales joue un rôle prépondérant dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques, augmentant ainsi l'intérêt pour l'utilisation de la consommation pharmaceutique [5-6]. Les plantes médicinales contiennent de nombreux constituants tels que les flavonoïdes, les alcaloïdes, les tanins, des phénols, des saponines et des glucosides, avec des activités biologiques notables telles que les activités antimicrobienne, antipyrétique, antitumorale, analgésique, cicatrisante et cardioprotectrice, entre autres qui peuvent être utiles contre diverses maladies humaines [7-8].

Au regard de ce qui précède, un projet visant à recenser la composition chimique et les activités biologiques de *Heliotropium indicum* L. pourrait contribuer à enrichir la gamme des produits issus de la médecine traditionnelle. *Heliotropium indicum* L. est dérivé des mots grecs « helios » qui signifie « soleil » et « tropein » signifiant « tourner » indiquant que les fleurs et les feuilles se tournent vers le soleil, connu sous le nom de « tourniquet indien » [9]. Il est également connu sous le nom de : *Heliotropium cordifolium* M, *Tiaridium indicum* L, *Heliotropium africanum* [10], *Eliopia riparia* Raf ou *Eliopia serrata* Raf. *Heliotropium indicum* est une espèce appartenant à la famille des *Boraginacées*. C'est une plante annuelle vigoureuse atteignant 90 cm à 1 m de hauteur [11]. *H. indicum* est réparti dans tout le Bangladesh, le Népal, le Sri Lanka, la Thaïlande, l'Inde et d'autres régions d'Asie tropicale [12]. Elle est répandue du Sénégal au Cameroun et elle est présente en général sous les tropiques [13] mais elle est probablement originaire d'Amérique tropicale. Elle est répandue et commune dans toute l'Afrique. La période de floraison dure environ toute l'année et les fleurs sont vert calice ; les fruits sont séchés et se composent de 2 à 4 nucules libres ou presque libres de 4 à 5 mm de long [14].

Traditionnellement, cette plante est utilisée dans la cicatrisation, les fractures osseuses, les infections oculaires, les troubles menstruels, les troubles nerveux, les problèmes rénaux, en tant que fébrifuge, à des fins antiseptiques, mais également en tant qu'antidote dans les morsures et piqûres venimeuses [15-20]. *H. indicum* contient de nombreux composés phytochimiques importants tels que des tanins, des saponines, des stéroïdes, des huiles et des glycosides [18-21]. Les chercheurs Schoental, Hartmann et Ober ont isolé des alcaloïdes pyrrolizidiniques de cette plante [22][23]. Des rapports scientifiques suggèrent que *H. indicum* possède de nombreuses activités parmi lesquelles : les activités anti-inflammatoires [24], cicatrisantes [25], anti-cancéreuses [21] et anti-cataracte [26].

Le but de l'étude est de mettre à la disposition de la communauté scientifique une base de données relative à la composition chimique et à la relation entre les activités de *Heliotropium indicum* L. et les structures des composés qu'elle contient.

Motivations :

Heliotropium indicum étant une plante hors du commun de par sa riche composition en composés bioactifs et de sa vaste utilisation en médecine traditionnelle dans beaucoup de pays, il nous a semblé intéressant d'étudier la revue bibliographique de ladite plante afin de confirmer ou d'infirmer ces usages, tout en espérant des études plus poussées dans l'avenir

pour enrichir l'arsenal thérapeutique avec des médicaments issus des ressources naturelles locales et nationales de l'Afrique en général et du Mali en particulier.

Ce travail est motivé par la volonté de contribuer à la valorisation des plantes médicinales du Mali et de mettre à la disposition de la communauté scientifique une base de données en ce qui concerne la composition chimique et la relation entre les activités de *Heliotropium indicum* L. et les structures des composés qu'elle contient

II. OBJECTIFS

1- Objectif général :

Faire une revue des activités biologiques et de la composition chimique de *Heliotropium indicum* L.

2- Objectifs spécifiques :

- Recenser les composés chimiques identifiés dans *Heliotropium indicum* L.
- Identifier les activités biologiques décrites pour *Heliotropium indicum* L.
- Décrire les éléments permettant de préciser la relation entre la composition chimique et les activités biologiques de *Heliotropium indicum* L.

III. GÉNÉRALITÉS

1. Systématique (ou classification) :

Règne : Végétal

Embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous-classe : Gamopétales

Série : Hypogynes

Sous-Série : Istemones ou Bicarpellées

Ordre : Polémoniales

Famille : *Boragaceae* ou *Borraginaceae*

Genre : *Heliotropium*

Espèce : *Indicum*

Synonymes :

Heliotropium cordifolium M., *Tiaridium indicum* L., *Heliotropium africanum* Schumacher et Thonn., *Eliopia riparia* Raf.

Noms vernaculaires :

Bambara : nonsikou

Dogon : ogu fumbalama

Hausa: kalkashin korama

Malinké : nasinko

2. Description botanique :

H. indicum est une plante herbacée annuelle ou vivace dressée, épaisse et fétide, à rameaux hirsutes ascendants, atteignant 20 à 60 cm de hauteur [19]. Feuilles alternes ou opposées, en forme ovale à elliptique, poilues et pointues de 5 -10 cm de long. Les marges des feuilles sont ondulées ; les nervures présentes des deux côtés sont dentelées ou cordées et bien visibles sous les feuilles [27]. Le pétiole mesure environ 1-7 cm de long tandis que les fleurs progressent apicale dans le cymose à maturité, des nucules sont présentes à la base de l'inflorescence. Généralement, les fleurs sont de couleur blanche (**figure 2**) ou violet (**figure 4**) régulière, sessiles, axillaires et de près de 5mm de diamètre. Les sépales sont diffus avec des poils à l'extérieur, de couleur vert foncé, linéaires à lancéolés, inégaux et environ 5- 3 mm de long. Les fruits sont secs de 2 -4 lobes, avec ou sans nucules unies, de 3-6 mm de long. (**Figure 1**) [28].

Inflorescence : cyme scorpioïde, simple, à nombreuses fleurs, de 2,5-45 cm de long, fleurs bisexuées, régulières violet pale, bleue (**figure 3**) ou blanche (**figure 2**) ; fruit 2-3 mm de long se fendant en 4 nucules (**figure 1**).

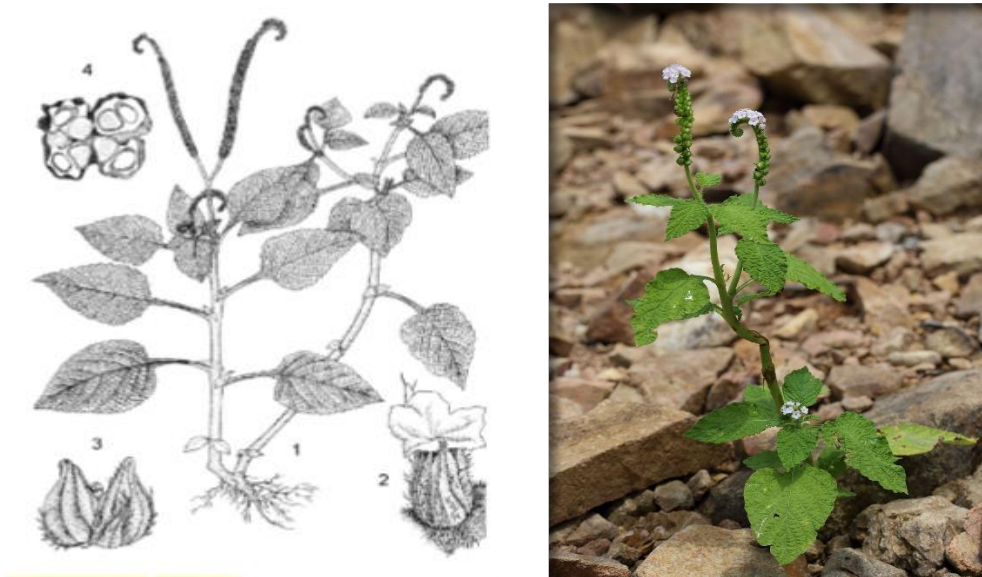


Figure 1 : *HELIOTROPIUM INDICUM* (HI) PLANTE ENTIERE

1. Port de la plante ; 2. Fleur ; 3. Fruit ; 4. Fruit en section transversale.



Figure 2 : *HI* à fleur blanche



Figure 3 : *HI* à fleur bleu



Figure 4 : *Heliotropium indicum* à fleur violet pale



Figure 5
Heliotropium indicum (HI)



Figure 6 : feuille



Figure 7 : Fruit

3. Habitat ou répartition géographique :

Heliotropium indicum est une herbe recherchant les lieux frais et humide (elle est présente en général sous les tropiques). Parfois rudérale, irrégulièrement répartie, elle est répandue et commune dans toute l'Afrique.

4. Groupes chimiques :

Dans la composition chimique de *H. indicum* sont inclus des flavonoïdes, des terpenoïdes, des glycosides, des stéroïdes, des saponines, des tanins, des alcaloïdes pyrrolizidiniques des composés phénoliques et des quinones.

5. Pharmacologie :

Différents extraits de solvant de *Heliotropium indicum* étudiés ont montré différentes bio-activités chez l'animal modèle : activités antioxydantes, cicatrisantes, antitussives, antibactériennes, anti-fertilités, antitumorales, hypoglycémiantes, analgésiques, antituberculeuses, antiulcéreuses, anti-inflammatoires, anti cataracte, antipyrétiques et histogastroprotectrices.

6. Aspects toxicologiques

Les extraits aqueux et éthanoliques de la plante entière ont présenté des effets toxiques cumulatifs sur les reins, le foie et les poumons lors d'une utilisation prolongée [29-48]. Il est évident que l'heliotrine provoque des lésions hépatiques chez les animaux de laboratoire [49], tandis que la lasiocarpine a développé des tumeurs malignes chez le rat [50], la retrorsine a exercé un effet toxique sur les cellules hépatiques embryonnaires humaines [51].

Dans une étude de toxicité de cinq mois, une administration orale de l'extrait éthanolique de *H. indicum* a provoqué une mortalité dose-dépendance (DL50 : 9,78g/kg de poids corporel) chez des souris albinos suisses [52].

Il est évident que les alcaloïdes pyrrolizidines produisent des adduits hautement réactifs, tels que la protéine 2,3-dihydro-1H-pyrrolizine, par l'intermédiaire du système hépatique du cytochrome P450. Ces adduits se lient aux protéines et au matériel génétique (par exemple, l'ADN et l'ARN) et induisent une maladie veino-occlusive dans le foie [53]. L'intoxication aiguë aux alcaloïdes pyrrolizidiniques est caractérisée par une nécrose hémorragique, une hépatomégalie et une ascite, tandis que l'exposition chronique est caractérisée par une nécrose, une fibrose, une cirrhose, une insuffisance hépatique et même la mort [54]. En raison de la photosensibilisation chez les animaux lors de leur consommation et de leur métabolisme, les alcaloïdes pyrrolizidines peuvent initier le cancer de la peau [55]. De plus, ces substances peuvent provoquer une neurotoxicité et une encéphalite, qui se caractérisent par des vertiges, des maux de tête, un délire et une perte de conscience [56].

Un effet allélopathique a été décelé avec les extraits aqueux des feuilles de *Heliotropium indicum* sur des semis de riz ; les composés phénoliques peuvent en être tenus pour responsables. L'ingestion de *Heliotropium* est dangereuse ; des accidents mortels d'empoisonnement chez des humains à la suite de l'absorption de tisane, de la consommation de grain contaminé par des grains de *Heliotropium*, ou d'usage médicinal de la plante ont été enregistrés. En outre, des pyrrolizidines sont excrétées dans le lait, et l'usage de la plante par les mères allaitantes présente un risque de toxicité pour les nourrissons. La plante est considérée comme toxique pour le bétail, et plusieurs cas d'empoisonnement mortel ont été enregistrés.

IL a été démontré par des recherches que l'extrait méthanolique de la poudre des racines de la plante possédait des effets cytotoxiques chez le modèle animal. En effet, l'extrait méthanolique a montré une inhibition significative des contorsions induites par l'acide acétique dans les plus une activité cytotoxique contre les crevettes de saumure *artémia salina* (CL50= 47,86 microgrammes/ ml et CL90=75,85 microgrammes/ml).

Ces études de toxicité aiguë ont été réalisées conformément aux protocoles des lignes de l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE) sur les animaux, visant l'indice thérapeutique c'est-à-dire le rapport entre la dose pharmacologiquement efficace (DE) et la dose létale (DL).

Les parties de la plante contiennent divers alcaloïdes, ceux-ci sont hépatotoxiques et pour cette raison, les utilisations internes ne sont pas permises, mais ces composés sont utilisés pour le traitement du cancer et pour les essais cliniques.

Il est à noter que les études de toxicité ne sont pas entièrement effectuées pour cette plante.

7. Usages traditionnels :

❖ En médecine traditionnelle :

L'ethnopharmacologie est l'étude de l'utilisation des plantes médicinales dans des groupes culturels spécifiques ou l'étude des différences de réponse aux médicaments dans différentes cultures [57]. Environ 90% des autochtones dépendent des produits naturels d'origine végétale pour traiter plusieurs maladies [58]. Avec la connaissance de l'ethnopharmacologie, la plante entière de *H. indicum* a été traditionnellement utilisée dans différents systèmes folkloriques pour guérir plusieurs maladies dans différents pays du monde.

Heliotropium indicum est utilisé depuis des siècles contre les verrues, et pour traiter les inflammations et les tumeurs. Dans toute l'Afrique tropicale, la plante est employée comme analgésique dans les rhumatismes, comme diurétique et pour traiter de nombreuses affections de la peau (pian, urticaire, gale, ulcères, eczéma, impétigo). Cependant, il y a de grandes variations dans les parties de la plante utilisées, ainsi que dans les modes de préparation et d'administration.

Au Mali (Kolokani et Siby), la décoction des feuilles de la plante est utilisée en bain oculaires pour les maladies oculaire. Pour les bébés maigres, la décoction des feuilles est utilisée par voie orale (vo) et en bain 4 fois par jour durant 10 jours. Dans les cas d'aménorrhée la décoction des racines est utilisée en bain et par voie orale pendant 3 jours, pour l'hypertension la décoction des feuilles par voie orale. A (Niono) les feuilles de *Heliotropium indicum* et la partie aérienne de *Stylosanthes erecta* associé au fruit de *Tamarindus indica* est utilisée en décoction par voie orale 2 tasses à thé 3 fois par jour pendant 3 jours pour traiter les cas de schistosomiase urinaire et intestinale. En cas de nausée (pendant la grossesse), la décoction de grappe de la plante est utilisée par voie orale.

En Côte-d'Ivoire (Dioula), la décoction des feuilles de la plante est utilisée en bain pour traiter l'enflure du visage des femmes enceintes. Au Nord de la Côte-d'Ivoire en cas de diarrhée ou de toux, les feuilles écrasées de *Heliotropium indicum* sont mélangé à l'eau puis filtrer et utilisée par voie orale 0,5 litre 2 fois par jour.

Au Nigeria, l'infusion de la plante est utilisée comme lotion pour les yeux et pour nettoyer les ulcères.

Au Gabon, la poudre des feuilles sert à traiter les gingivites.

Les Ngonis de Tanzanie boivent un extrait des racines pour traiter le pian.

A Madagascar, une infusion de la plante fournit un puissant diurétique.

Aux Seychelles, les feuilles sont appliquées comme analgésique pour traiter les maux d'estomac chez les patients adultes après une opération.

A Maurice, l'infusion des feuilles est utilisée par voie orale pour traiter les infections rénales et en tant que diurétique.

Dans le District de Kancheepuram du Tamil Nadu Inde tribal, les communautés utilisent *Heliotropium indicum* pour guérir les infections de la peau, les morsures d'animaux venimeux, les problèmes d'estomac et les maladies nerveuses.

Dans le District Cachhar de l'Assam en Inde, la sève des racines est utilisée pour traiter les maladies oculaires et la pâte des feuilles fraîches pour soigner les plaies

Au sud de l'Inde, l'extrait des feuilles est utilisé pour prévenir la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation est externe [59, 60].

En Jamaïque, l'infusion des parties entières de la plante est utilisée pour traiter la fièvre, les maladies veineuses, les infections de l'estomac et pour guérir un rhume et une toux.

L'infusion des fleurs à faible dose est appliquée pour réguler le cycle menstruel, tandis que les fortes doses pour l'avortement en introduisant dans la cavité vaginale chez la femme enceinte [15, 16]. Au Philippines et au Sénégal, les parties de la plante sont utilisés comme diurétique et protecteur contre les calculs rénaux [15,16]. Au Bangladesh, le jus ou décoction des feuilles et racines de *H. indicum* est utilisé dans la varicelle, l'allergie, la purification du sang, le gonflement des genoux, les douleurs articulaires, les graves démangeaisons des jambes et également comme antidote à l'empoisonnement [18, 61-63]. A Rodrigues, l'infusion de la plante entière est utilisée pour guérir l'herpès, et la pâte de la plante est utilisé pour nettoyage et pansement des plaies et des ulcères, l'utilisation est externe.

Le jus de l'écorce est utilisé par voie orale pour guérir la dysménorrhée chez les femmes.

La décoction aqueuse de la fleur et des boutons floraux est utilisée par voie orale chez les femmes comme emménagogue à petite dose et pour l'avortement dans un traitement extensif aux Antilles. En Thaïlande l'inflorescence séchée et réduite en poudre (1g) mélanger avec du lait ou de l'eau est utilisée pendant trois jours à partir du quatrième jour du cycle pour obtenir une stérilisation permanente chez les femelles [64].

L'extrait des feuilles est utilisé pour traiter la fièvre, la morsure toxique d'animaux (prise avec du jus de canne à Sucre), la diarrhée, la dyspepsie, les infections cutanées, le dysfonctionnement menstruel et les ulcères. Au Gabon, la poudre des feuilles est appliquée

pour guérir la gomme infectieuse (sypphilis). En Tanzanie, l'extrait de la racine est administré par voie orale pour traiter plusieurs maladies. Au Madagascar et à Maurice, la décoction végétale est utilisée dans les maladies rénales. Dans l'est de Nicaragua L'infusion des feuilles et des racines est utilisée pour guérir la coqueluche chez les enfants et l'extrait des feuilles est appliqué pour soigner les maladies de la peau [19]. Dans l'Amazon, le suc des feuilles et des racines est utilisé à l'extérieur contre la morsure et la piqure des animaux. A Taiwan et dans les pays alliés la pâte est conseillée pour traiter les plaies et verrues. En Malaisie, Birmanie, Philippines et en Indonésie l'extrait est utilisé contre la putréfaction et pour guérir de pyodermie, ainsi que pour traiter la gonorrhée, les infections buccales et la teigne infectieuse [65]. L'infusion de la poudre des racines séchées est administrée par voie orale aux Philippines pour favoriser les règles, et les graines sont appliquées pour soigner le choléra le paludisme et pour guérir les blessures [65].

On applique un cataplasme préparé avec les feuilles sur les rhumatismes des membres, les blessures et les piqures d'insectes. Une décoction des fleurs fournit un emménagogue à faibles doses, et un abortif à fortes doses. Les infections de la prostate sont traitées avec une décoction faite d'un mélange avec d'autres plante, également utilisé pour traiter les ulcères les maladies vénériennes, la fièvre, les maux de gorge et les plaies du rectum [66-67].

Les feuilles réduites en poudre après séchage à l'ombre sont utilisées au Sénégal contre diverses dermatoses, mais particulièrement contre les croûtes laiteuses caractéristiques de l'eczéma et de l'impétigo des enfants. Au Nigeria et au Ghana, l'infusion de feuilles est appliquée localement sur les plaies, les brûlures, les boutons, etc. Au Gabon, les feuilles triturées sont employées dans l'inflammation des gencives et des parties génitales [68].

❖ **Autres utilisations :**

En Gambie, on enterre la plante entière, et une fois que les tissus charnus sont pourris, les fibres qui restent servent à faire des cheveux postiches pour les femmes.

IV. MÉTHODOLOGIE

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une thèse bibliographique qui est une réflexion sur les données de la littérature.

2. Période d'étude :

L'étude s'est déroulée de MARS 2020 à MAI 2021

3. Techniques de recherche :

Les bases de données scientifiques ont été choisies en fonction du sujet traité à savoir ethnopharmacologie, composition chimique, activités biologiques, relation structure-activité et toxicité. Le mot clé commun « *Heliotropium indicum* » a été utilisé pour rechercher les documents publiés.

4. Matériels :

Documents : encyclopédies, mémoires, thèses, des articles publiés dans des revues internationales, rapport d'organisations internationales, régionales, nationales et documents de conférence en ligne.

Ressources en lignes :

- ✓ **Moteurs de recherche spécialisés** : Google, Google Scholar et Yahoo search.
- ✓ **Portails Scientifiques** : Science Direct, ResearchGate, PubMed, Elsevier et BioMed Central.

Logiciels : Microsoft Word 2013 pour le traitement de texte et ChemDraw (Version 12.0.2) pour dessiner des structures chimiques.

V. RÉSULTATS

Dans ce chapitre, nous présentons dans un premier temps les principales données recueillies en ce qui concerne la composition chimique, les activités biologiques de *H. indicum* L. Quelques éléments de relation structure-activités (RSA) sont ensuite présentés.

1. Composition chimique

Sur la base de l'histoire des utilisations médicinales traditionnelles et populaires de *H. indicum*, de nombreux chercheurs ont étudié ses propriétés phytochimiques et pharmacologiques pour identifier les composés responsables de sa large utilisation en tant que médicament à base de plante. La plante contient de nombreux composés phytochimiques importants tels que les alcaloïdes (acétyl indicine, cynoglossine, échinatine, heleurine, heliotrine, hélindicine, europine-N-oxyde, heliotrine-N-oxyde, heliotrine-N-oxyde, indicine, indicinine, indicine-N-oxyde, lasiocarpine, lycopsamine, trachelanthamidine, retronécine et supinine), les triterpènes (bêta-amyrine et le lupéol), les stérols (beta-sitostérol, l'estradiol, cholinastérol, campestérol, hexacosane-1-ol et le stigmastérol. Des amines : la putrescine, la spermidine et la spermine), les huiles volatiles (1-dodécanol, beta-linalol et le phytol) [65, 69-77].

Deux nouveaux alcaloïdes, à savoir l'héliotrine et le l'indicine-N-oxyde, ainsi que d'autres alcaloïdes, dont l'heleurine, la supinine, l'échinatine, lasiocarpine-N-oxyde, l'Acétyl-indicine, l'indicinine et la rétronécine ont été isolés des parties aériennes de *Heliotropium indicum* [73, 76, 78-79]. Les composés Europine-N-oxyde, cynoglossine, heliotridine-N-oxyde ont été isolés à partir des graines de *H. indicum*. Un nouvel alcaloïde pyrrolizidine, l'hélindicine a également été isolé des racines de cette plante [80].

Lorsque que Heliotropium indicum est cultivées sous serre, c'est au début de la période de floraison que la plus haute teneur en alcaloïdes est atteinte. Les jeunes feuilles, les semis et les inflorescences ont montré des niveaux élevés en alcaloïdes, mais dans les feuilles âgées la teneur en alcaloïdes était divisée par 20. Les teneurs les plus élevées en alcaloïdes ont été retrouvées dans les racines et les inflorescences, qui avaient également les quantités relatives les plus élevées en oxyde d'azote, de l'ordre de 60-90% de la teneur totale en alcaloïdes. Aucune différence significative en fonction de l'âge pour les oxydes d'azote n'a été trouvée. Les études documentaires approfondies rapportent que diverses parties de *Heliotropium indicum* possèdent des propriétés antimicrobiennes, antitumorales, antituberculeuses, anti-

plasmodiales, anti- cataracte, antifertilité, anti-inflammatoire, antinociceptives, cicatrisantes, analgésiques et des propriétés histo-gastroprotectrices, mais pas d'action antifongique. Le principe actif est l'indicine-N-oxyde, qui a été synthétisé de façon efficace. L'indicine -N-oxyde a atteint la Phase I d'essais cliniques sur des patients atteints de cancer avancé [81].

Différents chercheurs dans de nombreuses enquêtes de recherche ont caractérisé divers alcaloïdes pyrrolizidiniques dont la plupart ont montré une activité hépatotoxique.

Les structures essentielles des alcaloïdes ont été étudiées par la résonance magnétique nucléaire (RMN) et par la spectrométrie de masse haute performance (HRMS). Les alcaloïdes hélindicine et de lycopsamine étaient observés avec une propriété antioxydante modérée. Des extraits d'hydrodistillation ont produit l'huile essentielle de *Heliotropium indicum*, analysée par chromatographie en phase gazeuse (CG) et la spectrométrie de masse (GCMS).

Les aldéhydes 52,8% étaient en plus grande quantité : phényl-acétaldéhyde 22,2%, (E)-2-nonéanal 8,3%, et le (E, Z) -2-nonadiéanal 6,1% avec une quantité significative de l'acétone d'hexahydrofarnesyle 8,4%. Dans une autre expérience l'huile volatile a été isolée par hydrodistillation et analysée par une combinaison de GC-FID et GC-MS.

Les données de la composition chimique de *H. indicum* sont ci-après décrites en fonction des différentes parties de la plante.

• **Partie aérienne** :

La partie aérienne de la plante contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques, l'indicine, échinatine, supinine, heleurine, heliotrine, lasiocarpine, l'acétyllindicine, l'indicinine et l'indicine-N-Oxyde. La partie contient également de Pestalamide-B, N-(1-oxooctadecyl) glycy-L-alanyl-glycy-L-histidyl glycinamide, du rapanone, du lupéol et un ester de retronecine.

• **Racines** :

Les racines contiennent une grande quantité d'estradiol. Joao sammy N, Souza et al, ont isolé en 2005 un nouvel alcaloïde pyrrolizidinique avec des caractéristiques structurelles inhabituelles hélindicine ainsi que la lycopsamine connue à partir des racines [82].

• **Les graines** :

Ont été identifiés à partir des graines les constituants suivants : cynoglossine, d'eupopine-N-oxyde d'heleurine-N-oxyde, heliotrine-N-oxyde, heliotrine-N-oxyde et l'heliotrine. L'heliotrine constitue le principal constituant chimique des graines. Les graines contiennent 12% d'huile et 1,8% d'azote.

• **Les feuilles :**

L'extrait aqueux des feuilles de *Heliotropium indicum* des plantules contiennent des composés phénoliques, des alcaloïdes trachelanthamidine, la retronecine et la pyrrolizidine amine précurseur (dans les feuilles et inflorescences), homospermidine, putrescine, spermidine et la spermine.

• **Plante entières :**

En plus des alcaloïdes plusieurs triterpènes et stéroïdes y compris la bêta-amyrine, le lupéol, le chalinastérol, le beta-sitostérol, le stigmastérol, le campestérol, l'hexacosane-1-ol, rapanone et un ester de la retronecine ont été signalés sur la plante entière.

• **Autres**

La supinidine et lindelofidine ont été identifiés dans d'autre étude [83].

Les principaux constituants de l'huile essentielle volatile étaient le phytol 49,1%, le 1-dodécanol 6,4% et la bêta-linalol 3%.

Les principaux composés bioactifs trouvés dans les différents extraits de *Heliotropium indicum* sont des tanins, des polyphénols, des saponosides, des flavonoïdes, des quinones, des substances adrénomimétiques et des alcaloïdes.

Tableau I : Principaux composés chimiques identifiés dans *H. indicum* selon les différentes parties de la plante.

DROGUE	CONTITUANTS CHIMIQUES	REFERENCES
PARTIE AERIENNE	INDICINE	[94 ; 70 ; 84]
	ECHINATINE	[94 ; 70]
	SUPININE	[94 ;70]
	HELEURINE	[94 ;70]
	HELIOTRINE	[94 ; 71]
	LASIOCARPINE	[94 ; 72]
	ACETYL INDICINE	[94 ; 84]
	INDICININE	[84]
	INDICINE-N-OXYDE	[94, 84]
	PESLAMIDE B	[84 (a)]
	N-(1-OXOOCTADECYL) GLYCYL-L-ALANYLGLYCYL-L-HISTIDYL GLYCINAMIDE	[84 (a)]
	LUPEOL	[94, 93]
	ESTER DE RETRONECINE	[94]
RACINE	ESTRADIOL	[94]
	HELINDICINE	[94 ; 81 ; 84]
	LYCOPSAMINE	[94 ; 81 ; 84]
GRAINES	CYNOGLOSSINE	[94 ; 72]
	EUROPINE-N-OXYDE	[94 ; 73]
	HELEURINE-N-OXYDE	[94 ; 73]
	HELIOTRINE-N-OXYDE	[94 ; 73]
	HELIOTRINE	[94 ; 71 ; 84]
FEUILLES	TRACHELANTHAMIDINE	[94 ; 84]
	RETRONECINE	[94 ; 79 ; 84]
	PUTRESCINE	[94 ; 84]
	SPERMIDINE	[94 ; 84]
	HOMOSPERMIDINE	[84]
	SPERMINE	[94 ; 84]
PLANTE ENTIERE	BETA-AMYRINE	[94 ; 93]
	LUPEOL	[94, 93]
	LINDELOFIDINE	[84]
	CHALINASTEROL	[94, 93]
	BETA-SITOSTEROL	[94, 93]
	STIGMASTEROL	[94, 93]
	CAMPESTEROL	[94, 93]
	HEXACOSANE-1-OL	[94, 93]
	RAPANONE	[94, 93]
HUILE ESSENTIELLE	PHYTOL	[94, 89]
	DODECANOL	[94, 89]
	BETA-LINALOL	[94, 89]

2. Activités biologiques

L'étude des différents extraits de solvant (par exemple : aqueux, chloroforme, éthanolique, méthanolique et d'éther de pétrole) de la plante entière de *H. indicum* ainsi que ses diverses parties (par exemple : les feuilles, les racines, les graines etc.) ont montré divers effets biologiques sur les animaux de laboratoire. Ainsi, différentes bio-activités chez l'animal modèle telles que les activités antioxydantes, cicatrisantes, antitussives, antibactériennes, antifertilités, antitumorales, hypoglycémiantes, antituberculeuses, antiulcéreuses, anti-inflammatoires, anti-cataracte, myorelaxantes, analgésiques, antipyrétiques, diurétique antithrombotiques, larvicides, vermifuges, antinociceptives, anti-glaucomes et histo-gastroprotectrices, ont été décrites pour *Heliotropium indicum* lesquelles sont détaillées ci-après.

➤ Propriété antioxydante :

A partir d'une enquête de recherche, des chercheurs ont utilisé l'extrait méthanolique de diverses parties de la plante, telles que les feuilles, les racines et la tige, pour déterminer la teneur totale en composés phénoliques et en flavonoïdes ainsi que les activités de piégeage des radicaux libres du DPPH. L'étude a montré que les extraits d'inflorescence présentaient une concentration plus élevée en composés phénoliques totaux et en flavonoïdes avec un équivalent d'acide gallique de 21,70 mg par gramme (EAG/g) et de 4,90 mg d'équivalent de quercétine par gramme (EQ/g), suivis des feuilles, des tiges et des racines. Le pourcentage d'activité de piégeage des radicaux libres des extraits méthanoliques d'inflorescence, des feuilles, des tiges, et des racines a suivi le même schéma de réponse, avec les valeurs maximales pour l'inflorescence (77,78%) suivie des feuilles (55,25%) des tiges (47,49%), des racines (<20%) par rapport aux standards acide gallique et acide ascorbique [84]. Dans une autre étude, les mêmes auteurs, ont déterminé l'activité antioxydante potentielle d'extraits méthanoliques de *H. indicum* cultivés pendant 30 jours à différentes températures (20, 25, 30 et 32°C). Ils ont ainsi rapporté que l'activité de piégeage du DPPH était plus élevée (IC₅₀= 53,17 +/- 1,43 µg/ml) lorsque la plante était cultivée à 30°C comparée à sa culture aux autres conditions de températures [14]. Une autre étude a montré que l'extrait éthanolique de *Heliotropium indicum* présentait une plus grande capacité antioxydante (CE₅₀ : 28,91 +/- 4,26 µg/ml) par rapport à l'extrait aqueux (CE₅₀ : > 100 µg/ml) [20]. Cette activité antioxydante a été démontrée en inhibant les radicaux 1,1-Diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH).

➤ Propriété cicatrisante :

Un extrait alcoolique des feuilles de *Heliotropium indicum* a montré une activité cicatrisante chez l'animal. Dans un modèle de rat, l'application topique de 10% de pommade simple mélangé à

l'extrait méthanolique et aqueux des feuilles de *H. indicum* a montré une capacité de cicatrisation complète au 14^{ème} jour [25]. Une enquête de recherche a conclu que l'extrait alcoolique possédait une activité de cicatrisation des plaies, la peslamide B et la glycinamide N-1-oxooctadécyl glycy-L-alanyl-glycyl-L-histidyl glycinamide, isolés et identifiés à partir de l'extrait brut de N-butanol, seraient responsables de la cicatrisation des plaies sur les cellules pulmonaires humaines H292 [43]. Les résultats d'une autre étude sur les extraits d'éther de pétrole, de chloroforme, de méthanol et des extraits aqueux chez un animal modèle ont montré une augmentation significative de la cicatrisation des plaies avec les extraits méthanoliques et aqueux en comparaison avec les autres extraits de l'étude, les saponines et l'heliotrine seraient également responsable du pouvoir cicatrisant [85, 96].

➤ **Propriété anti-cataracte :**

Cette propriété a été mise en évidence avec un extrait éthanolique des feuilles de *H. indicum* L. (200mg/kg de poids corporel) chez des rats induits par le galactose. L'étude a montré que les rats traités par *Heliotropium indicum* et la vitamine E répondaient positivement dans l'expérience par rapport au groupe témoin avec du galactose [26]. Une importante augmentation du glutathion, du cristallin, des protéines solubles dans l'eau a été observée dans le contenu de l'extrait de la plante associé à la vitamine E.

Une autre étude a montré que les extraits aqueux de la plante entière (y compris les parties aériennes et racinaires) inhibaient de manière significative le développement de cataracte induite par le sélénite chez les rats Sprague-Dawley [37].

➤ **Propriété anti-inflammatoire :**

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique des racines de *H. indicum* (100mg/kg) a été testée contre des modèles d'inflammation subaiguë d'œdème de la patte induit par la carraghénine et le granulome de granule du Coton, et les médicaments standard, l'acide acétylsalicylique et la phénylbutazone pour le test aigu. Des tests subaigus ont été utilisés comme témoins positifs [24]. L'extrait a mis en évidence une activité anti-inflammatoire significative avec une réduction de 49,05% de l'œdème de la patte et de 55,09% de la formation du granulome. Dans une autre étude l'extrait à l'éther de pétrole de la plante (25mg/kg) a été étudié dans un modèle d'œdème aigu de la patte induit par le blanc d'œuf chez le rat [31]. L'extrait a mis en évidence des effets anti-inflammatoires notables, rapportant des valeurs similaires à celles du kétorolac triméthamine de référence standard (10mg/kg). L'extrait chloroformique des feuilles de *H. Indicum* à une concentration de 150 mg/kg de poids corporel a montré une inhibition maximale

de 80% de l'œdème brut de la patte induit par la carraghénane chez les rats albinos Wistar par rapport au médicament témoin positif, le diclofénac sodique [30].

Un extrait aqueux de la plante entière de *H. indicum* (30-300mg/kg) a montré un effet anti-inflammatoire sur les lapins uvéitiques induits par les lipopolysaccharides. L'extrait et la prednisolone (témoins positifs) ont réduit de manière expressive à la fois les scores cliniques d'inflammation et d'infiltration cellulaire par rapport au groupe témoin négatif [32]. Un produit pharmaceutique oral obtenu à partir de *H. indicum* est utilisé contre les inflammations aiguës et chroniques, en particulier contre les maladies inflammatoires de l'intestin *Azadirachta indica/Heliotropium indicum* [87]. Les saponines et l'heliotrine contenus dans l'extrait aqueux de cette plante seraient à l'origine de son activité anti-inflammatoire [96].

Propriété antalgique :

Analgésique : L'effet analgésique des extraits éthanoliques et aqueux des parties aériennes de *H. indicum* (30-300mg/kg) a été étudié en utilisant un modèle de douleur induite par le formol chez la souris. Pour comparer l'effet analgésique aux médicaments standard, le diclofénac sodique (1-10mg/kg) et la morphine (1-10mg/kg) ont été respectivement utilisés comme AINS et opioïde de référence. Les extraits aqueux et éthanoliques ont inhibé de manière dose-dépendante à la fois les 1^{ère} et 2^{ème} phase de la nociception induite par le formol, suggérant une application analgésique potentielle [29-48]. Cependant, des études de toxicité ont rapporté que l'administration orale pendant 14 jours de 1 à 2g/kg d'extrait aqueux de *H. indicum* induisait des effets pathologiques sur le cœur, les reins, le foie et les poumons. Par conséquent, une utilisation prolongée et continue n'est pas recommandée.

Activité antinociceptive : Activité antinociceptive a également été prouvée par l'extrait des racines au méthanol de *H. indicum* qui a présenté une inhibition des contorsions de 34,76% et 64,67% chez les souris albinos suisses à 250- 500mg/kg de poids corporel, respectivement, tandis que le médicament standard diclofénac sodique a montré une inhibition des contorsions de 66,67% au niveau cliniquement établi. Dose de 25mg/kg pour la souris [12]. Une autre étude a suggéré que l'extrait chloroformique des feuilles de *H. indicum* a montré un effet anti nociceptive maximal 82,79% à 150mg/kg de poids corporel dans le test de la plaque chauffante chez des souris albinos mâles suisses qui a été comparé au médicament standard, la pentazocine [30]. L'extrait des feuilles de *H. indicum* aurait des effets bénéfiques dans la pharyngodynie [95].

➤ **Propriété diurétique :**

Cette activité a été observée avec l'extrait méthanolique des racines séchées de la plante qui a entraîné une inhibition substantielle des contorsions induite par l'acide acétique chez les souris expérimentales montrant ainsi une activité diurétique significative chez ces animaux. Les effets diurétiques ont été révélés par le rapport de perte d'électrolyte (le rapport d'excrétion Na^+/K^+ était de 1,38 et 1,45 aux doses de 200 et 400 mg/kg) respectivement comme celle du diurétique standard le furosémide (1,37) qui a été utilisée dans l'expérience [12, 87]. D'autres chercheurs ont montré que les tanins et les flavonoïdes par un relâchement de l'endothélium vasculaire [96] et les alcaloïdes par induction d'une bradycardie [97], seraient responsables de la réduction de l'hypertension artérielle [98].

➤ **Propriété antimicrobienne :**

L'extrait alcoolique avec un rendement en pourcentage de 7,2% de la plante entière s'est avérée antimicrobienne significative de la concentration (1-100 mg/kg) contre différentes bactéries ou microbes telles que *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus glutamococcus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* et *Proteus vulgaris*.

Dans l'expérience, les champignons utilisés étaient *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus wentii* ; et comme levures, *Saccharomyces cerevisiae* et *Candida albicans* étaient sélectionnés dans cette étude pour tester les effets antimicrobiens par la méthode de diffusion sur plaque de gélose et l'extrait alcoolique s'est avéré antifongique [14, 33]. Cependant, étant donné que des concentrations élevées d'extrait sont nécessaires pour observer des effets inhibiteurs, des essais axés sur l'activité sont nécessaires pour isoler et caractériser le métabolite actif responsable des activités observées. Les extraits aqueux, à l'éther de pétrole, au chloroforme et méthanoliques des feuilles de *H. indicum* ont montré une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, telles que *Pseudomonas mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli* [9, 85].

Dans un modèle d'infection de plaie avec *S. aureus* et *P. aeruginosa*, les extraits méthanoliques et aqueux des feuilles mélangées à une pommade simple (10%) ont présenté l'activité la plus prometteuse favorisant la cicatrisation de la même manière que le standard de référence nitrofurazone [85]. Dans une autre étude, le criblage antimicrobien d'extraits pétrolier et méthanoliques des parties aériennes de la plante a mis en évidence des zones d'inhibitions importantes contre les deux microorganismes mentionnés précédemment [9].

L'extrait aqueux, éthanolique et au chloroforme de la plante entière a montré des activités antibactériennes et antifongiques, ou il a produit des zones d'inhibition importantes contre 70%

des organismes testés, en utilisant l'amikacine (5g/disque) comme contrôle positif [34]. Parmi les différents extraits, le chloroforme est celui qui a montré les meilleurs résultats, bien que la zone d'inhibition ait toujours été plus faible que pour l'amikacine (par exemple : pour *S. aureus*, le diamètre d'inhibition était de 19 mm pour le contrôle et de 12 mm pour l'extrait chloroformique). L'extrait au méthanol de la plante entière a également montré une activité contre cinq bactéries Gram-positives et huit bactéries Gram-négative et trois champignons, en utilisant l'antibiotique standard, la ciprofloxacine, comme contrôle positif [35]. De plus, les matières solubles dans le tétrachlorure de carbone obtenues par fractionnement de l'extrait méthanolique à l'aide d'un évaporateur rotatif ont révélé une activité notable contre un certain nombre de microbes avec des zones d'inhibition allant de 7 et 20 mm, montrant la capacité d'inhibition la plus élevée pour *Bacillus cereus* (20,0 mm) [35]. L'extrait au méthanol des feuilles de *H. indicum* (6,25, 12,5, 25, 50, 100 et 200 mg/ml) a montré une activité contre *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et *E. coli* ou les diamètres des zones d'inhibition étaient de 6 mm [14]. Cependant, la concentration élevée requise pour obtenir l'inhibition, par rapport au témoin positif (gentamycine 10mg/ml) suggère une faible capacité antimicrobienne de l'extrait.

L'huile végétale volatile a été isolée des parties aériennes par procédé d'hydrodistillation et caractérisée par une combinaison de GC et GC-MS. Les principaux constituants de l'huile volatile étaient le phytol (49,1%), le 1-dodécanol (6,4%) et le bêta-linalol (3,0%). Ces constituants ont montré une activité antituberculeuse importante contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra dans le test au bleu Alamar système. L'étude a montré des effets antituberculeux notables avec une CMI de 20,8 microgrammes par millilitre, en utilisant les médicaments, l'isoniazide et la kanamycine comme témoins positifs [88]. L'extrait des feuilles de *H. indicum* aurait des effets bénéfiques contre l'érysipèle [95].

➤ **Propriété antiparasitaire :**

Afin de découvrir la pertinence scientifique pour l'utilisation traditionnelle dans le paludisme, les extraits de *Heliotropium indicum* ont été soumis à l'évaluation de l'activité anti plasmodiale. Cependant, les extraits méthanoliques de la plante n'avaient pas montré directement d'effet anti plasmodiales clairs testés in vitro contre les souches résistantes à la chloroquine (k1) et sensible (FCR3), et les effets anti *Trypanosoma* ont été testés sur *Trypanosoma brucei brucei* GUT à la souche 3,1 [38]. Son utilisation en médecine traditionnelle s'explique par son activité dans la réduction de l'hyperthermie et des coliques, deux symptômes significatifs du paludisme. Cela pourrait expliquer sa mesure d'utilisation corrective du paludisme. Donc l'étude a montré une activité anti-plasmodiale indirecte [89].

➤ **Propriété anti-hyperglycémiant :**

L'administration de l'extrait de méthanolique de la plante entière parmi les différents extraits au solvant de *H. indicum* (250, 500 ou 1000 mg/kg) sur les taux de glycémie à jeun des rats diabétiques induits par la streptozotocine (induits par la STZ) a montré une réduction significative (31,5%) mais moins d'activité anti hyperglycémiant en comparaison avec l'extrait aqueux (47%) et la fraction active méthanolique (750mg/kg de poids corporel) de la plante (60%) [36]. Des effets antidiabétiques chez les animaux de laboratoire ont été observés avec le lupéol [100], le phytol [101] et le stigmastérol [102].

➤ **Activité anti glaucome :**

L'extrait aqueux de la plante entière de *H. indicum* (30-300mg/kg de poids corporel) a significativement réduit la pression intraoculaire dans le glaucome aigu et chronique, les niveaux de glutathion préservés et la concentration de glutamate. L'évaluation histologique du corps ciliaire a montré une diminution de l'infiltration inflammatoire dans le groupe traité par l'extrait et acétazolamide par rapport au groupe traité par une solution saline normale [37]. L'extrait des feuilles de *H. indicum* aurait des effets bénéfiques dans les troubles ophtalmiques [95].

➤ **Effet vermifuge :**

Les effets vermifuges d'extraits des feuilles méthanoliques et aqueux de *H. indicum* (25, 50, 100mg/ml) ont été testés contre le ver de terre adulte indien, *Pheretima posthuma*. Le mébendazole a été utilisé comme étalon de référence en utilisant les mêmes concentrations que l'extrait. Le temps jusqu'à la paralysie et la mort a progressivement augmenter parallèlement à l'augmentation des concentrations de l'extrait méthanolique, montrant des résultats similaires à ceux du médicament standard le mébendazole [40]. Au contraire, les effets de l'extrait aqueux étaient beaucoup plus faibles et peu efficaces contre *P. posthuma*.

➤ **Effet antithrombotique :**

Différents extraits de *H. indicum* ont présenté une lyse potentielle des caillots et des activités stabilisatrices de la membrane, c'est pourquoi traditionnellement les feuilles de *H. indicum* ont été utilisées comme remède contre la thrombose. Les extraits à l'éthanol, à l'éther de pétrole, au tétrachlorure de carbone et au chloroforme des feuilles de *H. indicum* ont montré une activité de lyse des caillots de 23,78, 35,40, 32,48 et 18,95% respectivement, dans le sang de sujets masculins en bonne santé [46]. Dans cette étude, la streptokinase utilisée comme contrôle positif, a montré une activité de lyse du caillot de 65,15%. Dans une autre étude, l'extrait méthanolique de la plante entière a montré une activité thrombolytique légère à modérée à une concentration de 1,0mg/ml protégeant les globules rouges contre l'hémolyse hypotonique et induite par la chaleur [35]. De plus, la fraction soluble du tétrachlorure de carbone obtenue à partir de cet extrait a

montré une lyse de 41,47 +/- 1,12 et 37,97 +/- 0,14% de lyse des globules rouges induite par la solution hypotonique et la chaleur, respectivement, tandis que l'acide acétylsalicylique utilisé comme contrôle positif a montré 71,92 et 42,12% de lyse [35].

➤ **Activité larvicide :**

Heliotropium indicum est une plante potentielle pour lutter contre *Aedes aegypti*, qui est un vecteur potentiel du virus de la dengue. Veerakumar et al. [90] ont suggéré que *H. indicum* peut être une plante écologique idéale pour lutter contre *Anopheles stephensi* et *A. aegypti*. Les extraits alcooliques de *H. indicum* à différentes concentrations (0,30, 0,25, 0,20, 0,15, 0,10, 0,075, 0,050 et 0,025mg/ml) se sont avérés agir contre les larves de moustique d'*A. aegypti* [47]. Dans cette étude, une incapacité à remonter à la surface, une perte d'équilibre, et enfin la mort des larves ont été observées avec le traitement d'extrait de la plante. Les résultats ont montré une mortalité de 10% déjà à la concentration la plus faible 0,025mg/ml, atteignant 100% à la concentration de 0,25mg/ml. Cependant, aucun contrôle positif n'a été utilisé dans l'étude, ce qui rend difficile la comparaison de l'efficacité réelle de l'extrait.

➤ **Propriété antitumorale :**

L'extrait méthanolique des parties souterraines (racines) de la plante (10, 20, 40, 80 et 160 µg/ml) a montré un effet cytotoxique sur la crevette de saumure nauplii [12]. Les valeurs de CL50 étaient comprises entre 2,57 et 31,44µg/ml. L'extrait de méthanol brut a également montré des effets cytotoxiques sur des nauplii d'artemias avec des valeurs de CL50 comprises entre 2,57 +/- 0,22 µg/ml par rapport à 0,45 µg/ml de sulfate de vincristine témoin positif [35]. Dans une autre étude, les effets anticancéreux des extraits méthanoliques de tige et des feuilles ont été étudiés contre la lignée cellulaire HeLa [41]. Les deux extraits méthanoliques ont montré une activité antiproliférative après 48h de traitement, mettant en évidence un pourcentage de mortalité relative de 64,5% pour l'extrait méthanolique de la tige à la concentration de 200µg/ml et 49,7% pour l'extrait des feuilles à la même concentration par rapport à la cellule témoin supplémentée uniquement avec le véhicule [41]. L'extrait éthanolique de la plante entière s'est avéré exercer un effet antiprolifératif significatif sur la lignée cellulaire d'adénocarcinome du sein humain SKBR3 [38]. Bero et al [89] ont rapporté que l'extrait aqueux de *H. indicum* possédait des activités antileucémiques en bloquant les ganglions. Des effets protecteurs sur les lésions de la moelle épinière chez le rat avec amélioration de la récupération fonctionnelle et suppression de l'apoptose ont été observés avec la lycopsamine identifiée dans *H. indicum* [99]. L'indicine-N-oxyle, qui est le principal alcaloïde pyrrolizidinique isolé de cette plante, a atteint un essai clinique de phase I chez les patients atteints de cancer avancé avec un risque d'hépatotoxicité [89]. Les effets secondaires toxiques sévères ont montré qu'une thérapie avec l'indicine N oxyde n'était

pas justifiée. La plupart des alcaloïdes qui ont été identifiés à partir de cette plante sont hépatotoxiques et par conséquent une utilisation interne n'est pas recommandée à ce jour.

➤ **Propriété de l'infertilité :**

Heliotropium indicum est utilisé ethno médicalement contre l'infertilité. L'extrait d'éther de pétrole des différentes parties de la plante a montré que certaines parties de la plante avaient des effets d'infertilité évidents dans le modèle animal ce qui a validé l'utilisation ethno médicale de cette plante comme agent antifertilité [92].

Dans une autre enquête de recherche, les fractions N-hexane et benzène de l'extrait éthanolique de *Heliotropium indicum* ont été étudiées pour l'activité de l'infertilité chez le rat en utilisant des modèles d'implantation et abortif. Une étude in vitro de la motilité des spermatozoïdes a également été réalisée en utilisant différentes concentrations d'extraits. L'étude a révélé que *H. indicum* possède une activité abortive prometteuse et des effets modérés sur l'implantation et la motilité des spermatozoïdes [39]. Les extraits aqueux et éthanolique des racines de *H. indicum* ont montré un fort stimulant utérin chez le rat [94].

➤ **Propriété antiulcéreuse :**

L'extrait éthanolique des feuilles et des racines d'*Heliotropium indicum* ont été étudiés pour ces effets antiulcéreux contre pylore, ulcère gastrique induit par ligature chez les animaux. L'étude de recherche a montré une diminution importante du volume d'acidité totale gastrique et l'indice d'ulcère. Ladite expérience a conclu que l'extrait de la plante avait des effets antiulcéreux chez un animal dont l'ulcère gastrique est d'origine médicamenteuse.

Des extraits aqueux de la poudre des feuilles de la plante ont montré une propriété gastro-protectrice dans l'ulcère induite par l'indométacine (80mg/kg de poids corporel) chez le rat [16]. Les observations histologiques des différents composants de la couche muqueuse de l'estomac ont mis en évidence un aspect morphologique normal dans les groupes *H. indicum*, alors que dans le groupe témoin, des érosions importantes de la muqueuse ont été observées. Il a également été supposé que cet effet pourrait être dues à des composés phytochimiques essentiels de la plante tels que les tanins, les alcaloïdes et la saponine dans les feuilles de la plante qui peuvent induire la libération de prostaglandines dans la muqueuse gastrique maintenant la microcirculation gastrique par la production de mucus et de bicarbonate.

La plante est traditionnellement utilisée au Nigeria pour l'ulcère et la fièvre, les impacts antiulcéreux des extraits aqueux de la poudre des feuilles ont été étudiés sur les animaux, l'étude a montré que l'extrait aqueux de la poudre des feuilles a une propriété gastro-protectrice proéminente dose-dépendante.

➤ **Propriété myorelaxante :**

L'extrait éthanolique à 95% des racines d'*Heliotropium indicum* a montré des effets relaxants des muscles lisses faibles sur l'iléon du cobaye et le duodénum de lapin [44]. Une enquête de recherche a été faite pour observer les récepteurs qui peuvent éventuellement médier les effets sur les muscles lisses. L'activité des différentes concentrations des médicaments agonistes et un extrait aqueux de la plante était étudié sur l'iléon isolé de cobaye, le jéjunum de lapin, l'utérus de rat et le ligament ano-coccygien de rat.

L'extrait a montré des effets dose dépendante de l'acétylcholine, la méthyl-choline, l'histamine, la carbamylcholine et l'ocytocine utilisé sur le muscle lisse. L'extrait était très stable au cholinestérase plasmatique [45].

L'activité des parties de la plante sur les récepteurs suggère ses utilisations ethno-médicales comme soulagement des douleurs abdominales, hypertension, impuissance et l'obstruction.

➤ **Propriété anti anaphylactique :**

Dans une étude de recherche, Ashoka MS et Shashidahar CS, en 2011 [93] ont montré une activité anti anaphylactique sur l'extrait des feuilles de *Heliotropium indicum*.

➤ **Propriété antitussive :**

Dans une étude de recherche, l'activité antitussive a été observée dans l'extrait éthanolique des feuilles de la plante. Ces propriétés antitussives de l'extrait éthanolique ont été étudiés chez l'animal dans l'acide citrique saturé. L'étude a montré que le sirop à 100% d'extrait éthanolique avait enregistré le plus faible nombre de toux, de moins 2,0 statistiquement comparable au dextrométhorphan. Cependant, les animaux traités avec le sirop à 50% d'extrait avaient une toux moyenne de 4,67, cette observation conclut que *Heliotropium indicum* à des propriétés antitussives significatives [42].

➤ **Autres effets :**

Un effet antiallergique sur les cobayes Dunkin-Hartley, probablement par voie d'immunomodulation, a été observé avec l'extrait aqueux de plante entière de *H. indicum* (30-300 mg/kg de poids corporel) [37].

Tableau II : Récapitulatif des composés chimiques et des activités biologiques de *H. indicum* L. selon les groupes chimiques

Désignation		Composés chimiques	Activités biologiques	
Groupes chimiques	Alcaloïdes	Acétyl indicine, cynoglossine, échinatine, heleurine, heliotrine, hélindicine, europine-N-oxyde, heliotrine-N-oxyde, indicine-N-oxyde, indicinine, indicine, lasiocarpine, lycopsamine, trachelanthamidine, retronecine, supinine, ester de retronecine	Anti-inflammatoire, antalgique, antitumorale, antimicrobienne, anti-cancéreux	
	Triterpènes	Bêta-amyrine, lupéol	Anti-inflammatoire, antiarthritique, antioxydante, antimutagène, antitumorale, anti-cancéreux, anti -hyperglycémiant, hypolipidémiant	
	Stérols	Bêta-sitostérol, estradiol, chalinastérol, campestérol, hexacosane-1-ol, stigmastérol ; campestérol,	Anti-inflammatoire, antiasthmatique, anti-hypertenseur, antidiabétique, anticancéreux, neuroprotectrice, hypolipidémiante	
	Autres	Amines, Amides, Benzoquinone	Putrescine, spermidine, spermine, peslamide B, glycinamide, rapanone	Anti-inflammatoire, cicatrisante antifongique, antalgique, anti-cancéreux, pesticide, herbicide
		Huiles volatiles	Dodécanol, bêta-linalol, phytol	Anti-inflammatoire, anti-oxydant, antimicrobienne, anti-diabétique, antinociceptive, hypolipidémiante, antalgique

NB : Certains alcaloïdes pyrrolizidiniques qui constituent le principal groupe chimique de la plante sont réputés être des composés toxiques : l'indicine et son N-oxyde, la lasiocarpine, l'heliotrine et acétyllindicine.

3. Relations structures et activités

Les différents composés chimiques contenus dans *Heliotropium indicum* pourraient expliquer ses usages thérapeutiques variés précédemment décrits. En effet, Burkill a indiqué en 1985 que les saponines et l'heliotrine contenus dans l'extrait aqueux de cette plante seraient à l'origine de son activité anti-inflammatoire et de son pouvoir cicatrisant [96]. L'activité gastro-protectrice pourrait être due à des composés phytochimiques essentiels de la plante tels que les tanins, les alcaloïdes et la saponine. La lycopsamine, l'helindicine, l'indicine et son N-oxyde seraient responsables de l'activité anti tumorale et de la toxicité hépatique. L'indicine-N-oxyde serait principalement responsable des effets cytotoxiques. Des effets antimicrobien, antituberculeux, anti-inflammatoire, analgésique et histo-gastro protectif pourraient être attribués aux composés suivants : acétyl-indicine, indicinine, heliotrine, retronécine, trachelanthamidine, composés volatiles, lindélofidine, supinidine, putrescine, spermidine, spermine, homospermidine.

La majorité des composés identifiés dans *H. indicum* sont des alcaloïdes. D'autres composés de type acyclique (phytol, dodécanol, spermine, spermidine, homospermidine) ou polycycliques (stéroïdes) ont également été identifiés. Dans ce chapitre, nous tenterons de donner les bases structurales qui pourraient expliquer les activités biologiques préalablement décrites pour *H. indicum*. L'objectif ici est d'identifier les points communs et les différences structurales entre les composés de la même famille chimique. En perspective, les investigations pourraient s'intéresser à l'affinité desdits composés à l'égard de leur cible en vue de déterminer le lien avec la puissance de leurs effets bénéfiques ou toxiques.

Une observation approfondie des structures des différents composés permet de dégager quatre groupes chimiques lesquels sont décrits ci-après :

3.1 Alcaloïdes

Les alcaloïdes identifiés dans *H. indicum* à ce jour sont des dérivés de la pyrrolizidine, caractérisés par une structure de base de type nécine. La base de nécine est généralement un hydrocarbure aliphatique bicyclique constitué de deux cycles fusionnés à cinq chaînons avec un atome d'azote en tête de pont [103]. Le cycle est substitué par un groupe hydroxyméthyle ($-CH_2OH$) en position C-1 et porte parfois une fonction alcool secondaire ($-OH$) en C-7 (rétronécine, heliotridine, platynecine). Des alcaloïdes pyrrolizidiniques hydroxylés en position C-2 (rosmarinécine) ou en C-6 (crotanecine) ont été isolés dans d'autres plantes [104]. L'hydroxylation de la base nécine et/ou de l'acide nécique, l'acétylation des groupements hydroxyles, la N-oxydation de l'azote tertiaire de la nécine ainsi que la présence d'une insaturation dans le bicyclic en C1-C2 constituent les principales diversifications observées pour ce groupe.

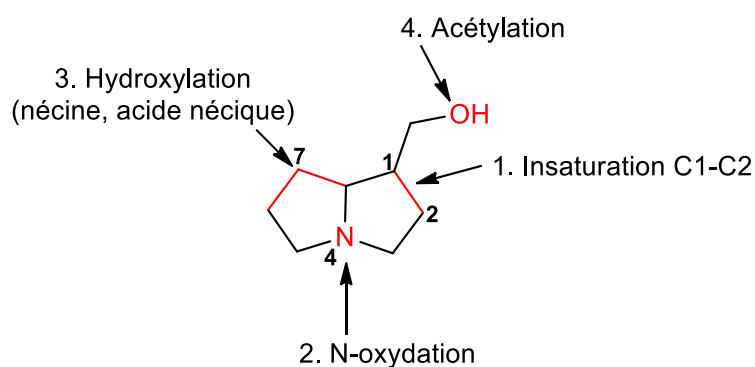


Figure 8 : représentation schématique de la Relation Structure-Activité des alcaloïdes pyrrolizidiniques de *H. indicum*

Les principaux alcaloïdes pyrrolizidiniques dérivent de quatre structures de base que sont la platynecine, la retronecine, l'heliotridine et l'otonecine. [105] (Figure 9).

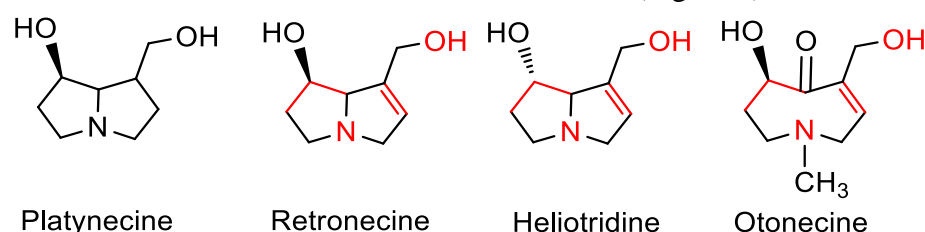


Figure 9 : Structure de base commune des alcaloïdes pyrrolizidiniques de *H. indicum*
La rétronécine et l'héliotridine sont des énantiomères en position C7.

En général, les alcaloïdes pyrrolizidiniques saturés sont considérés comme non toxiques (Figure 10). [106].

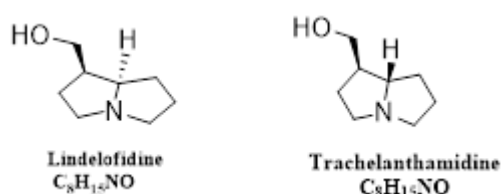


Figure 10 : Exemples d'alcaloïdes pyrrolizidiniques saturés identifiés dans *H. indicum*

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques N-oxydes sont caractérisés par une forte hydrosolubilité avec une toxicité moindre comparés aux alcaloïdes pyrrolizidiniques libres (Figure 11). La présence d'une insaturation en C1-C2 augmente la toxicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques. L'estérification des nécines participe à l'accentuation de leur toxicité. Ainsi, les alcaloïdes pyrrolizidines de type retronecine, heliotridine et otonecine ont particulièrement retenu l'attention des chercheurs du fait de leur hépatotoxicité et carcinogénicité [105]. Les figures 11 et 12 présentent quelques composés dérivés de ces trois types d'alcaloïdes. Il est à noter que *H. indicum* contient essentiellement les composés de type retronécine et de type heliotridine.

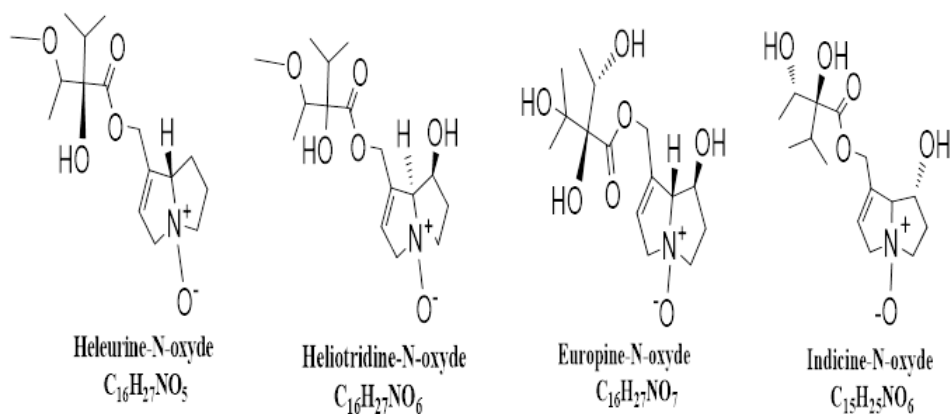


Figure 11 : Exemples d'alcoïdes pyrrolizidiniques N-oxydes présents de *H. indicum*

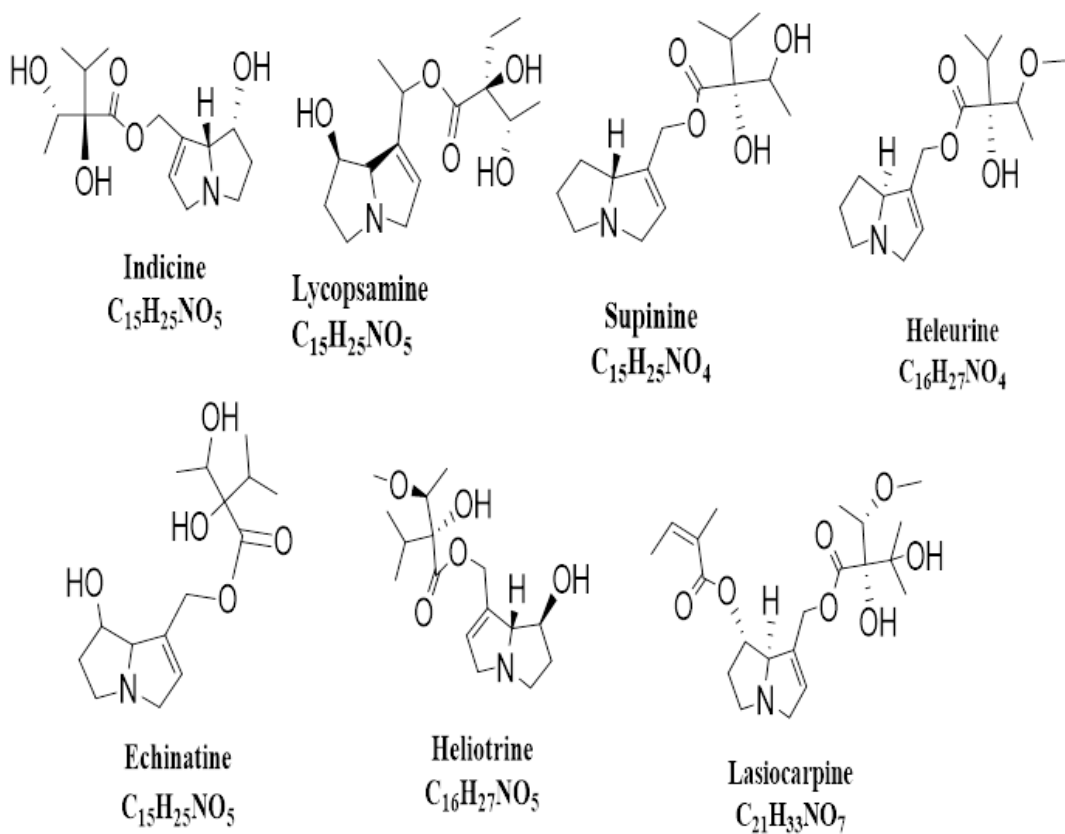


Figure 12 : Exemples d'alcoïdes pyrrolizidiniques estérifiés de *H. indicum*

3.2 Composés de type « Stéroïdes »

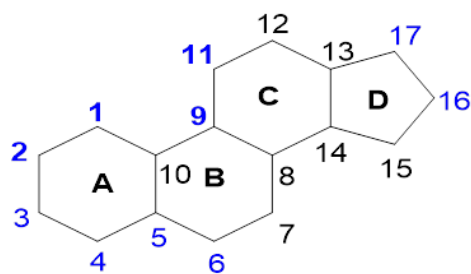


Figure 13 : Composés de type stéroïdes « analogie structurale avec les glucocorticoïdes »

H. indicum contient également des composés ayant une analogie structurale avec les glucocorticoïdes. Ils présentent une homogénéité structurale caractérisée par la présence d'un noyau prégnane comme structure de base comme illustrée dans la figure 13.

Les principaux composés identifiés sont le Bêta-sitostérol, le chalinastérol, le campestérol, le stigmastérol, l'estradiol et l'hexacosane-1-ol. Ils sont caractérisés par la présence d'un groupe hydroxyle en C3 du cycle A, une insaturation en C5-C6 du cycle B ainsi qu'une chaîne alkyle insaturée ou non en position C17 du squelette stéroïde.

La structure chimique du Bêta-sitostérol est assez proche de celle du cholestérol ; ils diffèrent par la chaîne alkyle en C17. Le campestérol et le stigmastérol sont également des analogues du cholestérol. Comparé au cholestérol, dans la structure du campestérol, la chaîne alkyle en position C17 du squelette stéroïde est substituée en C23 par un groupe méthyle tandis que le stigmastérol possède un groupe éthyle en C23 avec une insaturation en C21-C22. Dans la structure du chalinastérol, la chaîne alkyle en C17 porte une fonction cétone en position C23. (Figure 14). Cette analogie structurale permet à ces phytostérols de bloquer partiellement l'absorption du cholestérol par l'organisme, notamment au niveau des intestins, ce qui pourrait expliquer leur action hypolipémiante.

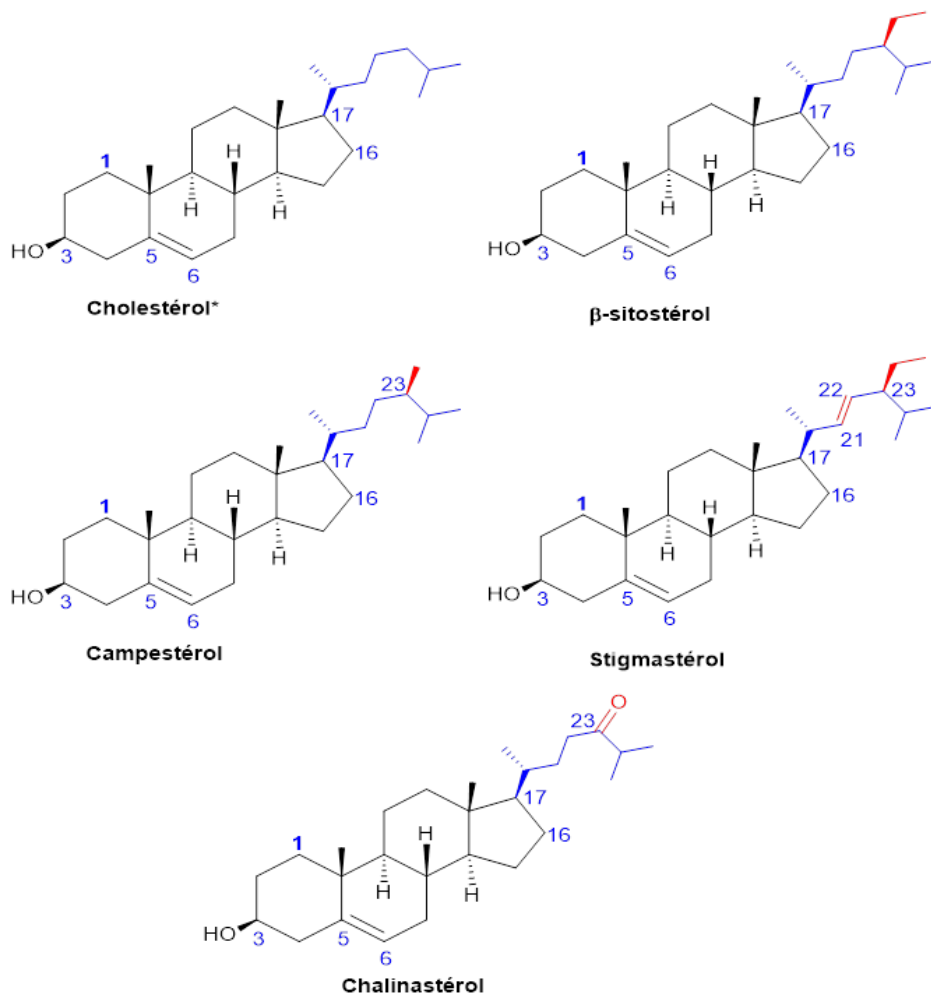


Figure 14 : Analogie structurale entre le cholestérol, le beta-sitostérol, le campesterol et le stigmasterol.

L'estradiol est un métabolite naturel du cholestérol caractérisé par la présence d'un groupe hydroxyle en C17, l'aromatisation du cycle A, l'absence du groupe méthyle en C10 et l'absence de double liaison en C5-C6 (Figure 15). Il contribue au maintien de la fertilité et des caractères sexuels secondaires chez la femme. La présence d'un groupe hydroxyle en position C17 est favorable à l'activité glucocorticoïde caractérisée par des propriétés antiinflammatoires.

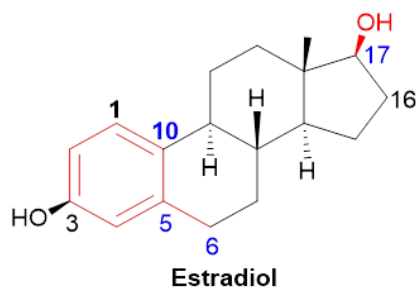


Figure 15 : Structure chimique de l'estradiol

3.3 Triterpènes pentacycliques

H. indicum contient des composés triterpénoïdes pentacycliques substitués en position 3 β par un groupe hydroxyle. La bêta-amyrine est constituée de cinq cycles de six sommets fusionnés avec une insaturation sur le pont cyclique. Une double méthylation est également présente sur deux des cycles du squelette pentacyclique de manière symétrique. Le lupéol est constitué de cinq cycles fusionnés dont quatre cyclohexanes et un cyclopentane substitué par un groupe méthyl-propène. La structure entière pentacyclique semble nécessaire à l'activité de ces molécules en faveur de propriétés anti-inflammatoire, antioxydante, antitumorale, anti-cancéreuse entre autres [107, 108].

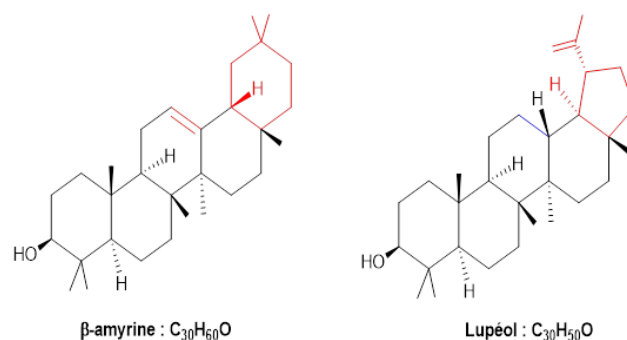


Figure 16 : Illustration des points de diversité structurale entre le lupéol et la bêta-amyrine

3.4 Autres composés

L'observation des composés contenus dans *H. indicum* conduit à distinguer également des dérivés amines (exemple : la putrescine, la spermidine et la spermine), des huiles volatiles (exemple : 1-dodécanol, bêta-linalol et le phytol) à structures linéaires. Des composés de type benzoquinone (rapanone), de type amide (peslamide-B, glycinamide) ont été également caractérisés dans cette plante. Ces composés semblent posséder entre autres, des propriétés anti-inflammatoire, antioxydante, antimicrobienne, anti-diabétique, antinociceptive, hypolipémiante, antipyrétique.

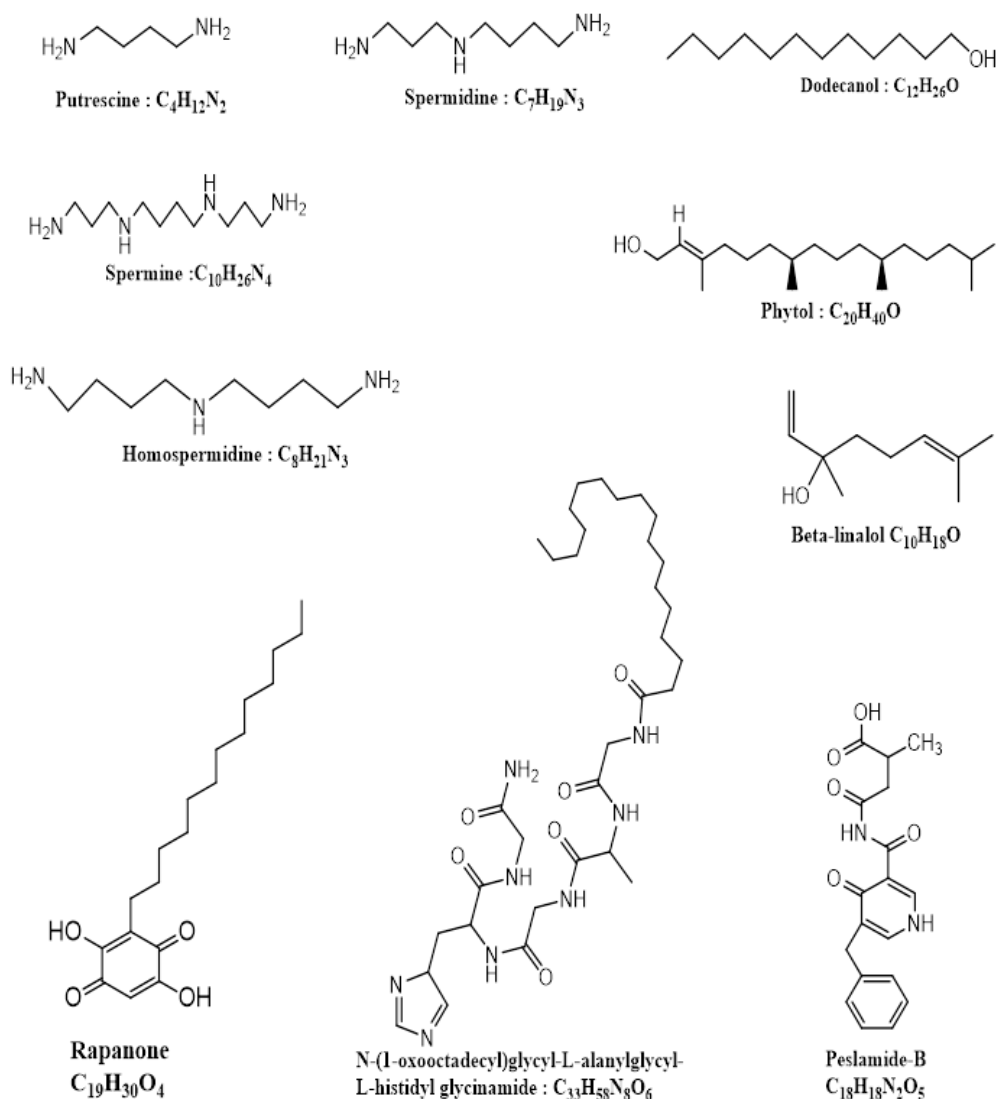


Figure 17 : Structures chimiques du benzoquinone, de quelques huiles volatiles, des dérivés aminés et des dérivés amides présents dans *H. indicum*.

Toxicité :

En 1976, aucun résultat histopathologique négatif indiquant l'hépatotoxicologie associée aux alcaloïdes pyrrolizidiniques n'avait été démontré pour l'indicine-N-oxyde qui présentait une activité significative contre la leucémie P388, et également une activité contre le mélanome B16, la leucémie L1210 et Walker 256 [109].

La plupart des alcaloïdes pyrrolizidiniques sont mutagènes et inducteurs de tumeurs hépatiques. Il a été montré chez le rat que des alcaloïdes pyrrolizidiniques comme la monocrotaline et la lasiocarpine pouvaient provoquer des tumeurs hépatiques lorsqu'ils sont administrés régulièrement par voie orale. Il a aussi été prouvé expérimentalement que plusieurs alcaloïdes du groupe étaient mutagènes et tératogènes [110].

Chez l'homme, la consommation régulière d'herbes médicinales contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques peut être responsable de graves intoxications chroniques.

Les constituants toxiques : les constituants toxiques chez le genre *Heliotropium indicum* sont l'héliotrine, lasiocarpine, l'indicine, l'indicine N-oxyde, l'acétyl l'indicine et l'indicinine entre autres.

La dose toxique : la dose toxique est de 1mg d'alcaloïdes pyrrolizidines par jour à un long terme [49-51, 111-115].

Mécanisme de toxicité : les alcaloïdes pyrrolizidines sont convertis en métabolites hautement réactifs après transformation dans le foie par le système du cytochrome P450. Ces métabolites se lient aux protéines, à l'ADN et à l'ARN, et induisent des toxicités aiguës et chroniques. Le foie est le principal organe touché et une maladie veino-occlusive (syndrome de budd-chiari) peut survenir. Le métabolisme hépatique étant impliqué, la toxicité n'est pas strictement dose-dépendante mais montre une variabilité individuelle [117-118].

Caractéristiques des effets indésirables : Les effets aigus sont : douleurs abdominales, hépatomégalie, ascite, nécrose hépatique et même mort, tandis que l'intoxication chronique se traduit par une perte d'appétit, des douleurs, une distension abdominale, une augmentation du volume du foie (hépatomégalie), ascite récidivante, occlusion veineuse hépatique (syndrome de budd-chiari), cirrhose, carcinome hépatocellulaire, hypertension pulmonaire et même décès [116-117].

Il y avait 2 sources principales d'empoisonnement aux alcaloïdes pyrrolizidines. La consommation de grains de céréales contaminés par les mauvaises herbes toxiques avait causé de nombreuses intoxications dans de nombreux pays. Rien qu'en Afghanistan, on estime que 8000 personnes ont été touchées avec plus 1600 décès. L'autre source est l'utilisation d'herbes contenant des alcaloïdes pyrrolizidine à des fins médicinales et diététique, entraînant des empoisonnements dans toutes les régions du monde [116-117].

Les effets cytotoxiques sont principalement dus à l'action de l'alcaloïde pyrrolizidine, le N-oxyde de l'indicine, qui altère l'assemblage de la tubuline en microtubules, induisant des dommages à l'ADN [119]. Cependant, l'apparition d'une toxicité hépatique voire d'une aplasie médullaire a conduit au retrait de ce composé du développement des essais cliniques [120, 121]. Ainsi, il sera nécessaire de trouver de nouveaux composés chez *H. indicum* à potentiel anticancéreux. Enfin, la toxicité aiguë et chronique doit être étudiée de manière approfondie afin d'établir des limites de sécurité et toxicologiques et de fournir des orientations pour les applications cliniques.

Travailler avec des composés purs à bio-activité connue permet d'obtenir un effet thérapeutique ciblés et de déterminer des doses efficaces, des doses toxiques et des indices de sélectivité pour contrôler la qualité de la formulation thérapeutique. De plus, travailler avec des composés isolés réduira le risque de toxicité.

Bien que la plante puisse potentiellement contribuer à l'avancement des soins de santé, à ce jour, seules quelques études ont été menées sur ses constituants isolés, limitant sa traduction à la pratique clinique. Un autre facteur qui entrave son utilisation clinique est la présence de certains composants, tels que l'héliotrine, la lasiocarpine, avec des preuves d'effets toxiques sur des animaux de laboratoire ou des cellules d'origine humaine.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les résultats présentés dans ce document sont le fruit d'une étude bibliographique axée sur les caractéristiques botaniques, les utilisations traditionnelles, la phytochimie et la pharmacologie de la plante *Heliotropium indicum*. Les documents qui étaient disponibles et qui étayaient l'étude chimique de la plante étaient en anglais et la collecte des données n'a concerné que ceux auxquels on a pu accéder. D'autres documents auxquels nous n'avons pas eu accès pourraient apporter des données complémentaires. Cet état de fait constitue une limite à cette étude.

D'une manière générale et dans un souci de compréhension pour le lecteur, nos commentaires et notre discussion s'articulent autour des résultats relatifs à la composition chimique, aux activités biologiques et aux relations structure-activités biologiques de ladite plante.

➤ **Composition chimique**

H. indicum est une plante qui contient de nombreux composés phytochimiques appartenant essentiellement aux groupes chimiques suivants : alcaloïdes, stéroïdes, triterpénoïdes. Des dérivés amines et des huiles volatiles à structures linéaires, des composés de type benzoquinone ainsi que des dérivés amides ont été également caractérisés dans cette plante. [65, 69-80]. La composition varie en fonction de la partie de la plante utilisée comme drogue. La présence d'alcaloïdes a été rapportée par au moins dix auteurs. La plupart des alcaloïdes ont été retrouvés dans la partie aérienne (feuilles, graine et tige) de *H. indicum* tandis que la racine ne contient que deux alcaloïdes à savoir l'hélicidine et la lycopsamine. Les stéroïdes ont été identifiés pour la plupart dans la plante entière excepté l'estradiol qui n'a été retrouvé que dans la racine. Les dérivés triterpénoïdes (bêta-amyrine et lupéol) ont été caractérisés dans la plante entière avec une concentration notable du lupéol dans la partie aérienne de *H. indicum*. Quant aux dérivés amines, ils ont été caractérisés dans les feuilles tandis que le composé benzoquinone a été surtout retrouvé dans la plante entière. Des huiles volatiles ont été localisées dans la partie aérienne dont 12% dans les graines. Les dérivés amides ont été également localisés dans la partie aérienne. Ces différences de composition chimique pourraient s'expliquer par l'origine et les conditions de croissance de la plante.

➤ **Activités biologiques**

H. indicum est une plante qui est utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle pour traiter diverses affections. Les propriétés biologiques suivantes ont été décrites pour *H. indicum* : propriétés antioxydantes, cicatrisantes, antitussives, antibactériennes, antifertilités, antitumorales, hypoglycémiantes, antituberculeuses, antiulcéreuses, anti-inflammatoires, anti-cataracte,

myorelaxantes, analgésiques, antipyrétiques, antithrombotiques, larvicides, vermifuges, antinociceptives, Anti-glaucome et histo-gastroprotectrices. Les extraits des différentes parties de *H. indicum* ont indiqué de nombreux effets biologiques, fournissant des preuves de base pour les allégations traditionnelles.

Les études sur la capacité antioxydante ont révélé que les extraits alcooliques de *H. indicum* présentaient une grande activité antioxydante par rapport aux extraits aqueux qui ne présentaient pas d'activité antioxydante. Ces résultats pourraient s'expliquer par une richesse des extraits alcooliques en composés antioxydants tels que les flavonoïdes et autres composés polyphénoliques contrairement aux extraits aqueux qui en sont pauvres.

Des propriétés cicatrisantes ont été rapportées pour des extraits d'éther de pétrole, de chloroforme, de méthanol et des extraits aqueux chez un animal modèle. Une activité de cicatrisation des plaies plus importante a été notée avec les extraits méthanoliques et aqueux qu'avec les autres extraits étudiés. Des propriétés antitussives significatives comparables à celles dextrométhorphanes ont été rapportées lors d'une étude sur l'extrait éthanolique des feuilles de *H. indicum*.

Des activités antibactériennes et antifongiques significatives ont été mises en évidence avec des extraits aqueux, éthanoliques et au chloroforme de la plante entière avec des zones d'inhibition importantes contre 70% des microorganismes testés, en utilisant l'amikacine ou la ciprofloxacine comme contrôle positif. Une activité antituberculeuse importante contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra a également été rapportée avec l'huile essentielle extraite des parties aériennes de la plante. Ces résultats montrent que des études approfondies d'extraits standardisés de *H. indicum* pourraient être prometteuses pour enrichir l'arsenal d'antibiothérapie.

Par ailleurs, des effets de toxicité ont été attribués à divers extraits de *H. indicum*. Par exemple, l'extrait d'éther de pétrole de certaines parties de la plante a été rapporté comme capable de provoquer une infertilité. Une étude des fractions N-hexane et benzène de l'extrait éthanolique de *H. indicum* à différentes concentrations a montré une activité abortive ainsi que des effets modérés sur l'implantation et la motilité des spermatozoïdes. Ces effets pourraient s'expliquer par la présence de composés tels que la lycopsamine, l'hélicidine, l'indicine ou les dérivés alcaloïdes pyrrolizidiniques de type N-oxydes dans la plante. Des propriétés cytotoxiques ont également été décrites pour de nombreux extraits de la plante. En effet, des extraits méthanoliques des racines de la plante a montré un effet cytotoxique sur la nauplii de crevette en saumure ainsi que sur des nauplii d'artemias. Des extraits méthanoliques de la tige et des feuilles ont également montré des effets anticancéreux sur la lignée cellulaire HeLa. L'extrait éthanolique de la plante entière a été rapporté comme possédant aussi un effet antiprolifératif significatif sur la lignée cellulaire

d'adénocarcinome du sein humain SKBR3. Ces résultats mettent en exergue la marge thérapeutique étroite des extraits issus de *H. indicum* et le besoin de fractionnements bio-guidés pour aboutir à des composés dont l'efficacité et la sécurité seraient mieux maîtrisées.

D'une manière générale, la revue des différents articles et publications a mis en évidence que les principales propriétés biologiques étaient observées de façon notable avec des extraits organiques notamment les extraits alcooliques. Ces observations pourraient être expliquées par les différents composés de la plante extractibles à l'alcool. En outre, quelques constituants identifiés dans *H. indicum* ont été décrits comme possédant des effets cytotoxiques, limitant ainsi l'utilisation de certains extraits en thérapeutique. En effet, les alcaloïdes pyrrolizidiniques peuvent produire des adduits hautement réactifs, tels que la protéine 2,3-dihydro-1H-pyrrolizine, par l'intermédiaire du système hépatique du cytochrome P450. Ces adduits se lient aux protéines et au matériel génétique (par exemple, l'ADN et l'ARN) et induisent alors une maladie veino-occlusive dans le foie. Compte tenu de ces risques, les toxicités aiguë et chronique doivent être étudiées de manière approfondie afin d'établir des limites de sécurité et de fournir des orientations pour les applications cliniques des produits à base de *H. indicum*.

➤ **Relations structure-activités biologiques**

Une observation des structures chimiques des composés identifiés dans *H. indicum* a permis de dégager divers groupes : les alcaloïdes essentiellement de type pyrrolizidinique, les stéroïdes, les dérivés triterpénoïdes pentacycliques, les dérivés amines, les dérivés benzoquinone, les dérivés amides ainsi que les huiles volatiles.

Les alcaloïdes identifiés dans *H. indicum* sont caractérisés par une structure de base de type nécine qui est généralement un hydrocarbure aliphatique bicyclique constitué de deux cycles à cinq chaînons fusionnés ayant un atome d'azote en tête de pont. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont pour la plupart des esters pouvant être formés entre des aminoalcools et un ou deux acides carboxyliques aliphatiques. Les aminoalcools concernés dérivent de la pyrrolizidine et sont appelés des nécines d'où la dénomination d'un certain nombre d'entre eux à partir du radical nécine (exemple : rétronécine, platynecine, rosmarinécine). Le cycle est substitué par un groupe hydroxyméthyle ($-\text{CH}_2\text{OH}$) en position C-1 et porte parfois une fonction alcool secondaire ($-\text{OH}$) en C-7 comme c'est le cas dans les composés rétronécine, heliotridine ou platynecine. La revue bibliographique a permis également de mettre en évidence l'existence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques hydroxylés en position C-2 comme dans la rosmarinécine ou en C-6 comme dans la crotanécine dans d'autres plantes. Les principales diversifications observées pour ce groupe étaient l'hydroxylation de la base nécine et/ou de l'acide nécique, l'acétylation des

groupements hydroxyles, la N-oxydation de l'azote tertiaire de la nécine ainsi que l'introduction d'une insaturation dans le bicyclic en C1-C2.

Cette revue a permis de regrouper des composés identifiés dans la plante ayant une analogie structurale avec les glucocorticoïdes. Ils présentent une homogénéité structurale avec un noyau prégnane comme structure de base. Ils sont caractérisés par la présence d'un groupe hydroxyle en C3 du cycle A, une insaturation en C5-C6 du cycle B ainsi qu'une chaîne alkyle insaturée ou non en position C17 du squelette stéroïde. Ces composés ont une structure chimique assez proche de celle du cholestérol et diffèrent essentiellement de ce dernier par la chaîne alkyle en position C17. Cette analogie structurale pourrait expliquer la possibilité pour ces phytostérols de bloquer partiellement l'absorption du cholestérol par l'organisme, notamment au niveau des intestins, justifiant ainsi leur action hypolipémiante. La présence d'un groupe hydroxyle position C17 est favorable à l'activité glucocorticoïde caractérisée par des propriétés anti-inflammatoires comme c'est le cas pour le composé estradiol. Ce composé est aussi connu pour contribuer au maintien de la fertilité et des caractères sexuels secondaires chez la femme.

Les triterpènes pentacycliques identifiés dans *H. indicum* possèdent une structure entière qui semble nécessaire à l'activité de ces molécules présentant des propriétés anti-inflammatoire, antioxydante, antitumorale, anti-cancéreuse entre autres.

Cette revue a également mis en évidence l'existence de dérivés aminés divers, essentiellement des polyamines dans *H. indicum* qui joueraient le rôle de facteur de croissance nécessaire à la division cellulaire. Par exemple, la putrescine, qui est le plus simple des polyamines, attaquerait la S-adénosyl méthionine décarboxylée pour être convertie en spermidine. La spermidine à son tour peut attaquer une autre molécule de S-adénosyl méthionine décarboxylée pour être convertie en spermine. Ces polyamines participeraient à de nombreux métabolismes cellulaires et auraient ainsi des activités pesticides, fongicides, herbicides, analgésiques et antioxydantes. [122-138].

Des huiles volatiles à structures linéaires, des composés de type benzoquinone, des amides qui ont été identifiés dans cette plante seraient responsables des propriétés de défense contre les herbivores et les attaques microbiennes, des activités antioxydantes, anti-inflammatoire et cytotoxiques significatives, de la cicatrisation des plaies sur les cellules pulmonaires humaines H292 [43, 76, 92, 96, 101, 102, 139-151].

Bien qu'utiles et bénéfiques pour la santé, certains de ces composés naturels tels que les alcaloïdes pyrrolizidiniques peuvent être dangereux pour l'homme à cause de leur hépatotoxicité et néphrotoxicité. La cytotoxicité de ces alcaloïdes pyrrolizidiniques serait plus marquée pour les composés ayant une insaturation en C1-C2. Leur toxicité hépatique serait liée à leur conversion en

pyrroles par les enzymes hépatiques. Ces dérivés pyrroliques sont toxiques et détruisent immédiatement les tissus du foie. En effet, la tentative du foie de métaboliser ces composés faciles à éliminer, les transforme plutôt en substances hautement réactives et toxiques. Une corrélation entre la quantité d'alcaloïdes pyrrolizidiniques ingérés et l'étendue des dommages hépatiques. Les dérivés pyrroliques ont tendance à se concentrer dans le foie, mais des études ont montré qu'ils peuvent être retrouvés dans les poumons, le cœur, la rate et les reins entraînant ainsi des dommages dans ces tissus et ceux adjacents [152].

Ces observations montrent qu'il est urgent d'effectuer des pharmaco-modulations à partir de composés isolés pour aboutir à des molécules à marge thérapeutique améliorée.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

➤ CONCLUSION

Cette étude bibliographique avait pour but de collecter les données relatives à la phytochimie, l'ethnopharmacologie, la toxicité et à l'utilisation traditionnelle de *Heliotropium indicum* L. Pour ce faire, une recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données google, google scholar, Yahoo search, ResearchGate, science Direct, BioMed central Elsevier et PubMed en utilisant comme mot clé principal Heliotropium indicum L.

L'étude a permis de recenser les principaux composés phytochimiques de la plante dont la plupart sont des alcaloïdes. D'autres composés de type acyclique (phytol, dodécanol, spermine, spermidine, homospermidine) ou polycycliques (stéroïdes) ont également été identifiés. Les activités notables liées à ces composés ainsi que les utilisations traditionnelles variées de la plante ont pu être recensées. En outre, une toxicité de la plante pour le foie, les reins et les poumons ainsi que des accidents mortels ont été rapportés à la suite d'administration orale des extraits de la plante (1-2g/kg) pendant 14 jours. Au cours de cette étude, une esquisse de description des bases structurales qui pourraient expliquer les activités biologiques préalablement décrites pour *H. indicum* a été proposée. D'une manière générale, bien que la plante puisse potentiellement contribuer à l'amélioration des soins de santé, seules quelques études ont été menées sur ses constituants isolés, limitant sa traduction à la pratique clinique, à ce jour.

En perspective et pour renforcer la crédibilité de l'utilisation de cette plante médicinale en médecine conventionnelle, les arguments empiriques doivent être convertis en arguments fondés sur des preuves. Il convient ainsi de mener des études supplémentaires en utilisant différents extraits de la plante afin d'établir le rapport entre la dose pharmacologiquement efficace (DE) et la dose létale (DL). Par la suite, des investigations avec des composés isolés pourront être initiées afin de réduire le risque d'intoxication de cette plante médicinale.

Conclusion:

The aim of this bibliographic study was to collect data relating to the phytochemistry, ethnopharmacology, toxicity and the traditional use of *Heliotropium indicum* L. To do this, a documentary search was carried out using google, google scholar, Yahoo search, ResearchGate, Science Direct, BioMed central Elsevier and PubMed with *Heliotropium indicum* as the main keyword.

The main phytochemical compounds of the plant, most of which are alkaloids and other acyclic (phytol, dodécanol, spermine, spermidine, homospermidine) or polycyclic (sterols) type compounds have been identified during this study.

Notable activities related to these compounds and the various traditional uses of the plant have been identified. In addition, toxicity of the plant for the liver, kidneys and lungs as well as fatal accidents have been reported following oral administration of plant extracts (1-2g/kg) for 14 days. During this study, an outline description of the structural bases that could explain the pharmacological activities previously described for *H. indicum* was proposed. Overall, although the plant has the potential contributing to improved health care, only a few studies have been conducted on its isolated constituents, limiting its translation to clinical practice, to date.

In perspective and to enhance the credibility of the use of this medicinal plant in conventional medicine, empirical arguments must be converted into evidence-based arguments. Therefore, it's necessary to carry out additional studies using different extracts of the plant in order to establish the relationship between the pharmacologically effective dose (ED) and the lethal dose (LD). Then, investigations with isolated compounds can be initiated in order to reduce the risk of intoxication of this medicinal plant.

➤ **RECOMMANDATIONS**

Département Médecine Traditionnelle/ Equipe de recherche en chimie thérapeutique

- Sensibiliser la population pour la protection du couvert végétal ;
- Diversifier la culture des plantes médicinales ;
- Mener des études sur des échantillons d'*Heliotropium indicum* L. provenant de différentes zones du Mali.
- Poursuivre ce travail par des activités de fractionnement et d'isolement des constituants d'intérêt thérapeutiques contenus dans *Heliotropium indicum*.

Gouvernement du Mali

- Accélérer la création de l'Institut de Recherche sur la Pharmacopée et la Médecine traditionnelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Monsieur Igor Passi Lysette Bossokp. Etude des activités biologiques de *Fagara Zanthoxyloides Lam (Rutaceae)* 2002-2003.
- [2] Daleb Abdoulaye Alfa Adolphe. Valorisation de la médecine traditionnelle en contexte africain : expérience de "la maison de la feuille " à Porto Novo au Bénin. 2011-2012
- [3] Valorisation de la médecine traditionnelle en contexte africain : expérience de "la maison de la feuille " à Porto Novo au Bénin. SOUZA 1994, HODOUTOU 1992.
- [4] P. K. Mukherjee, P. Venkatesh, and S. Ponnusankar, "Ethnopharmacology and integrative medicine-let the history tell the future," *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 100–109, 2010.
- [5] J. B. Calixto, A. R. Santos, V. Cechinel Filho, and R. A. Yunes, "A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential," *Medicinal Research Reviews*, vol. 18, no. 4, pp. 225–258, 1998.
- [6] M. Sharifi-Rad, C. Lankatillake, D. A. Dias et al., "Impact of natural compounds on neurodegenerative disorders: from preclinical to pharmacotherapeutics," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 4, p. 1061, 2020.
- [7] D. S. Fabricant and N. R. Farnsworth, "The value of plants used in traditional medicine for drug discovery," *Environmental Health Perspectives*, vol. 109, no. 1, pp. 69–75, 2001.
- [8] B. Salehi, D. Calina, A. O. Docea et al., "Curcumin's nanomedicine formulations for therapeutic application in neurological diseases," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 2, p. 430, 2020.
- [9] S. Oluwatoyin, G. I. Ndukwe, and A. Joseph, "Phytochemical and antimicrobial studies on the aerial parts of *Heliotropium indicum* Linn," *Annals of Biological Research*, vol. 2, no. 2, pp. 129–136, 2011.
- [10] *Heliotropium africanum* Schumach. & Thonn. Appears in other Kew resources: Adjanohoun. 1989. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en république populaire du Bénin. Agence de coopération culturelle et technique : Paris ; 895.
- [11] M. A. Rahman, M. Mia, and I. Shahid, "Pharmacological and phytochemical screen activities of roots of *Heliotropium indicum* Linn," *PharmacologyOnline*, vol. 1, no. 1, pp. 185–192, 2011.
- [12] Schmelzer GH, Gurib-fakim A. 2009. Plantes médicinales 1, Ressources végétales de l'Afrique tropicales 11 (1), PROTA.
- [13] M. O. Osungunna and K. A. Adedeji, "Phytochemical and antimicrobial screening of methanol extract of *Heliotropium indicum* leaf," *Journal of Microbiology and Antimicrobials*, vol. 3, no. 8, pp. 213–216, 2016.
- [14] A. Togola, D. Diallo, S. Dembele, H. Barsett, and S. Paulsen, "Ethnopharmacological survey of different uses of seven medicinal plants from Mali, (West Africa) in the regions Doila, Kolokani and Siby," *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, vol. 1, p. 7, 2005.

- [15] A. A. Adelaja, M. D. Ayoola, J. O. Otulana, O. B. Akinola, A. Olayiwola, and A. B. Ejiwunmi, "Evaluation of the histo gastroprotective and antimicrobial activities of *Heliotropium indicum* Linn (*Boraginaceae*)," *Malaysian Journal of Medical Sciences*, vol. 15, no. 3, pp. 22–30, 2008.
- [16] M. Ayyanar and S. Ignacimuthu, "Herbal medicines for wound healing among tribal people in Southern India: ethnobotanical and scientific evidences," *International Journal of Applied Research in Natural Products*, vol. 2, no. 3, pp. 29–42, 2009.
- [17] A. H. Nawaz, M. Hossain, M. Karim, M. Khan, R. Jahan, and M. Rahmatullah, "An ethnobotanical survey of Rajshahi district in Rajshahi division, Bangladesh," *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, vol. 3, no. 2, pp. 143–150, 2009.
- [18] G. K. Dash and M. S. Abdullah, "A review on *Heliotropium indicum* L. (*Boraginaceae*)," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 4, no. 4, p. 1253, 2012.
- [19] J. Chunthorn-Orn, B. Dechayont, P. Phuaklee, O. Prajuabjinda, T. Juckmeta, and A. Itharat, "Cytotoxic, antiinflammatory and antioxidant activities of *Heliotropium indicum* extracts," *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 99, no. 4, pp. S102–S109, 2016.
- [20] M. Kugelman, W. C. Liu, M. Axelrod, T. J. McBride, and K. V. Rao, "Indicine-*N*-oxide: the antitumor principle of *Heliotropium indicum*," *Lloydia*, vol. 39, no. 2-3, pp.125–128, 2015.
- [21] R. Schoental, "Toxicology and carcinogenic action of pyrrolizidine alkaloids," *Cancer Research*, vol. 28, no. 11, pp. 2237–2246, 1968.
- [22] T. Hartmann and D. Ober, *Biosynthesis and Metabolism of Pyrrolizidine Alkaloids in Plants and Specialized Insect Herbivores*, Springer, Berlin, Heidelberg, Germany, 2000.
- [23] K. Srinivas, M. E. B. Rao, and S. Rao, "Antiinflammatory activity of *Heliotropium indicum* Linn and *Leucas aspera* Spreng. In albino rats," *Indian Journal of Pharmacology*, vol. 32, no. 1, pp. 37-38, 2000.
- [24] J. S. Reddy, P. R. Rao, and M. S. Reddy, "Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 79, no. 2, pp. 249–251, 2002.
- [25] V. T. Veda, K. S. Sasi, B. R. Asokan, S. Sengottuvelu, and S. Jaikumar, "Anticataract activity of ethanolic extract of *Heliotropium indicum* leaves on galactose induced cataract in rats," *International Journal of Pharmacology & Toxicology*, vol. 5, pp. 18–20, 2016.
- [26] N. Kandemir, A. Çelik, S. N. Shah, and A. Razzaq, "Comparative micro-anatomical investigation of genus *Heliotropium* (*Boraginaceae*) found in Turkey," *Flora*, vol. 262, Article ID 151495, 2020.
- [27] P. Ghosh, P. Das, C. Das, S. Mahapatra, and S. Chatterjee, "Morphological characteristics and phytopharmacological detailing of hatishur (*Heliotropium indicum*)

- Linn.): a concise review,” *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, vol. 7, no. 5, pp. 1900–1907, 2018.
- [28] A. Gurib-Fakim resource vegetal de l’afrique base sur prosea 12(1): Medicinal and poisonous plants (11)1. 2008
- [29] K. S. Betanabhatla, S. R. Jasmin, J. Raamamurthy, A. J. Christina, and S. Sasikumar, “Anti-inflammatory and antinociceptive activités of *Heliotropium indicum* Linn. Experimental animal models,” *PharmacologyOnLine*, vol. 3, pp. 438–445, 2007.
- [30] S. Shalini, R. Kaza, and F. Shaik, “Study on the antiinflammatory activity of *Heliotropium indicum*,” *Journal of Innovative Trends in Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, no. 1, p. 43, 2010.
- [31] S. Kyei, G. A. Koffuor, P. Ramkissoon, E. O. Ameyaw, and E. A. Asiamah, “Anti-inflammatory effect of *Heliotropium indicum* Linn on lipopolysaccharide-induced uveitis in New Zealand white rabbits,” *International Journal of Ophthalmology*, vol. 9, no. 4, pp. 528–535, 2016.
- [32] P. R. Rao, S. Nammi, and A. D. V. Raju, “Studies on the antimicrobial activity of *Heliotropium indicum* Linn,” *Journal of Natural Remedies*, vol. 2, no. 2, pp. 195–198, 2002.
- [33] D. Premnath and P. Gomez, “Antifungal and anti-bacterial activities of chemical constituents from *Heliotropium indicum* Linn. Plant,” *Drug Invention Today*, vol. 4, no. 11, pp. 564–568, 2012.
- [34] N. A. Mourin, T. Sharmin, S. R. Chowdhury, F. Islam, M. S. Rahman, and M. A. Rashid, “Evaluation of bioactivities of *Heliotropium indicum*, a medicinal plant of Bangladesh,” *Pharma Innovation*, vol. 2, pp. 217–221, 2013.
- [35] S. A. Mohammad, S. Abdul Nabi, S. Marella et al., “Phytochemical screening and antihyperglycemic activity of *Heliotropium indicum* whole plant in streptozotocin induced diabetic rats,” *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 4, no. 12, pp. 65–71, 2015.
- [36] S. Kyei, G. A. Koffuor, P. Ramkissoon, C. Afari, and E. A. Asiamah, “The claim of anti-cataract potential of *Heliotropium indicum*: a myth or reality?” *Ophthalmology and Therapy*, vol. 4, no. 2, pp. 115–128, 2015.
- [37] N. Goyal and S. Sharma, “Bioactive phytoconstituents and plant extracts from genus *Heliotropium*,” *International Journal of Green Pharmacy*, vol. 8, no. 4, pp. 217–225, 2014.
- [38] R. V. Savadi, K. R. Alagawadi, and S. S. Darade, “Antifertility activity of ethanolic extract and its n-hexane and benzene fractions of *Heliotropium indicum* leaves on albino rats,” *Journal of Pharmacy Research*, vol. 2, no. 5, pp. 927–930, 2009.
- [39] K. Mahato, B. B. Kakoti, S. Borah, and M. Kumar, “Evaluation of *in-vitro* anthelmintic activity of *Heliotropium indicum* Linn. leaves in Indian adult earthworm,” *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, vol. 4, pp. S259–S262, 2014.

- [40] V. Sivajothi, D. S. Shruthi, and J. R. Sajini, "Cytotoxic effect of *Heliotropium indicum* extracts on Hela cell line," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 7, no. 6, pp. 412–414, 2015.
- [41] M. H. Villa, J. N. T. Peria, N. J. M. Mangansat, and R. M. R. Dulay, "Antitussive and antibacterial activity of Trompang elepante (*Heliotropium indicum* Linn.)," *Asian Journal of Plant Science and Research*, vol. 6, no. 1, pp. 30–34, 2016.
- [42] Y. Dodehe, A. Barthelemy, B. Calixte, D. N. Jean, J. D. Allico, and F. Nelly, "In vitro wound healing effect of n-butanol fractions from *Heliotropium indicum*," *Just-in-Time Production Systems*, vol. 2, pp. 1–7, 2013.
- [43] J. E. V. Vieira, G. S. G. Barros, M. C. Medeiros, F. J. A. Matos, M. P. Souza, and M. J. Medeiros, "Pharmacologic screening of plants from Northeast Brazil. II," *Revista brasileira de farmacia*, vol. 49, pp. 67–75, 1972.
- [44] G. A. Koffuor, A. Boye, P. Amoateng, E. O. Ameyaw, and A. K. Abaitey, "Investigating the site of action of an aqueous extract of *Heliotropium indicum* Linn (*Boraginaceae*) on smooth muscles," *Research Journal of Pharmacology*, vol. 6, no. 1, pp. 12–19, 2012.
- [45] K. Samira, F. R. Laboni, A. S. Julie, U. Jalal, and Z. K. Labu, "Biological investigations of medicinal plants of *Heliotropium indicum* indigenous to Bangladesh," *Journal of Coastal Life Medicine*, vol. 4, no. 11, pp. 874–878, 2016.
- [46] V. Ramamurthy and S. Krishnaveni, "Larvicidal efficacy of leaf extracts of *Heliotropium Indicum* and *Mukia maderaspatana* against the dengue fever mosquito vector *Aedes aegypti*," *Journal of Entomology and Zoology Studies*, vol. 2, pp. 40–45, 2014.
- [47] A. Roy, "Pharmacological activities of Indian Heliotrope (*Heliotropium indicum* L.): a review," *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, vol. 4, no. 3, pp. 101–104, 2015.
- [48] G. S. Christie and R. N. Le Page, "Liver damage in acute heliotrine poisoning. 1. The intracellular distribution of pyridine nucleotides," *Biochemical Journal*, vol. 84, no. 1, pp. 25–38, 1962.
- [49] M. S. Rao and J. K. Reddy, "Malignant neoplasms in rats fed lasiocarpine," *British Journal of Cancer*, vol. 37, no. 2, pp. 289–293, 1978.
- [50] S. J. Armstrong and A. J. Zuckerman, "The effects of lasiocarpine, retrorsine and retronecine pyrrole on human embryo lung and liver cells in culture," *British Journal of Experimental Pathology*, vol. 53, no. 2, pp. 138–144, 1972.
- [51] M. A. Owolabi, O. O. Oribayo, G. E. Ukpo, G. O. Mbaka, and O. E. Akindehin, "A 5-month toxicity study of the ethanol extract of the leaves of *Heliotropium indicum* in Sprague Dawley rats after oral administration," *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine*, vol. 25, no. 3, pp. 184–192, 2015.
- [52] A. R. Mattocks, "Toxicity of pyrrolizidine alkaloids," *Nature*, vol. 217, no. 5130, pp. 723–728, 1968.

- [53] R. Moreira, D. M. Pereira, P. Valentao, and P. B. Andrade, "Pyrrolizidine alkaloids: chemistry, pharmacology, toxicology and food safety," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 6, p. 1668, 2018.
- [54] Y. Zhao, Q. Xia, J. J. Yin, G. Lin, and P. P. Fu, "Photoirradiation of dehydropyrrolizidine alkaloids--formation of reactive oxygen species and induction of lipid peroxidation," *Toxicology Letters*, vol. 205, no. 3, pp. 302–309, 2011.
- [55] R. J. Huxtable, "Human health implications of pyrrolizidine alkaloids and herbs containing them," *Toxicants of Plant Origin*, vol. 1, pp. 41–86, 1989.
- [56] V. Reyes-García, "The relevance of traditional knowledge systems for ethnopharmacological research: theoretical and methodological contributions," *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, vol. 6, p. 32, 2010.
- [57] M. F. Nisar, F. Jaleel, M. Waseem, S. Ismail, Y. Toor, and S. Mujtaba Haider, "Ethnomedicinal uses of plants from district Bahawalpur, Pakistan," *Current Research Journal of Biological Sciences*, vol. 6, no. 5, pp. 183–190, 2014.
- [58] C. Muthu, M. Ayyanar, N. Raja, and S. Ignacimuthu, "Medicinal plants used by traditional healers in Kancheepuram district of Tamil Nadu, India," *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, vol. 2, p. 43, 2006.
- [59] C. Alagesaboopathi, "Ethnomedicinal plants and their utilization by villagers in Kumaragiri hills of Salem district of Tamilnadu, India," *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, vol. 6, no. 3, pp. 222–227, 2009.
- [60] Z. Kamal, J. Bairage, Moniruzzaman et al., "Ethnomedicinal practices of a folk medicinal practitioner in Pabna district, Bangladesh," *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 3, no. 12, pp. 73–85, 2014.
- [61] S. Shahnaj, U. Asha, T. Mim et al., "A survey on the ethnomedicinal practices of a folk medicinal practitioner in Manikganj district, Bangladesh," *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 7, no. 8, pp. 690–696, 2015.
- [62] J. Akhter, R. Khatun, S. Akter et al., "Ethnomedicinal practices in Natore district, Bangladesh," *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, no. 8, pp. 212–222, 2021.
- [63] J. Berhaut, "Flore illustree du S' en' egal," *Gouvernement du S' en' egal, Minist`ere du d'veloppement rural, Direction des eaux et for^ets*, vol. 9.
- [64] C. Wiart, *Medicinal Plants of the Asia-Pacific*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2006.
- [65] K. L. Dey, *The Indigenous Drugs of India*, Thacker, Spink, & Co., Calcutta, India, 1896.
- [66] R. N. Chopra, S. L. Nayar, I. C. Chopra et al., *Glossary of Indian Medicinal Plants*, Council of Scientific & Industrial Research, New Delhi, India, 1956.
- [67] S. A. Dahanukar, R. A. Kulkarni, and N. N. Rege, "Pharmacology of medicinal plants and natural products," *Indian Journal of Pharmacology*, vol. 32, no. 4, pp. S81–S118, 2000.

- [68] Patomo Dominique Arama. *Phytochimie Et Activités Biologiques De Trois Plantes Utilisées Dans Le Traitement Traditionnel Des Infections Sexuellement Transmissibles (Its) Au Mali : Anthocleista djalonensis A. Chev. (Loganiaceae), Erythrina senegalensis DC. (Fabaceae) et Heliotropium indicum L. (Borraginaceae)*. 2005-2006
- [69] F. G. Coe and G. J. Anderson, "Ethnobotany of the gar'ifuna of Eastern Nicaragua," *Economic Botany*, vol. 50, no. 1, pp. 71–107, 1996.
- [70] J. A. Duke, *Amazonia Ethnobotanical Dictionary*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1994.
- [71] C. C. Lin and W. S. Kan, "Medicinal plants used for the treatment of hepatitis in Taiwan," *The American Journal of Chinese Medicine*, vol. 18, no. 1-2, pp. 35–43, 1990.
- [72] J. J. Williaman and B. G. Schubert, "Alkaloid-bearing plants and their contained alkaloids. Technical Bulletin No. 1234," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 51, no. 3, p. 296, 1962.
- [73] A. R. Mattocks, R. Schoental, H. C. Crowley, and C. C. J. Culvenor, "Indicine: the major alkaloid of *Heliotropium indicum* L.," *Journal of the Chemical Society*, vol. 1961, pp. 5400–5403, 1961.
- [74] M. S. Hoque, A. Ghani, and H. Rashid, "Alkaloids of *Heliotropium indicum* L. grown in Bangladesh," *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, vol. 5, pp. 13–15, 1976.
- [75] V. B. Pandey, J. P. Singh, Y. V. Rao, and S. B. Acharya, "Isolation and pharmacological action of heliotrine, the major alkaloid of *Heliotropium indicum* seeds," *Planta Medica*, vol. 45, no. 4, pp. 229–233, 1982.
- [76] D. P. Pandey, J. P. Singh, R. Roy, V. P. Singh, and V. B. Pandey, "Constituents of *Heliotropium indicum*," *Oriental Journal of Chemistry*, vol. 12, pp. 321-322, 1996.
- [77] S. Sivagnanam, M. K. Singh, M. K. Satish, and M. R. K. Rao, "Preliminary phytochemical analysis of *Amaranthus polygonoides*," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences*, vol. 5, no. 3, p. 82, 2014.
- [78] A. R. Mattocks, "Minor alkaloids of *Heliotropium indicum* L.," *Journal of the Chemical Society C: Organic*, pp. 329–331, 1967.
- [79] H. Birecka, M. W. Frohlich, and L. M. Glickman, "Free and esterified necines in *Heliotropium* species from Mexico and Texas," *Phytochemistry*, vol. 22, no. 5, pp. 1167–1171, 1983.
- [80] J. S. N. Souza, L. L. Machado, O. D. L. Pessoa et al., "Pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium indicum*" *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol.16, no. 6B, pp.1410–1414, 2005.
- [81] Gabriella Harriet Schmelzer, Ameenah Gurib-Fakim PROTA *Plantes médicinales 1*. PROTA 2008 - 869 pages.
- [82] Pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium indicum*. November 2005 [Journal of the Brazilian Chemical Society](https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000800019) 16(6B) DOI:10.1590/S0103-50532005000800019

- [83] Fanny ROSSI Vers une valorisation industrielle d'un remède traditionnel pour le traitement des intoxications ciguatériques 23 Avril 2014.
- [84] G. K. Dash and P. N. Murthy, "Studies on wound healing activity of *Heliotropium indicum* Linn. leaves on rats," *ISRN Pharmacology*, vol. 2011, Article ID 847980, 2011.
- [85] M. S. Kumar, S. Chaudhury, and S. Balachandran, "In vitro callus culture of *Heliotropium indicum* Linn. for assessment of total phenolic and flavonoid content and antioxidant activity," *Applied Biochemistry and Biotechnology*, vol. 174, no. 8, pp. 2897–2909, 2014.
- [86] L. F. Pianowski, J. B. Calixto, and C. P. Chaves, *Pharmaceutical Oral Product Obtained from Parts of Heliotropium Plants*, 2011.
- [87] A. Bose, S. Mondal, J. Gupta, G. Dash, T. Ghosh, and S. Si, "Studies on diuretic and laxative activity of ethanolic extract and its fractions of *Cleome rutidosperma* aerial parts," *Pharmacognosy Magazine*, vol. 2, no. 7, pp. 178–182, 2006.
- [88] T. Machan, J. Korth, B. Liawruangrath, S. Liaewruangrath, and S. Pyne, "Composition and antituberculosis activity of the volatile oil of *Heliotropium indicum* Linn. growing in Phitsanulok, Thailand," *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 21, no. 2, pp. 265–267, 2005.
- [89] J. Bero, H. Ganfon, M. C. Jonville et al., "In vitro antiplasmodial activity of plants used in Benin in traditional medicine to treat malaria," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 122, no. 3, pp. 439–444, 2009.
- [90] K. Veerakumar, M. Govindarajan, M. Rajeswary, and U. Muthukumar, "Mosquito larvicidal properties of silver nanoparticles synthesized using *Heliotropium indicum* (*Boraginaceae*) against *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi*, and *Culex quinquefasciatus* (*Diptera: Culicidae*)," *Parasitology Research*, vol. 113, no. 6, pp. 2363–2373, 2014.
- [91] C. K. Andhiwal, C. Has, and R. P. Varshney, "Chemical and pharmacological studies of *Heliotropium indicum*" *Indian Drugs*, vol. 22, no. 11, pp. 567–569, 2013.
- [92] T. Ohnuma, K. S. Sridhar, L. H. Ratner, and J. F. Holland, "Phase I study of indicine N-oxide in patients with advanced cancer," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 66, no. 7, pp. 1509–1515, 1982.
- [93] Morphological characteristics and Phytopharmacological detailing of Hatishur (*Heliotropium indicum* Linn.): A concise review. Pranabesh Ghosh, Prakriti Das, Chandrima Das, Supratim Mahapatra and Sinshendu Chatterjee
- [94] G. S. Barros, F. J. Matos, J. E. Vieira, M. P. Sousa, and M. C. Medeiros, "Pharmacological screening of some Brazilian plants," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 22, no. 2, pp. 116–122, 1970.
- [95] D. Kumarasamyraja, N. S. Jeganathan, and R. Manavalan, "A review on medicinal plants with potential wound healing activity" *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, pp. 105–111, 2012.
- [96] Etude des effets pharmacologiques de l'extrait aqueux de *Heliotropium indicum* Linn. (*Boraginaceae*) sur le cœur isolé de rat et l'aorte isolée de cobaye. Burkill 1985

- [97] Abderrahim Ziyat and El-Habib Boussairi. Cardiovascular Effects of *Arbutus unedo* L. in Spontaneously Hypertensive Rats., VOL. 12, 110–113 (1998).
- [98] Ruth Gazola, Denise Machado, Campos Ruggiero, Glenan Singi, Mariângela Macedo Alexandre. *Lippia alba*, *Melissa officinalis* and *Cymbopogon citratus*: effects of the aqueous extracts on the isolated hearts of rats. *Pharmacological Research*. Volume 50, Issue 5, November 2004, Pages 477-480.
- [99] J. Jin, H. Li, G. Zhao, and S. Jiang, “Lycopsamine exerts protective effects and improves functional outcome after spinal cord injury in rats by suppressing cell death,” *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, vol. 24, pp. 7444–7450, 2018.
- [100] [M. T. Islam, M. V. de Alencar, K. da Conceicao Machado et al., “Phytol in a pharmaco-medico-stance” *Chemico-Biological Interactions*, vol. 240, pp. 60–73, 2015.
- [101] W. J. Hashmi, H. Ismail, F. Mehmood, and B. Mirza, “Neuroprotective, antidiabetic and antioxidant effect of *Hedera nepalensis* and lupeol against STZ + AlCl₃ induced rats’ model,” *Daru*, vol. 26, no. 2, pp. 179–190, 2018.
- [102] J. Wang, M. Huang, J. Yang et al., “Anti-diabetic activity of stigmasterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter” *Food & Nutrition Research*, vol. 61, no. 1, Article ID 1364117, 2017.
- [103] Schramm, Nikolai and Wilfried Rozhon. Pyrrolizidine Alkaloids: Biosynthesis, Biological Activities and Occurrence in Crop plants. *Molecules* 2019, 24(3), 498; <https://doi.org/10.3390/molecules24030498>.
- [104] Pierre Gilles. Couplage croisé induit par SmI₂ de nitrones avec des acrylates silylés : synthèse de pyrrolizidines polyhydroxylées Pierre Gilles To cite This version : Pierre Gilles. Couplage croisé induit par SmI₂ de nitrones avec des acrylates silylés : synthèse de Pyrrolizidines polyhydroxylées. *Sciences agricoles*. Université de Grenoble, 2011.
- [105] Peter P Fu Qingsu Xia Ge L. Pyrrolizidine Alkaloids—Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation, and Mechanisms March 2004 *Drug Metabolism Reviews* 36(1) :1-55 DOI:10.1081/DMR-120028426 Source : PubMed. The Chinese University of Hong Kong ; Ming W Chou.
- [106] SebastianSchramm,Nikolai Köhler, and Wilfried Rozhon. Pyrrolizidine Alkaloids: Biosynthesis, Biological Activities and Occurrence in Crop Plants *Molecules* 2019, 24(3), 498; <https://doi.org/10.3390/molecules24030498>.
- [107] M. A. Owolabi et al, *Revue trimestrielle nigériane de médecine hospitalière* 2015.
- [108] R Moreira et al, *Revue internationale des sciences moléculaires* 2018
- [109] P. L. Lefevre, M. F. Palin, and B. D. Murphy, “Polyamines on the reproductive landscape,” *Endocrine Reviews*, vol. 32, no. 5, pp. 694–712.
- [110] J Becerra Jimenez. Etudes phytochimiques et analytiques des plantes fourragères et médicinales en relation avec la présence d’alcaloïdes pyrrolizidines toxiques.

- [111] Atlas of poisonous plants in Hong Kong a clinical toxicology perspective. Heliotropium, Indian Heliotrope
- [112] Chinese materia medica (volume VI). Comité de rédaction de chinese materia medica administration d'état de la médecine traditionnelle chinoise shanghai : shanghai science and technology press ; 1999. Big tail shake p. 539–40.
- [113] Wink M, Van Wyk B-E. Mind-altering and poisonous plants of the world. Portland: Timber Press; 2008. p. 375.
- [114] Jiang Y, Fu PP, Lin G. Hepatotoxicity of naturally occurring pyrrolizidine alkaloids. Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet. 2006 ;6(3) :187–92.
- [115] Aniszewski T. Alkaloids – secrets of life : alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 28.
- [116] Environmental health criteria for pyrrolizidine alkaloids [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1988 [cited 2013 Jun 10]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm>
- [117] Wiedenfeld H. Plants containing pyrrolizidine alkaloids: toxicity and problems. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2011 ; 28(3) :282–92.
- [118] Chen Z, Huo JR. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. Neth J Med. 2010;68(6):252–60.
- [119] G. S. Christie and R. N. Le Page, “Liver damage in acute heliotrine poisoning. 1. The intracellular distribution of pyridine nucleotides,” *Biochemical Journal*, vol. 84, no. 1, pp. 25–38, 1962.
- [120] M. S. Rao and J. K. Reddy, “Malignant neoplasms in rats fed lasiocarpine,” *British Journal of Cancer*, vol. 37, no. 2, pp. 289–293, 1978.
- [121] S. J. Armstrong and A. J. Zuckerman, “The effects of lasiocarpine, retrorsine and retronecine pyrrole on human embryo lung and liver cells in culture,” *British Journal of Experimental Pathology*, vol. 53, no. 2, pp. 138–144, 1972.
- [122] M.-A. Hartmann, “5 Sterol metabolism and functions in higher plants,” in *Lipid Metabolism and Membrane Biogenesis*, G. Daum, Ed., Springer, Berlin, Heidelberg, Germany, 2004.
- [123] G. Le, S. A. Novotny, T. L. Mader et al., “A moderate oestradiol level enhances neutrophil number and activity in muscle after traumatic injury but strength recovery is accelerated,” *The Journal of Physiology*, vol. 596, no. 19, pp. 4665–4680, 2018.
- [124] A. O. Antwi, D. D. Obiri, N. Osafo, L. B. Essel, A. D. Forkuo, and C. Atobiga, “Stigmasterol alleviates cutaneous allergic responses in rodents,” *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 3984068, 2018.
- [125] T. Kangsamaksin, S. Chaithongyot, C. Wootthichairangsan, R. Hanchaina, C. Tangshewinsirikul, and J. Svasti, “Lupeol and stigmasterol suppress tumor angiogenesis

- and inhibit cholangiocarcinoma growth in mice via downregulation of tumor necrosis factor-alpha,” *PLoS One*, vol. 12, no. 12, Article ID e0189628, 2017.
- [126] O. E. Adebisi, J. O. Olopade, and F. O. Olayemi, “Sodium metavanadate induced cognitive decline, behavioral impairments, oxidative stress and down regulation of myelin basic protein in mice hippocampus: ameliorative roles of beta-spinasterol, and stigmasterol,” *Brain and Behavior*, vol. 8, no. 7, Article ID e01014, 2018.
- [127] C. H. Zhao, C. Zhao, H. Q. Ye et al., “Hypolipidemic activity of low-cholesterol ovum oil of *Rana chensinensis* and phytosterol (stigmasterol) in rats,” *Journal of Zhejiang University Science B*, vol. 20, no. 7, pp. 613–616, 2019.
- [128] W. Xu, L. Li, J. Sun et al., “Putrescine delays postovulatory aging of mouse oocytes by upregulating PDK4 expression and improving mitochondrial activity,” *Aging*, vol.10, no.12, pp. 4093–4106, 2018.
- [129] A. Ferrer, T. Altabella, M. Arro, and A. Boronat, “Emerging roles for conjugated sterols in plants,” *Progress in Lipid Research*, vol. 67, pp. 27–37, 2017.
- [130] W. Stillwell, *An Introduction to Biological Membranes*, Elsevier, Berlin, Heidelberg, Germany, 2nd edition, 2016.
- [131] O. M. El-Halfawy and M. A. Valvano, “Putrescine reduces antibiotic-induced oxidative stress as a mechanism of modulation of antibiotic resistance in *Burkholderia cenocepacia*,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 58, no. 7, pp. 4162–4171, 2014.
- [132] Q. Yang, C. Zheng, J. Cao et al., “Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages,” *Cell Death & Differentiation*, vol. 23, no. 11, pp. 1850–1861, 2016.
- [133] K. Ohashi, M. Kageyama, K. Shinomiya et al., “Spermidine oxidation-mediated degeneration of retinal pigment epithelium in rats,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, Article ID 4128061, 2017.
- [134] T. Eisenberg, M. Abdellatif, S. Schroeder et al., “Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine,” *Nature Medicine*, vol. 22, no. 12, pp. 1428–1438, 2016.
- [135] Y. Yang, S. Chen, Y. Zhang et al., “Induction of autophagy by spermidine is neuroprotective via inhibition of caspase mediated beclin 1 cleavage,” *Cell Death & Disease*, vol. 8, no. 4, p. e2738, 2017.
- [136] C. W. Tabor and H. Tabor, “Polyamines,” *Annual Review of Biochemistry*, vol. 53, no. 1, pp. 749–790, 1984.
- [137] S. H. Rolen, P. W. Sorensen, D. Mattson, and J. Caprio, “Polyamines as olfactory stimuli in the goldfish *Carassius auratus*,” *The Journal of Experimental Biology*, vol. 206, no. 10, pp. 1683–1696, 2003.
- [138] J. Plat, S. Baumgartner, T. Vanmierlo et al., Stérols et stanols d’origine végétale dans la santé et la maladie: « Conséquences du développement humain dans un environnement à base de plantes. 26/02/2019

- [139] J. Plat.^{un} Baumgartner S.^{un} Vanmierlo T.^{bp} Lütjohann D.^c Calkins K.L.^d Burrin D.G.^e Guthrie G.^e Thijs C.^f human development in a plant-based environment *Progress in Lipid Research*, vol. 74, pp. 87–102, Avril 2019.
- [140] X. Wang, G. Wu, and F. W. Bazer, “mTOR: the master regulator of conceptus development in response to uterine histotroph during pregnancy in ungulates,” in *Molecules to Medicine with mTOR* Academic Press, Cambridge, MA USA, 2016.
- [141] N. Minois, P. Rockenfeller, T. K. Smith, and D. Carmona Gutierrez, “Spermidine feeding decreases age-related locomotor activity loss and induces changes in lipid composition,” *PLoS One*, vol. 9, no. 7, Article ID e102435, 2014.
- [142] M. O. J. Grootaert, A. Kurdi, D. G. De Munck, W. Martinet, and G. R. Y. De Meyer, “Autophagy in atherosclerosis,” in *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*, M. A. Hayat, Ed., Academic Press, Cambridge, MA, USA, 2016.
- [143] S. Aliwaini, J. Bleloch, S. Kimani, and S. Prince, “Induction of autophagy and apoptosis in melanoma treated with palladacycle complexes,” in *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*, M. A. Hayat, Ed., Academic Press, Cambridge, MA, USA, 2016.
- [144] H. M. Abdelaziz, M. S. Freag, and A. O. Elzoghby, “Solid lipid nanoparticle-based drug delivery for lung cancer,” in *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer*, P. Kesharwani, Ed., Academic Press, Cambridge, MA, USA, 2019.
- [145] R. O. Silva, F. B. Sousa, S. R. Damasceno et al., “Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress,” *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 28, no. 4, pp. 455–464, 2014.
- [146] C. C. Santos, M. S. Salvadori, V. G. Mota et al., “Antinociceptive and antioxidant activities of phytol in vivo and in vitro models,” *Journal of Neuroscience*, vol. 2013, Article ID 949452, 2013.
- [147] P. Appadurai and K. Rathinasamy, “Indicine *N*-oxide binds to tubulin at a distinct site and inhibits the assembly of microtubules: a mechanism for its cytotoxic activity,” *Toxicology Letters*, vol. 225, no. 1, pp. 66–77, 2013.
- [148] B. A. Cook, J. R. Sinnhuber, P. J. Thomas et al., “Hepatic failure secondary to indicine *N*-oxide toxicity. A pediatric oncology group study,” *Cancer*, vol. 52, no. 1, pp. 61–63, 1983.
- [149] L. Letendre, J. Ludwig, J. Perrault, W. A. Smithson, and J. S. Kovach, “Hepatocellular toxicity during the treatment of refractory acute leukemia with indicine *N*-oxide,” *Cancer*, vol. 54, no. 7, pp. 1256–1259, 1984.
- [150] G. L. Pardo Andreu, F. Z. D. Reis, M. Gonzalez-Durruthy et al., “Rapanone, a naturally occurring benzoquinone, inhibits mitochondrial respiration and induces HepG2 cell death,” *Toxicology in Vitro*, vol. 63, Article ID 104737, 2020.

[151] V. Kuete, L. K. Omosa, V. R. Tala et al., “Cytotoxicity of plumbagin, rapanone and 12 others naturally occurring quinones from Kenyan flora towards human carcinoma cells,” *BMC Pharmacology and Toxicology*, vol. 17, no. 1, p. 60, 2016.

[152] [Christophe BERNARD](https://www.altheaprovence.com/consoude-toxicite-alcaloides-pyrrolizidiniques/) <https://www.altheaprovence.com/consoude-toxicite-alcaloides-pyrrolizidiniques/> 12 mai 2016

ANNEXES

ANNEXE 1 : LEXIQUE

Heliotropium indicum/Azadirachta indica/Heliotropium indica (médicament) : la combinaison de sel Azadirachta indica/ Heliotropium indicum/ Indica Heliotropium est indiquée pour le traitement de : Lèpre, Eczéma, prurit, Sensation de Blessures, Ulcères Anorexie, etc.

Kétorolac : antiinflammatoire non stéroïdien de la famille des dérivés de l'acide propionique, souvent utilisé comme analgésique, antipyrétique et antiinflammatoire. Le kétorolac agit par inhibition de la synthèse corporelle de prostaglandines.

Mélanome B16 : est une lignée de cellules tumorales murines utilisée pour la recherche comme modèle pour les cancers de la peau.

Nitrofurazone : composé ayant un effet anti-infectieux topique et bactéricide pour les infections de la peau.

Pentazocine : composé organique et puissant médicament synthétique analgésique appartenant au groupe des analgésiques opioïdes (Niveau 3 de l'OMS).

Pheretima : genre de vers de terre que l'on trouve principalement en Nouvelle-Guinée et dans certaines parties de l'Asie du Sud-Est.

SKBR3 : lignée cellulaire de cancer du sein humain.

Stéatose hépatique : accumulation de graisse dans le foie.

Uvéite : inflammation de la couche intermédiaire de l'œil (uvéie).

ANNEXE 2 : FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIOP

Prénom : ROUGUIATOU

Adresse email : Rhokaya@Gmail.COM

Pays d'origine : République du Mali

Ville de soutenance : Bamako (Mali).

Titre de la thèse : Revue des activités biologiques et de la composition chimique de *HELIOTROPIUM INDICUM L.*

Année universitaire : 2021 – 2022

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie (FAPH) de Bamako.

Secteur d'intérêt : Médecine Traditionnelle, Recherche et Développement.

Résumé :

Ce travail est une revue de la composition chimique et des activités pharmacologiques de *Heliotropium indicum*, une plante largement utilisée à travers le monde contre diverses maladies.

L'exploitation des articles et des rapports scientifiques a permis de recenser les principaux groupes chimiques ainsi que les composés caractérisés et identifiés dans cette plante. Le groupe chimique le plus répertorié était celui des alcaloïdes pyrrolizidiniques suivi du groupe des dérivés stéroïdes. L'étude a mis en évidence de nombreuses activités pharmacologiques (activités antioxydantes, cicatrisantes, antitussives, antimicrobiennes, antitumorales, hypoglycémiantes, antituberculeuses, antiulcéreuses, anti-inflammatoires, myorelaxantes, analgésiques, antipyrétiques, diurétiques, antithrombotiques, larvicides, vermifuges, etc.), liées aux composés chimiques contenus dans la plante. A partir des composés identifiés dans *H. indicum*, nous avons tenté de dégager une relation Structure-Activités en fonction des groupes chimiques auxquels ils pourraient appartenir. Ainsi, des structures de base commune ainsi que des points de diversité ont pu être identifiés pour chacun des groupes chimiques. Ce travail a permis de comprendre les effets bénéfiques et les risques toxiques liés à l'utilisation de cette plante. En effet, il ressort de cette étude que l'utilisation de *H. indicum* en thérapeutique est limitée par le fait que peu de recherches ont été menées sur des constituants isolés et qu'elle contient des composants tels que les alcaloïdes pyrrolizidiniques potentiellement toxiques pour de nombreux organes dont le foie, les poumons, les reins.

Pour renforcer la crédibilité de l'utilisation de cette plante médicinale en médecine conventionnelle, les arguments empiriques doivent être convertis en arguments fondés sur des preuves. Il convient ainsi de mener des études supplémentaires en utilisant différents extraits de la plante afin d'établir le rapport entre la dose pharmacologiquement efficace (DE) et la dose létale (DL). Par la suite, des investigations avec des composés isolés pourront être initiés afin de réduire le risque d'intoxication de cette plante médicinale.

Mots clés : *Heliotropium Indicum L.*, ethnopharmacologie, activités biologiques.

Abstract:

This work is a review of the chemical composition and pharmacological activities of *Heliotropium indicum*, a plant widely used throughout the world against various diseases.

The main chemical groups as well as the identified and characterized compounds in this plant have been listed by exploiting numerous articles and scientific reports. The most listed chemical group was pyrrolizidine alkaloids followed by the steroid derivatives group. Numerous pharmacological activities such as antioxidant, healing, antitussive, antimicrobial, antitumor, hypoglycemic, antituberculosis, antiulcer, anti-inflammatory, myorelaxant, analgesic, antipyretic, diuretic, antithrombotic, larvicide or vermifuge effects, related to the chemical compounds contained in the plant were highlighted by the study. From the compounds identified in *H. indicum*, we attempted to identify a Structure-Activities relationship according to the chemical groups they could belong. Thus, common basic structures and points of diversity have been identified for each chemical group. This work has made it possible to understand the beneficial effects and the toxic risks associated with the use of this plant. Indeed, it appears from this study that the use of *H. indicum* in therapy is limited because only few researches have been carried out on isolated constituents and the fact it contains components such as pyrrolizidine alkaloids potentially toxic for many organs including liver, lungs, kidneys.

To enhance the credibility of the use of this medicinal plant in conventional medicine, the empirical arguments must be converted into evidence-based arguments. Therefore, it's necessary to carry out additional studies using different extracts of the plant in order to establish the relationship between the pharmacologically effective dose (ED) and the lethal dose (LD). Then, investigations with isolated compounds can be initiated in order to reduce the risk of intoxication of this medicinal plant.

Keywords: *Heliotropium Indicum* L, ethnopharmacology, biological activities.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »