



HAL
open science

Plantes à potentiel neuroprotecteur, issues des données ethnopharmacologiques

Chloé Jacquemin

► **To cite this version:**

Chloé Jacquemin. Plantes à potentiel neuroprotecteur, issues des données ethnopharmacologiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03080529

HAL Id: dumas-03080529

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03080529>

Submitted on 17 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

PLANTES À POTENTIEL NEUROPROTECTEUR,
ISSUES DES DONNÉES ÉTHNOPHARMACOLOGIQUES

Présentée par
Chloé Jacquemin

Soutenue publiquement le **15 juillet 2020**
devant le jury composé de

Mr David GARON	Professeur des Universités / UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen	Président du jury
Mr Jérôme QUINTIN	Maître de Conférences des Universités / UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen	Examineur
Mr Jean-Philippe RIOULT	Maître de Conférences des Universités / UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen	Examineur
Mme Caroline KUNZ	Maître de Conférences des Universités / Université Pierre et Marie Curie	Examineur

Thèse dirigée par Jérôme Quintin

Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment:

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

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

- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

- De coopérer avec les autres professionnels de santé

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.

UNIVERSITÉ DE CAEN
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
Année universitaire 2019-2020

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies

innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie.....Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume.....Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick.....Pharmacie officinale

RICHARD Estelle.....Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À NOTRE PRÉSIDENT DE JURY,

Mr David GARON,

Professeur des Universités en Botanique, Mycologie et Biotechnologies, à la Faculté de Pharmacie de Caen,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce Jury. Je vous remercie également pour votre aide et votre disponibilité lors de mes questionnements quant à mon choix de filière lors de ma cinquième année.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

À MON DIRECTEUR DE THÈSE,

Mr Jérôme QUINTIN,

Maître de conférences des Universités en Pharmacognosie, à la Faculté de Pharmacie de Caen,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse. Votre disponibilité et vos bons conseils m'auront permis d'arriver au bout de cette dernière. Je vous remercie également pour votre aide et votre disponibilité lors de mon choix de master 2.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

AUX AUTRES MEMBRES DU JURY,

Mr Jean-Philippe RIOULT,

Maître de conférences des Universités en Botanique, Mycologie et Biotechnologies, à la Faculté de Pharmacie de Caen,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, pour votre disponibilité et vos bons conseils lors de la rédaction de cette thèse, mais aussi lors de mon choix de master 2. Je vous remercie également de m'avoir transmis la passion du monde végétal par vos enseignements.

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce Jury.

En témoignage de ma très sincère reconnaissance.

Mme. Caroline KUNZ,
***Maître de conférences des Universités en Biologie végétale, à l'Université
Pierre et Marie Curie,***

Je vous remercie d'avoir accepté de me faire l'honneur de faire partie de ce Jury. Je vous remercie également pour vos précieux enseignements, vos conseils, et votre disponibilité au cours de mon stage de master 2, ainsi que lors de mes candidatures en thèse de recherche.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

À MA FAMILLE

À mes parents,

Sans vous, je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour l'amour que vous m'avez toujours témoigné. Merci pour votre soutien infailible et pour votre présence constante à mes côtés, au quotidien comme dans les moments de doute. Vous m'avez donné le goût de la persévérance. Les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante. Merci, mille fois.

À Alix, ma sœur,ette,

Merci pour toutes ces années de complicité, pour nos chamailleries enfantines et les bons moments passés ensemble, et plus récemment sur Paris.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines, à mes grands-parents

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et les souvenirs d'enfance.

À MES AMIS,

Vous êtes ma deuxième famille.

À Amélie pour cette grande amitié de longue date. À Damien, pour ton amitié, pour toutes les joyeuses fêtes de nouvel an. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À Elliot, Sabine, Antoine, Andréa, Marie, Alexandre, pour les années d'études passées à vos côtés et tous nos moments à rire ensemble, les sorties et les concerts...

À Juliette, pour les étés passés ensemble depuis la troisième ; à Julien et Jean-Louis, pour cette première année de PACES à trimer ensemble.

À Odessa, Isoline, Thomas pour cette année de master 2 passée ensemble et pour nos moments de rire.

À tous ceux que je n'ai pas cités mais pour qui j'ai également beaucoup d'affection.

À TOUTES LES PERSONNES AVEC LESQUELLES J'AI TRAVAILLÉ,

À Mme Séverine ZIRAH et Chahrazade EL AMRI, pour votre encadrement et votre disponibilité au cours de mon master 2 ainsi que lors de mes candidatures en thèse de recherche.

À Mme Soizic PRADO, pour vos bons conseils lors de mes candidatures en thèse de recherche.

À toute l'équipe de l'unité MCAM du MNHN pour votre accueil au cours de mon M2, à mes collègues qui étaient en master ou en thèse lors de mon stage et avec qui j'ai passé six mois mémorables.

À Mr François BÉCHER, mon directeur de thèse de recherche au CEA-Saclay, pour son encadrement et son investissement, à l'équipe du LEMM et du LERI pour leur accueil chaleureux.

À Mr Jacques FLEURENTIN et Mme Pierrette ALTIDE pour leur accueil chaleureux et leur investissement lors de la formation d'Ethnopharmacologie à Metz, à tous mes camarades de promotion pour les superbes moments passés ensemble. Je garderai toujours de très beaux souvenirs de cette formation.

Au Docteur Jean-Michel MOREL pour m'avoir fait l'honneur de me proposer de participer au site WikiPhyto.

À Mme Pascale SCHUMANN-BARD, Mr Thomas FRÉRÊT, Mme Katia HAMIDOUCHE et Mlle Hélène DUMAS, pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche à mes débuts et pour leur accueil chaleureux lors de mon stage de Master 1 au sein du GMPC de Caen.

Table des matières

I) Introduction.....	4
I.1) Maladies neurodégénératives et problème sanitaire.....	4
I.1.1) La Maladie d'Alzheimer.....	5
I.1.2) La Maladie de Parkinson.....	6
I.1.3) La Démence à Corps de Lewy.....	6
I.1.4) Les Démences Fronto-Temporales.....	7
I.1.5) La Dégénérescence Cortico-Basale.....	7
I.1.6) Un problème sanitaire, pour lequel il existe encore peu de réponses.....	8
I.2) L'ethnopharmacologie, une discipline à part entière.....	8
II) Cinq plantes neuroprotectrices issues des données ethnopharmacologiques.....	12
II.1) <i>Yerba santa : Eriodyctyon californicum (Hook. & Arn.) Torr.</i>	12
II.1.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle.....	12
II.1.2) Classification botanique.....	12
II.1.3) Description botanique et caractères morphologiques.....	13
II.1.4) Habitat et répartition géographique.....	14
II.1.5) Données phytochimiques.....	14
II.1.6) Données pharmacologiques.....	15
II.1.7) Propriétés neuroprotectrices.....	15
II.2) <i>Yerba maté : Ilex paraguariensis (A.St.-Hil.)</i>	18
II.2.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle.....	18
II.2.2) Classification botanique.....	19
II.2.3) Description botanique et caractères morphologiques.....	19
II.2.4) Habitat et répartition géographique.....	20
II.2.5) Données phytochimiques.....	20
II.2.6) Données pharmacologiques.....	21
II.2.7) Propriétés neuroprotectrices.....	23
II.3) <i>Voacanga africana (Stapf ex Scott-Elliot)</i>	25
II.3.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle.....	25
II.3.2) Classification botanique.....	26
II.3.3) Description botanique et caractères morphologiques.....	26
II.3.4) Habitat et répartition géographique.....	28
II.3.5) Données phytochimiques.....	29
II.3.6) Données pharmacologiques.....	30
II.3.7) Propriétés neuroprotectrices.....	32
II.4) <i>Bacopa monnieri (L.) Pennell</i>	33
II.4.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle.....	33
II.4.2) Classification botanique.....	35
II.4.3) Description botanique et caractères morphologiques.....	35
II.4.4) Habitat et répartition géographique.....	36
II.4.5) Données phytochimiques.....	36
II.4.6) Données pharmacologiques.....	40
II.4.7) Propriétés neuroprotectrices.....	43
II.5) <i>Pueraria lobata (Willd. Ohwi)</i>	44
II.5.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle.....	44

II.5.2) Classification botanique.....	47
II.5.3) Description botanique et caractères morphologiques.....	47
II.5.4) Habitat et répartition géographique.....	48
II.5.5) Données phytochimiques.....	49
II.5.6) Données pharmacologiques.....	51
II.5.7) Propriétés neuroprotectrices.....	53
III) Discussion.....	54
III.1) Yerba santa : <i>Eriodyctyon californicum</i> (Hook. & Arn.) Torr.....	54
III.2) Yerba maté : <i>Ilex paraguariensis</i> (A.St.-Hil.).....	55
III.3) <i>Voacanga africana</i> (Stapf ex Scott-Elliot).....	57
III.4) <i>Bacopa monnieri</i> (L.) Pennell.....	57
III.5) <i>Pueraria lobata</i> (Willd. Ohwi).....	59
III.6) L'usage des substances naturelles en thérapeutique.....	59
IV) Conclusion et perspectives.....	63
V) Annexes :.....	66
VI) Glossaire.....	71
VII) Références bibliographiques.....	76
VII.1) Sites.....	76
VII.2) Publications scientifiques.....	77

Liste des abréviations

- **ALAT** : alanine-amino-transférase
- **ALDH** : aldéhyde déshydrogénase
- **APP** : *amyloid precursor protein*
- **AVC** : accident vasculaire cérébrale
- **BHE** : barrière hémato-encéphalique
- **CGA** : acide chlorogénique
- **COMT** : catéchol-O-méthyl transférase
- **GDNF** : *glial cell line - derived neurotrophic factor*
- **GSH** : glutathion
- **HPLC** : chromatographie liquide haute performance
- **NMDA** : N methyl D aspartate
- **6-OHDA** : 6-hydroxydopamine
- **PEP** : propyl endopeptidase
- **PSP** : paralysie supra-nucléaire progressive
- **RGO** : reflux gastro-œsophagien
- **ROS** : espèces réactives de l'oxygène
- **SCS** : *Soil Conservation Service*
- **SNC** : système nerveux centrale
- **TDAH** : trouble de déficit de l'attention / hyperactivité
- **TNF- α** : *tumor necrosis factor α*
- **USDA** : *United States Department of Agriculture*
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

Liste des Figures et Annexes

- Figures

Figure 1 : Caractéristiques des feuilles et des fleurs de *Eriodictyon californicum*

Figure 2 : Enantiomère S de la stérubine (PubChem)

Figure 3 : Structure chimique de l'homoériodictyol (PubChem)

Figure 4 : Structure chimique de l'ériodictyol (PubChem)

Figure 5 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Ilex paraguariensis*

Figure 6 : Structure chimique de la théophylline (PubChem)

Figure 7 : Structure chimique de la théobromine (PubChem)

Figure 8 : Structure chimique de la caféine (PubChem)

Figure 9 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Voacanga africana*

Figure 10 : Structure chimique de la voacamine (PubChem ; Mee Wah Lo et al., 2010)

Figure 11 : Structure chimique de la vobtusine (PubChem)

Figure 12 : Structure chimique de la tabersonine (PubChem)

Figure 13 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Bacopa monnieri*

Figure 14 : Structures chimiques de la lutéoline et de l'apigénine

Figure 15 : Structures chimiques des Bacoside A et B (Arpita Roy, 2017)

Figure 16 : Structure chimique de l'acide bétulinique

Figure 17 : Structure chimique du cucurbita-5-ène, avec son nombre standard de carbones

Figure 18 : Structure chimique du stigmastérol

Figure 19 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Pueraria lobata*

Figure 20 : Structures chimiques des isoflavonoïdes actifs de *Pueraria lobata* (A. Mocan et al., 2017)

Figure 21 : Structure chimique de la tectoridine (PubChem)

Figure 22 : Structure chimique du coumestrol (PubChem)

Figure 23 : Structure chimique du glycinol (PubChem)

Figure 24 : Structure chimique du lupéol (PubChem)

Figure 25 : Structure chimique du β -sitostérol (PubChem)

- Annexes

Annexe 1 : Amyloïdopathies et l'exemple de la maladie d'Alzheimer, dont les neurones sont touchés par des agrégats de protéines amyloïdes formant les plaques séniles.

Annexe 2 : Tauopathies et l'exemple de la maladie d'Alzheimer, dont les neurones sont également touchés par des amas de protéines tau qui déstabilisent les micro-tubules.

Annexe 3 : Synucléinopathies et l'exemple de la maladie de Parkinson, dont les neurones sont touchés par des amas de synucléine qui s'accumulent dans les corps de Lewy.

Annexe 4 : Différence entre cerveau sain et cerveau touché par la maladie d'Alzheimer ; présence d'une perte neuronale et d'une atrophie corticale.

Annexe 5 : Fagot de *Yerba santa*, à brûler comme encens de cérémonie (www.naturaltribalart.com)

Annexe 6 : Calebasse contenant le maté et bombilla (www.ileauxepices.com).

Annexe 7 : Schémas de l'homme selon l'Ayurveda. Les organes y sont représentés comme les réceptacles des différentes humeurs. Dessiné au Népal, vers 1800, à partir d'un texte du 16^e siècle, le *Bhāvaprakāśaḥ* (Wellcome Library no. 574912i).

Annexe 8 : Morceaux de racine de *Pueraria lobata* séchés.

Annexe 9 : Disposition et insertion des rameaux sur la tige.

Annexe 10 : Schémas d'une feuille et vocabulaire botanique.

Annexe 11 : Schémas d'une fleur et vocabulaire botanique.

Annexe 12 : Les différents types d'inflorescences.

I) Introduction

Actuellement, il est estimé que 80% de la population mondiale se soigne en faisant appel aux ressources des flores et des pharmacopées locales. Ces dernières regorgent de substances aux diverses propriétés, et la plupart des plantes ou substances naturelles sont très souvent retrouvées dans le traitement de plusieurs maux. On peut ainsi citer divers exemples parmi tant d'autres, tels que: la Mauve, *Malva sylvestris*, utilisée pour ses propriétés calmantes, adoucissantes et anti-inflammatoires mais aussi dans les troubles digestifs (constipation, hyperacidité de l'estomac, gastrites, gastro-entérites, colites); le Thym, *Thymus vulgaris*, qui soulage un large panel de pathologies respiratoires, possède des propriétés antiseptiques et antifongiques ainsi que des vertus spasmolytiques; ou encore l'Ortie blanche, *Lamium album*, qui est utilisée sous de nombreuses formes (décoction, cataplasme, etc.) selon l'effet désiré (diurétique, antirhumatismal, antidémangeaison...). Pour donner d'autres exemples moins connus, *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Guilandina bonduc*, *Moringa oleifera* et *Picralima nitida*, sont utilisées dans le traitement du diabète dans la médecine traditionnelle du Togo (Gbekley, Karou, Simporé, 2018). *Mentha longifolia*, *Viola odorata* et *Urtica dioica* sont citées dans le traitement de l'hypertension au Liban (Samaha, Fawaz, Salami, Baydoun, et Eid, 2019).

Parmi toutes les plantes médicinales recensées à ce jour, certaines ont la capacité d'influer sur le système nerveux central et il existe au sein de ces dernières des plantes contenant des substances à potentiel neuroprotecteur. C'est à celles-ci que cette thèse va tout particulièrement s'intéresser, avec l'étude de cinq plantes aux propriétés neuroprotectrices issues des données ethnopharmacologiques. En effet, ces principes actifs connaissent un intérêt grandissant, le besoin de lutter contre les maladies neurodégénératives, grand fléau de la santé publique, se faisant urgent.

I.1) Maladies neurodégénératives et problème sanitaire

Il existe de nombreuses maladies neurodégénératives, aux caractéristiques plus ou moins proches. Ces pathologies du système nerveux regroupent ainsi des maladies rares ou fréquentes, héréditaires ou sporadiques, qui possèdent des symptômes différents tout en étant malgré tout réunies par des mécanismes similaires, toutefois encore mal identifiés pour la majorité. Ainsi, on peut regrouper les maladies neurodégénératives dans trois grands groupes physiopathologiques en fonction de la protéine atteinte:

- **Amyloïde β (amyloïdopathies):** L'accumulation du produit de dégradation de l'APP (*amyloid precursor protein*), provoque la formation de plaques amyloïdes qui sont impliquées dans l'apparition d'une dégénérescence neurofibrillaire, conduisant *in fine* à la mort neuronale. Parmi les amyloïdopathies, on trouve la maladie d'Alzheimer (*Annexe 1*).

- **Protéine Tau (tauopathies):** Elle joue un rôle essentiel dans le transport de molécules le long des axes neuronaux. En effet, elle permet de stabiliser les microtubules dans les neurones. Dans certaines neurodégénérescences, la protéine tau peut s'agrèger et bloquer ainsi le bon fonctionnement neuronal. Deux exemples de tauopathies sont les démences fronto-temporales et la dégénérescence cortico-basale, bien que la maladie d'Alzheimer présente elle aussi une protéine tau pathologique (*Annexe 2*).

- **α -Synucléine (α -synucléinopathies):** En situation physiologique, elle permet la régulation de la sécrétion des neurotransmetteurs et joue un rôle dans le trafic vésiculaire. Elle permet également la régulation de la biosynthèse dopaminergique ainsi que l'inhibition de l'apoptose dans les neurones dopaminergiques. En situation pathologique, elle s'agrège pour former des corps de Lewy, ce qui peut entraîner une atteinte mitochondriale et donc la mort neuronale. On peut alors citer comme principaux exemples la maladie de Parkinson et la maladie à Corps de Lewy (*Annexe 3*).

1.1.1) La Maladie d'Alzheimer

Il s'agit de la cause la plus commune de démence (*Wilson, Segawa et al., 2012; Barker, Luis CA, Kashuba, 2002*). Elle se caractérise par un déclin de mémoire, ainsi que des fonctions linguistiques et de réflexion. Cela est dû à la détérioration ou à la destruction des neurones responsables des fonctions cognitives. À terme, cette destruction atteint d'autres régions du cerveau impliquées dans les fonctions basiques telles que marcher ou avaler. Cependant, les symptômes peuvent varier en fonction des individus. Le symptôme initial le plus fréquent est une dégradation progressive de la capacité à se souvenir des nouvelles informations. On observera ensuite des pertes de mémoire perturbant le quotidien, des difficultés à la prise de décision, une confusion au sein de l'espace et du temps, des modifications de l'humeur voire de la personnalité incluant apathie et dépression, une anxiété accrue, de l'agitation ainsi que des perturbations du sommeil. L'accumulation de protéine β -amyloïde sous forme de plaques séniles à la surface des neurones ainsi que l'accumulation

d'une forme de protéine tau anormale dans les cellules neurales sont les deux principales causes de l'endommagement et de la destruction de ces derniers. En effet, l'amyloïde β interférerait avec la communication inter-neuronale et la protéine tau anormale bloquerait le transport des nutriments dans le neurone. Ainsi, avec la progression de la maladie, le transfert d'informations au niveau des synapses est impacté, le nombre de synapses diminue et les neurones finissent par mourir. Les cerveaux des patients touchés par la maladie d'Alzheimer présentent alors une inflammation et une atrophie, due à la mort neuronale (*Annexe 4*).

I.1.2) La Maladie de Parkinson

Il s'agit d'une affection neurodégénérative chronique, lentement évolutive, atteignant spécifiquement le système dopaminergique avec une destruction relativement sélective des neurones de ce dernier. Elle débute en moyenne entre 55 et 65 ans. Les perturbations du système dopaminergique donnent lieu à deux principaux syndromes, qui sont le syndrome parkinsonien (akinésie, hypokinésie, tremblement de repos dit à «émiettement de pain» et rigidité) et le syndrome hyperkinétique (dyskinésie, chorée associée à une hypotonie musculaire). Les zones principalement impliquées par le déficit dopaminergique sont la *substantia nigra (pars compacta)*, l'aire tegmentaire ventrale et la région périaqueducale. Malgré le fait que ce soit l'atteinte du système dopaminergique qui soit en cause des principaux symptômes de la maladie de Parkinson, les altérations cérébrales ne se limitent pas seulement à cette dernière et de nombreux systèmes de neurotransmetteurs sont également touchés (système sérotoninergique, cholinergique, glutamatergique, adénoenergique, noradrénergique et adrénénergique). De plus, de l' α -synucléine pathologique s'accumule anormalement pour former des structures nommées corps de Lewy, accompagnant ainsi la dépopulation neuronale. L'agrégation anormale de ce composant au sein des corps neuronaux déborde les capacités des systèmes d'épuration cellulaire à évacuer cette protéine. Les agrégats peuvent alors se transformer en protofibrilles qui perforent les membranes cellulaires et tuent les neurones touchés (*Finestre, 2013*).

I.1.3) La Démence à Corps de Lewy

Il s'agit d'un type de démence possédant des caractéristiques communes avec la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, ce qui rend le diagnostic différentiel entre ces pathologies difficile. C'est la deuxième forme de démence la plus importante dans le monde. Elle est caractérisée par la présence de corps de Lewy, qui correspondent à des amas d' α -synucléine et d'ubiquitine dans les neurones. Elle se manifeste par des troubles cognitifs

d'évolution progressive et fluctuante, des hallucinations visuelles et un syndrome extrapyramidal. Ces symptômes sont également associés à de nombreux troubles psychomoteurs et, comme pour la maladie de Parkinson ou les syndromes parkinsoniens, les patients sont atteints de dystonies ainsi que de dysautonomie (tachycardie, hypotension orthostatique, hypertonie musculaire, etc) (McKeith, 2004).

I.1.4) Les Démences Fronto-Temporales

Elles représentent la deuxième cause de démences dégénératives chez les patients de moins de 65 ans, après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de démences après les démences à corps de Lewy. Elles sont d'ailleurs apparentées à cette dernière, bien qu'elles soient beaucoup plus rares. Ces maladies cognitives et comportementales sont dues à un dysfonctionnement des régions frontale et temporale du cerveau, lié à l'accumulation pathologique de certaines protéines (TDP-43 et Tau, notamment). Les régions touchées sont impliquées dans le comportement (en particulier social), la prise d'initiative, le contrôle des émotions, le langage etc... Ainsi, lorsque les premiers symptômes arrivent (en général vers 50 et 65 ans), la maladie se manifeste par des troubles du comportement, comme une apathie progressive, une perte d'intérêt, un repli social ou encore une désinhibition. On observe également des troubles du contrôle des émotions et des conduites alimentaires, ainsi que des troubles du langage (Bang, Spina, et Miller, 2015 ; Vieira, et al., 2013 ; Gotz, Ittner, et Schonrock, 2006).

I.1.5) La Dégénérescence Cortico-Basale

Touchant principalement les régions cérébrales sous-corticales, puis corticales et les noyaux gris centraux, elle est de plus en plus fréquemment décrite malgré le fait qu'elle reste relativement rare. On y observe typiquement un dysfonctionnement moteur asymétrique et des troubles cognitifs, mais la variabilité des symptômes rend les diagnostics clinique et différentiel difficiles, surtout aux stades précoces. Au début de la maladie, le patient aura un dysfonctionnement moteur asymétrique au niveau des membres supérieurs, une perte sensorielle corticale et une apraxie sans détérioration intellectuelle. Le tableau clinique peut souvent ressembler à celui d'une paralysie supranucléaire progressive (PSP), avec une résistance à la L-DOPA, un tremblement d'attitude, un syndrome pseudo-bulbaire avec dysarthrie, dysphagie, troubles oculomoteurs et démence. La détérioration intellectuelle liée à l'atteinte du cortex associatif (surtout le cortex frontal) vient ensuite (Riley, Lange, Lewis, et

al., 1990).

I.1.6) Un problème sanitaire, pour lequel il existe encore peu de réponses

Les maladies neurodégénératives ne sont pas rares et leur fréquence augmente de manière importante avec l'âge. Ainsi, selon le site de *santepubliquefrance* (onglet *maladies neurodégénératives*), on estime qu'il y a actuellement en France plus d'un million de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer ou une autre démence, et environ 160 mille personnes traitées pour la maladie de Parkinson. Cependant, le nombre de patients souffrant de neurodégénérescences a considérablement augmenté au cours des dernières décennies et devrait croître de manière régulière au cours des prochaines années. Cela est dû notamment au vieillissement progressif de la population et à l'absence de traitements curatifs ou de traitements efficaces pour ralentir la progression de la maladie.

Ces maladies sont une cause majeure d'invalidité, de dépendance, d'institutionnalisation et d'hospitalisation. Elles ont un impact considérable sur la qualité de vie des patients touchés, mais aussi sur celle de leurs proches, d'autant plus que le diagnostic est parfois, voire souvent, retardé de par la difficulté de ce dernier. Ainsi, le patient est diagnostiqué lorsque la maladie a déjà beaucoup progressé et lorsqu'il est déjà impossible de faire machine arrière dans son évolution (du moins à l'heure actuelle). Il est donc plus que jamais nécessaire de s'intéresser aux stades précoces des neurodégénérescences et aux différentes substances qui pourraient permettre de protéger le cerveau lorsque les processus en cause de la destruction neuronale ne sont pas encore enclenchés. Cela nous donnerait alors des moyens préventifs contre l'apparition de ces maladies, difficiles aussi bien pour le patient que pour son entourage. J'ai ainsi choisi de centrer mes recherches sur les substances naturelles neuroprotectrices, et tout particulièrement celles issues des plantes, car je suis persuadée de leur potentiel dans ce domaine. Pour cela, mon raisonnement sera basé sur les données ethnopharmacologiques.

I.2) L'ethnopharmacologie, une discipline à part entière

Les plantes sont utilisées depuis les temps les plus anciens par toutes les ethnies, que ce soit en tant que nourriture, épices, poison, médicaments ou au cours de rituels. En effet, l'être humain a toujours cherché dans la nature la solution à ses maux, en faisant ainsi sa première source de traitements pour les maladies et les blessures. Au départ, les plantes ont

certainement été sélectionnées de manière empirique et testées. Les savoirs sur les plantes et leurs bénéfices ont alors été accumulés au cours des siècles et la majeure partie a été transmise de génération en génération, permettant leur usage traditionnel encore à ce jour. Ce dernier reste alors un moyen très important de combattre les maladies dans le monde, avec 80% des traitements utilisés dans les pays en développement correspondant à des plantes médicinales (Vinagre, Vinagre, et Carrilho, 2019).

La discipline scientifique dédiée à l'étude de l'utilisation des plantes par l'homme s'appelle l'ethnobotanique, un terme utilisé pour la première fois par le botaniste John W. Harshberger en 1895. Ainsi, l'ethnopharmacologie, qui se base également sur l'ethnobotanique, peut être définie par « l'étude scientifique interdisciplinaire de la totalité des matières d'origine végétale, animale ou minérale, et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives, ou diagnostiques » (Fleurentin et al, 1990). Un travail d'ethnopharmacologie comprend alors plusieurs étapes, que sont le recensement des savoirs thérapeutiques locaux, grâce à une enquête de terrain (certains remèdes se transmettent par une longue tradition orale), l'identification botanique, mycologique ou zoologique précise de l'origine du ou des remèdes, des tests en laboratoire pour évaluer l'efficacité thérapeutique des remèdes traditionnels, et enfin, le développement de médicaments à partir de plantes locales.

La notion d'ethnopharmacologie telle qu'elle vient d'être décrite est finalement assez "récente", bien que son concept soit bien plus ancien. En effet, pendant des siècles durant, l'ethnopharmacologie découlait des pharmacopées grecque, arabe et persane, complétées par plusieurs drogues issues des pharmacopées de l'Inde, et ce jusqu'à la Renaissance. À cette époque, avec la promotion de la navigation et de la découverte de terres nouvelles, les pharmacopées s'enrichissent encore de manière considérable. Dans « L'Ethnopharmacologie, à l'aube du troisième millénaire » (Premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie, 1990), JM. Pelt cite les nombreux apports engendrés alors. En Amérique Latine, les conquistadors et missionnaires découvrent et rapportent en Europe de nombreuses drogues telles que le tabac, les curares, les quinquinas, le boldo, la coca, les ipecas et, plus tard, le jaborandi. Ces dernières contiennent des alcaloïdes, et constituent une introduction importante de drogues majeures, à une époque où l'arsenal thérapeutique n'était pas encore si riche (presque aucun cardiotonique n'était connu, les solanacées écartées de par leur connotation à la sorcellerie...).

Beaucoup d'entre elles sont d'ailleurs toujours d'actualité, malgré l'existence de molécules de synthèse, dont bon nombre sont souvent les descendantes. Il est toutefois important de noter que lors de leurs voyages, les Espagnols ne ramenèrent pas tous les savoirs des populations locales. Par exemple, les hallucinogènes (peyotl, psilocybes...), considérés comme diaboliques, furent laissés derrière et même combattus, afin de les faire disparaître des mœurs de leurs peuples d'origine. Cela explique que beaucoup n'ont été redécouverts que plus tard. Un deuxième exemple est cité par JM. Pelt concernant l'Afrique, dont les drogues puissantes que sont le strophantus, l'ouabaïo, la cola, et le yohimbe - toutes riches en hétérosides et alcaloïdes majeurs - rejoignent la pharmacopée occidentale.

Avec le 19^{ème} siècle vient ensuite l'âge d'or de la science, permettant ainsi d'étudier plus précisément ces divers remèdes et leurs principes actifs, et donc d'en faire une utilisation plus facile et plus sûre. Mais l'intérêt porté au savoir des ethnies lié à ces différentes thérapeutiques ne vient que plus tardivement.

Avec la pratique actuelle vient alors une volonté de ne pas simplement se limiter à l'étude des substances contenues dans les remèdes traditionnels. J. Fleurentin et G. Mazar relèvent d'ailleurs l'importance d'explorer aussi les savoirs relatifs à ces dernières ainsi que « les différentes pratiques de ceux qui les préparent et les utilisent. Autrement dit, une étude ethnopharmacologique ne consiste pas simplement à rechercher des "principes actifs" dans une matière médicale, en négligeant les remèdes préparés avec cette matière médicale et les raisons de leur emploi » (*Editorial, ethnopharmacologia 32, novembre 2003*). Vient également l'importance de l'aspect éthique, dont nos ancêtres se sont bien souvent passés à l'heure de leurs découvertes. En effet, les richesses découvertes et inventoriées doivent, bien évidemment, être étudiées tout en respectant la propriété culturelle des ethnies et en condamnant le biopiratage: l'étude des remèdes traditionnels et leur valorisation doit pouvoir bénéficier à la population qui en est à l'origine et se faire avec son accord. Il est aussi bien sûr primordial de s'assurer de ne pas piller les ressources et de rester respectueux de l'environnement. D'ailleurs, en 1990, lors du premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie, JM. Pelt soulevait le problème de la rapide érosion écologique. Il expose ainsi que, « dans le monde entier, les détenteurs du savoir populaire disparaissent en même temps que les connaissances qu'ils détiennent et que les plantes qu'ils utilisent ». On estime ainsi à 65 000 le nombre de ces espèces de plantes à fleurs menacées de disparition à l'heure actuelle, alors que 300 000 plantes à fleurs connues ont un emploi thérapeutique

traditionnel. Sans parler de l'impact considérable que l'exploitation excessive de certaines plantes à des fins thérapeutique peut avoir sur leur situation écologique.

A l'heure actuelle, de très nombreuses études ont été conduites quant aux effets des diverses plantes issues des savoirs traditionnels des différentes ethnies à travers le monde, parmi lesquelles certaines ont porté sur les plantes à propriétés neuroprotectrices. Dans cette thèse, je vais me centrer sur cinq d'entre elles, qui ont tout particulièrement piqué mon intérêt au cours des précédentes années. Il s'agit de *Eriodyctyon californicum* dite *Yerba santa*, retrouvée dans la pharmacopée amérindienne, *Ilex paraguariensis* dit *Yerba maté*, originaire d'Amérique du Sud, *Voacanga africana* retrouvé dans la pharmacopée d'Afrique tropicale continentale, *Bacopa monnieri*, plante très citée dans l'Ayurveda, et enfin *Pueraria lobata*, retrouvée dans les médecines traditionnelles chinoise, japonaise, d'Océanie et même aux États-Unis.

II) Cinq plantes neuroprotectrices issues des données ethnopharmacologiques

II.1) *Yerba santa* : *Eriodyctyon californicum* (Hook. & Arn.) Torr.

II.1.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle

Eriodyctyon californicum, nommée *Yerba Santa* (« herbe sacrée » en espagnol) par les prêtres missionnaires qui furent émerveillés par ses pouvoirs de guérison, est aussi connue sous le nom de *Mountain Balm* (« herbe des montagnes » en anglais) et de *Bear's Weed* (« Herbe à ours » en anglais). Notons toutefois que le nom de *Yerba santa* est également retrouvé pour désigner d'autres espèces du genre *Eriodyctyon* (*E. crassifolium*, *E. angustifolium*...).

Les parties utilisées sont les feuilles ou la plante entière. Les extraits de feuilles sont utilisés traditionnellement pour traiter l'asthme, les infections respiratoires et les rhinites allergiques. Les Natifs américains connaissaient déjà ses vertus pour faciliter la respiration, usage qui s'est poursuivi aujourd'hui en homéopathie. Les Chumash, un peuple amérindien qui vivait principalement le long de la côte Sud de la Californie, l'utilisaient comme cataplasme pour les blessures, les piqûres d'insectes, les os cassés et les plaies (*Lynn H Gamble, 2008*).

Dans la culture amérindienne, *Yerba santa* peut aussi servir comme encens de cérémonie pour ouvrir à l'amour, permettre l'enracinement, renforcer la confiance en soi, la clarté et la croissance intérieure. *Yerba santa* est donc une plante de purification, que ce soit du corps, de l'âme ou de l'esprit. Également utilisée pour soutenir les cérémonies de guérison, elle fait partie intégrante de la médecine traditionnelle amérindienne et est considéré comme sacrée par les premières nations. D'ailleurs, dans les traditions, elle pouvait aussi être brûlée sous forme de petits fagots (*Annexe 5*) pour honorer les ancêtres, ainsi que les lieux sacrés et ancestraux.

II.1.2) Classification botanique

Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	Solanales

Famille	<i>Boraginaceae</i>
Sous-famille	<i>Hydrophyllaceae</i>
Genre	<i>Eriodictyon</i>

II.1.3) Description botanique et caractères morphologiques

Eriodictyon californicum est une petite plante arbustive ligneuse toujours verte, de la famille des *Hydrophyllaceae*. Elle est haute d'environ 0,5 à 1,5 m et possède une odeur aromatique. Le fruit est une petite capsule de 2-3 mm de long, et contenant 2 à 8 petites graines (Janet, 1992). Le pied de la plante possède une écorce lisse avec des branches basses et il est couvert d'une résine qui exsude de toutes les parties de la plante. Les feuilles sont persistantes, épaisses et luisantes, lancéolées à oblongues (Felter et Lloyd, 1898). De couleur verte foncée sur le dessus, les feuilles sont plus jaunâtres et feutrées sur le dessous, avec une veine centrale proéminente. Les rebords sont finement et irrégulièrement dentelés. Le pétiole est flexible et vert-jaunâtre (Moore, 1993, *Medicinal Plants of the Pacific West*). Les fleurs sont en forme de clochettes ou de trompette, pouvant être blanches ou bleues (Figure 1).



Figure 1 : Caractéristiques des feuilles et des fleurs de *Eriodictyon californicum*.

II.1.4) Habitat et répartition géographique

Eriodyctyon californicum pousse dans les régions montagneuses, arides et sèches, de Californie, de l'Oregon et du Nord mexicain (*United States Department of Agriculture, Natural Sources Conservation Services*). Elle apprécie les bords de route, les corniches et les terrains pentus et est trouvée sur des terrains situés de 300 à 1000 m d'altitude (*Moore, 1993, Medicinal Plants of the Pacific West*).

II.1.5) Données phytochimiques

Dans les feuilles de *Eriodyctyon californicum*, on retrouve 4 flavonoïdes, qui ont la capacité de masquer l'amertume de composés amers (*Ley et al., 2015*):

- **La stérubine** (S-7-méthoxy-3',4',5-trihydroxyflavanone), (C₁₆H₁₄O₆): (*Ley, Reiss et al., 2004*) (*Figure 2*).

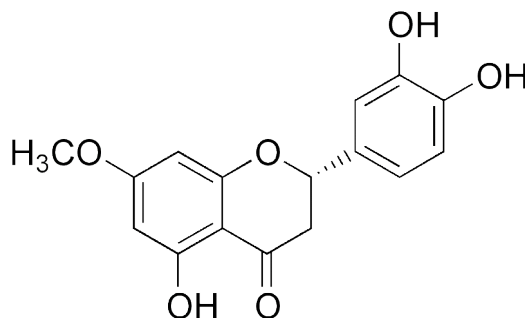


Figure 2 : Enantiomère S de la stérubine (PubChem)

- **L'homoeriodictyol** ((2S)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-4-chromanone), (C₁₆H₁₄O₆): Sa forme sodique est celle qui est la plus active. En effet, elle réduit de 10 à 40 % l'amertume de la salicyline, l'amarogentine, le paracétamol et la quinine. Cependant, aucune réduction d'amertume n'a été détectée en présence des émulsions d'acide linoléique (*Ley, J. Krammer et al., 2005*). Elle est d'ailleurs utilisée comme agent (arôme) masquant potentiel dans les applications alimentaires ou pharmaceutiques (*Figure 3*).

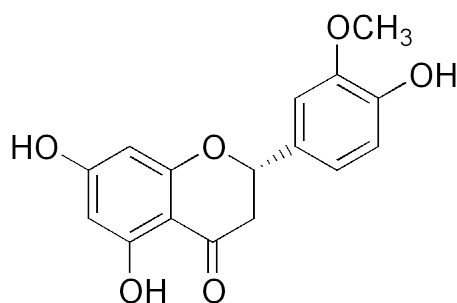


Figure 3 : Homoeriodictyol (PubChem)

- **L'eriodictyol** ((2S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-chromanone),(C₁₅H₁₂O₆): Il peut également être utilisé dans les aliments en tant qu'arôme. Ce composé a aussi été identifié dans d'autres végétaux comme *Millettia duchesnei* (Ngandeu, Bezabih et al., 2007) et *Eupatorium arnottianum* (Clavin, Gorzalczany et al., 2007) (Figure 4).

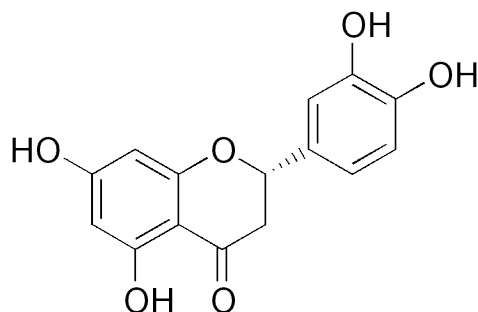


Figure 4 : Eriodictyol (PubChem)

II.1.6) Données pharmacologiques

De nos jours, on peut utiliser en homéopathie la teinture-mère de feuilles. Elle est indiquée en tant qu'anti-allergique (inhibe la dégranulation des mastocytes) (Yoo, Kim et al., 2012), fébrifuge, expectorante, antibactérienne (Salle, Jann, Wayne, 1951). Il a également été démontré que *Eriodictyon californicum* contient 12 flavonoïdes qui inhibent le métabolisme du benzo[a]pyrène, et activent le benzo[a]pyrène face à des métabolites carcinogènes qui se fixent à l'ADN, indiquant alors de potentielles propriétés anticancéreuses (Liu, Ho et al., 1992). D'autre part, les propriétés anti-inflammatoires de la plante sont connues depuis longtemps. En effet, l'abondance de flavonoïdes dans sa composition en font une plante intéressante dans le traitement de gastrites chroniques ou d'irritations urétrales chroniques, en aidant à renforcer les membranes capillaires irritées et distendues (Moore, 1993).

En phytothérapie, la plante entière est indiquée contre la toux, les rhumes, les irritations de la gorge et les sécrétions nasales abondantes, les trachéites, les bronchites et l'asthme, ainsi que les affections respiratoires (Felter and Lloyd, 1898). Elle peut donc être utilisée en infusion ou en teinture, comme décongestionnant dans toute pathologie sinusale ou pulmonaire impliquant d'importantes sécrétions.

II.1.7) Propriétés neuroprotectrices

Une étude récente menée par le *Salk's Cellular Neurobiology Laboratory*, à San Diego a démontré des propriétés neuroprotectrices de la stérubine, un des flavonoïdes contenu dans

Eriodyctyon californicum. En effet, une protection contre l'apoptose et contre l'inflammation a été observée, ainsi qu'une activité neurotrophique, avec moins de 10% d'inhibition de la croissance cellulaire aux doses protectrices (Fischer, Currais et al., 2018). Aussi, l'équipe a pu constater que l'effet neuroprotecteur de la stérubine est assez important, et même largement supérieur à celui déjà documenté sur les deux autres composés issus de *Eriodyctyon californicum*, l'ériodictyol et l'homoériodictyol.

Le mécanisme impliqué est lié à une augmentation dose-dépendante du facteur de transcription Nrf2 (« *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* ») en présence de stérubine. Les niveaux de Nrf2 étaient alors accrus d'un facteur 6, soit à 5 μ M, après 30 minutes de traitement, et cette augmentation a persisté de manière constante pendant les 6 h suivantes. L'Eriodictyol a aussi induit Nrf2 avec une efficacité similaire à la stérubine, malgré un effet moindre sur sa concentration. Nrf2 joue un rôle critique dans l'action neuroprotectrice et anti-inflammatoire de la stérubine. En effet, ce facteur est depuis longtemps connu pour avoir un effet cytoprotecteur (Hayes, Dinkova-Kostova, 2014) et anti-inflammatoire (Ahmed et al., 2017). L'activité cytoprotectrice est liée à sa capacité à réguler positivement la transcription de gènes qui codent pour une variété d'anti-oxydants et de protéines de détoxification. Parmi ces protéines, on trouve celles qui sont impliquées dans le métabolisme héminique et ferrugineux, ainsi que celles qui sont impliquées dans l'homéostasie intracellulaire du GSH (glutathion). Ces dernières sont des composés majeurs du système thiorédoxine, qui module l'oxydation des protéines. Nrf2 peut également supprimer la transcription de certaines cytokines pro-inflammatoires, parmi lesquelles IL-6 et IL-1 β (Kobayashi et al., 2016).

Un deuxième facteur de transcription contribuant à l'up-régulation du GSH, et ainsi au maintien de ses taux dans les cellules nerveuses, est également ciblé par le mécanisme d'action de la stérubine. Il s'agit de l'ATF4. En effet, la stérubine augmente jusqu'à 3 fois à 5 μ M, et de façon dose-dépendante, la concentration en ATF4 dans les neurones. Tout comme pour Nrf2, l'augmentation s'est faite dans la demi heure qui a suivi le traitement et est restée constante durant 6 h (Fischer, Currais et al., 2018).

Ainsi, non seulement la stérubine permet de maintenir les taux de GSH en condition de stress, mais elle agit également en aval de la perte de GSH lorsqu'elle survient (Fischer, Currais et al., 2018).

D'autre part, le cycle benzène qui contient 2 hydroxyls phénoliques est essentiel pour l'activité neuroprotectrice de la stérubine. En comparant sa structure chimique avec celles de l'eriodictyol et de la fisetine, qui contiennent un 3',4'-dihydroxy sur le cycle benzène, l'équipe a observé que ces composés sont également actifs avec des valeurs d'EC50 inférieures à 5 µM. En contraste, l'homoeriodictyol, qui contient un 3'-methoxy 4'-hydroxy sur son benzène, est inactif (EC50s > 10 µM). Dans les flavonoïdes, un hydroxyle phénolique libre sur un cycle catéchol fournit des liaisons hydrogènes importantes pour la reconnaissance moléculaire. Elles sont des structures clef, responsables de la capture de radicaux, de propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. L'équipe a ainsi pu démontrer en parallèle un effet chélatant de la stérubine sur le fer (dû aux *ortho*-dihydroxyls positionnées sur le cycle benzène), qui contribue aux dommages cellulaires dans les phénomènes de vieillissement et dans les maladies neurodégénératives (*Lane, Ayton, Bush, 2018*) et qui peut promouvoir la mort cellulaire de par sa capacité à générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS). D'ailleurs, l'étude de W. Fisher, A. Currais et al., a montré une réduction significative du taux basal de ROS par la stérubine.

Encore plus important, il a été démontré au cours de cette étude que la stérubine imite la signalisation neurotrophique, ce qui suggère qu'elle pourrait être particulièrement efficace pour traiter les maladies neurodégénératives. En effet, un tel mécanisme d'action permet de prendre en compte un grand panel de changements cérébraux qui ont lieu au cours de la maladie. Or, de simples traitements visant uniquement les systèmes anti-oxydant et anti-inflammatoire, sans prendre en compte les autres aspects physiopathologiques mis en jeu, seraient insuffisants (*Fischer, Currais et al., 2018*).

Enfin, la stérubine a une action sur les récepteurs du goût amer (T2Rs), qui ont été démontrés dans de récentes études comme étant localisés également dans certaines régions du cerveau, où leur rôle serait encore inconnu (*Pluskal et al., 2018*), malgré une augmentation de leur expression dans la maladie d'Alzheimer ainsi que dans d'autres maladies neurodégénératives (*Singh et al., 2011*). Ainsi, la stérubine étant un antagoniste de ces récepteurs, elle pourrait avoir un effet additionnel bénéfique *in vivo*.

II.2) Yerba maté : *Ilex paraguariensis* (A.St.-Hil.)

II.2.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle

Ilex paraguariensis est parfois appelée « thé du Paraguay », « thé des Jésuites » ou « thé du Brésil ». Ses feuilles torréfiées, pulvérisées et infusées dans l'eau chaude, permettent de produire le maté, une boisson stimulante riche en caféine, dont les effets sont semblables à ceux du café ou du thé. Lorsque les feuilles sont seulement fraîches ou séchées avant d'être infusées dans de l'eau chaude, la boisson peut porter le nom de « *chimarrão* ». Infusées dans l'eau froide, la boisson s'appelle alors « *tererê* » (Miranda et al., 2008).

Les Guaranis sont réputés comme étant les premiers à avoir cultivé cette plante. Après cela, les missionnaires Jésuites, présents au Paraguay pendant 2 siècles et le biologiste Aimé Bonpland ayant réussi à comprendre la germination, en ont répandu la culture et l'usage dans le reste de l'Amérique du Sud, jusqu'en Équateur. Le mot *maté* est un emprunt au quechua « *mati* », qui désigne une « sorte dealebasse transformée en vase qui sert pour la préparation du maté » et par extension la boisson elle-même (Centre national de ressources textuelles et lexicales). Dans les trois États du Sud du Brésil (Rio Grande do Sul, Santa Catarina et Paraná), le maté se fait appeler « *chimarrão* ». Il porte le nom de « *tererê* » au Paraguay (Bracesco et al., 2011 ; Heck et Mejia, 2007). Il est également intéressant de noter qu'en Bolivie, le mot « *mate* » désigne toute infusion de plantes (par exemple la coca, la camomille ou l'anis).

Les premières utilisations se faisaient en mâchant les feuilles sans préparation, son infusion ne se faisant que bien plus tard (Nicklès, 1889). « Les branches sont cueillies quand les fruits sont murs. Elles sont grillées sur un feu jusqu'à ce qu'il se forme des boursouflures. Les feuilles sont alors séparées et étendues au-dessus d'un petit feu de bois pendant 24 à 36 h. Elles sont finalement émiettées et ensachées pour être prises sous forme de thé » (Trease et Evans, 2002). Aujourd'hui, il est généralement consommé sous forme d'infusion : 2 à 3 g d'*Ilex paraguariensis* pour une tasse d'eau chaude, non bouillante. Il se consomme traditionnellement dans unealebasse accompagnée de sa bombilla (paille métallique avec filtre) (Annexe 6).

Malheureusement, c'est aujourd'hui une espèce quasi-menacée à l'état sauvage, notamment à cause de la déforestation.

II.2.2) Classification botanique

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	Celastrales
Famille	<i>Aquifoliaceae</i>
Genre	<i>Ilex</i>

II.2.3) Description botanique et caractères morphologiques

Ilex paraguariensis est un arbre ou arbuste dioïque, dressé ou évasé. À l'état naturel, il peut atteindre 20 mètres de hauteur. Ses feuilles sont persistantes et épaisses, grandes (5 à 15 cm sur 2 à 5 cm), et de forme ovale à elliptique. Elles sont vert sombre avec un revers plus clair, brillantes et glabres, et leur rebord est crénelé sans épines. Les feuilles présentent des nervures plus claires, vertes-jaunâtres, et le pétiole est légèrement rougeâtre. L'écorce de la plante est lisse, gris-cendré. C'est une espèce hermaphrodite à fleurs insignifiantes dont les verticilles sont à 4 pièces, et qui possèdent 4 étamines. Les fleurs sont blanches à blanc-verdâtre, positionnées en grappes au niveau de l'aisselle des feuilles en partie terminale. Ses fruits sont des petites drupes ovoïdes et charnues, d'un rouge pourpre parfois allant jusqu'au noir-violacé. Elles mesurent 5 à 7 mm de diamètre et contiennent 1 à 4 graines (Berté et al., 2011) (Figure 5).



Franz Eugen Köhler, Köhler's Medizinal-Pflanzen

Figure 5 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Ilex paraguariensis*.

II.2.4) Habitat et répartition géographique

Ilex paraguariensis est une espèce Sud-américaine, native du Paraguay, de l'Uruguay, de l'Argentine et du Sud du Brésil (Vieira et al., 2010). La plante pousse facilement au bord des rivières dans les forêts montagneuses, situées entre 500 et 700 mètres d'altitude. Elle pousse dans les endroits semi-ombragés et sur un sol argileux et sablonneux, riche et humide.

II.2.5) Données phytochimiques

Les feuilles de la plante contiennent des traces de théophylline, 0,1 à 0,5 % de théobromine et 0,3 à 2,4 % de caféine (Wichtl, 2004). Ces trois molécules sont des alcaloïdes du type méthylxanthine.

- **La théophylline** (1,3-diméthyl-7H-purine-2,6-dione), (C₇H₈N₄O₂). On la trouve également dans le thé, le café, le chocolat et dans le guarana, une plante brésilienne (Figure 6).

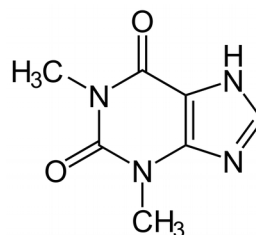


Figure 6 : Structure de la théophylline (PubChem).

- **La théobromine** (3,7-diméthyl-1H-purine-2,6-dione), ($C_7H_8N_4O_2$): c'est un composé amer, retrouvé également dans le chocolat et dans le guarana (*Figure 7*).

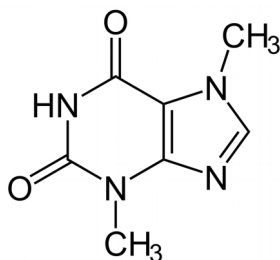


Figure 7 : Structure de la théobromine (PubChem).

- **La caféine** (1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione), ($C_8H_{10}N_4O_2$): Aussi appelé théine, 1,3,7-triméthylxanthine ou méthylthéobromine, on la trouve également dans le café, le thé et la noix de kola, mais également en très petite quantités dans le cacao (*Figure 8*).

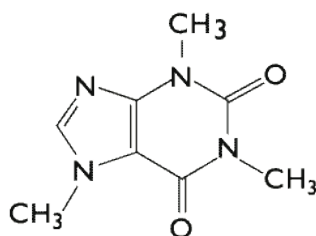


Figure 8 : Structure de la caféine (PubChem).

- D'autres molécules sont également retrouvées dans le maté : des vitamines, un autre alcaloïde (la trigonelline), des tannins et catéchines, des flavonoïdes (quercetine, kaempferol et rutine) et des triterpènes (*Heck et Mejia, 2007*).

II.2.6) Données pharmacologiques

Préparées en infusion, les feuilles ont des vertus médicinales. Elles servent de tonique nerveux et musculaire, de stimulant pour les fonctions digestives et de diurétique (*D. Richard, JL. Senon, M. Valleur, 2004*). On retient notamment des effets hépatoprotecteurs, hypocholestérolémiant, antirhumatismaux, vasodilatateurs et anti-inflammatoires (*Brasco et al., 2011*). Toutefois, les méthylxanthines qu'elles contiennent possèdent des caractéristiques pharmacologiques quelque peu différentes les unes des autres. Ainsi :

- **la théobromine** est présente dans le cacao et donc dans le chocolat, bien que en très faibles

quantités, et elle serait une des causes des hypothétiques effets positifs du chocolat sur l'humeur. En médecine, la théobromine est utilisée comme diurétique, vasodilatateur et cardiostimulant (*Malisoff, 1943*). De plus, il a été récemment montré que la théobromine aurait, en diminuant l'activité du nerf vague, un effet antitussif plus intéressant que celui de la codéine dont l'utilisation est limitée par son action sur les récepteurs opioïdes (*Usmani et al., 2004 ; Martinez-Pinilla et al., 2015*). Il est également intéressant de noter que la diffusion de la théobromine dans les structures pulmonaires a été montrée comme étant plus élevée que celle des molécules habituellement utilisées en thérapie dans les maladies respiratoires (*Van Zyl et al. 2008*). Cela serait dû notamment à ses propriétés lipophiles. Cependant, il reste important de noter que la théobromine est un facteur aggravant des reflux acides gastro-œsophagiens. Cela s'explique par le relâchement des muscles du sphincter gastro-œsophagien, permettant aux acides gastriques de remonter dans l'œsophage.

- **la théophylline** agit comme diurétique, psychostimulant, bronchodilatateur et agent lipolytique. Les propriétés broncho-dilatatrices de la théophylline sont utilisées dans le traitement de la bronchite chronique et de l'asthme sévère. Elle n'est cependant pratiquement plus utilisée dans le traitement de l'asthme, sauf parfois chez l'enfant, en guise de traitement de fond. Elle renforce également les muscles respiratoires et possède une action cardiaque inotrope positive, de par son influence sur les mouvements intracellulaires du calcium. L'action lipolytique de la théophylline peut s'expliquer par le mécanisme suivant: la théophylline est un inhibiteur des phosphodiésterases, qui transforment l'AMPc intracellulaire en sa forme inactive, l'AMP. L'inhibition des phosphodiésterases provoque ainsi une plus forte concentration intra-cellulaire d'AMPc, dont l'action sera plus importante, notamment dans les cellules musculaires et hépatiques, ce qui favorise une glycolyse active. Cet alcaloïde a cependant des effets secondaires, qui sont à ne pas négliger. En effet, elle peut provoquer tachycardie, tremblements, nervosité, convulsions chez l'enfant en cas de surdosage, lithiase urinaire, nausées, vomissements, diarrhée (premiers signes d'un surdosage), aggravation d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) par relaxation des fibres musculaires lisses du bas œsophage, mais également aggravation de l'asthme par majoration d'un RGO (*Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques, 2009 + VIDAL*).

- **la caféine** est un stimulant du système nerveux central et du métabolisme (*Nehlig et al., 1992*). Il en résulte une vigilance accrue, un flot de pensées plus claires et plus rapides, une augmentation de la concentration et une meilleure coordination (*James et Keane, 2007*). La

caféine entraîne également une accélération du rythme cardiaque ainsi qu'une vasodilatation. Elle peut agir aussi au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycolyse et de la lipolyse. La caféine peut provoquer une certaine amélioration de l'humeur, du niveau d'éveil et des performances intellectuelles, mais un arrêt brutal de la consommation habituelle peut causer des symptômes de sevrage, avec fatigue, maux de tête, voire état dépressif dans les cas les plus extrêmes. Enfin, la caféine peut être utilisée avec l'ergotamine dans le traitement des migraines et des algies vasculaires de la face (VIDAL), ou encore pour surmonter les somnolences souvent provoquées par les antihistaminiques ou le phénobarbital, ce dernier étant associé à la caféine dans la spécialité Alepsal (VIDAL).

II.2.7) Propriétés neuroprotectrices

Différents effets neuroprotecteurs ont été observés chez *Ilex paraguariensis*. En effet, une équipe de chercheurs a observé un éventuel effet protecteur contre les dommages cérébraux causés par les crises d'épilepsies (Branco et al., 2013). Il a alors été noté une diminution significative de la fréquence des convulsions chez le rat grâce à l'administration orale de maté, ainsi qu'une diminution non significative de l'intensité des crises. Cela semble alors peu étonnant, considérant qu'il a déjà été montré auparavant que certains polyphénols sont capables de bloquer les sites inhibiteurs du GABA, augmentant ainsi l'activité GABAergique et montrant alors un effet anti-convulsivant sur modèles animaux (Nassiri-Asl et al., 2008). Il a également été démontré au cours de l'étude de Branco et al. que le maté permet de protéger contre les dommages oxydatifs, néfastes pour les neurones. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent en effet causer la mort neuronale, et ainsi augmenter la susceptibilité d'un individu d'être touché par des maladies neurodégénératives, telles que celles d'Alzheimer ou de Parkinson. Selon l'équipe, l'effet protecteur serait dû notamment à la présence de composés phénoliques dans le maté, mais il n'est pas exclu que d'autres molécules qui y sont retrouvées aient également une influence (Branco et al., 2013). En effet, *Yerba maté* est riche en polyphénols, qui sont connus comme ayant des propriétés anti-oxydantes importantes. Ils préviennent alors la génération des ROS en chélatant les éléments impliqués dans leur production (Halliwell et Gutteridge, 2007). Pour terminer, notons que d'autres études ont déjà cité le potentiel des polyphénols dans la diminution de la mort neuronale oxydative (Gottlieb et al., 2006) et dans la prévention de l'apparition de maladies neurodégénératives chez certains modèles animaux (Mandel et Youdim, 2004; Spencer, 2010).

Les données obtenues par l'équipe de Branco et al. en 2013 ont pu être confirmées par

une seconde équipe, qui, en plus de montrer la capacité de *Yerba maté* à prévenir la formation de ROS, montre une prévention de deux mécanismes retrouvés dans certaines maladies neurodégénératives (notamment Alzheimer et Parkinson): la diminution du glutathion et les dysfonctions mitochondriales (De Lima et al., 2016). L'équipe pense d'ailleurs que ces propriétés anti-oxydantes de *Yerba maté* lui confèrent également un fort potentiel en tant que source de molécules neuroprotectrices. On relève d'ailleurs plusieurs études allant dans ce sens: un des composés phénoliques du maté, l'acide chlorogénique (CGA) permettrait une amélioration de l'apprentissage spatial (Han, Miyame, Shigemori et Isoda, 2010), une atténuation de la perte de mémoire (Kwon, Lee et Kim, 2010), une réduction de l'anxiété et une amélioration des fonctions motrices (Jang et al., 2013), ainsi qu'une capacité accrue de protection contre les dommages neuronaux induits par les ischémies (Lee et al., 2012). Les résultats concernant la diminution de l'anxiété, l'amélioration de la mémoire et des fonctions motrices ont été confirmés dans une autre étude, qui démontre également la capacité de *Ilex paraguariensis* à moduler la signalisation cholinergique, dont le dysfonctionnement participe à l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer (Santos et al., 2015). En ce qui concerne le mécanisme d'action impliqué, l'équipe suggère la capacité des composés phénoliques à piéger les ROS formés, diminuant ainsi le risque que ces derniers causent des dommages oxydatifs au niveau des synapses. Cette explication est d'ailleurs soutenue par d'autres études démontrant les capacités anti-oxydantes d'extrait de *Yerba maté in vitro* (Colpo et al., 2016 ; De Oliveira, Calado, Ares et Granato, 2015). Cependant, en ce qui concerne l'effet protecteur contre le dysfonctionnement mitochondrial, si l'extrait entier de *Yerba maté* est efficace, l'acide chlorogénique (CGA) seul ne l'est pas. Cela suggère donc une action coordonnée des différents composés contenus dans l'extrait entier pour lutter contre les dommages oxydatifs et les dysfonctionnements mitochondriaux. Ainsi, les propriétés thérapeutiques du maté nécessitent très certainement la prise en compte de tous ses composants.

En plus de ces précédents résultats, une recherche récente a démontré que certains composants de *Yerba maté* prolongeraient la durée de vie des neurones responsables du contrôle de la locomotion, qui sont les premiers affectés dans la maladie de Parkinson. Cette étude a été menée par le Conseil National de la Recherche Scientifique et Technique d'Argentine (CONICET, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina*) et développée par la Faculté de Sciences Exactes et Naturelles de l'Université de Buenos Aires (*Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires*).

Les composés impliqués seraient notamment la théobromine et l'acide chlorogénique (CGA). Les effets du maté sont également étudiés par des professeurs de l'Université de Séville, dont l'hypothèse est la suivante: l'activité anti-inflammatoire du maté pourrait agir sur la neuro-inflammation consécutive observée dans la maladie de Parkinson, protégeant ainsi les neurones dopaminergiques (Afrah Abdulkarim, 2019).

II.3) *Voacanga africana* (Stapf ex Scott-Elliot)

II.3.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle

Voacanga africana fait partie intégrante des remèdes traditionnels de nombreux pays du continent Africain (Neuwinger, 2000). En effet, les différentes parties de la plante sont utilisées dans la médecine traditionnelle de tous les pays où elle est retrouvée. Le latex, l'écorce de la tige, les feuilles ou les racines, sous forme de décoction ou d'infusion, sont appliqués aussi bien sur les blessures, les furoncles ou les plaies. Ces parties de la plante peuvent également être utilisées pour traiter les blennorragies, l'eczéma, et même la gale. On retrouve une utilisation de *Voacanga africana* contre les problèmes cardiaques, l'hypertension, mais aussi contre les affections rhumatismales. Enfin, le latex de la plante peut servir à traiter les caries.

Au Sénégal, une décoction faite à base des feuilles est utilisé comme tonique et contre la fatigue. Les racines peuvent également est administrées sous forme de décoction, à raison de trois fois par jour, afin de soulager les douleurs post-partum ou les hernies. Au Cameroun, une infusion réalisée à partir du fruit permet de traiter les ulcères de l'estomac (Tan et Nyasse, 2002). En République Démocratique du Congo, une décoction d'écorce est bue afin de lutter contre les parasitoses dues à des vers intestinaux, mais ce remède est considéré comme dangereux (Tona et al., 1998 et 1999). On recense aussi une utilisation des ramilles en infusion contre la bronchite et une utilisation des racines dans une pâte pédiculicide (anti-poux) à appliquer sur le crâne. Enfin, les racines dépourvues de leur écorce sont séchées et réduites en poudre pour être mélangées à de la bouillie, afin de traiter les troubles rénaux et les problèmes de menstruation. En Côte d'Ivoire, les feuilles en décoction sont utilisées en lavement contre la diarrhée, dans un bain contre l'œdème, ainsi qu'en tant qu'ingrédient d'une boisson permettant de soigner la lèpre. On trouve aussi une application de la pulpe des feuilles ou de l'écorce de la tige pour calmer les convulsions chez les jeunes enfants. Aussi, le jus peut être administré par voie intranasale pour un effet tranquillisant (Adjanohoun et Assi, 1979).

En Tanzanie, *Voacanga africana* est utilisée contre les lésions internes avec un extrait de fruits et de graines, préparé avec de l'eau froide. Notons que les graines peuvent aussi être utilisés en tant qu'anti-hypertenseur, et l'écorce des racines est fréquemment consommée par les chasseurs pour lutter contre la fatigue et augmenter leur résistance à l'épuisement. À plus fortes doses, la racine trouve une application magique et religieuse (Hedberg, 1982).

D'autres utilisations de la plante ont pu être recensées. Ainsi, au Sénégal, les fruits sont considérés comme comestibles, et en Afrique de l'Ouest, le latex sert de glue pour capturer les oiseaux grâce à ses propriétés collantes. En Zambie et au Ghana, on obtient du sel en brûlant le bois de *Voacanga africana*, et la confection de flèches ainsi que de gaines de couteau peut se faire en utilisant les branches de la plante. Enfin, en République Démocratique du Congo, le bois permet également la confection d'instruments de musique et l'écorce fournit de bonnes fibres pour la fabrication de cordes (Mayori, 2006 ; Latham, 2004).

La plante est cependant victime de méthodes de récolte destructives afin de satisfaire les besoins colossaux du marché pharmaceutique international, qui met cette espèce en danger. En effet, le prélèvement massif de ses fruits pour en obtenir les graines et la coupe d'arbres perturbe sa régénération et provoque sa disparition rapide à l'état sauvage dans de nombreuses régions. Il convient donc de mettre en place des méthodes de production durables, comme par exemple la plantation et l'arrêt des méthodes de récolte destructives, afin de palier à ce problème et ainsi préserver l'espèce (Mayori, 2006).

II.3.2) Classification botanique

Règne	<i>Plantae</i>
Classe	<i>Equisetopsida</i>
Sous-classe	<i>Magnoliidae</i>
Super-ordre	<i>Asteranae</i>
Ordre	Gentianales
Famille	<i>Apocynaceae</i>
Genre	<i>Voacanga</i>

II.3.3) Description botanique et caractères morphologiques

Voacanga africana est un arbre de 10 à 25 m de haut, avec un tronc de 30 à 40 cm de diamètre. Ses ramifications sont dichotomiques répétées. Il peut être glabre ou poilu sur toutes

ses parties et possède une écorce brun-gris pâle, lisse ou superficiellement fissurée. Le latex de la plante est de couleur blanche et peut être retrouvé le long du tronc.

Les feuilles de la plante sont opposées, simples et entières. Aucune stipule n'est présente et le pétiole mesure 0 à 2 cm de long. Le limbe est elliptique ou étroitement elliptique, et peut mesurer jusqu'à 20 cm sur 42 cm.

L'inflorescence est une cyme assez lâche, située par groupe de 2 au niveau de la fourche des branches, et portant généralement de nombreuses fleurs. Le pédoncule est mince, les bractées sont ovales, obtuses, et caduques. Elles sont aussi longues que le calice et laissent une cicatrice bien visible. Les fleurs sont bisexuées, régulières, avec un calice campanulé. Elles possèdent 5 pétales aux lobes largement ovales à oblongs avec un apex arrondi, tronqué ou émarginé, et sont de couleur crème, crème verdâtre, jaune ou blanche.

Le fruit est constitué de 2 follicules globuleux séparés, même si souvent, un seul se développe. Il mesure environ 3 à 8 cm de diamètre. De couleur verte tachetée de nombreux points blanchâtres devenant jaunes une fois la maturité atteinte, il contient de nombreuses graines. Ces dernières sont obliquement ellipsoïdes et mesurent 7 à 10 mm de long. Elles possèdent 5 sillons latéraux, sont rugueuses et finement verruqueuses, de couleur brun foncé, avec une arille jaune ou orange, pulpeuse (*Mayori, 2006*) (*Figure 9*).

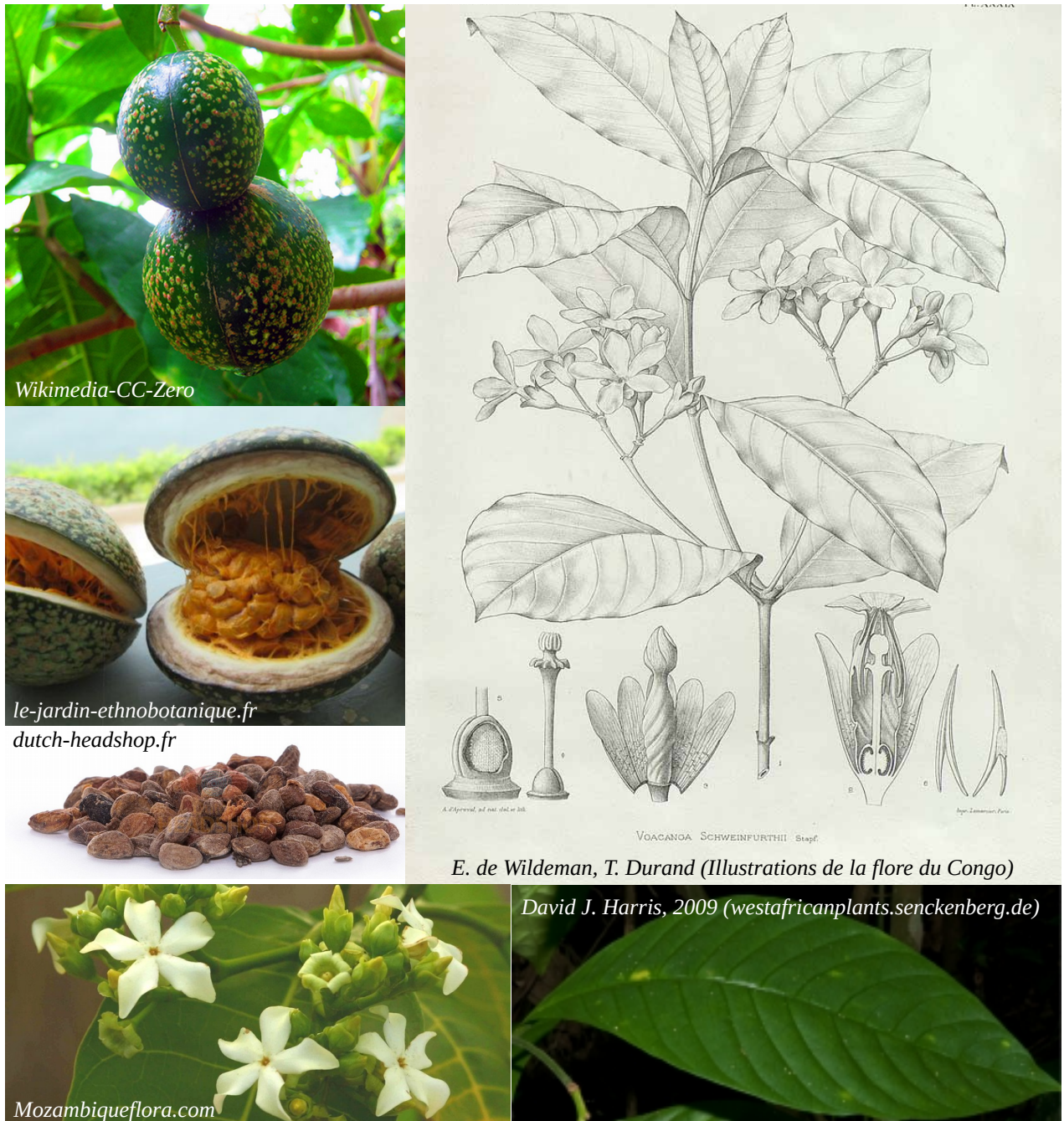


Figure 9 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Voacanga africana*.

II.3.4) Habitat et répartition géographique

Voacanga africana est retrouvé dans toute l’Afrique tropicale continentale, du Sénégal jusqu’au Kenya vers l’Est, ainsi que jusqu’à l’Angola, au Zimbabwe et au Mozambique vers le Sud.

La plante pousse dans le sous-étage de la forêt claire, souvent en forêt secondaire, et dans les forêts-galeries des zones de savane. Elle est souvent grégaire dans la forêt côtière et

elle peut se retrouver aussi bien au niveau de la mer que jusqu'à 1100 m d'altitude.

II.3.5) Données phytochimiques

Le genre *Voacanga* contient en majeure partie des alcaloïdes indoles. L'écorce des racines de *Voacanga africana* est la partie de la plante avec la plus forte teneur totale en alcaloïdes (5 à 10%). L'écorce de la tige contient 4 à 5% d'alcaloïdes, les graines 1,5 à 3,5% et les feuilles 0,3 à 0,45%.

Les principaux alcaloïdes de l'écorce des racines sont des dimères de la classe des corynanthéanes-iboganes : voacamine (*Figure 10*), voacamidine, voacorine. La vobtusine (rare dimère de la classe des pluméranes-pluméranes) a pu également être isolée. On trouve aussi des monomères : la voacangine et la voacristine. Ces molécules appartiennent à la classe des iboganes. La tabersonine (*Figure 12*), de la classe des pluméranes, a également pu être trouvée dans la plante. Dans l'écorce de la tige, c'est la voacamine et les autres dimères qui prédominent, mais il a également été identifié de la vobtusine (*Figure 11*). La voaphylline, de la classe des pluméranes monomériques, est le principal alcaloïde contenu dans les feuilles, même si l'on y retrouve aussi surtout des alcaloïdes dimères des deux groupes (voacamine et vobtusine). La composition en alcaloïdes des graines est très différente, et est presque exclusivement constituée de tabersonine (*Schmelzer, 2006*).

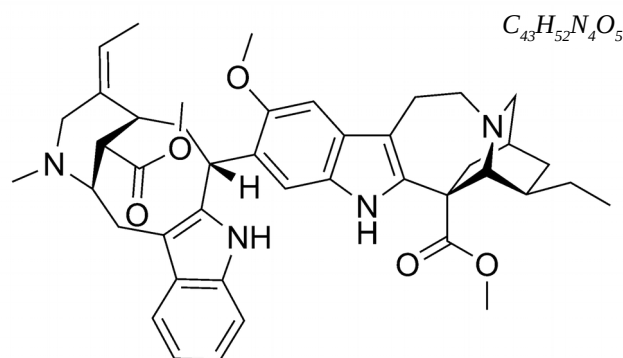


Figure 10 : Structure de la voacamine (PubChem ; Mee Wah Lo et al., 2010).

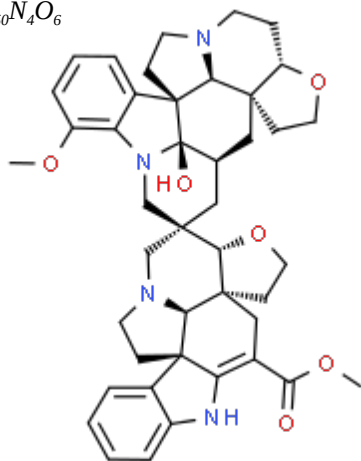
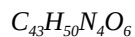


Figure 11 : Structure de la vobtusine (PubChem).

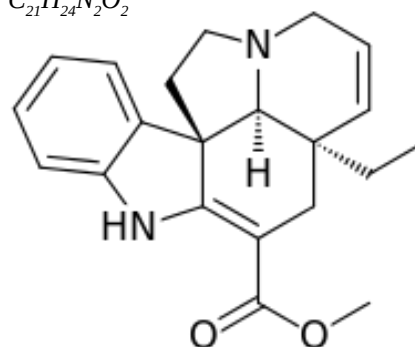


Figure 12 : Structure de la tabersonine (PubChem).

II.3.6) Données pharmacologiques

Les alcaloïdes de *Voacanga africana* possèdent une large gamme d'actions pharmacologiques.

- **La tabersonine:** Cette molécule, légèrement toxique, possède environ un quart de l'action hypotensive de la réserpine (contenue en association avec le bendrofluméthiazide dans un traitement possible de l'hypertension artérielle), ainsi qu'un effet spasmolytique sur les muscles lisses de l'intestin.

- **La voacangine:** À des doses élevées, cette molécule peut provoquer convulsions et asphyxie. Paradoxalement, à des doses modérées, elle possède une activité anti-convulsive. De plus, elle permet d'augmenter la durée du sommeil et de faire diminuer la température corporelle. Elle a également une action analgésique locale, ainsi que des propriétés hypotensives et bradycardisantes. D'ailleurs, à Sao Tomé e Príncipe, *Voacanga africana* est utilisée comme hypotenseur ainsi que afin de réduire les douleurs des courbatures et traumatismes corporels (Madureira et al., 2002 ; Madureira, 2006). À plus faibles doses, elle est un stimulant du système nerveux central et peut avoir un effet cataleptique (suspension du mouvement volontaire). Enfin, sous forme de sel, le chlorhydrate de voacangine a une forte action diurétique (Mayori, 2006). Il a également été démontré, *in vitro* et *in vivo*, que la voacangine peut inhiber l'angiogénèse, souvent retrouvée dans les processus de cancérogénèse (Kim, Jung, Kwon, 2012).

- **La voacamine et la voacorine:** En ce qui concerne ces deux composés, les recherches

pharmacologiques se sont majoritairement concentrées sur leurs propriétés cardiotoniques. Un des avantages de la voacamine comparée aux hétérosides cardiotoniques tels que la digitaline, est une moindre toxicité avec une faible tendance à s'accumuler. Le sulfate de voacamine quand à lui, a permis l'amélioration de l'état clinique et des paramètres hémodynamiques de patients atteints de déficiences cardiaques chroniques. Le rythme cardiaque n'était pas modifié et la molécule a été efficace par voie orale comme par intraveineuse. À haute dose, la voacamine et la voacorine possèdent des propriétés vasoconstrictrices périphériques qui leur confèrent une action hypertensive. Elles ont également des propriétés parasympholytiques et sympatholytiques (déclenchement d'une contraction des cellules musculaires lisses) et sont des dépresseurs du système nerveux central. Enfin, la voacamine, et la voacorine, tout comme la voacamidine, se sont avérées avoir une action cytotoxiques. Ainsi, dans une étude réalisée sur modèle murin, l'administration parentérale et orale de ces molécules a ralenti la croissance de néoplasmes transplantés ainsi que de néoplasmes primaires provoqués (Mayori, 2006).

- **La vobtusine:** Cette molécule n'a aucun intérêt réel en clinique. Elle possède des propriétés hypotensives expliquées par une vasodilatation périphérique et par une action dépressive directe sur le cœur. À doses modérées, la molécule cause un effet sédatif précédé d'une agitation initiale. À de fortes doses, la vobtusine peut déclencher des convulsions et conduire à la mort (Mayori, 2006).

- **La tabersonine et la vincamine:** la tabersonine est le principal alcaloïde extrait des graines. Elle est aisément convertie en vincamine et dérivés de la vincamine. Cette dernière possède une action neuroprotectrice. En effet, elle accroît les performances mnésiques des modèles animaux testés (dysfonction cognitive provoquée expérimentalement par ischémie cérébrale ou par des agents amnésiants). Il a également pu être démontré que la vincamine possède un effet vasodilatateur causant une augmentation du débit sanguin cérébral. Chez les patients gériatriques et pour les patients souffrant d'artériosclérose cérébrale, il a été observé une amélioration de l'électroencéphalogramme et de l'état clinique, une diminution des troubles de l'attention, de la mémoire et de l'humeur. (Boiteau et Allorge-Boiteau, 1993 ; Allorge, 2008).

- **Autres actions :** l'extrait aqueux d'écorce des racines possède trois actions pouvant expliquer son utilisation traditionnelle en tant qu'anti-diarrhéique : action antibactérienne, antiparasitaire contre *Entamoeba histolytica*, et antispasmodique sur l'iléon du cobaye. En

Afrique, la plante est aussi utilisée pour traiter la lèpre, les œdèmes généralisés, et les maladies mentales (Burkill, 1985 ; Olayele et al., 2004 ; Koroch et al., 2009).

II.3.7) Propriétés neuroprotectrices

Cette plante aurait des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices liées à la présence d'une molécule : la voacamine. C'est ce qui a été avancé lors d'une étude récente menée par les chercheurs du *Salk Institute for Biological Studies* à San Diego. En effet, l'équipe a étudié 3 plantes de l'archipel de Sao Tomé-et-Principe ayant un potentiel effet sur le système nerveux, en collaboration avec les guérisseurs traditionnels locaux. Les plantes étudiées, dont *Voacanga africana*, y sont notamment utilisées contre les maladies mentales ou en tant qu'analgésiques, ainsi que pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ainsi, chaque échantillon a été testé sur cellules humaines et sur cellules murines afin d'évaluer leurs propriétés anti-inflammatoires (l'utilisation d'anti-inflammatoires réduit d'ailleurs le risque de développer des maladies neurodégénératives), et leur capacité à bloquer l'accumulation de peptides β -amyloïdes dans le neurone (protéine liée à la maladie d'Alzheimer). A également été évalué leur impact sur la neurodégénérescence avec notamment une évaluation de la capacité à protéger les cellules contre le stress oxydatif, un facteur fortement sensibilisant aux maladies neurodégénératives.

Voacanga africana est la plante qui a attiré l'attention des chercheurs au cours de cette étude : un extrait de son écorce a eu un effet neuroprotecteur bien plus élevé que tous les autres composés testés, avec une $EC_{50} \leq 2.4 \mu\text{g/mL}$ (Currais et al., 2014). En effet, au cours de son étude, l'équipe a étudié les composés de deux extraits : l'extrait A, préparé à partir des racines et des feuilles ; et l'extrait B, préparé à partir de l'écorce. Il y a des variations qualitatives et quantitatives entre les alcaloïdes contenus dans les différents tissus de la plante et entre les différents échantillons de spécimens provenant de différentes régions de l'Afrique de l'Ouest. Par exemple, la quantité totale d'alcaloïdes retrouvés dans l'écorce des racines est de 5 à 10 %, dans l'écorce du bois de 4 à 5 %, dans les feuilles de 0,3 à 0,45 % et dans les graines de 1,5 à 3,5 % (Bisset, 1985). La voacamine a été reportée comme se trouvant dans les racines et dans l'écorce (majoritairement) de *Voacanga africana* (Koroch et al., 2009), donc les différences d'activité retrouvées entre les extraits A et B par A. Currais et al pouvaient s'expliquer par la différente quantité de voacamine retrouvée dans ces derniers. Cela a ensuite été confirmé par technique d'HPLC, qui a permis d'identifier la voacamine comme étant l'alcaloïde contenu dans l'extrait le plus neuroprotecteur face à la mort cellulaire (extrait B, à

partir de l'écorce). La voacamine purifiée a ensuite été testée et s'est avérée très protectrice, y compris à des doses faibles, au cours de tous les essais réalisés ($EC_{50}s \leq 3.4 \mu M$) (*Currais et al., 2014*).

Bien que lors de l'étude des propriétés chimiques de la voacamine, il a été montré par l'équipe que la cette dernière possède un faible potentiel de passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE), les résultats laissent présager un fort potentiel pharmacologique pour traiter la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou même les suites d'AVC. De plus, deux de ses métabolites de structures très proches, la voacafrine et la voacangine, ont des propriétés physico-chimiques leur permettant de tomber dans la catégorie des substances pouvant passer la BHE. Les propriétés de ces deux composés n'ont pas encore été étudiées par l'équipe bien qu'il soit déjà connu que la voacangine possède des propriétés psychoactives, anesthésiques et anti-angiogéniques (*Kim et al., 2012*), mais les résultats de l'étude suggèrent un potentiel intérêt de ces deux métabolites dans la maladie d'Alzheimer, ouvrant sur une plus ample investigation de leurs propriétés. Enfin, d'autres fractions de l'extrait B pourraient contenir d'autres métabolites en plus petite quantité, et possédant un potentiel protecteur. De fait, d'autres fractions de l'écorce ont également montré des propriétés protectrices, bien que moindres comparées à la voacamine.

II.4) *Bacopa monnieri* (L.) Pennell

II.4.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle

Bacopa monnieri appartient à la pharmacopée ayurvédique et est mentionnée dans les textes anciens. Elle est ainsi trouvée dans le *Charaka Samhita* (daté du 6^{ème} siècle), dans lequel elle est recommandée pour traiter les affectations du système nerveux central, les états nerveux, l'anxiété, les troubles de l'attention, ou encore les convulsions (*Ramachandran et al., 2014*). Elle est alors prescrite afin d'améliorer la mémoire (*Roodenrys et al., 2002*), l'intelligence et pour revitaliser les organes des sens (*Sivarajan et al., 1994*), mais elle est également utilisée en médecine Ayurvédique pour résoudre les problèmes de rétention d'eau, soigner les bronchites, ou encore soulager les douleurs articulaires. En Inde, *Bacopa monnieri* est consommée pour clarifier l'esprit pendant la méditation. Certains utilisent d'ailleurs *Bacopa* pour augmenter la concentration et la dévotion lors de pratiques spirituelles et il est dit que les érudits utilisaient la plante pour mémoriser les hymnes et les écritures.

Les remèdes du système nerveux central sont souvent nommés «*brāhmī*», bien que ce nom désigne également la *Centella asiatica* dans d'autres langues indiennes. L'appellation «*brāhmī*» fait référence à Brahma, l'aspect féminin de Brahman, le Dieu créateur du panthéon hindou, duquel toute chose existante émane et auquel toute chose existante revient au moment de la mort. Brahman est aussi considéré comme la «conscience cosmique», d'où l'association avec *Bacopa monnieri*, liée au savoir, à l'apprentissage et à la mémorisation. Au niveau des énergies, *Bacopa* est vue comme fraîche et amère, permettant ainsi d'apaiser les 3 *dosha*, c'est à dire les énergies vitales ou «humeurs» (*vata*, *pitta* et *kapha*). Selon la croyance ayurvédique, une personne donnée aura un *dosha* prédominant qui reflète ses énergies et ses qualités principales, ainsi que sa tendance à rester en bonne santé ou à être malade. Chaque *dosha* est associé à deux éléments et à des caractéristiques particulières. Ainsi, *vata* correspond à l'air et à l'éther, et il gère les mouvements internes, les articulations, l'élimination, la circulation et régule le système nerveux. *Pitta* est associé au feu et à l'eau, et il régule la digestion et l'activité métabolique. Enfin, *kapha* est associé à l'eau et à la terre et il donne la forme du corps, sa consistance, il lubrifie les organes internes et gère les graisses corporelles. Ainsi, dans la médecine ayurvédique, les organes du corps humain sont souvent associés à une humeur ou *dosha* (air, bile et phlegme), et ne correspondent plus vraiment à la définition que leur donne la médecine moderne (*Annexe 7*).

Pour revenir à *Bacopa monnieri*, la désignation de «*brāhmī*» est retrouvée pour désigner la plante entière dans les dialectes indiens Assamais, Marathi, Oriya, Malayalam et Urdu. Elle peut aussi être désignée sous le nom de *Sarasvati* ou *Kapotavanka* en Sanskrit, *Neerbrahmi* ou *Bamanevari* en Gujrati, et *Manduka Parni* en Hindi (liste d'exemples non exhaustive) (<http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-2.pdf>).

Aujourd'hui, *Bacopa* est très utilisée comme plante décorative en aquariophilie, dans des eaux douces à saumâtres. Elle pourrait aussi éventuellement être utilisée pour la phytoépuration et est intéressante de par sa résistance à certains polluants tels que le cadmium, contre lequel elle produit des phytochélateurs (*Singh et al., 2006 ; Mishra et al., 2006*).

Malheureusement, sa popularité en raison de ses propriétés médicinales en médecine ayurvédique et la dégradation de ses habitats en font une espèce menacée dans une partie de son aire naturelle de répartition (*Karthikeyan et al., 2011*).

II.4.2) Classification botanique

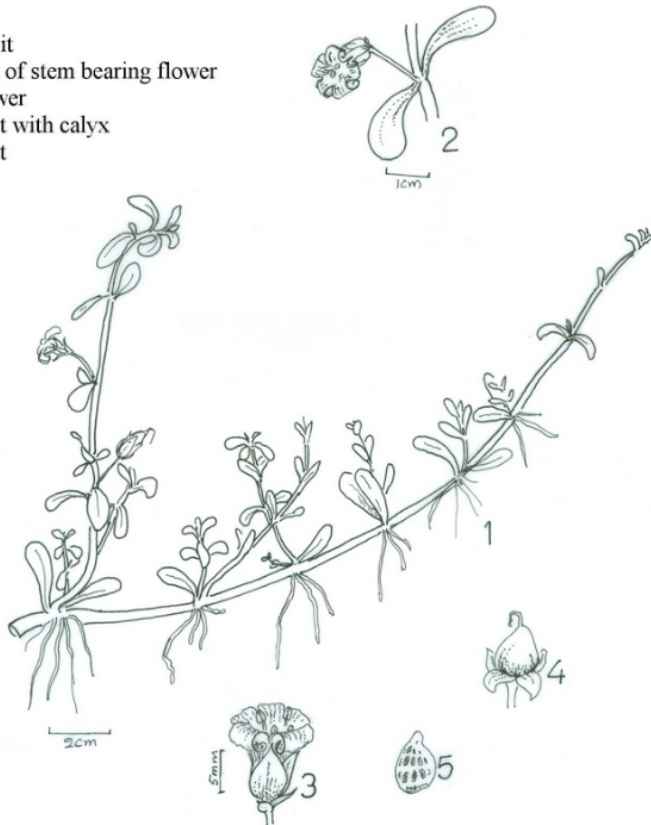
Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	Scrophulariales
Famille	<i>Scrophulariaceae</i>
Genre	<i>Bacopa</i>

II.4.3) Description botanique et caractères morphologiques

Bacopa monnieri est une plante grasse aquatique vivace, glabre, charnue et rampante. Il s'agit d'une dicotylédone. Elle possède des feuilles succulentes, de forme oblancéolée, relativement épaisses et décussées (opposées de façon perpendiculaire à chaque nœud sur la tige). Elles mesurent 1 à 2 cm de long. La racine de la plante est fine, rêche, petite et ramifiée, et de couleur jaune-crème. La tige de la plante est fine et glabre, verte ou vert-violacée. Elle fait 1 ou 2 mm d'épaisseur et son goût est légèrement amer.

En ce qui concerne les fleurs de la plante, elles sont petites (environ 8 mm de diamètre) et blanches, axillaires et solitaires, et elles possèdent cinq pétales sur lesquels sont visibles des nervures plus foncées, légèrement violacées. Les bractées sont plus courtes que les pédicelles, qui font 6 à 30 mm de long. Le fruit est une capsule ovoïde et glabre, contenant plusieurs graines et allant jusqu'à mesurer 5 mm de long (<http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-2.pdf> ; digital flora of Karnataka, Indian Institute of Science) (Figure 13).

- 1.Habit
- 2.Part of stem bearing flower
- 3.Flower
- 4.Fruit with calyx
- 5.Fruit



Digital flora of Karnataka, Indian Institute of Science

Figure 13 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Bacopa monnieri*.

II.4.4) Habitat et répartition géographique

Bacopa monnieri est une plante aquatique des régions chaudes et humides de la zone tropicale, notamment des marais. Elle pousse donc très bien en milieu palustre, et elle est parfois même complètement immergée. Elle craint alors le froid et la sécheresse, et elle pousse mieux sur les sols riches, frais et bien drainés. Elle préfère se situer sur des terrains semi-ombragés et à l'abri des courants d'air.

On la retrouve en Inde, au Népal, au Sri Lanka, en Chine, à Taiwan, au Vietnam, mais également au Sud des États-Unis, où elle a été importée et où elle peut être cultivée dans les étangs et les tourbières, ainsi que dans le Sud de l'Europe depuis 1980.

II.4.5) Données phytochimiques

Bacopa monnieri est riche en sels (potassium, calcium, phosphore, fer), elle contient de l'acide ascorbique ainsi que de nombreuses autres molécules. On retrouve ainsi:

- **Des flavonoïdes:** la lutéoline et l'apigénine (*Figure 14*). La lutéoline possède des propriétés antioxydantes. C'est un destructeur de radicaux libres et un agent préventif de l'inflammation. Elle permet également d'aider le métabolisme des glucides, et est un régulateur du système immunitaire. Ces caractéristiques laissent à penser qu'elle joue aussi un rôle important dans la prévention du cancer. Enfin, elle est inhibitrice d'une phosphodiesterase, la PDE-4 (*Yu, Chen, Lai, Han, Ko, 2009*). L'apigénine quant à elle, est un potentiel inhibiteur du Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (*Si et al., 2009*), une enzyme responsable du métabolisme de nombreux médicaments. La molécule possède également des propriétés anti-inflammatoires.

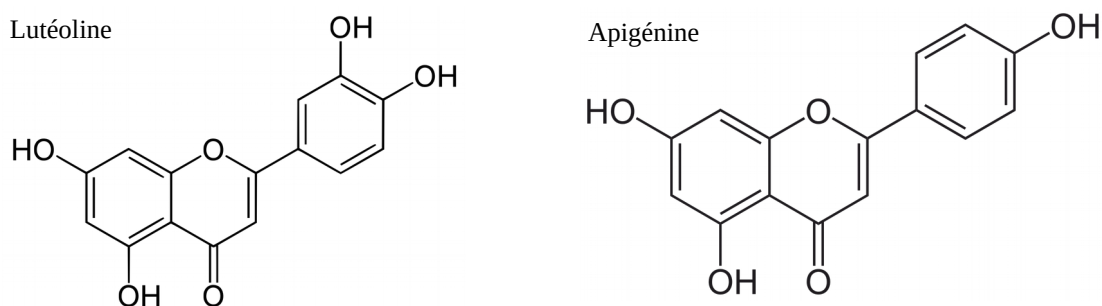


Figure 14 : Structures de la lutéoline et de l'apigénine.

- **Des alcaloïdes:** la brahmine, l'herpestine, et l'hydrocotyline. Les alcaloïdes du *Bacopa* possèdent des effets sur le Système Nerveux Central (SNC), et participent à l'activité anxiolytique de la plante, à l'amélioration de la mémoire et de la transmission de l'impulsion nerveuse, ainsi qu'à l'augmentation des performances cognitives. La brahmine, à dose élevée, devient toxique et provoque des troubles cardiovasculaires avec hypotension.

- **Des saponosides triterpéniques:** les bacosides A et B (*Deepak et Amit, 2004 ; Deepak et al., 2005*) (*Figure 15*) ainsi que la jujubogénine, et la pseudojujubogénine, qui sont des isomères de la bacopasaponine C. Notons que l'hydrolyse des bacosides donne du glucose, de l'arabinose et des bacogénines. Les bacosides sont les molécules les plus spécifiques du *Bacopa* et sont considérées comme étant les substances actives de la plante, avec une activité sur le système nerveux central. Leur structure consiste en un triterpène (génine) associé à un glucide (ose), et leur dissociation se fait en partie dans l'intestin. Les génines alors libérées s'apparentent aux jujubogénines du jujubier de Chine, et deviennent l'ébéline et la bacogénine A1 par hydrolyse. Bien que ce soient les bacosides du *Bacopa* qui sont considérés traditionnellement comme les parties pharmacologiquement actives sur le SNC, leur taux d'absorption au niveau du tractus digestif reste moindre. En effet, ce sont les génines (jujubogénine, ébéline et bacogénine A) libérées après digestion par les enzymes digestives ou par la flore intestinale qui sont absorbées par l'organisme et qui agissent sur le SNC. Ces

molécules sont anti-inflammatoires, antalgiques et piègent les radicaux libres dans certaines régions du cerveau régulant la mémoire et l'apprentissage. Elles permettent ainsi une amélioration de la mémorisation et des performances intellectuelles, en particulier chez les individus ayant des déficits de mémoire ou des troubles de l'attention (personnes âgées, séquelles d'AVC, troubles de l'attention et hyperactivité infantile). Les bacosides s'avèrent posséder un pouvoir apaisant, anxiolytique et anti-dépresseur.

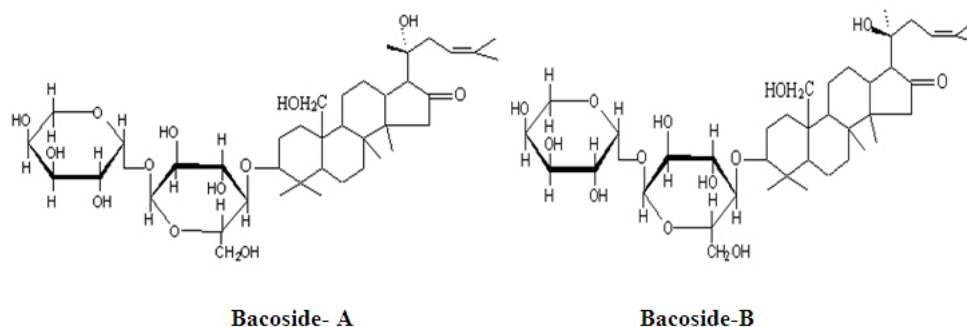


Figure 15 : Structures des Bacoside A et B (Arpita Roy, 2017)

- **Autres saponosides:** la monnierine et l'hersaponine. Les saponines (ou saponosides) sont des hétérosides complexes appartenant aux terpènes cycliques (hydrocarbures saturés cycliques ou acycliques ayant pour motif de base le terpène) ou aux stéroïdes. Ce sont des molécules naturellement produites par la flore et la faune, qui présentent une toxicité plus ou moins importante en fonction de la molécule et du contexte. Ainsi, lorsqu'elles sont injectées dans le sang ou dans les tissus, elles provoquent une lyse cellulaire, tissulaire ou érythrocytaire. Leur rôle n'est pas encore bien compris, mais on pense qu'elles servent probablement aux plantes pour se défendre contre les agressions, en particulier microbiennes et fongiques, ou pour limiter leur prédation (Foerster, 2006).

- **Autres triterpènes:** l'acide bétulinique (Figure 16), l'acide bétulique, la wogonine, l'oroxindine. L'acide bétulinique est cytotoxique vis-à-vis des cellules mélaniques humaines (Liu et al., 2004), et retarde la progression du VIH (Cowan, 1999). Il inhibe la croissance de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, et il peut induire l'apoptose par voie mitochondriale et potentialiser certaines drogues anticancéreuses (doxorubicine, cisplatine, taxol, VP16, actinomycine D) par activation des caspases (Fulda et Debatin, 2005 ; Fulda et al., 2004).

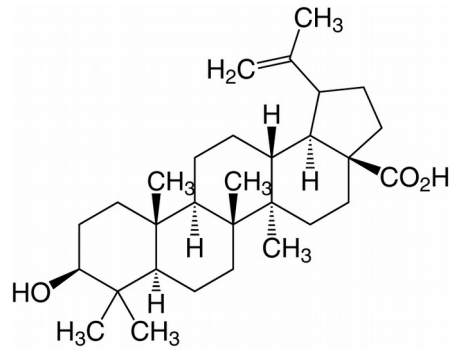


Figure 16 : Structure de l'acide bétulinique

- **Des cucurbitacines** (Bhandari et al., 2007): il s'agit d'un groupe de composés organiques présents dans de nombreuses familles de plantes, et qui possèdent un rôle dans la défense contre les herbivores, de par la saveur amère causée. Les cucurbitacines sont classées parmi les stéroïdes, et sont des dérivés d'un hydrocarbure triterpène insaturé, le cucurbita-5-ène (Figure 17), ou 19-(10 → 9β)-abeo-10α-lanost-5-ène. Elles se présentent souvent sous la forme de glycosides (Chen et al., 2005).

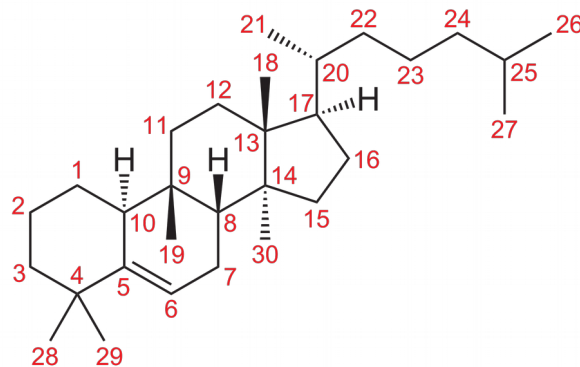


Figure 17 : Structure du cucurbita-5-ène, avec son nombre standard de carbones

- **Du D-mannitol**

- **Des stérols:** le stigmasterol, le β-sitostérol, et le stigmasterol (Figure 18). Analogues structuraux du cholestérol, ils sont hypocholestérolémiant par compétition d'absorption.

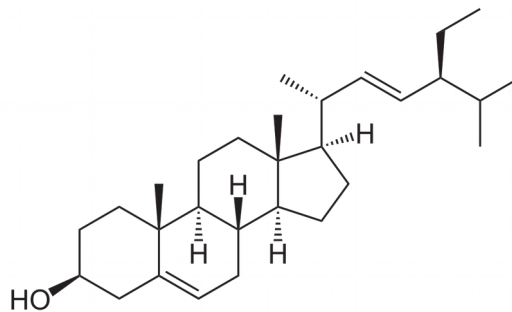


Figure 18 : Structure du stigmasterol

II.4.6) Données pharmacologiques

Les composants responsables des effets pharmacologiques de *Bacopa monnieri* incluent principalement les alcaloïdes, les flavonoïdes, la vitamine C, les saponines et les bacosides. Ils sont notamment contenus dans les feuilles. On compte parmi les activités de la plante des effets antioxydants, anti-stress (*Chowdhuri et al., 2002*), et adaptogènes (*Benson et al., 2014*). L'effet antioxydant de la plante au niveau cérébral, peut s'expliquer par une augmentation des concentrations en superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPX), dans les structures sous-corticales et l'hippocampe, régions du cerveau associées à la mémoire à long terme (*Bhattacharya et al., 2000*). Le *Bacopa* prolonge ainsi la vie des neurones en les protégeant du stress oxydatif (*Russo et al., 2003 ; Jyoti et Sharma (2006) ; Shinomol et al., 2012 ; Khan et al., 2015 ; Kumar et Mondal, 2016*). À cela s'ajoute une activité anti-inflammatoire (*Sivaramakrishna et al., 2005 ; Srivastava et al., 2012 ; Viji et Helen, 2011*). En effet, une étude récente a montré les propriétés anti-inflammatoires de différentes préparations (infusions, ...) contenant des alcaloïdes de *Bacopa monnieri* ou du bacoside A. L'équipe a ainsi pu démontrer *in vitro*, sur une lignée de cellules microgliales activées (connues pour participer au processus inflammatoire dans le cerveau), que les composés actifs de *Bacopa monnieri* sont capables d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) (*Nemetchek et al., 2017*).

En ce qui concerne les effets sur la mémoire, ces derniers peuvent être expliqués en partie par une l'action positive de la plante sur la micro-circulation sanguine du cerveau (*Kamkaew et al., 2013*). Un autre mécanisme observé est la réduction de la production de glutamate (*Paulose et al., 2008*), en parallèle à une augmentation de la synthèse du GABA (acide gamma-aminobutyrique : principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central) dans diverses zones cérébrales. Une augmentation du niveau de sérotonine est également notée. Ainsi, la plante améliore les facultés cognitives et la mémoire chez le sujet sain (*Paulose et al., 2002*) dès la première prise (*Downey et al., 2013*), diminue l'impact des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), et améliore la performance cognitive de la personne âgée à une dose de 300 mg d'extrait par jour (*Calabrese et al., 2008*). Les effets chez la personne jeune et saine sont aussi confirmés par une autre étude (*Stough, et al., 2001 ; Stough et al., 2008 ; Roodenrys et al., 2002*). Enfin, la plante permet une amélioration de la mémoire aussi bien à court qu'à long terme (*Pase et al., 2012*). Ainsi, la plante entière est utilisée en phytothérapie dans l'épilepsie, les dysfonctionnements mentaux et intellectuels et les troubles de la mémoire. Elle a également été testée chez des enfants ayant

été diagnostiqués pour un TDAH avec des problèmes d'hyperkynésie. Des améliorations significatives des capacités d'apprentissage avec une diminution de l'impulsivité ont été observées. Une autre étude a révélé qu'un extrait de la plante permet de stimuler l'arborisation des cellules dendritiques de la région hippocampique *in vitro*, sur des cellules de rat. Cela suggère alors que *Bacopa monnieri* faciliterait la plasticité cérébrale (Vollala et al., 2011). Ces résultats ont pu être vérifiés par une équipe de chercheurs, qui ont montré l'effet stimulateur du *Bacopa* sur la potentialisation à long terme, et donc une augmentation importante et durable de l'efficacité synaptique (permettant la mémorisation des souvenirs) (Promsuban et al., 2017). Enfin, l'administration orale d'un extrait standardisé de *Bacopa monnieri* (CDRI-08) permet l'augmentation de l'expression d'une sous-unité du récepteur NMDA (récepteur qui participe de manière très importante à la plasticité cérébrale), tout en corrigeant les déficits mnésiques provoqués par injection de scopolamine chez la souris (Rai, Singh, et Prasad, 2015).

Les données sur les effets positifs de *Bacopa monnieri* sur la plasticité cérébrale ne s'arrêtent pas là. Ainsi, de nombreuses études se sont penchées sur les mécanismes impliqués, et il a pu être démontré que le BacoMind®, un extrait standardisé de *Bacopa monnieri*, permettait d'inhiber la Catéchol-O-méthyl transférase (COMT) et la Prolyl endopeptidase (PEP) (Dethe, Deepak, et Agarwal, 2016). Or, ces enzymes ont un rôle important dans les processus de mémorisation. En effet, la COMT va influencer sur le métabolisme de la dopamine, importante pour la mémoire de travail. Une inhibition de la COMT permettrait donc d'améliorer cette dernière. La PEP, quant à elle, possède une activité neuropeptidase, qui participe au déclin cognitif par le clivage de neuropeptide tels que l'arginine-vasopressine, l'ocytocine, la neurotensine ou encore la substance P. Ces molécules sont essentielles dans le renforcement positif, les interactions sociales, les émotions et la réponse au stress. Ainsi, l'inhibition de la COMT et de la PEP par *Bacopa monnieri* pourrait renforcer les capacités cognitives et donc être bénéfique contre le déclin cognitif. L'équipe en charge de cette étude a également observé un effet antagoniste de certains composés actifs de la plante au niveau de récepteurs de la sérotonine (5-HT_{2a} et 5-HT₆), connus pour être impliqués dans les processus de mémorisation. L'extrait de *Bacopa monnieri* pourrait donc, encore une fois, améliorer la mémoire, cette fois-ci en modulant favorablement la voie sérotoninergique.

Une autre étude vient confirmer les résultats déjà observés, en démontrant qu'un extrait standardisé de *Bacopa monnieri* (BESEB CDRI-08) permet d'inverser les troubles

cognitifs sur modèle animal (*Rajan et al., 2011 ; Priscila Dulcy, Singh, et al. 2012*). Cette fois, c'est une action positive sur les niveaux d'expression d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe, qui est observée. Ce neurotransmetteur permet la transmission des messages nerveux vers le centre de la mémoire. Un effet positif sur le niveau de sérotonine a également été observé dans la même région cérébrale. En fait, l'extrait de *Bacopa* influencerait positivement le système cholinergique, via les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{3A}. Une autre étude a également observé une amélioration significative de la mémoire des rats lors de la prise d'une dose d'extrait éthanolique de *Bacopa monnieri* (40 mg/kg par jour, *per os*, 14 jours), en période post-natale. L'équipe écrit alors que l'effet de la plante est associé notamment à une régulation de l'expression de l'enzyme de synthèse de la sérotonine, la tryptophane hydroxylase-2 (TPH2), et du transporteur de la sérotonine (SERT) (*Charles et al., 2011*). En accord avec ces résultats, d'autres études ont observé une amélioration de la mémoire spatiale par le *Bacopa*, notamment grâce aux saponines triterpénoïdes, dans des modèles animaux de déficit cognitif induit soit par la phénytoïne (*Vohora et al., 2000*), soit par la scopolamine (*Zhou et al., 2009*).

Pour finir quant aux propriétés pro-mnésiantes de la plante, une méta-analyse et une revue d'articles scientifiques viennent corroborer les précédents résultats (*Kongkeaw et al., 2014*). La méta-analyse a traité les données provenant de neuf études randomisées contrôlées. Un extrait standardisé de *Bacopa monnieri* y était testé contre placebo sur 437 patients, évalués pendant douze semaines minimum. Les résultats obtenus montrent une amélioration significative de la cognition, de l'attention et de la vitesse de traitement des informations, pour les groupes ayant reçu du l'extrait de *Bacopa*. La revue d'articles a permis de réaliser les mêmes observations.

Il a également été constaté qu'un traitement à partir de *Bacopa*, testé chez le rat rendu épileptique grâce à la pilocarpine, permet de normaliser les niveaux de sérotonine et l'expression des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et ainsi de corriger les déficits moteurs engendrés (*Krishnakumar et al., 2009*).

Bacopa monnieri possède également des propriétés anxiolytiques, notamment grâce au bacoside A, dont l'effet est comparable à celui du Lorazépam (médicament de la classe des benzodiazépines) chez le rongeur, avec l'avantage d'être dépourvue d'effets secondaires amnésiants (*Bhattacharya et al., 1998*). Chez l'homme, la plante diminue l'anxiété et réduit la

fatigue mentale (Singh et al., 1980).

Le bacoside A confère aussi des propriétés antidépressives (Zhou et al., 2007), avec une activité comparable à celle de l'imipramine chez les rongeurs (Sairam et al., 2002). De plus, une deuxième étude a permis d'évaluer les effets d'une administration d'un extrait de *Bacopa monnieri* chez des rats dépressifs (80 mg/kg par jour, 28 jours, *per os*). Les résultats montrent que ce traitement a suffi à restaurer les niveaux de BDNF dans la région de l'hippocampe (Hazra et al., 2017). Le BDNF, ou *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, est un facteur neurotrophique, c'est à dire qu'il est responsable de la croissance et de la survie des neurones en développement, ainsi que du maintien des neurones matures.

Enfin, l'extrait de *Bacopa monnieri* et la lutéoline qu'il contient possèdent une activité antimicrobienne significative contre *Staphylococcus aureus* (Emran et al., 2015).

II.4.7) Propriétés neuroprotectrices

En plus des propriétés pro-mnésiantes bien connues et déjà décrites dans la partie précédente, *Bacopa monnieri* s'est avéré posséder un potentiel neuroprotecteur (Supriya & Himani, 2017) en favorisant la survie neuronale (Ramachandran et al., 2014 ; Petcharat et al., 2015). Ainsi, plusieurs études se sont intéressées aux effets neuroprotecteurs de la plante sur diverses démences (Dhanasekaran et al., 2007 ; Saini et al., 2012), mais également sur la maladie d'Alzheimer (Uabundit et al., 2010) et sur la maladie de Parkinson (Gourie-Devi et al., 1991 ; Jansen et al., 2014 ; Aguiar et al., 2013), pour laquelle il a été observé une limitation de l'agrégation de l' α -synucléine par le *Bacopa* (Jadiya et al., 2011).

Lors d'une étude récente, une équipe de chercheurs a évalué l'effet d'un extrait éthanolique de *Bacopa monnieri* chez un modèle murin de la maladie de Parkinson présentant des altérations de la voie dopaminergique nigro-striatale. Il a ainsi pu être observé que l'extrait permet d'inverser les déficits moteurs et d'augmenter significativement les niveaux de dopamine. En parallèle, l'équipe a mis en évidence un potentiel effet neuroprotecteur sur la voie dopaminergique, avec une diminution des enzymes pro-apoptotiques (Caspase 3 et Bax) par rapport aux protéines anti-apoptotiques (Bcl2), ainsi qu'une augmentation des enzymes de défense contre le stress oxydatif (Singh et al., 2017).

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, différentes équipes de chercheurs ont

évalué l'effet d'un extrait de *Bacopa monnieri* sur la maladie. Ainsi, une étude a testé la plante (40 et 160 mg/kg/jour d'extrait, pendant 2 ou 8 mois) sur un modèle murin transgénique de la maladie d'Alzheimer, sur-exprimant le peptide β -amyloïde dans des plaques séniles au niveau cérébral. *Bacopa monnieri* s'est alors avérée être capable de réduire significativement la quantité de peptides β -amyloïdes dans le cortex cérébral, mais aussi de pallier aux troubles cognitifs et moteurs des sujets (Holcomb et al., 2006). Une autre étude a testé *in vitro* l'effet de l'extrait sur la toxicité induite par le peptide β -amyloïde. La plante a alors permis d'augmenter la viabilité neuronale grâce à son effet antioxydant et d'inhiber l'acétylcholinestérase. Cette enzyme est la principale responsable de la dégradation de l'acétylcholine, qui se trouve anormalement réduite chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Limpeanchob et al., 2008). D'autres études viennent confirmer les résultats obtenus avec un effet neuroprotecteur d'un extrait alcoolique de *Bacopa monnieri*, observé chez un modèle de rat induit pour la maladie d'Alzheimer avec l'ion éthylcholine aziridinium (AF64A) (Uabundit et al., 2010). Aussi, une autre équipe montre l'intérêt des effets antioxydant et anti-inflammatoire cérébral de la plante pour une utilisation dans la maladie d'Alzheimer, chez laquelle la neurodégénérescence est en lien avec une inflammation et un stress oxydatif importants (Chaudhari et al., 2017), des résultats déjà observés avec un extrait de *Bacopa monnieri*, où les certains composés actifs pouvaient capturer les radicaux libres et stimuler la production d'enzymes anti-oxydantes (Saini et al., 2012).

Bacopa monnieri a également été testée sur des modèles murins d'ischémie cérébrale, et il a été montré au cours de deux études que les bacopasides I contribuent significativement à l'effet neuroprotecteur de la plante contre les dommages cérébraux provoqués par une ischémie (Liu et al., 2013 ; Le et al. 2015).

Pour finir, le bacoside A s'est révélé être un agent neuroprotecteur contre l'apoptose neuronale dans un modèle de toxicité induite par la fumée de cigarette (Anbarasi et al., 2006), et l'on recense également une effet neuroprotecteur d'un extrait de la plante contre la toxicité hippocampique de l'aluminium (tests réalisés chez le rat) (Nannepaga et al., 2014).

II.5) *Pueraria lobata* (Willd. Ohwi)

II.5.1) Étude ethnobotanique et utilisations en médecine traditionnelle

Pueraria lobata est recensée dans les Pharmacopées Chinoise, Japonaise, Océanienne,

ainsi que des États-Unis (*Henry, thèse 2012*).

En Chine, la plus ancienne référence date de 1000 à 500 avant J-C, dans le *Shih Ching*, un recueil de chansons et poèmes. Elle est alors mentionnée sous le nom de Ko (*Keng, 1974*). *Pueraria lobata* se trouve également parmi les plantes citées dans le *Shen Nung Pen Ts'ao Ching* ou « Traité de la Matière Médicale du Divin Laboureur » (1^{er} siècle après J-C), (*Wong et Wu, 1936*). Ce dernier est considéré comme la première Pharmacopée chinoise et c'est sur lui que se sont basées les études menées depuis sur les plantes médicinales chinoises. *Pueraria lobata* est également mentionnée dans le « Traité des fièvres » ou *Shang Han Lung* (2nd siècle après J-C). En ce qui concerne son utilisation dans la pharmacopée chinoise, la racine de la plante est utilisée en une décoction appelée *gé gēn tāng*, pour traiter les rigidités du cou, le manque de transpiration ou les nausées (*Fang, 1980*). La plante est également recommandée par Bei Ji Qian Jin Yao Fang, célèbre médecin taoïste chinois, qui la cite dans le *Sūn Sīmiāo* en 581-682 après J-C, contre les abus d'alcool. Une deuxième mention de cette utilité est retrouvée dans un ouvrage de 1249, le *Pi Wei Lun* ou « Traité de la Rate et de l'Estomac » (contre l'éthylisme chronique), ainsi qu'au 16^{ème} siècle dans le *Ben Cao Gang Mu* ou « Compendium de Matière Médicale » (contre les intoxications alcooliques) (*Zeng et al., 2000*). Outre ses applications médicales, la plante a également pu être utilisée pour la fabrication de textiles.

Au Japon, la première référence écrite de l'utilisation de *Pueraria lobata*, dite *Kuzu*, se trouve dans le *Manyoshu*, recueil de poèmes datant du 6^{ème} siècle après J-C (*Shurtleff et Aoyagi, 1977*). La fécule extraite des racines de la plante était utilisée en cuisine, mais également pour ses propriétés médicinales par des fermiers japonais aux alentours de 1200 après J-C (*Shurtleff et Aoyagi, 1977*), mais ce n'est que bien plus tard, au cours de la période Edo (1600-1867), que *Pueraria lobata* fut inscrite dans la Pharmacopée japonaise. Les racines de la plante étaient alors utilisées pour traiter de nombreuses maladies, puis au 17^{ème} siècle, la poudre d'amidon extraite de la racine devient un ingrédient très prisé, et le tissu que la plante permet de fabriquer se popularise dans tout le Japon de par sa durabilité, sa résistance au déchirement et la protection offerte à son porteur (*Keung, 2002*).

Depuis des millénaires en Asie, la racine de *Pueraria lobata* (*gé gēn* en mandarin, *kakkon* en japonais, *kalgeun* en coréen) est utilisée pour ses vertus thérapeutiques. Dans la Pharmacopée chinoise, la racine est récoltée d'octobre à avril, puis lavée et dépourvue de son

enveloppe pour enfin être découpée en tronçons de 10 à 15 cm et séchée au soleil (Mabberley, 1993) (Annexe 8). Elle peut également être coupée en tranches épaisses rectangulaires de 0,5-3,5 cm de longueur et 0,5-1 cm d'épaisseur. Elle est alors généralement préparée sous forme de décoction (9 à 15 g de racine conseillé; *Pharmacopeia of PRC*, 1995), le plus souvent en association à d'autres plantes. Aujourd'hui, les médicaments contenant une association de *Pueraria lobata* avec d'autres plantes se trouvent sous forme de gélules, de comprimés, de pilules ou de solutions buvables. Ils ont reçu une autorisation de mise sur le marché du Ministère de la Santé Chinois (Keung, 2002). En médecine traditionnelle chinoise, la racine est considérée comme ayant des propriétés dites « froides » et « piquantes ». Elle est alors utilisée pour traiter les symptômes « chauds » et pour soulager les « syndromes d'extérieur » (sensation de froid, fièvre ou céphalées) (Zhu, 1998). Ainsi on la retrouve indiquée contre les fièvres associées à des maux de tête et à des douleurs musculaires (nuque et haut du dos), et il existe une décoction de racine de *Pueraria lobata*, le *gé gēn tāng*, indiquée dans le traitement des états fébriles associés à des raideurs dans la nuque et le dos.

En Océanie, les premiers herbiers de plantes collectées datent des explorations du navigateur anglais James Cook (1728-1779). Les botanistes n'avaient pas décrit les plantes collectées à cette époque mais les noms vernaculaires utilisés pour l'une d'entre elles semble correspondre à *Pueraria lobata* (Merrill, 1954). En 1906, la plante est inscrite dans la liste des plantes utilisées par les premiers habitants du Pacifique dans la base de leur alimentation (Barrau, 1956, 1958, 1965). En Nouvelle-Guinée, l'utilisation de la plante entière était retrouvée dans certains rituels associés à des mythes locaux, et le tressage des tiges permettait de confectionner des cordes très résistantes, des sacs en filet, ou encore des cordages pouvant aider à la construction d'habitations. Enfin, en Nouvelle-Calédonie (où la plante est appelée *Bala* ou *Baite*) et aux îles Fidji (où la plante est appelée *Yaka* ou *Nggariaka*), les tiges de *Pueraria lobata* pouvaient être utilisées pour fabriquer des filets de pêche (Girard, 1957 ; Straatsman, 1967 ; Powell, 1974 et 1976 ; Vieillard, 1862 ; Seemann, 1865 ; Parham, 1943 ; Guillaumin, 1954).

Aux États-Unis, *Pueraria lobata* est importée du Japon en tant que plante ornementale lors de la *Philadelphia Centennial Exposition* en 1876. Elle est alors désignée par *Kudzu* (du japonais *Kuzu*). Elle commence ensuite à être cultivée dans le Sud des États-Unis, puis, au début du 20^{ème} siècle, la culture de coton, le métayage, la sécheresse et les catastrophes naturelles accentuent l'érosion des sols du Sud des États-Unis. Pour tenter de pallier à ce problème, le *Soil Conservation Service* (SCS) met à disposition des agriculteurs de

la région plus de 30 millions de semis de *Pueraria lobata*. Le gouvernement encourage alors à cultiver la plante en proposant des subventions aux agriculteurs (Winbery et Jones, 1973). Puis, dans les années 1950, la croissance très rapide de *Pueraria lobata* dans un climat chaud avec pluies abondantes et libre de la présence d'insectes nuisibles finit par en faire une espèce invasive. Elle constitue alors une menace dans de nombreux états du Sud des États-Unis, et en 1953, le *United States Department of Agriculture* (USDA) la retire de la liste des plantes autorisées dans le programme de conservation des sols. En 1970, l'USDA engage une lutte pour tenter de l'éradiquer. Résistante à la plupart des herbicides, les moyens d'élimination mis en œuvre s'avèrent inefficaces et permettent, au mieux, de limiter sa croissance. Actuellement, *Pueraria lobata* est présente en tant qu'espèce invasive majoritairement dans les États du Sud-est, de la Caroline du Nord à la Louisiane.

II.5.2) Classification botanique

Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Angiosperme</i>
Classe	<i>Eudicotylédones supérieures</i>
Sous-classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Fabales</i>
Famille	<i>Fabaceae</i>
Genre	<i>Phaseoleae</i>

II.5.3) Description botanique et caractères morphologiques

Pueraria lobata est une plante herbacée vivace, à pied ligneux. Elle peut croître de 18 à 30 m par saison. Ses racines sont tubéreuses et se développent très rapidement. Elles fournissent de la fécule riche en amidon et peuvent mesurer jusqu'à 3 m de long et 18 cm de diamètre.

Les tiges de la plante sont ligneuses et volubiles. Elles peuvent s'enrouler autour d'arbres de plus de 15 m de haut. Les feuilles sont trifoliées et stipulées. Elles mesurent entre 8 et 20 cm de long et 5 à 19 cm de large. Le pétiole est long et le limbe est pubescent. Les folioles sont vertes, trilobées avec un lobe terminal en pointe. Elles sont généralement aussi longues que larges. Les stipules sont vertes, lancéolées et aiguës.

Les fleurs sont de type papilionacées, regroupées en rameaux axillaires ou en cymes et

de couleur bleue à pourpre. Les fruits sont des gousses brunâtres, aplaties, allongées, et velues (Keung, 2002). Une gousse contient 3 à 10 graines dites réniformes (Figure 19).

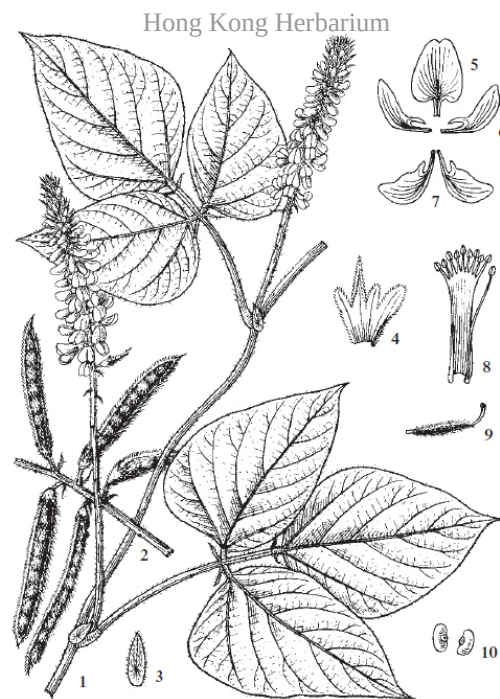


Figure 92. *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi
1. flowering branch; 2. fruiting branch; 3. stipule; 4. calyx;
5. vexillum; 6. wing; 7. keel; 8. stamens; 9. pistil;
10. seeds. (drawn by H. P. Yu)

Figure 19 : Caractéristiques des feuilles, des fleurs et des fruits de *Pueraria lobata*.

II.5.4) Habitat et répartition géographique

Pueraria lobata pousse dans les endroits où l'ensoleillement est suffisant pour lui permettre une bonne croissance, sur des sols chauds et humides, bien qu'elle puisse également tolérer les climats plus secs et froids. On peut alors la retrouver dans les régions subtropicales et tempérées, ainsi qu'à des altitudes élevées dans les régions tropicales. La plante est très fréquemment observée le long des routes ou dans les champs en friches, et elle apprécie les bordures de forêt ou de rivières. Bien qu'ayant une bonne capacité d'adaptation aux différents types de sols, elle préférera les sols dont le pH se situe entre 5,0 et 7,1 (Duke, 1981).

II.5.5) Données phytochimiques

La plante contient des composés triterpéniques (saponosides, lupéol, β -sitostérol) ainsi que des composés phénoliques (isoflavonoïdes, flavonoïdes et acides phénols) et un alcaloïde (N-acyl-N1-glucosyltryptophane).

- **Isoflavonoïdes:** ce sont les principaux métabolites secondaires produits par *Pueraria lobata*. Il s'accumulent dans les racines, les tiges, les feuilles et les fleurs de la plante (Hakamatsuka et al., 1994). Les flavonoïdes dérivent d'une structure 1,2-diphénylpropane et sont presque spécifiques de la famille des Fabacées. Parmi les isoflavonoïdes actifs isolés à partir des racines de la plante, on retrouve notamment la daidzine et la puérarine qui sont des formes glycosylées d'isoflavonoïdes, ainsi que la daidzéine et la genistéine qui sont des formes aglycones (Mocan et al., 2017 ; Figure 20). Notons que la puérarine est la forme la plus abondante.

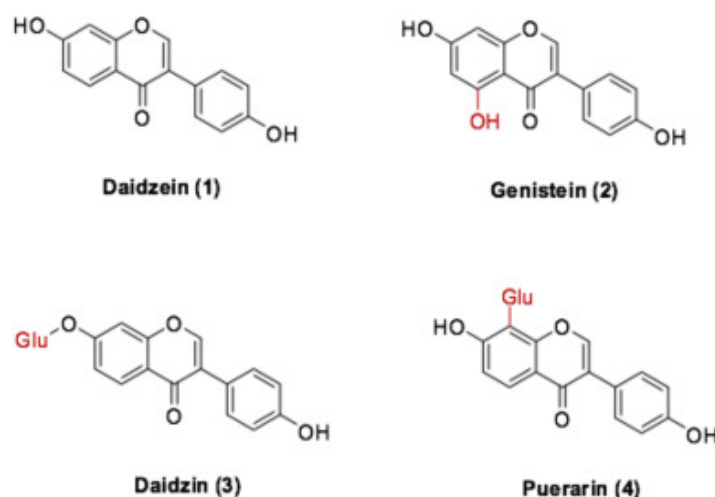


Figure 20 : Isoflavonoïdes actifs de *Pueraria lobata* (A. Mocan et al., 2017).

Dans les fleurs de la plante, on retrouve majoritairement la tectoridine (Figure 21) et la 6''-O-xylosyl-tectoridine (Yao et al., 2010).

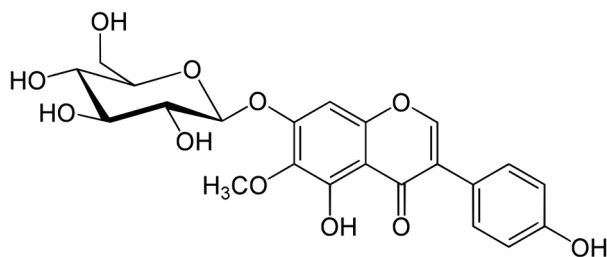


Figure 21 : Structure de la tectoridine (PubChem).

Dans les jeunes tiges fraîches de *Pueraria lobata* a également été isolé le coumestrol ou 3,9 – dihydroxycoumestan (Figure 22) (Kinjo et al., 1987). Ce métabolite peut s'accumuler lors d'infections de la plante par des micro-organismes (Macheix, 2005).

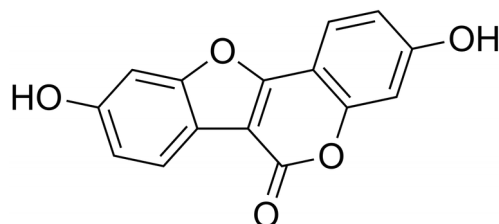


Figure 22 : Structure du coumestrol (PubChem).

Enfin, dans les feuilles de la plante, ont été identifiées deux phytoalexines : le glycinol (Figure 23) et la tubérosine (Ingham, 1982).

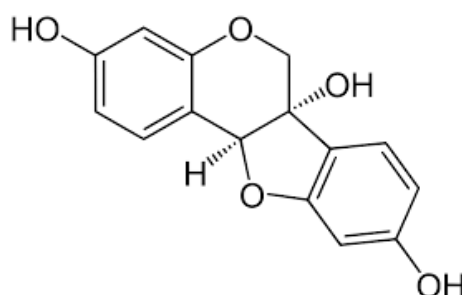


Figure 23 : Structure du glycinol (PubChem).

- **Flavonoïdes:** ils sont dérivés d'une structure 1,3-diphénylpropane. On retrouve dans les jeunes tiges fraîches de la plante une chalcone: l'isoliquiritigénine (Kinjo et al., 1987). Dans les feuilles, on retrouve plutôt des flavonols, parmi lesquels la rutine, la robinine et la nicotiflorine.

- **Acides phénols:** *Pueraria lobata* contient des but-2-énolides. Ainsi, Nohara et al., ont isolé à partir d'un extrait méthanolique de racine : kudzubutenolide A, (\pm)-puerol B 2-O-glucopyranoside, puéroside A, puéroside B, puérol B.

- **Saponosides:** Ce sont des métabolites secondaires hétérosidiques permettant à la plante de se défendre contre les pathogènes tels que les bactéries, les champignons ou les insectes. Les saponosides de *Pueraria lobata* ont une génine (partie non-osidique des hétérosides) à squelette triterpénique qui possède un noyau oléanane substitué par un ou plusieurs glycosides (six types différents). Dans les racines, les soyasapogénols A et B ainsi que les kudzusapogénols A et C ont été retrouvés. Dans les fleurs et les feuilles, ce sont la

soyasaponine I, la kakkasaponine I et la kaikasaponine III qui ont été identifiées (Kinjo et al., 1988).

- **Autres composés triterpéniques:** Dans la racine ont pu être isolés deux composés : le lupéol (Figure 24) et le β -sitostérol (Baek et al., 2009 ; Figure 25).

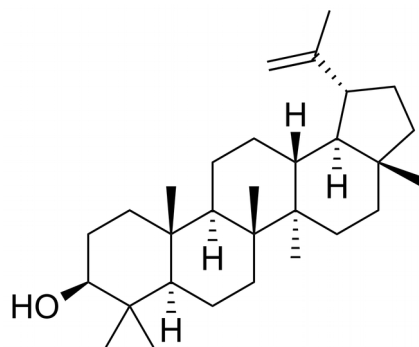


Figure 24 : Structure du lupéol (PubChem).

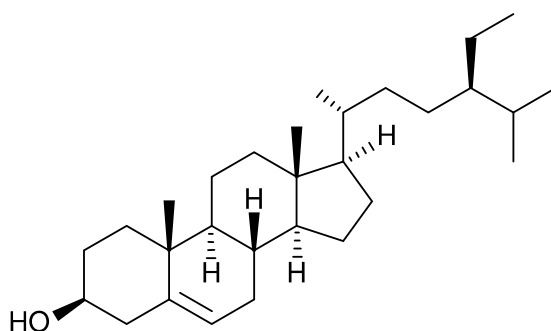


Figure 25 : Structure du β -sitostérol (PubChem).

II.5.6) Données pharmacologiques

Pueraria lobata est surtout connue pour avoir été utilisée dans la médecine traditionnelle pour réduire la tendance alcoolique. Malgré de nombreuses études sur le sujet, sur l'homme (Shebek et Rindone, 2000 ; Lukas et al., 2005 ; Penetar et al., 2011) ou sur modèle animal (Keung et Vallée, 1993 et 1994 ; Keung et al., 1996 et 2002), le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Deux théories principales ont émergé grâce aux différentes études menées sur le sujet. Selon la première hypothèse, la daidzine pourrait agir en inhibant le métabolisme de l'acétaldéhyde qui provient du catabolisme de l'éthanol, ce qui entraînerait une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme, responsable des effets indésirables de la consommation d'alcool (Keung et Vallée, 1993 ; Hald et Jacobsen, 1948 ; Keung et al., 1995). Se crée alors un effet antabuse qui dissuade de consommer à nouveau de l'alcool. La

deuxième hypothèse, quand à elle, avance que la daidzine pourrait agir sur un mécanisme physiologique impliquant l'ALDH-2. Cela aurait un impact sur la concentration d'un ou plusieurs métabolites contrôlant la consommation d'alcool. Ces métabolites seraient les intermédiaires de certaines monoamines (sérotonine et dopamine) du système nerveux central (SNC) (Tank et al., 1981 ; Keung et Vallée, 1998 ; Gao et al., 2003).

Un autre effet de *Pueraria lobata* consiste en une diminution de la pression artérielle. En effet, de nombreuses études ont pu démontrer son action hypotensive significative. Ainsi, l'administration d'extraits de racine de la plante et l'administration de puérarine seule, ont engendré une diminution rapide de la pression artérielle chez le chien anesthésié (Zeng et al., 1974 ; Fan, 1977). Bien que de courte durée, cet effet a été confirmé chez le rat hypertendu à des doses de 100, 200 et 400 mg/kg par intra-veineuse. Aucun effet significatif n'a pu être observé chez des rats normotendus cependant (Song et al., 1988 ; Cai et al., 2011). Enfin, l'administration orale, pendant deux semaines, d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi à différentes doses (45, 90 et 180 mg/kg), a montré une diminution significative de la pression artérielle chez le rat hypertendu (Cai et al., 2011).

Il a également été montré au cours de plusieurs études que l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* ou l'administration de puérarine seule permettent d'améliorer la circulation coronaire et l'oxygénation du muscle cardiaque. La prévention des troubles du rythme est également possible. Le mécanisme d'action de ces effets cardiovasculaires peut s'expliquer en partie par le fait que la puérarine possède une activité antagoniste des récepteurs β -adrénergiques, dont l'activation stimule les fonctions inotrope (augmentation de la force contractile) et chronotrope (augmentation du rythme cardiaque).

Des effets œstrogéno-mimétiques ont également été notés chez *Pueraria lobata*. En effet, la racine de la plante est une importante source de «phyto-œstrogènes». Ces molécules présentant une similarité avec la structure de l'estradiol. Elles sont donc capables de se lier aux récepteurs des œstrogènes. Ainsi, la plante a pu être utilisée pour palier aux symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, diminution de production des œstrogènes, sensibilité accrue à l'ostéoporose). Elle possède également un intérêt dans les cancers hormono-dépendants, notamment pour ceux touchant le sein (Ju et al., 2001). Malheureusement, si *Pueraria lobata* possède des vertus œstrogéno-mimétiques, elle est également connue pour ses effets délétères, puisque étant enregistrée comme perturbateur endocrinien (AFFSA,

2005).

Une autre propriété de *Pueraria lobata* est que la plante est hépatoprotectrice. Les principaux composés en cause sont les saponosides triterpéniques. Ainsi, au cours d'une étude sur des cultures d'hépatocytes primaires de rat, il a pu être démontré une inhibition significative de l'élévation de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT), marqueur de souffrance hépatique, par une concentration de 90 µg/mL de fraction totale de saponosides extraits de la racine de la plante. L'inhibition était presque totale à des doses plus élevées (dès 200 µg/mL) et plus importante que celle obtenue avec le composé de référence (la glycyrrhizine) (Arao et al., 1997).

Selon certaines sources, on recense également une capacité à réduire les complications liées au diabète, notamment des néphropathies (Duan et al., 2000 ; Hou et al., 2012), en plus de ses propriétés anti-diabétiques. En effet, la racine de la plante serait intéressante dans le traitement du diabète de type II avec une diminution significative du taux de glucose sanguin et une augmentation de la sécrétion d'insuline (Hsu et al., 2003 ; Zeng et al., 1999). On note aussi des propriétés anti-mutagènes (M. Miyazawa et al., 2001), ainsi que des propriétés antispasmodiques et régulatrices de la température corporelle (médecine traditionnelle chinoise ; Chueh et al., 2004 ; Yasuda et al., 2005), mais également des propriétés anti-inflammatoires (Landry et Gies, 2003 ; Min et al., 2011 ; Lee et al., 2001 ; Yamaki et al., 2002). Enfin, la plante est aussi connue pour des propriétés anti-oxydantes avec une prévention du stress cellulaire grâce à l'action de la puéariafurane et de la puéarine (Jang DS et al., 2006 ; Kim JM et al., 2006).

II.5.7) Propriétés neuroprotectrices

Plusieurs études récentes suggèrent l'intérêt de la puéarine (isoflavone majoritairement retrouvée dans la racine de *Pueraria lobata*) dans le traitement de neurodégénérescences telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. En effet, il a pu être démontré à plusieurs reprises un effet neuroprotecteur de cette molécule, notamment sur les neurones dopaminergiques. Ainsi, une étude comparative chez le rat a permis d'observer une réduction de la toxicité de la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) sur les neurones dopaminergiques par l'injection intrapéritonéale de puéarine. Le mécanisme d'action impliqué serait une inhibition de l'apoptose cellulaire provoquée par la 6-OHDA, associée à une expression accrue d'un facteur impliqué dans la survie des neurones dopaminergiques, le

GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*). La puérarine serait même capable de restaurer le contenu cellulaire en dopamine dans les neurones du striatum (*Zhu et al., 2010*). De plus, des études réalisées *in vitro* (cultures de cellules) ou *in vivo* sur le rat ont démontré un effet protecteur de la puérarine contre la toxicité de la β -amyloïde, protéine pathologique retrouvée dans la maladie d'Alzheimer (*Zhang et al., 2008 ; Li et al., 2010 ; Lin et al., 2012*). Il a également pu être démontré que la puérarine possède des effets bénéfiques sur la capacité de mémorisation, expliqués par un impact sur une structure du cortex cérébral, l'hippocampe, et dont l'atrophie participe à la perte de mémoire causée par la maladie d'Alzheimer (*Xu et Zhang, 2007*).

Pueraria lobata contient aussi des agents anti-oxydants, dont fait partie la puérarine. Or, il a pu être démontré que la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) pourrait contribuer à augmenter la sensibilité vis-à-vis des maladies neurodégénératives (*Fahn et Cohen, 1992 ; Perry et al., 2002 ; Halliwell, 2006*), et que le stress oxydant peut provoquer la mort cellulaire par apoptose (*Fukui et al., 2005 ; Kadowaki et al., 2005*). Ainsi, les propriétés anti-oxydantes de la puérarine pourraient protéger des radicaux libres et donc du stress oxydatif, et ainsi aider à prévenir l'apparition de neurodégénérescences (*Floyd, 1999 ; Sultana et al., 2004 ; Koh et al., 2005 ; Choi et al., 2007*)

Un deuxième composé issu de *Pueraria lobata*, la génistéine, pourrait également être protecteur des neurones dopaminergiques (*Wang et al., 2005*).

III) Discussion

III.1) *Yerba santa : Eriodictyon californicum (Hook. & Arn.) Torr.*

L'étude de W. Fisher et A. Currais (2018) a montré pour la première fois que le flavonoïde de *Yerba santa* possédant l'activité neuroprotectrice la plus importante était la stérubine, malgré le fait que sa présence dans la plante était déjà connue depuis longtemps. La molécule a en effet été très peu étudiée, la plupart des recherches se focalisant surtout sur les autres flavonoïdes présents dans la plante, que sont l'eriodictyol et l'homoeriodictyol (*Fischer, Currais et al., 2018*). L'eriodictyol possède également certaines propriétés similaires à la stérubine, bien qu'avec une EC50 significativement supérieure, mais l'homoeriodictyol a été inactif dans la plupart des tests réalisés au cours de l'étude citée, avec des concentrations

allant jusqu'à 10 μM . D'autres tests, notamment *in vivo*, seraient alors intéressants à réaliser avec la stérubine, afin de voir ses effets sur un système vivant, dont les mécanismes physiologiques et le métabolome sont plus complexe que celui de cellules. Il serait intéressant d'étudier ce composé dans un contexte de maladie d'Alzheimer mais également pour d'autres pathologies neurodégénératives, de par ses propriétés anti-inflammatoires.

Bien que la stérubine ait été souvent négligée, il existe de nombreux rapports concernant l'eriodyctyol. L'équipe de W. Fisher et A. Currais n'ont pas observé de véritable efficacité de cette dernière *in vitro*, mais certaines études ont trouvé que l'eriodyctyol pouvait réduire le stress oxydatif et l'inflammation, que ce soit en culture cellulaire ou sur des modèles animaux (Lou *et al.*, 2012 ; Jing *et al.* 2015 ; Ferreira *et al.*, 2016 ; Fernandes *et al.*, 2016). Il reste important de noter toutefois que l'activité observée a demandé des fortes concentrations du flavonoïde testé ($> 20 \mu\text{M}$) (Jing *et al.* 2015 ; Ferreira *et al.*, 2016), ce qui contraste avec les résultats obtenus avec la stérubine (1-2 μM).

Enfin, une propriété qui fait à nouveau ressortir la stérubine par rapport à l'eriodyctyol et l'homoeriodyctyol est sa capacité à induire la différenciation des cellules PC12 (un modèle très étudié pour la différenciation neuronale). Ceci est intéressant du fait qu'il y a perte et altération des connexions neuronales dans la maladie d'Alzheimer : un composé qui permettrait la régénération de ces dernières pourrait être particulièrement bénéfique. D'ailleurs, plusieurs études (Prior *et al.*, 2014 ; Murphy *et al.*, 2017) ont suggéré l'importance d'avoir une capacité à activer les signalisations neurotrophiques pour les composés neuroprotecteurs. En effet, des traitements ne touchant qu'à un seul mécanisme tel que l'inflammation ou le stress oxydatif pourraient ne pas être suffisants pour faire face aux différentes modifications subies dans les maladies neurodégénératives. Une molécule telle que la stérubine, agissant en même temps sur ces différents facteurs possède alors un véritable potentiel pour lutter contre de telles pathologies (Fischer, Currais *et al.*, 2018).

III.2) Yerba maté : *Ilex paraguariensis* (A.St.-Hil.)

Concernant les propriétés protectrices contre les crises d'épilepsies et les dommages oxydatifs observées par Branco *et al.* (2013), leur étude a montré que les infusions de *Yerba maté* ont une capacité significative à réduire la fréquence et la durée des crises, mais pas l'intensité (réduction non significative). Il a également été montré qu'un pré-traitement avec

50 à 100 mg/kg de rutine atténuait la sévérité des crises (*Nassiri-Asl et al., 2010*). Plus la dose de rutine est élevée, plus les résultats sont significatifs. Ainsi, il est possible que la non significativité de certains résultats obtenus par l'équipe soit due à l'utilisation d'infusions de *Yerba maté*, contenant donc une faible concentration de rutine. Cette concentration aurait alors été inférieure à la dose minimale requise.

Il est également important de noter que la présence d'autres molécules dans les infusions ont pu participer aux actions observées, d'autant que les mécanismes des propriétés anti-convulsives des antioxydants n'est pas encore tout à fait élucidée.

Les polyphénols ont également, selon certaines études, la capacité de réduire la mort neuronale due au stress oxydatif (*Gottlieb et al., 2006*) et de prévenir les maladies neurodégénératives dans les modèles animaux (*Mandel and Youdim, 2004; Spencer, 2010*). Cependant, la capacité des polyphénols à se diffuser dans le cerveau des modèles animaux est limitée, et ils s'accumulent en général à des niveaux inférieurs à 1 nmol/g de tissus. On peut alors avancer l'hypothèse que leur action est plutôt en lien avec leur capacité à agir sur le recyclage des neurotransmetteurs et sur les mécanismes de signalisation cellulaire (*Schaffer et Halliwell, 2011*).

L'équipe de Branco et al. a observé l'absence d'activité stimulante ou dépressive sur le SNC des animaux ayant été traités par infusion de *Yerba maté*. Cela en fait alors une source de molécules neuroprotectrices très intéressantes, qui pourraient, selon l'équipe, conduire à un développement de nouvelles approches thérapeutiques pour les patients atteints d'épilepsie. Il serait également intéressant d'étudier les principes actifs présents dans les différents spécimens d'*Ilex paraguariensis* en fonction de leurs régions de provenance, ce facteur pouvant influencer leur composition et la proportion des différents constituants. De plus, étudier de manière isolée les molécules présentes dans *Yerba maté* pourrait permettre d'identifier les principaux composés bioactifs et leur action précise (*C.d.S. Branco et al., 2013*).

Enfin, si les propriétés démontrées ici concernent une neuroprotection contre les dommages causés par les crises d'épilepsie, il a également été démontré par l'équipe que le maté, de par ses propriétés anti-oxydantes, permet de protéger contre un mécanisme impliqué dans bon nombre de maladies neurodégénératives : les dommages oxydatifs. Or, le

développement de nouveaux anti-oxydants pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson mais également pour d'autres neurodégénérescences est une préoccupation majeure (Halliwell 2001; Moosmann et Behl 2002; Mandel et al. 2005). Cela fait donc de la plante une source de molécules au niveau préventif, mais pas seulement pour les patients atteints d'épilepsie.

III.3) *Voacanga africana* (Stapf ex Scott-Elliot)

La méthode utilisée par Currais et al. afin de rechercher les composés neuroprotecteurs issus des données ethnopharmacologiques avait déjà démontré auparavant le potentiel intérêt de la fisétine, issue de *Cotinus coggryria* ou « arbre à perruques », dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Currais et al., 2014). Cette méthode était basée sur l'utilisation de cellules imitant diverses caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, pour le *screening* d'extraits de plantes.

Dans leur étude, l'équipe a pu identifier *Voacanga africana* comme une source potentielle de composés actifs pertinents dans un contexte de maladie d'Alzheimer. Leur attention s'est très vite portée sur la voacamine, qui s'est révélée être l'alkaloïde actif majeur ayant des propriétés neuroprotectrices, présent dans la plante. Cependant, de plus amples tests sont nécessaires, notamment de par les propriétés physicochimiques de la voacamine. En effet, l'activité *in vitro* seule ne suffit pas à tirer des conclusions, il faut également prendre en compte les capacités de la molécule à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il peut alors être intéressant d'étudier deux métabolites de la voacamine qui, contrairement à cette dernière, remplissent les critères pour appartenir aux molécules capables de passer la BHE. Il s'agit de la voacafrine et de la voacangine, qui sont également trouvés dans l'extrait d'écorces de *Voacanga africana*. L'équipe de Currais et al. souhaite donc se pencher sur ces deux molécules également, le but étant de trouver des composés ayant à la fois un potentiel neuroprotecteur et la capacité de diffuser dans le SNC. Une fois identifiées, ces molécules pourront être testées sur des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer (Currais et al., 2014).

III.4) *Bacopa monnieri* (L.) Pennell

Plusieurs études ont montré les propriétés neuroprotectrices de *Bacopa monnieri*, avec l'observation d'une favorisation de la survie neuronale (Ramachandran et al., 2014 ;

Petcharat et al., 2015), d'une protection de la voie dopaminergique dans la maladie de Parkinson (B. Singh et al., 2017), et d'une capacité à réduire la quantité de plaques β -amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer (Holcomb et al., 2006). L'équipe de Ramachandran et al. avait en effet démontré qu'un extrait de *Bacopa monnieri* régulait négativement les quantités de protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et de protéine phospho-tau dans les cellules gliales, et up-régulait la production du facteur protéique neurotrophique.

Malgré ces différentes observations, le mécanisme d'action exact de la plante derrière son action neuroprotectrice n'a pas encore été élucidé, et de nouvelles études seront à réaliser, que ce soit dans les différentes pathologies neurodégénératives, mais également en tant qu'adjuvant pour les thérapies mises en place face à ces dernières. Pour cela, une identification précise de ses métabolites bioactifs ainsi que l'élucidation de leurs mécanismes d'action *in vitro* et *in vivo* est nécessaire (Ramachandran et al., 2014). En effet, on sait que l'extrait alcoolique de la plante contient différents types de saponines (les bacopasaponines A, B, C, D, la pseudojujubogénine, et les bacopasides I, II, III, IV et V) ainsi que de la brahmine, de l'herpestine et de la monniérine (Kapoor et al., 2009), mais on ne connaît pas vraiment quel est/sont le(s) composé(s) actif(s) majeur(s) et ses/leurs actions précises. De plus, dans certaines études, l'augmentation des doses d'extrait administrées cause l'augmentation de tous les composés, masquant ainsi les effets spécifiques du ou des composé(s) bioactif(s). Cela pourrait d'ailleurs expliquer les résultats dose-indépendants observés dans certaines études (Uabundit et al., 2010). Il est également possible que l'utilisation d'un extrait de la plante permette à ses différents composés d'agir avec une action complémentaire, se combinant pour obtenir une synergie (Holcomb et al., 2006). Toutefois, quelques études ont pu montrer l'intérêt thérapeutique de certains composés de la plante. Ainsi, les bacosides A et B ont montré des effets sur le comportement de modèles animaux (Singh et al., 1988 et 1997). Les bacosides ont également montré une amélioration des résultats obtenus par les rongeurs sur les tests de labyrinthe en Y, de façon dose dépendante (Dhawan et al., 1999).

Chez l'homme, certains essais contre placebo ont suggéré un bénéfice d'un extrait de *Bacopa monnieri* (*per os*) sur la rapidité du traitement des informations visuelles et sur la mémoire (Roodenrys et al., 2002 ; Stough et al., 2001). D'ailleurs, des études épidémiologiques ont indiqué l'utilisation de préparations *over the counter* dans le monde, avec le but de permettre une meilleure cognition (Jorm et al., 2004), et diverses formulations de ce remède sont trouvées dans beaucoup de boutiques dédiées à l'alimentation et à la santé

(Holcomb et al., 2006).

III.5) *Pueraria lobata* (Willd. Ohwi)

Il a été montré que la puéararine contenue dans *Pueraria lobata* peut restaurer les niveaux des protéines pro-apoptotique Bax, antiapoptotique Bcl-2 et l'activité des caspases, et que ces effets bénéfiques pourraient contribuer à l'activité anti-oxydante de la molécule (Zhang et al., 2008). Cette activité anti-oxydante a été confirmée par d'autres études, selon lesquelles la puéararine peut capturer les espèces réactives de l'oxygène et augmenter l'activité de la superoxyde dismutase (Jiang et al., 2003, 2005; Xiong et al., 2006). L'efficacité de la puéararine serait corrélée à la fonction mitochondriale, ce qui a été confirmé dans une étude ayant montré que cette molécule protégerait les cellules neuronales contre les dommages ischémiques et hypoxiques (Wu et al., 2007).

Un autre composé de *Pueraria lobata*, la génistéine, a au cours d'une étude réalisée *in vitro*, inhibé efficacement l'activation microgliale et le relargage de TNF- α , de monoxyde d'azote (NO) et de superoxyde, lui suggérant alors un rôle neuroprotecteur (Wang et al., 2005). L'équipe impliquée dans ces recherches a ensuite pu conclure une potentielle activité protectrice des neurones dopaminergiques par la génistéine, en lien avec l'inhibition de l'activation microgliale. Cependant, d'autres mécanismes pourraient être mis en jeu, et de plus amples recherches sont requises afin de préciser leurs fonctionnement exacts.

Il serait également intéressant d'étudier les autres composés présents dans la plante, pour lesquels il n'existe pas ou très peu de données, mais également des extraits de la plante, afin de voir si les différents composés peuvent, comme c'est peut-être le cas chez *Bacopa monnieri*, avoir une action synergique.

III.6) L'usage des substances naturelles en thérapeutique

Tout d'abord, il est important de noter que cette thèse est centrée sur 5 espèces appartenant au règne des *Plantae*, et s'étant avérées posséder, selon diverses études, des propriétés neuroprotectrices. Mais il en existe de toute évidence de nombreuses autres qui mériteraient également de s'y intéresser. Pour citer quelques exemples, une étude a pu démontrer que le figuier de Barbarie (*Opuntia ficus-indica*) réduit significativement la neurotoxicité induite par le NMDA, le kainate, et la privation d'oxygène ou de glucose. Il a

également été mis en évidence qu'un extrait méthanolique de la plante permettrait d'atténuer l'ischémie cérébrale dans la région hippocampique du cerveau de gerbilles (Kim, et al., 2006). Au niveau cognitif, des études sur modèle murin ont révélé qu'un extrait butanolique d'*Opuntia ficus-indica* présente des effets positifs sur les performances mnésiques et notamment concernant la préservation et la consolidation de la mémoire à long terme (JM. Kim, 2010). Ainsi, on retient l'intérêt du figuier de Barbarie dans le cadre d'une neuroprotection vis-à-vis des Maladies d'Alzheimer ainsi que de Parkinson, les extraits de la plante interagissant avec des mécanismes communs à ces deux pathologies (Briffa et al., 2016). D'autres exemples peuvent être cités avec trois plantes chinoises favorisant la mémoire et l'apprentissage, et augmentant la concentration hippocampique de glutamate, un neuromédiateur impliqué dans les processus de mémorisation et dont le système est très touché dans les maladies neurodégénératives. Ainsi, les composants actifs d'*Astragalus membranaceus*, ou encore d'*Epimedium* permettent de réduire les déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. Ils exercent un effet neuroprotecteur en réduisant la surcharge en fer dans le cerveau et inhibent l'accumulation de plaques β -amyloïdes. Ils sont donc également assez prometteurs pour le développement de médicaments contre la maladie d'Alzheimer ou tout simplement en tant que médecine préventive (Dong et al., 2015). Enfin, une review recense une vingtaine de plantes au potentiel neuroprotecteur, en expliquant les possibles mécanismes d'actions impliqués. Parmi ces plantes se trouvent par exemple *Allium sativum* (dont la S-allyl cysteine (SAC) conserverait les niveaux de dopamine, et protégerait contre le stress oxydatif ainsi que la peroxydation lipidique dans la maladie de Parkinson), *Curcuma longa* (dont la curcumine protégerait contre l'aggrégation de l'amyloïde- β dans la maladie d'Alzheimer), *Galanthus nivalis* (dont la galantamine est un inhibiteur compétitif et sélectif de l'acétylcholine estérase), et *Ginkgo biloba* (qui possède la capacité d'inhiber la peroxydation de la membrane lipidique, des effets anti-inflammatoires et une inhibition directe de l'agrégation de l'amyloïde- β ainsi que des propriétés anti-apoptotiques) (Supriya et Himani, 2017).

De plus, il convient de noter que les plantes ne sont pas les seules substances naturelles à avoir été étudiées pour un éventuel potentiel neuroprotecteur. En effet, certaines matières premières provenant d'animaux, d'algues ou encore de mycètes, possèdent également de tels effets. On peut alors citer bon nombre d'exemples (de toute évidence non exhaustifs) ayant été étudiés par diverses équipes de recherche. Ainsi, la taurine s'est avérée être efficace contre la maladie d'Alzheimer. Une équipe de l'Institut Coréen des Sciences et de la

Technologie (KIST) a en effet montré que cet agent anti-oxydant présent en concentrations élevées dans les calamars, les crevettes ou encore les huîtres, est également présent dans le cerveau humain et est étroitement lié au contrôle de la protéine β -amyloïde. Ils ont alors testé la taurine sur un modèle murin de la maladie (30 mg/j, 3 mois), et ils ont pu constater que l'activité cognitive des animaux redevenait normale lors des tests comportementaux. L'inflammation du cortex cérébral, un mécanisme observé dans la maladie d'Alzheimer, a commencé à diminuer, tout comme la quantité de β -amyloïde dans l'hippocampe, le tout avec un effet sélectif de la pathologie. L'équipe poursuit aujourd'hui ses recherches, confirmant ainsi ses résultats obtenus en 2014 (*Jang et al., 2017*). Dans un même temps, ils ont pu démontrer une capacité d'un dérivé hydrocarbure de taurine à stimuler la fibrillogénèse de la protéine β -amyloïde (permettant la formation de fibrille de β -amyloïde moins toxiques) et à réduire les comportements semblables à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer (*Kim et al., 2017*).

Un autre exemple intéressant peut être trouvé avec une microalgue unicellulaire d'eau douce et provenant du lac Klamath (États-Unis), *Aphanizomenon flos-aquae* ([AFA] Ralfs ex Born. & Flah. Var. *flos aquae*). Un extrait spécifique de cette algue a été breveté, après qu'il ait été démontré une importante action neuromodulatrice et neuroprotectrice, en lien avec un complexe synergique de molécules qu'il contient, et qui contribue à combattre le vieillissement des fonctions neuronales (*Joanny Menvielle-Bourg, Vitacca, Scoglio, 2011*).

De son côté, l'*Hericium erinaceus* est un champignon qui a été utilisé pendant des milliers d'années dans de nombreux médicaments traditionnels en Chine ou au Japon, ainsi que par les Amérindiens. Il est aujourd'hui de plus en plus utilisé comme «nootrope» afin de soutenir les fonctions cognitives, la mémoire, et la faculté de concentration. Ces dernières années, d'autres propriétés concernant la récupération du système nerveux central et périphérique ont été mises en évidence, et l'utilisation du champignon s'avère alors intéressante dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, mais aussi dans le cadre de la sclérose en plaques (*Li et al., 2018*).

Un autre point important à soulever dans cette thèse, est qu'il est également possible de recenser les mélanges à propriétés neuroprotectrices. En effet, les exemples cités précédemment, tout comme les plantes traitées dans cette thèse, sont des composés ou des ensembles de composés provenant d'un même organisme (extraits, infusions...). Or, il est

parfois intéressant d'associer un principe actif issu, par exemple, d'une plante, avec d'autres composés. C'est le cas d'un extrait de myrtilles titré en anthocyanes, qui a été testé en mélange avec une solution contenant de l'huile de poisson et des vitamines B6, B9 et B12 (solution référence). L'extrait de myrtilles seul n'a eu aucun effet promnésiant significatif sur la mémoire de travail, quelle que soit la durée du traitement, alors qu'en association à la solution référence, il a été observé une amélioration significative de la mémoire de travail, en fonction de la concentration de l'extrait de myrtilles et/ou de la durée du traitement (*Lafay, Fouéré, Lux, Beracochea, 2014*). Enfin, une équipe a pu observer meilleur effet antioxydant (impliqué dans la neuroprotection) de *Bacopa monnieri* en association avec le Romarin (*Ramachandran et al., 2014*).

Il faut également prendre en compte le fait que les substances étudiées ou citées ici sont neuroprotectrices et non pas curatives. Certaines permettent une amélioration d'un ou de quelques facteurs impliqués dans une (voire plusieurs) neurodégénérescences, mais rien n'a été démontré quant à un éventuel effet sur suffisamment de mécanismes mis en jeu pour permettre la régression de la maladie ou une rémission du patient. Il convient donc de se souvenir que ces substances possèdent uniquement une action préventive ou au mieux, de ralentissement de l'évolution de la pathologie, malgré leur potentiel prometteur pour les recherches actuelles. De plus, il est aussi important de se souvenir de l'influence du mode de vie sur l'apparition future de maladies neurodégénératives, et pour obtenir une réelle prévention de ces dernières, la phytothérapie seule ne suffit très certainement pas. En effet, il a été montré que le risque de développer la maladie d'Alzheimer peut être diminué avec quelques petits changements sur la vie quotidienne. Ainsi, une diète riche en fruits et légumes et pauvres en graisses, ainsi que des exercices physiques et mentaux réguliers, pourraient réduire les risques à un certain degré (*Salerno-Kennedy et Cashman, 2005; Mattson et al., 2004; Marx, 2005*). L'hypercholestérolémie, pour laquelle les mesures citées ci-avant sont également préventives, semble d'ailleurs être un facteur de risque à la maladie d'Alzheimer (*Eckert et al., 2005*), d'autant qu'un taux de cholestérol trop élevé pourrait encourager la formation d'amyloïde- β (*Eckert et al., 2005*) et, en promouvant la peroxydation lipidique (*Morrow, 2005*), endommager la BHE, permettant alors l'accès du fer (qui a un potentiel neurotoxique) au cerveau (*Ong et Halliwell, 2004*).

Pour finir, il est crucial de se souvenir que des précautions restent à prendre avec l'utilisation des substances naturelles. En effet, les plantes contiennent des principes actifs

parfois aussi puissants que ceux des médicaments conventionnels et qui doivent donc, au même titre que n'importe lequel d'entre eux, faire l'objet d'un bon usage (bonne dose, bonne voie d'administration, bon contexte). Il a d'ailleurs déjà été vu plusieurs cas de mésusage dans le domaine de la phytothérapie, avec des conséquences parfois très graves. On peut ainsi citer : lorsque les dosages ne sont pas respectés ou chez certains sujets sensibilisés, des problèmes respiratoires avec bronchospasme avec les essences de pin, des modifications des fonctions rénales, avec albuminurie et hématurie avec les drogues et dérivés anthracéniques telles que le genévrier, ou encore une atteinte du système nerveux central avec convulsion, excitabilité, et anxiété avec la sauge (Pr. Abdelkader Helali, *Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance Algérien*). Il faut également prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses avec la phytothérapie. La plus connue étant le millepertuis (propriétés antidépressives), qui diminue l'activité de nombreux médicaments en induisant l'activité du cytochrome responsable de leur métabolisation, le CYP3A4/5. On trouve aussi les flavonoïdes (avec le fameux exemple du pamplemousse) qui inhibent les cytochromes CYP1A2 et CYP3A4/5, pouvant alors également provoquer de très nombreuses interactions médicamenteuses (par exemple avec : Imipramine, Warfarine, Amiodarone, Ciclosporine, Diazépam...).

IV) Conclusion et perspectives

Il existe de nombreuses substances, issues des pharmacopées du monde entier, qui, une fois redécouvertes ou étudiées pour de nouvelles utilisations, se révèlent posséder des propriétés neuroprotectrices, ouvrant ainsi sur de nouvelles possibilités et inspirations pour les recherches de traitements contre le fléau que représentent les maladies neurodégénératives. Certaines avaient parfois même déjà été utilisées dans le but d'améliorer mémoire et fonctions cognitives, comme c'est le cas pour *Bacopa monnieri*.

Au cours de cette thèse, l'intérêt prophylactique contre les maladies neurodégénératives de cinq plantes issues des données ethnopharmacologiques a pu être abordé. Il en est alors ressorti que les propriétés neuroprotectrices de ces dernières reposent bien souvent sur des mécanismes anti-inflammatoires et/ou de protection contre les espèces réactives de l'oxygène, mais aussi sur une pléthore d'autres mécanismes plus hétéroclites. Les différentes équipes de chercheurs s'étant intéressés au sujet ont ainsi pu relever, entre autres, une influence sur la signalisation cholinergique, les niveaux de dopamine, la quantité de

peptides β -amyloïde dans le cortex frontal, le métabolisme héminique et ferrugineux, ou encore l'homéostasie intracellulaire du GSH (glutathion), tant de mécanismes impliqués dans les diverses maladies neurodégénératives. Bien que de nombreuses recherches restent encore à faire sur *Eriodyctyon californicum*, *Ilex paraguariensis*, *Voacanga africana*, *Bacopa monnieri* et *Pueraria lobata*, notamment concernant les mécanismes d'action détaillés de leurs différentes substances actives ainsi que leur capacité à passer la BHE, ces cinq sources végétales s'avèrent prometteuses et ouvrent des perspectives intéressantes quant à l'utilisation d'autres molécules d'origine naturelle et aux propriétés anti-inflammatoires ou anti-oxydantes pour la neuroprotection.

Bien qu'étant encore loin d'une totale régression de ces pathologies destructrices que sont les maladies neurodégénératives, la nature regorge d'éléments qui redonnent espoir afin d'en protéger nos neurones ou d'en ralentir l'évolution. En effet, si cinq plantes ont été étudiées ici, il n'en est pas moins important de noter que bien d'autres peuvent s'avérer intéressantes en tant que sources de substances neuroprotectrices, et que les associations sont parfois d'autant plus efficaces. On peut alors également noter que d'autres substances naturelles d'origines non végétales, comme par exemple le champignon *Hericium erinaceus* ou la taurine (synthétisée par de nombreux animaux), ont été relevées comme possédant un intérêt contre les neurodégénérescences.

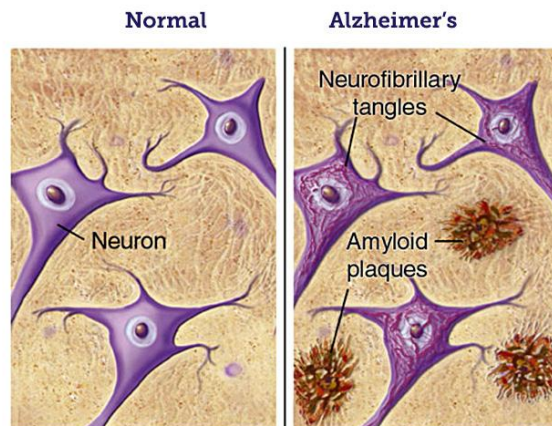
Il faut toutefois se souvenir que malgré le fort potentiel de ces substances, des précautions sont à prendre quant à leur bonne utilisation. En effet, toute substance active comporte des risques qu'il est nécessaire de prendre en compte lors de leur utilisation dans un but prophylactique comme thérapeutique. La notion de bonne dose et de bon contexte est primordiale, tout comme la bonne voie d'administration et l'absence d'interactions médicamenteuses.

Enfin, il est crucial de se rappeler que le nouvel essor de ces ressources redécouvertes nécessite de toute évidence une conscience éthique vis-à-vis des peuplades à l'origine des pratiques et des recettes médicinales étudiées, mais également vis-à-vis de la faune et de la flore. En effet, l'engouement pour une substance et les besoins de la production de masse pharmaceutique mène fréquemment à une mise en danger des espèces, comme c'est le cas par exemple avec *Voacanga africana*. Il est donc impératif de mettre en œuvre des procédés de récolte respectueux de l'environnement et des écosystèmes, ainsi que des méthodes de

production durables. Par exemple, la plantation et l'arrêt des méthodes de récolte destructives pourrait aider à préserver les espèces.

V) Annexes :

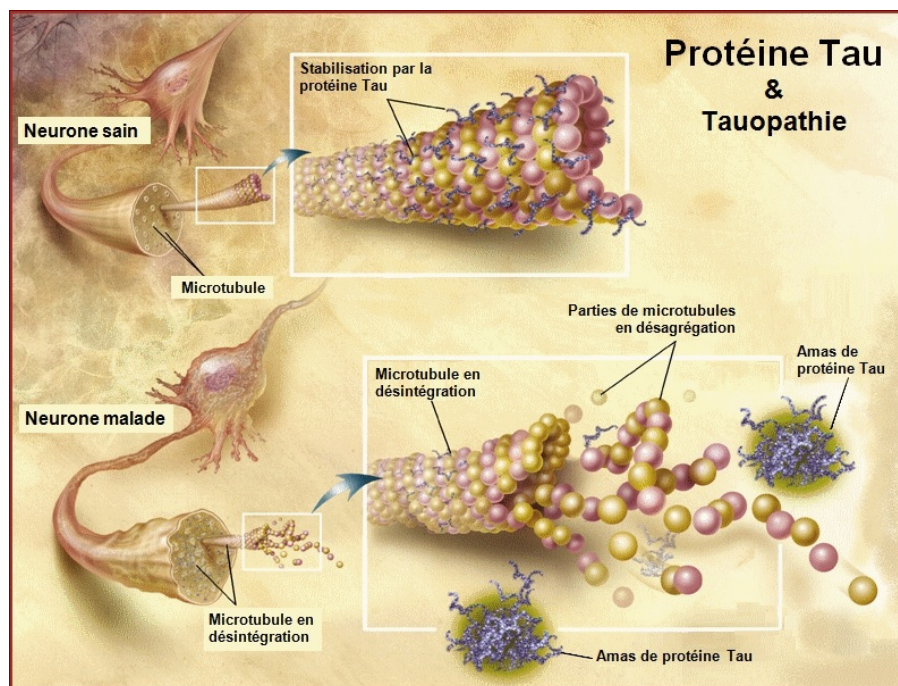
Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain



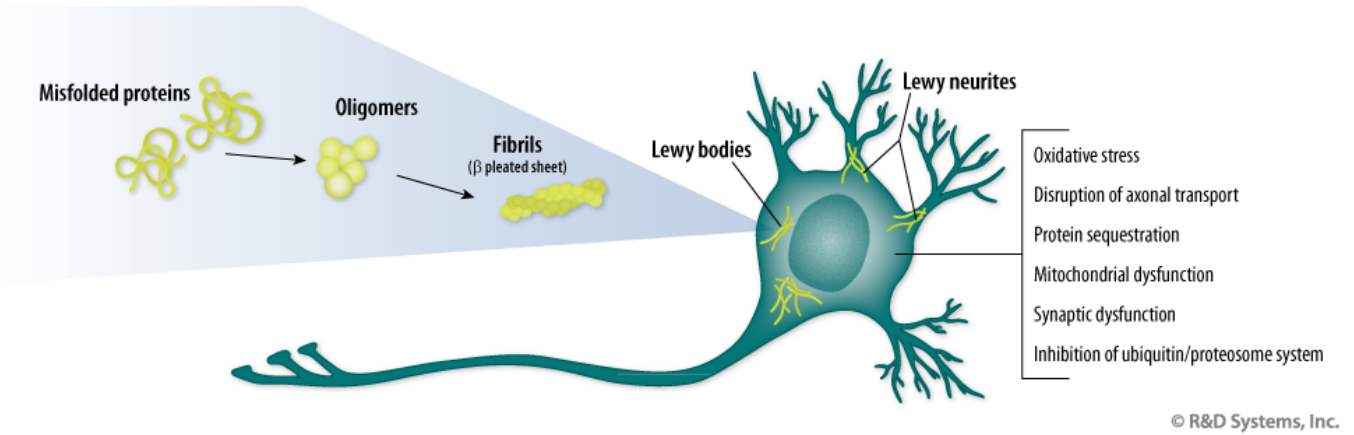
© 2000 by BrightFocus Foundation

BrightFocus®
Foundation
Cure in Mind. Cure in Sight.

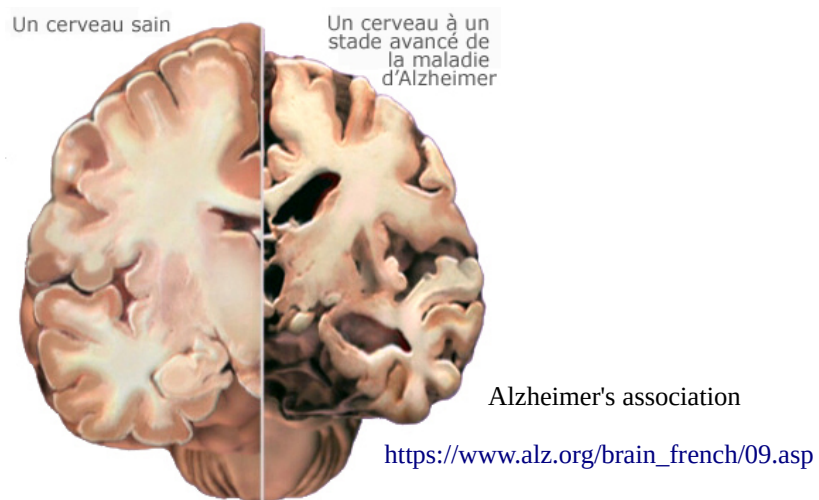
Annexe 1 : Amyloïdopathies et l'exemple de la maladie d'Alzheimer, dont les neurones sont touchés par des agrégats de protéines amyloïdes formant les plaques séniles.



Annexe 2 : Tauopathies et l'exemple de la maladie d'Alzheimer, dont les neurones sont également touchés par des amas de protéines tau qui déstabilisent les micro-tubules.



Annexe 3 : Synucléinopathies et l'exemple de la maladie de Parkinson, dont les neurones sont touchés par des amas de synucléine qui s'accumulent dans les corps de Lewy.



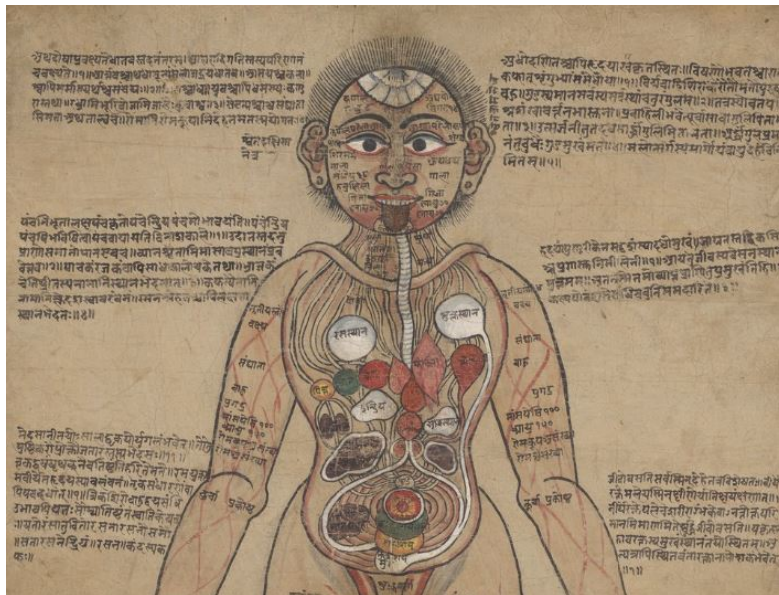
Annexe 4 : Différence entre cerveau sain et cerveau touché par la maladie d'Alzheimer ; présence d'une perte neuronale et d'une atrophie corticale.



Annexe 5 : Fagot de Yerba santa, à brûler comme encens de cérémonie (www.naturaltribalart.com).



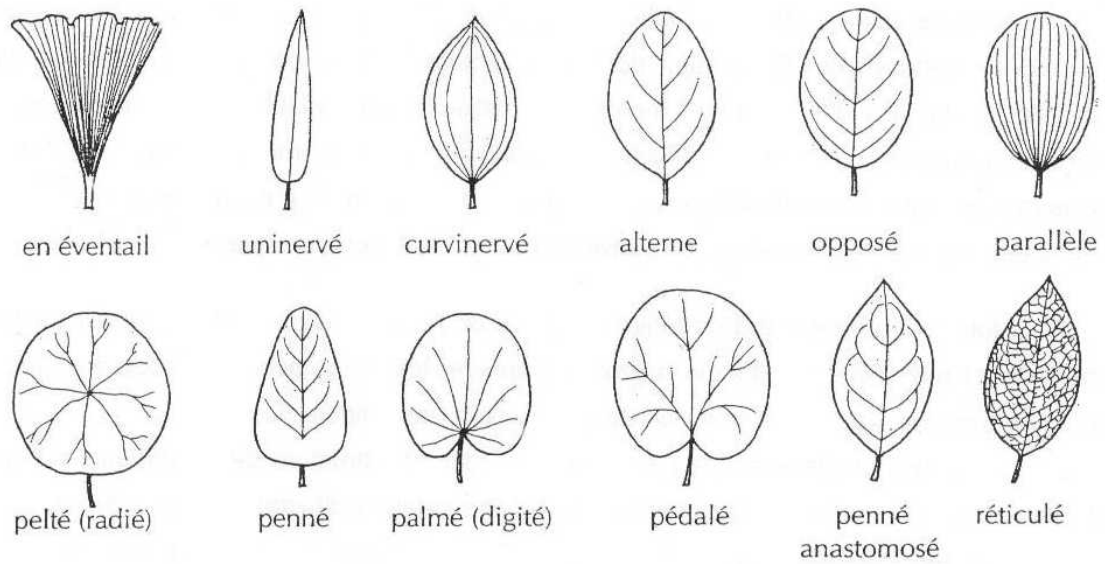
Annexe 6 : calebasse contenant le maté et bombilla (www.ileauxepices.com)



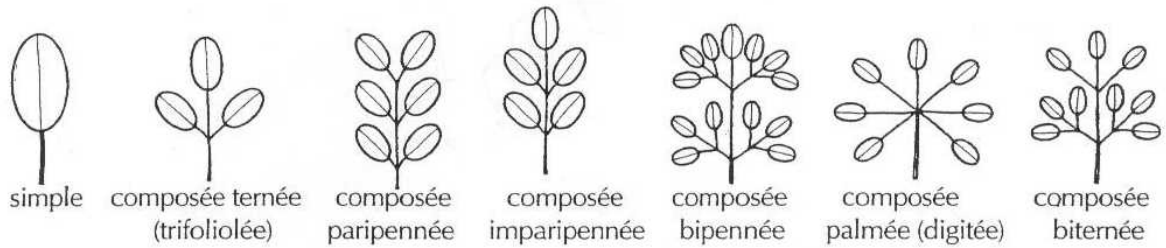
Annexe 7 : Schémas de l'homme selon l'Ayurveda. Les organes y sont représentés comme les réceptacles des différentes humeurs. Dessiné au Népal, vers 1800, à partir d'un texte du 16^e siècle, le Bhāvaprakāśaḥ. (Wellcome Library no. 574912i)



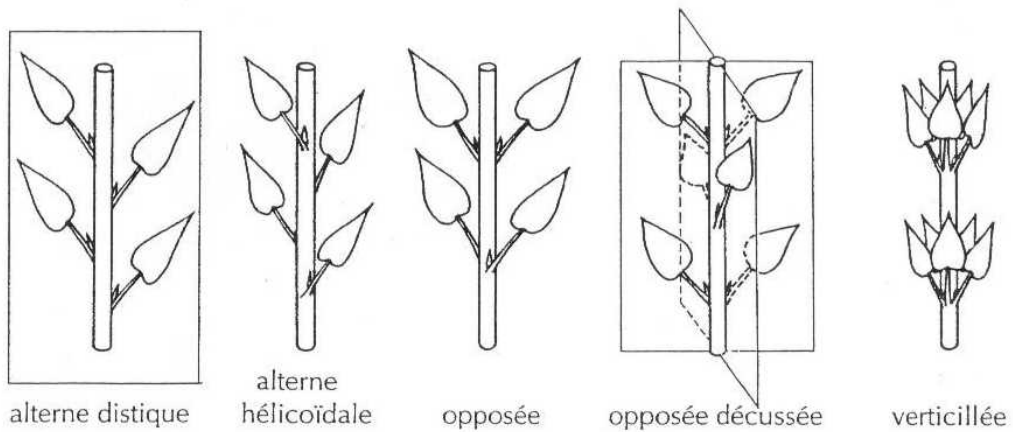
Annexe 8 : Morceaux de racine de Pueraria lobata séchés.



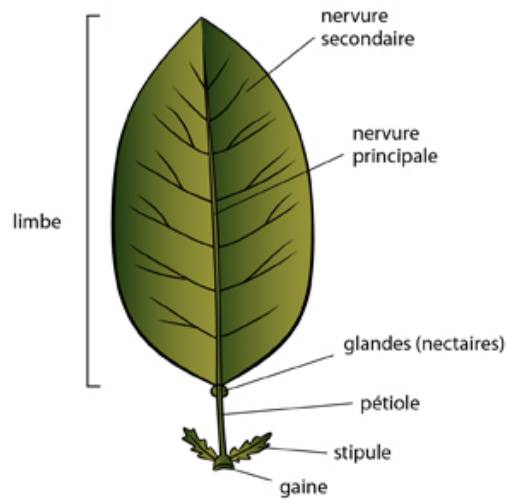
Principaux types de nervation des feuilles



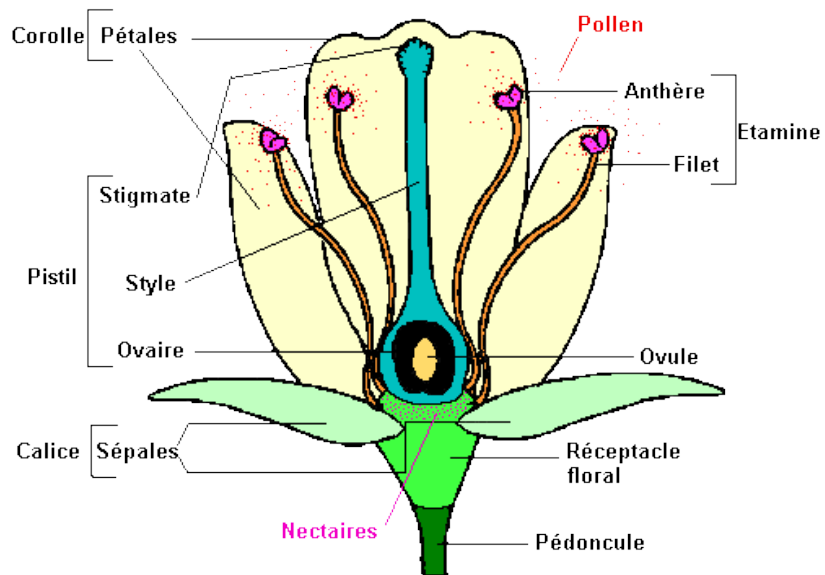
Différentes sortes de feuilles



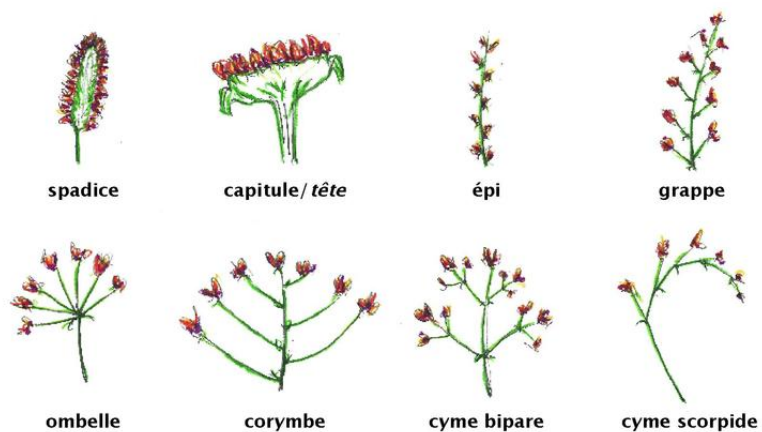
Annexe 9 : disposition et insertion des rameaux sur la tige



Annexe 10 : Schémas d'une feuille et vocabulaire botanique



Annexe 11 : schémas d'une fleur et vocabulaire botanique



Annexe 12 : les différents types d'inflorescences

VI) Glossaire

- **Akinésie** : Impossibilité pathologique de faire certains mouvements (sans que la force musculaire soit diminuée).
- **Anthère** : Partie terminale de l'étamine, organe mâle de la fleur, qui produit et renferme le pollen.
- **Apraxie** : Incapacité d'exécuter des mouvements volontaires adaptés à un but, sans lésion motrice ou sensorielle.
- **Arille** : Désigne une enveloppe charnue, plus ou moins développée autour d'une graine.
- **Bractée** : Pièce florale en forme de feuille faisant partie de l'inflorescence. Elle est réduite, souvent écailleuse et colorée. La fleur ou le rameau d'inflorescence se forme à son aisselle.
- **Capsule** : Désigne un fruit sec déhiscent s'ouvrant par $n > 2$ axes de déhiscence. Cette dernière se fait par divers procédés : fentes, pores, clapets...
- **Calice** : C'est l'enveloppe la plus extérieure de la fleur, recouvrant la base de la corolle et formée de pièces généralement vertes, les sépales.
- **Carpelle** : C'est une enveloppe protectrice d'origine foliacée enfermant les ovules chez les Angiospermes. Elle se transforme en fruit après la fécondation.
- **Cellules microgliales** : Ces cellules du cerveau et de la moelle épinière constituent la principale défense immunitaire active du système nerveux central.
- **Cellules dendritiques** : Ce sont des cellules du système immunitaire qui présentent, dans certaines conditions, des dendrites (des prolongements cytoplasmiques).
- **Chélation** : C'est un processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe (le chélate) entre un ligand dit chélateur, et un cation (ou atome) métallique dit chélaté lorsqu'il est complexé.
- **Chorée** : Pathologie nerveuse convulsive caractérisée par des mouvements involontaires et irréguliers du patient.

- **Collet** : Partie située entre la portion aérienne et la portion souterraine d'une plante, généralement située au niveau de la surface du sol.
- **Corolle** : Ce terme désigne la partie de la fleur formée par l'ensemble de ses pétales.
- **Cyme** : Désigne une inflorescence simple définie (ou sympodique), dans laquelle l'axe principal est terminé par une fleur centrale à l'inflorescence. C'est elle qui fleurit en premier et qui arrête la croissance de l'axe, d'où le qualificatif de «définie».
- **Décoction** : Procédé d'extraction qui consiste à placer des parties de plantes dans l'eau froide et de porter l'eau à ébullition. En général, cela prend deux ou trois minutes pour les tiges, les feuilles, et les fruits, et cinq minutes ou plus pour les écorces et les racines.
- **Dialypétale** : Se dit d'une corolle à pétales séparés.
- **Division dichotomique** : Lorsque qu'une branche se divise en deux parties égales, formant ainsi un Y.
- **Dysarthrie** : Difficulté d'élocution due à une lésion des centres moteurs du langage.
- **Dyskinésie** : Trouble dans l'accomplissement des mouvements ou dans l'activité d'un viscère.
- **Dysphagie** : Difficulté à avaler.
- **Dystonie** : Perturbation du tonus musculaire, trouble de la tonicité (d'un organe).
- **Effet inotrope positif** : L'inotropisme cardiaque désigne la capacité des cellules musculaires myocardiques à se contracter en réponse à un potentiel d'action. C'est ce qu'on appelle la contractilité myocardique.
- **Espèces réactives de l'oxygène (ROS)** : Espèces chimiques oxygénées (radicaux libres, ions oxygénés et peroxydes), rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés.
- **Fécule** : Farine blanche amylacée que l'on extrait de certains végétaux.
- **Follicule** : Fruit sec, déhiscent, formé par un carpelle isolé.
- **Gamosépale** : Se dit d'un calice à sépales soudés.

- **Germination épigée** : Germination de la graine par laquelle les cotylédons sont soulevés au-dessus du sol.
- **Glutathion** : C'est un pseudo-tripeptide qui existe sous forme oxydée et réduite, et qui intervient dans le maintien du potentiel redox du cytoplasme de la cellule.
- **Glycogénolyse** : Production de glucose grâce à la phosphorolyse du glycogène.
- **Homéostasie cellulaire** : Capacité d'une cellule à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes.
- **Hyperkinésie** : Désigne un état d'hyperactivité, particulièrement diagnostiqué chez les enfants.
- **Hypokinésie** : Diminution progressive ou soudaine de l'activité motrice d'un membre ou d'un organe.
- **Hypotonie** : Insuffisance de tonicité musculaire (opposé à hypertonie).
- **Lancéolées** : Se dit d'une plante ou d'un organe d'une plante ayant une forme de fer de lance.
- **Limbe** : Il correspond à la partie large et aplatie de la feuille, et possède de nombreuses cellules photosynthétiques.
- **Néoplasme** : Tumeur cancéreuse.
- **Neurotrophique** : Un facteur neurotrophique appartient à une famille de protéines responsables de la croissance et de la survie des neurones en développement, ainsi que de l'entretien des neurones matures.
- **Paralysie supra-nucléaire progressive (PSP)** : Elle est également connue sous le nom de syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. C'est une maladie neurodégénérative rare à début tardif, caractérisée par une atteinte oculomotrice supra-nucléaire et une instabilité posturale, puis une rigidité progressive et un déclin cognitif discret.
- **Parasympatholytique** : Effet d'empêchement du fonctionnement du système parasympathique, qui contrôle les activités involontaires des organes, glandes, et vaisseaux sanguins.

- **Pédicelle** : C'est un organe végétatif reliant la fleur au pédoncule.
- **Pédoncule** : C'est un organe végétatif reliant la fleur à la tige.
- **Pétiole** : Pièce foliaire qui relie le limbe à la tige.
- **Phosphodiesterase** : Enzyme qui hydrolyse les liaisons phosphodiester. Ces dernières sont riches en énergie et relient entre eux des atomes de phosphore au sein d'un groupement phosphate, ou deux molécules différentes via des liaisons ester.
- **Pollen monoaperturé** : Pollen muni d'un seul pore.
- **Pollen triaperturé** : Pollen muni de trois pores.
- **Protofibrilles** : Fibrilles primitives.
- **Rhomboïde** : En forme de losange.
- **Sessile** : Se dit de tout organe, feuille ou fleur, dépourvu de pétiole ou de pédoncule.
- **Stipule** : Il s'agit de pièces foliaires, au nombre de deux, en forme de feuilles réduites situées de part et d'autre du pétiole, à sa base, au point d'insertion sur la tige.
- **Striatum** : Ensemble constitué par les deux noyaux gris centraux, le noyau caudé et le putamen. Il intervient dans la régulation motrice, essentiellement pour le contrôle des mouvements lents.
- **Strophiole** : Excroissance charnue.
- **Substantia nigra** : Substance noire, dite aussi locus niger. C'est un noyau du système nerveux situé au niveau du mésencéphale et du diencéphale sus-jacent. Il est divisé en deux parties: la pars compacta, qui est composée de neurones dopaminergiques, et la pars reticulata.
- **Sympatholytique** : Effet d'empêchement du fonctionnement du système parasympathique, qui est responsable du contrôle d'un grand nombre d'activités automatiques de l'organisme, telles que le rythme cardiaque ou la contraction des muscles lisses.
- **Syndrome extra-pyramidal** : Aussi appelé syndrome parkinsonien, il regroupe des troubles neurologiques entraînant notamment des mouvements incontrôlés et une rigidité des muscles.
- **Syndrome pseudo-bulbaire** : Il désigne l'ensemble de signes ou symptômes retrouvés lors

d'une lésion des neurones moteurs centraux, et il entraîne des troubles semblables à ceux rencontrés lors d'une atteinte du bulbe rachidien: rires et pleurs spasmodiques, troubles de la déglutition, troubles de la phonation (voix dite nasonnée), diminution de la mobilité de la langue, abolition du réflexe du voile du palais, marche à petits pas.

- **Système thiorédoxine** : La thiorédoxine est une enzyme d'oxydoréduction retrouvée sous différentes formes dans presque toutes les cellules vivantes, dans lesquelles elle joue un rôle important à plusieurs niveaux du métabolisme. Son rôle n'est pas entièrement élucidé à ce jour, notamment dans la réponse aux traitements médicaux vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

- **Tachycardie** : Accélération du rythme des battements du cœur.

- **TDP-43** : La TAR DNA-binding protein 43 est une protéine qui se fixe sur les ARN et les ADN, et qui est normalement localisée dans le noyau des cellules principalement.

VII) Références bibliographiques

VII.1) Sites

- Université de Berkeley:

Hunter-Gatherers. Berkeley: University of California Press, 2008. xiv, 361 pp., ISBN 978-0-520-25441-1. <https://doi.org/10.1093/jahist/96.2.522>

http://ucjeps.berkeley.edu/eflora/eflora_display.php?tid=24668

http://ucjeps.berkeley.edu/cgi-bin/get_JM_treatment.pl?4518,4525,4528

<https://www.fs.fed.us/database/feis/plants/shrub/erical/all.html>

- Autres:

https://www.biusante.parisdescartes.fr/normastim/progpdf/bossi_l_maladies_neurodegeneratives.pdf

<https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=ERCA7>

https://www.alz.org/brain_french/09.asp

<http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-2.pdf>

<https://dietetiquetuina.fr/9110/kuzu/>

http://www.flowersociety.org/Yerba_About.htm

<http://www.cnpm.org.dz/index.php/d%C3%A9claration/phytovigilance/43-les-cons%C3%A9quences-d%E2%80%99un-m%C3%A9usage-d%E2%80%99une-plante-m%C3%A9dicinale.html>

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>

VII.2) Publications scientifiques

Adjanooun, Edouard, et Agence de coopération culturelle et technique, éd. 1989. *Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République populaire du Bénin*. Médecine traditionnelle et pharmacopée. Agence de coopération culturelle et technique.

Adjanooun, Édouard Joshua. 1979. *Contribution au recensement des plantes médicinales de Côte d'Ivoire*. Centre Nationale de floristique.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) . 2005. « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. » 370 p.

Aguiar, Sebastian, et Thomas Borowski. 2013. « Neuropharmacological Review of the Nootropic Herb Bacopa Monnieri ». *Rejuvenation Research* 16 (4): 313-26. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1431>.

Ahmed, Syed Minhaj Uddin, Lin Luo, Akhileshwar Namani, Xiu Jun Wang, et Xiuwen Tang. 2017. « Nrf2 Signaling Pathway: Pivotal Roles in Inflammation ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1863 (2): 585-97. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005>.

Alagarsamy, Karthikeyan, Anandaraj Madhanraj, Shunmugiah Pandian, et Manikandan Ramesh. 2011. « Genetic variation among highly endangered Bacopa monnieri (L.) Pennell from Southern India as detected using RAPD analysis ». *Genetic Resources and Crop Evolution* 58 (juin): 769-82. <https://doi.org/10.1007/s10722-011-9695-4>.

Allorge L. 2008. «Atlas des plantes de Madagascar».

Alzheimer's Association. 2016. « 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures ». *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 12 (4): 459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>.

Anbarasi, K., G. Kathirvel, G. Vani, G. Jayaraman, et C. S. Shyamala Devi. 2006. « Cigarette Smoking Induces Heat Shock Protein 70 KDa Expression and Apoptosis in Rat Brain: Modulation by Bacoside A ». *Neuroscience* 138 (4): 1127-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.11.029>.

Arao T, Kinjo J, Nohara T, Isobe R. 1997. « Oleanene-type triterpene glycosides from

- Puerariae Radix. IV. Six new saponins from *Pueraria lobata*. *Chem. Pharm. Bull.* » 45, 362–366.
- Arao T, Udayama M, Kinjo J, Funakoshi T, Kojima S, Nohara T. 1997. « Preventive effects of saponins from *Puerariae Radix* (the root of *Pueraria lobata*) on in vitro immunological injury of rat primary hepatocyte cultures. » *Biol. Pharm. Bull.*; 20, 988–991.
- Arbonnier, Michel Auteur. 2002. *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*. CIRAD. [Montpellier]. « Ayurvedic drugs and their plant sources ». <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300167625>.
- Bachiller, Sara, Itzia Jiménez-Ferrer, Agnes Paulus, Yiyi Yang, Maria Swanberg, Tomas Deierborg, et Antonio Boza-Serrano. 2018. « Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12: 488. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00488>.
- Baek, M. R., Y. H. Choi, D. S. Yoo, M. R. Kim, S. U. Choi, K. S. Hong, Y. S. Kim, Y. K. Kim, K. R. Lee, et S. Y. Ryu. 2009. « Anti-proliferative Components in the Roots Extract from *Pueraria thunbergiana* ». *Korean Journal of Pharmacognosy*. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=KR2010002796>.
- Bang, Jee, Salvatore Spina, et Bruce L. Miller. 2015. « Frontotemporal Dementia ». *Lancet (London, England)* 386 (10004): 1672-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4).
- Barrau. J. 1956. « Les légumineuses à tubercules alimentaires de la Mélanésie ». http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/59470/LATERREETLAVIE_1956_1_11.pdf?sequence=1.
- Barrau J. 1958. « Subsistence agriculture in melanesia. » Bernice p. Bishop museum; bulletin 219, pp. 29, 64.
- Barrau, Jacques. 1965. « Witnesses of the Past: Notes on Some Food Plants of Oceania ». *Ethnology* 4 (3): 282-94. <https://doi.org/10.2307/3772988>.
- Benson, Sarah, Luke A. Downey, Con Stough, Mark Wetherell, Andrea Zangara, et Andrew Scholey. 2014. « An Acute, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-over Study of 320 Mg and 640 Mg Doses of *Bacopa Monnieri* (CDRI 08) on Multitasking Stress Reactivity and

Mood ». *Phytotherapy Research: PTR* 28 (4): 551-59. <https://doi.org/10.1002/ptr.5029>.

Berendt M. 2004. « Epilepsy ». *Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment*. http://www.ivis.org/special_books/braund/berendt/IVIS.pdf?q=epilepsy.

Berta-Vanrullen, Isabelle, Carine Saul, et Carole Thomann. 2005. « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - recommandations », 440. AFFSA.

Berté, Kleber, Neusa DE ALMEIDA RUCKER, et Rosemary Ribani. 2011. « Yerba-mate - *Ilex paraguariensis* A.St.-Hil ». *Phytotherapie* 9 (juin): 180-84. <https://doi.org/10.1007/s10298-011-0629-2>.

Bhandari, Pamita, Neeraj Kumar, Bikram Singh, et Vijay K. Kaul. 2007. « Cucurbitacins from *Bacopa Monnieri* ». *Phytochemistry* 68 (9): 1248-54. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.03.013>.

Bhattacharya, S. K., A. Bhattacharya, A. Kumar, et S. Ghosal. 2000. « Antioxidant Activity of *Bacopa Monniera* in Rat Frontal Cortex, Striatum and Hippocampus ». *Phytotherapy Research: PTR* 14 (3): 174-79. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(200005\)14:3<174::aid-ptr624>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(200005)14:3<174::aid-ptr624>3.0.co;2-o).

Bhattacharya, S. K., et S. Ghosal. 1998. « Anxiolytic Activity of a Standardized Extract of *Bacopa Monniera*: An Experimental Study ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 5 (2): 77-82. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(98\)80001-9](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(98)80001-9).

Bisset, N.G., 1985. « Phytochemistry and pharmacology of *Voacanga* species. » In: Leeuwenberg, A.J.M. (Editor). *Series of revisions of Apocynaceae 15*. Agricultural University Wageningen Papers 85–3. Wageningen Agricultural University, Wageningen, Netherlands. pp. 81–113.

Bisset, N.G., 1985. « Uses of *Voacanga* species. » In: Leeuwenberg, A.J.M. (Editor). *Series of revisions of Apocynaceae 15*. Wageningen Agricultural University Papers 85–3. Wageningen Agricultural University, Wageningen, Netherlands. pp. 115–122.

Bo J, Ming BY, Lei C, Jia AL. 2005. « Protection by puerarin against MPP⁺-induced

neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibiting mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation. - Abstract - Europe PMC ». <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.06.014>

Bodeker G, Bhat KKS, Burley J, Vantomme P. 1997. « Medicinal Plants for Forest Conservation and Health Care: Global Initiative for Traditional Systems (Gifts) of Health. » Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Boiteau P, Allorge-Boiteau L. 1993. « Plantes médicinales de Madagascar - ». Société Française d'Ethnopharmacologie. <http://www.ethnopharmacologia.org/bibliotheque-ethnopharmacologie/plantes-medicinales-de-madagascar/>.

Bracesco, N., A. G. Sanchez, V. Contreras, T. Menini, et A. Gugliucci. 2011. « Recent Advances on Ilex Paraguariensis Research: Minireview ». *Journal of Ethnopharmacology* 136 (3): 378-84. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.032>.

Branco, Cátia Dos Santos, Gustavo Scola, Adriana Dalpicolli Rodrigues, Verónica Cesio, Mariajosé Laprovitera, Horacio Heinzen, Maitê Telles Dos Santos, et al. 2013. « Anticonvulsant, Neuroprotective and Behavioral Effects of Organic and Conventional Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis* St. Hil.) on Pentylentetrazol-Induced Seizures in Wistar Rats ». *Brain Research Bulletin* 92 (mars): 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.11.008>.

Briffa, Michelle, Stephanie Ghio, Johanna Neuner, Alison J. Gauci, Rebecca Cacciottolo, Christelle Marchal, Mario Caruana, Christophe Cullin, Neville Vassallo, et Ruben J. Cauchi. 2017. « Extracts from Two Ubiquitous Mediterranean Plants Ameliorate Cellular and Animal Models of Neurodegenerative Proteinopathies ». *Neuroscience Letters* 638 (janvier): 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.058>.

Burdock GA. 2009. « Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients ». <https://www.crcpress.com/Fenarolis-Handbook-of-Flavor-Ingredients/Burdock/p/book/9781420090772>.

Burkill H. 1985. « The Useful Plants of West Tropical Africa ». *Economic Botany* 40 (2): 176-176. <https://doi.org/10.1007/BF02859140>.

Cai, R. L., M. Li, S. H. Xie, Y. Song, Z. M. Zou, C. Y. Zhu, et Y. Qi. 2011. « Antihypertensive Effect of Total Flavone Extracts from *Puerariae Radix*. » *Journal of Ethnopharmacology* 133 (1): 177-83. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.09.013>.

Calabrese, Carlo, William L. Gregory, Michael Leo, Dale Kraemer, Kerry Bone, et Barry Oken. 2008. « Effects of a Standardized Bacopa Monnieri Extract on Cognitive Performance, Anxiety, and Depression in the Elderly: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 14 (6): 707-13. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0018>.

Charles PD, Dulcy P, Ambigapathy G, Geraldine P, Akbarsha MA, et Rajan KE. 2011. « Bacopa Monniera Leaf Extract Up-Regulates Tryptophan Hydroxylase (TPH2) and Serotonin Transporter (SERT) Expression: Implications in Memory Formation ». *Journal of Ethnopharmacology* 134 (1): 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.045>.

Chaudhari, Kaustubh S., Nishant R. Tiwari, Rakesh R. Tiwari, et Rohan S. Sharma. 2017. « Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (Bacopa Monnieri) in Alzheimer's Disease ». *Annals of Neurosciences* 24 (2): 111-22. <https://doi.org/10.1159/000475900>.

Chen, Jian Chao, Ming Hua Chiu, Rui Lin Nie, Geoffrey A. Cordell, et Samuel X. Qiu. 2005. « Cucurbitacins and Cucurbitane Glycosides: Structures and Biological Activities ». *Natural Product Reports* 22 (3): 386-99. <https://doi.org/10.1039/B418841C>.

Chestnut VK. 1902. « Plants used by the Indians of Mendocino County, California ». <https://repository.si.edu/handle/10088/27156>.

Choi, Soo Jung, Mi-Jeong Kim, Ho Jin Heo, Bumshik Hong, Hong Yon Cho, Young Jun Kim, Hye Kyung Kim, et al. 2007. « Ameliorating Effect of Gardenia Jasminoides Extract on Amyloid Beta Peptide-Induced Neuronal Cell Deficit ». *Molecules and Cells* 24 (1): 113-18.

Chowdhuri, D. Kar, D. Parmar, P. Kakkar, R. Shukla, P. K. Seth, et R. C. Srimal. 2002. « Antistress Effects of Bacosides of Bacopa Monnieri: Modulation of Hsp70 Expression, Superoxide Dismutase and Cytochrome P450 Activity in Rat Brain ». *Phytotherapy Research: PTR* 16 (7): 639-45. <https://doi.org/10.1002/ptr.1023>.

Chueh, Fu-Shin, Ching-Ping Chang, Chung-Ching Chio, et Mao-Tsun Lin. 2004. « Puerarin Acts through Brain Serotonergic Mechanisms to Induce Thermal Effects ». *Journal of Pharmacological Sciences* 96 (4): 420-27. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0040424>.

Clavin, M., S. Gorzalczany, A. Macho, E. Muñoz, G. Ferraro, C. Acevedo, et V. Martino. 2007. « Anti-Inflammatory Activity of Flavonoids from Eupatorium Arnottianum ». *Journal of Ethnopharmacology* 112 (3): 585-89. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.04.007>.

Colpo, Ana C., Hemerson Rosa, Maria Eduarda Lima, Camila Eliza F. Pazzini, Vanessa B. de Camargo, Felipa E. M. Bassante, Robson Puntel, Daiana Silva Ávila, Andreas Mendez, et Vanderlei Folmer. 2016. « Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis* St. Hill.)-Based Beverages: How Successive Extraction Influences the Extract Composition and Its Capacity to Chelate Iron and Scavenge Free Radicals ». *Food Chemistry* 209 (octobre): 185-95. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.059>.

Cunningham A.B., 1997. « An Africa-wide overview of medicinal plant harvesting, conservation and health care. » In: Bodeker, G. & Vantomme, P. (Editors). Medicinal plants for forest conservation and health care. Non-Wood Forest Products 11, FAO, Rome, Italy. 158 pp.

Currais, Antonio, Chandramouli Chiruta, Marie Goujon-Svrzic, Gustavo Costa, Tânia Santos, Maria Teresa Batista, Jorge Paiva, Maria do Céu Madureira, et Pamela Maher. 2014. « Screening and Identification of Neuroprotective Compounds Relevant to Alzheimer's Disease from Medicinal Plants of S. Tomé e Príncipe ». *Journal of Ethnopharmacology* 155 (1): 830-40. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.06.046>.

Deepak, M., G. K. Sangli, P. C. Arun, et A. Amit. 2005. « Quantitative Determination of the Major Saponin Mixture Bacoside A in *Bacopa Monnieri* by HPLC ». *Phytochemical Analysis: PCA* 16 (1): 24-29. <https://doi.org/10.1002/pca.805>.

Deepak M, Amit A. 2004. « The need for establishing identities of "bacoside A and B", the putative major bioactive saponins of Indian medicinal plant *Bacopa monnieri*. » *Phytomedicine*. Feb;11(2-3):264-8. Review <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00351>

Dethe, Shekhar, M. Deepak, et Amit Agarwal. 2016. « Elucidation of Molecular Mechanism(s) of Cognition Enhancing Activity of Bacomind®: A Standardized Extract of *Bacopa Monnieri* ». *Pharmacognosy Magazine* 12 (Suppl 4): S482-87. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.191464>.

Dhanasekaran, Muralikrishnan, Binu Tharakan, Leigh A. Holcomb, Angie R. Hitt, Keith A. Young, et Bala V. Manyam. 2007. « Neuroprotective Mechanisms of Ayurvedic Antidementia Botanical *Bacopa Monniera* ». *Phytotherapy Research: PTR* 21 (10): 965-69. <https://doi.org/10.1002/ptr.2195>.

Dong, Xian-Hui, Wei-Juan Gao, Wei-Na Kong, Hong-Lin Xie, Yan Peng, Tie-Mei Shao, Wen-Guo Yu, et Xi-Qing Chai. 2015. « Neuroprotective Effect of the Active Components of Three Chinese Herbs on Brain Iron Load in a Mouse Model of Alzheimer's Disease ». *Experimental and Therapeutic Medicine* 9 (4): 1319-27. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2234>.

Downey, Luke A., James Kean, Fiona Neme, Angela Lau, Alex Poll, Rebecca Gregory, Margaret Murray, et al. 2013. « An Acute, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of 320 Mg and 640 Mg Doses of a Special Extract of Bacopa Monnieri (CDRI 08) on Sustained Cognitive Performance ». *Phytotherapy Research: PTR* 27 (9): 1407-13. <https://doi.org/10.1002/ptr.4864>.

Duan Y.J., Wang S.Y., Wang X.Y., Liu Y., Gao G.L. 2000. « Inhibitory effects of Radix Puerariae on nonenzymic glycosylation of proteins. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University* » 17: 61-62, 78.

Duke, J. A. 1982. « Handbook of Legumes of World Economic Importance (Handbuch Der Hülsenfrüchte von Weltwirtschaftlicher Bedeutung). Plenum Press, New York and London 1981. Size 21 × 27 Cm, 345 Pages, with 146 Figs, and 7 Tables, Cloth £ 45.– ». *Starch - Stärke* 34 (10): 358-358. <https://doi.org/10.1002/star.19820341011>.

Eckert, G. P., W. G. Wood, et W. E. Müller. 2005. « Statins: Drugs for Alzheimer's Disease? » *Journal of Neural Transmission* 112 (8): 1057-71. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0273-1>.

Eckert, Gunter Peter. 2010. « Traditional Used Plants against Cognitive Decline and Alzheimer Disease ». *Frontiers in Pharmacology* 1: 138. <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00138>.

Elinos-Calderón, Diana, Yolanda Robledo-Arratia, Verónica Pérez-De La Cruz, Perla D. Maldonado, Sonia Galván-Arzate, José Pedraza-Chaverrí, et Abel Santamaría. 2010. « Antioxidant Strategy to Rescue Synaptosomes from Oxidative Damage and Energy Failure in Neurotoxic Models in Rats: Protective Role of S-Allylcysteine ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 117 (1): 35-44. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0299-5>.

Elmer Drew Merrill. 1954. « The Botany of Cook's Voyages »

Emran, Talha Bin, Md Atiar Rahman, Mir Muhammad Nasir Uddin, Raju Dash, Md Firoz

Hossen, Mohammad Mohiuddin, et Md Rashadul Alam. 2015. « Molecular Docking and Inhibition Studies on the Interactions of Bacopa Monnieri's Potent Phytochemicals against Pathogenic Staphylococcus Aureus ». *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 23 (avril): 26. <https://doi.org/10.1186/s40199-015-0106-9>.

Evans, William Charles, Daphne Evans, et George Edward Trease. 2002. *Trease and Evans' Pharmacognosy*. Edinburgh; New York: WB Saunders.

Fahn, S., et G. Cohen. 1992. « The Oxidant Stress Hypothesis in Parkinson's Disease: Evidence Supporting It ». *Annals of Neurology* 32 (6): 804-12. <https://doi.org/10.1002/ana.410320616>.

Fan L.L. 1977. « Effect of kudzu (Radix Puerariae) on coronary artery, dynamics of cardiac blood flow and myocardium metabolism » in dog. *Chin. Med. J.*; 12, 724–725.

Fang Q. 1980. « Some current study and research approaches relating to the use of plants in the traditional Chinese medicine. » *J. Ethnopharmacol.*, 2, 57–63.

Felter HW and Lloyd JU. 1898. « Eriodictyon (U. S. P.) » King's American Dispensatory.

Ferreira Ede O, Fernandes MY, Lima NM, Neves KR, Carmo MR, Lima FA, Fonteles AA, Menezes AP, Andrade GM. 2016. « Neuroinflammatory response to experimental stroke is inhibited by eriodictyol. - Abstract - Europe PMC ». <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.06.046>

Ferreira, Paula S., Luis C. Spolidorio, John A. Manthey, et Thais B. Cesar. 2016. « Citrus Flavanones Prevent Systemic Inflammation and Ameliorate Oxidative Stress in C57BL/6J Mice Fed High-Fat Diet ». *Food & Function* 7 (6): 2675-81. <https://doi.org/10.1039/C5FO01541C>.

Finestre C. 2013. Thèse : « Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson ».

Fischer, Wolfgang, Antonio Currais, Zhibin Liang, Antonio Pinto, et Pamela Maher. 2019. « Old Age-Associated Phenotypic Screening for Alzheimer's Disease Drug Candidates Identifies Sterubin as a Potent Neuroprotective Compound from Yerba Santa ». *Redox Biology* 21 (février): 101089. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101089>.

Fleurentin J, Cabalion P, Mazars G. 1993. « Méthodologie de l'ethnopharmacologie ».

Fleurentin J. 2005. « Ethics, regulations and development : new perspectives in ethnopharmacology for the next decade » *Revista de Fitoterapia*, 5, S1, 13-20

Fleurentin J, Mazars G. 2003. « Ethnopharmacologia 32 - Editorial ». <http://ethnopharma.free.fr/texts/edito32.htm>.

Fleurentin, Cabalion, Mazars, Dos Santos, Younos. 1990. «Ehnopharmacologie. Sources, méthodes, objectifs», Premier colloque Européen d'ethnopharmacologie, Société Française d'Ethnopharmacologie

Floyd, R. A. 1999. « Antioxidants, Oxidative Stress, and Degenerative Neurological Disorders ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 222 (3): 236-45. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.1999.d01-140.x>.

Fukui, Koji, Hirokatsu Takatsu, Tadashi Shinkai, Shozo Suzuki, Kouichi Abe, et Shiro Urano. 2005. « Appearance of Amyloid Beta-like Substances and Delayed-Type Apoptosis in Rat Hippocampus CA1 Region through Aging and Oxidative Stress ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 8 (3): 299-309. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-8309>.

Fulda, Simone, et Klaus-Michael Debatin. 2005. « Sensitization for Anticancer Drug-Induced Apoptosis by Betulinic Acid ». *Neoplasia (New York, N.Y.)* 7 (2): 162-70. <https://doi.org/10.1593/neo.04442>.

Fulda, Simone, Irmela Jeremias, et Klaus-Michael Debatin. 2004. « Cooperation of Betulinic Acid and TRAIL to Induce Apoptosis in Tumor Cells ». *Oncogene* 23 (46): 7611-20. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207970>.

Gamble LH. 2008. *The Chumash World at European Contact: Power, Trade, and Feasting Among Complex Hunter-Gatherers*. 1^{re} éd. University of California Press. www.jstor.org/stable/10.1525/j.ctt1ppr4x.

Gao, G. Y., D. J. Li, et W. M. Keung. 2003. « Synthesis of Daidzin Analogues as Potential Agents for Alcohol Abuse. » *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (18): 4069-81. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00397-3](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00397-3).

Gbekley, Holaly Efui, Damintoti Simplicie Karou, Charlemagne Gnoula, Kodjovi, Agbodeka

Kokou Anani, Tchadjobo Tchacondo, Amegnona Agbonon, Komlan Batawila, et Jacques Simpire. 2018. « Corrigendum: Étude ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du diabète dans la médecine traditionnelle de la région Maritime du Togo ». *The Pan African Medical Journal* 30 (juin). <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.186.15483>.

Girard, Françoise, et Jacques Barrau. 1957. « Quelques plantes alimentaires et rituelles en usage chez les Buang ». *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée* 4 (5): 212-27. <https://doi.org/10.3406/jatba.1957.2393>.

Goldblatt, A., C. Hootele, et J. Pecher. 1970. « The Alkaloids of Voacanga Thouarsii Var. Obtusa ». *Phytochemistry* 9 (6): 1293-98. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)85321-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)85321-2).

Gottlieb, Miroslav, Rocío Leal-Campanario, María Rosario Campos-Esparza, María Victoria Sánchez-Gómez, Elena Alberdi, Amaia Arranz, José María Delgado-García, Agnès Gruart, et Carlos Matute. 2006. « Neuroprotection by Two Polyphenols Following Excitotoxicity and Experimental Ischemia ». *Neurobiology of Disease* 23 (2): 374-86. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.03.017>.

Götz, Jürgen, Lars M. Ittner, et Nicole Schonrock. 2006. « Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: Prospects of a Tailored Therapy? » *The Medical Journal of Australia* 185 (7): 381-84.

Gourie-Devi, M., M. G. Ramu, et B. S. Venkataram. 1991. « Treatment of Parkinson's Disease in "Ayurveda" (Ancient Indian System of Medicine): Discussion Paper ». *Journal of the Royal Society of Medicine* 84 (8): 491-92.

Guillaumin A. 1954. « Baite, magna et kudzu: légumineuses alimentaires de Nouvelle Calédonie. » *La Terre et la Vie* ; 101, 174–176.

Hakamatsuka T., Ebizuka Y. et Sankawa U. 1994. « XXIII Pueraria lobata (Kudzu vine): in vitro culture and the production of isoflavonoids. » In Y.P.S. Bajaj (ed.), *Biotechnology in Agriculture and Forestry, Vol. 28, Medicinal and Aromatic Plants VII*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 386–400.

Hald, J., et E. Jacobsen. 1948. « A Drug Sensitizing the Organism to Ethyl Alcohol ». *Lancet (London, England)* 2 (6539): 1001-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(48\)91514-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(48)91514-1).

Halliwell, B. 2001. « Role of Free Radicals in the Neurodegenerative Diseases: Therapeutic

- Implications for Antioxidant Treatment ». *Drugs & Aging* 18 (9): 685-716. <https://doi.org/10.2165/00002512-200118090-00004>.
- Halliwell, Barry. 2006. « Oxidative Stress and Neurodegeneration: Where Are We Now? » *Journal of Neurochemistry* 97 (6): 1634-58. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x>.
- Han, J., Y. Miyamae, H. Shigemori, et H. Isoda. 2010. « Neuroprotective Effect of 3,5-Di-O-Caffeoylquinic Acid on SH-SY5Y Cells and Senescence-Accelerated-Prone Mice 8 through the up-Regulation of Phosphoglycerate Kinase-1 ». *Neuroscience* 169 (3): 1039-45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.049>.
- Hayes JD., et Albena T. Dinkova-Kostova. 2014. « The Nrf2 Regulatory Network Provides an Interface between Redox and Intermediary Metabolism ». *Trends in Biochemical Sciences* 39 (4): 199-218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>.
- Hazra S, Kumar S, Saha GK, Mondal AC. 2017. « Reversion of BDNF, Akt and CREB in Hippocampus of Chronic Unpredictable Stress Induced Rats: Effects of Phytochemical, Bacopa Monnieri. - PubMed - NCBI ». <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.1.74>
- Heck, C. I., et E. G. de Mejia. 2007. « Yerba Mate Tea (*Ilex Paraguariensis*): A Comprehensive Review on Chemistry, Health Implications, and Technological Considerations ». *Journal of Food Science* 72 (9): R138-151. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x>.
- Hedberg, I., O. Hedberg, P. J. Madati, K. E. Mshigeni, E. N. Mshiu, et G. Samuelsson. 1982. « Inventory of Plants Used in Traditional Medicine in Tanzania. I. Plants of the Families Acanthaceae-Cucurbitaceae ». *Journal of Ethnopharmacology* 6 (1): 29-60. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(82\)90070-8](https://doi.org/10.1016/0378-8741(82)90070-8).
- Hendrian, R., 2001. « Voacanga Thou. » In: van Valkenburg, J.L.C.H. & Bunyapraphatsara, N. (Editors). *Plant Resources of South-East Asia No 12(2): Medicinal and poisonous plants 2*. Backhuys Publishers, Leiden, Netherlands. pp. 582–585.
- Henry. FX. 2013. Thèse: « Contribution à l'étude du Kudzu (*Pueraria lobata* (willd.) ohwi) », http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_HENRY_FRANCOIS-XAVIER.pdf.
- Holcomb, Leigh A., Muralikrishnan Dhanasekaran, Angie R. Hitt, Keith A. Young, Mark

Riggs, et Bala V. Manyam. 2006. « Bacopa Monniera Extract Reduces Amyloid Levels in PSAPP Mice ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 9 (3): 243-51. <https://doi.org/10.3233/jad-2006-9303>.

Hou, Q., X. Ao, G. Li, et Y. Zhang. 2012. « [Puerarin combined with avandia for diabetic nephropathy]. » *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences* 37 (1): 73-77. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7347.2012.01.013>.

Howes, Melanie-Jayne R., et Peter J. Houghton. 2012. « Ethnobotanical Treatment Strategies against Alzheimer's Disease ». *Current Alzheimer Research* 9 (1): 67-85. <https://doi.org/10.2174/156720512799015046>.

Hsu, Feng-Lin, I.-Min Liu, Daih-Huang Kuo, Wang-Chuan Chen, Hui-Chen Su, et Juei-Tang Cheng. 2003. « Antihyperglycemic Effect of Puerarin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats ». *Journal of Natural Products* 66 (6): 788-92. <https://doi.org/10.1021/np0203887>.

Hvattum, Erlend. 2002. « Determination of Phenolic Compounds in Rose Hip (*Rosa Canina*) Using Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Ionisation Tandem Mass Spectrometry and Diode-Array Detection ». *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM* 16 (7): 655-62. <https://doi.org/10.1002/rcm.622>.

I-Chen Li, Li-Ya Lee, Tsai-Teng Tzeng, Wan-Ping Chen, Yen-Po Chen, Young-Ju Shiao, and Chin-Chu Chen. 2018. « Neurohealth Properties of *Herichium erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines ». <https://doi.org/10.1155/2018/5802634>

Ilhan A, Aladag MA, Kocer A, Boluk A, Gurel A, Armutcu F. 2005. « Erdosteine ameliorates PTZ-induced oxidative stress in mice seizure model ». <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.02.027>

Ingham, J. L. 1982. « Phytoalexins from the Leguminosae ». *Phytoalexins / General Editors, J.A. Bailey and J.W. Mansfield*. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201302612753>.

Jadiya, Pooja, Asif Khan, Shreesh Raj Sammi, Supinder Kaur, Snober S. Mir, et Aamir Nazir. 2011. « Anti-Parkinsonian Effects of Bacopa Monnieri: Insights from Transgenic and Pharmacological *Caenorhabditis Elegans* Models of Parkinson's Disease ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 413 (4): 605-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.010>.

Jang, HoChung, Sejin Lee, Sujin Lea Choi, Hye Yun Kim, Seungyeop Baek, et YoungSoo Kim. 2017. « Taurine Directly Binds to Oligomeric Amyloid- β and Recovers Cognitive Deficits in Alzheimer Model Mice ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 975 Pt 1: 233-41. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_21.

Jang, Young Jin, Jiyoung Kim, Jaesung Shim, Chang-Yul Kim, Jung-Hee Jang, Ki Won Lee, et Hyong Joo Lee. 2013. « Decaffeinated Coffee Prevents Scopolamine-Induced Memory Impairment in Rats ». *Behavioural Brain Research* 245 (mai): 113-19. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.02.003>.

Jansen, R. L. M., B. Brogan, A. J. Whitworth, et E. J. Okello. 2014. « Effects of Five Ayurvedic Herbs on Locomotor Behaviour in a Drosophila Melanogaster Parkinson's Disease Model ». *Phytotherapy Research: PTR* 28 (12): 1789-95. <https://doi.org/10.1002/ptr.5199>.

Jiang, B., J. H. Liu, Y. M. Bao, et L. J. An. 2003. « Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis in Pc12 Cells and the Protective Effect of Puerarin ». *Cell Biology International* 27 (12): 1025-31. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2003.09.007>.

Jing, Xu, Huanying Shi, Xiuying Zhu, Xinbing Wei, Manru Ren, Minxing Han, Dongmei Ren, et Haiyan Lou. 2015. « Eriodictyol Attenuates β -Amyloid 25-35 Peptide-Induced Oxidative Cell Death in Primary Cultured Neurons by Activation of Nrf2 ». *Neurochemical Research* 40 (7): 1463-71. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1616-z>.

Joanny Menvielle-Bourg F. 2011. « L'algue Klamath et ses propriétés nutritionnelles. Un extrait spécifique aux effets neuromodulateurs et neuroprotecteurs | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s10298-011-0627-4>.

Johnston M.V. 1997. « Neurotransmitters and epilepsy. » In: Wyllie, E. (Ed.), *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Williams & Wilkins, MD, USA, pp.122–138.

Jorm, Anthony F., Bryan Rodgers, et Helen Christensen. 2004. « Use of Medications to Enhance Memory in a Large Community Sample of 60-64 Year Olds ». *International Psychogeriatrics* 16 (2): 209-17. <https://doi.org/10.1017/s1041610204000298>.

Ju, Y. H., C. D. Allred, K. F. Allred, K. L. Karko, D. R. Doerge, et W. G. Helferich. 2001. « Physiological Concentrations of Dietary Genistein Dose-Dependently Stimulate Growth of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Tumors Implanted in Athymic Nude

Mice ». *The Journal of Nutrition* 131 (11): 2957-62. <https://doi.org/10.1093/jn/131.11.2957>.

Kadowaki, H., H. Nishitoh, F. Urano, C. Sadamitsu, A. Matsuzawa, K. Takeda, H. Masutani, et al. 2005. « Amyloid Beta Induces Neuronal Cell Death through ROS-Mediated ASK1 Activation ». *Cell Death and Differentiation* 12 (1): 19-24. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401528>.

Kamkaew, Natakorn, C. Norman Scholfield, Kornkanok Ingkaninan, Niwat Taepavarapruk, et Krongkarn Chootip. 2013. « Bacopa Monnieri Increases Cerebral Blood Flow in Rat Independent of Blood Pressure ». *Phytotherapy Research: PTR* 27 (1): 135-38. <https://doi.org/10.1002/ptr.4685>.

Karthikeyan, A., Madhanraj, A., Pandian, S. K., & Ramesh, M. 2011. « Genetic variation among highly endangered Bacopa monnieri (L.) Pennell from Southern India as detected using RAPD analysis. *Genetic resources and crop evolution* » 58(5), 769-782.

Kapoor, Radhika, Saurabh Srivastava, et Poonam Kakkar. 2009. « Bacopa Monnieri Modulates Antioxidant Responses in Brain and Kidney of Diabetic Rats ». *Environmental Toxicology and Pharmacology* 27 (1): 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.08.007>.

Keng, Hsuan. 1973. « Economic Plants of Ancient North China as Mentioned InShih Ching (Book of Poetry) ». *Economic Botany* 28 (4): 391-410. <https://doi.org/10.1007/BF02862856>.

Keung. 2002. « Pueraria: The Genus Pueraria: The Genus Peuraria (Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles)». <https://www.iberlibro.com/9780415284929/Pueraria-Genus-Peuraria-Medicinal-Aromatic-0415284929/plp>.

Keung, W. M., L. Kunze, D. J. Li, et O. Lazo. 2000. « Volitional Ethanol Consumption Affects Overall Serotonin Metabolism in Syrian Golden Hamsters (Mesocricetus Auratus) ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 271 (3): 823-30. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2718>.

Keung, W. M., et B. L. Vallee. 1993. « Daidzin: A Potent, Selective Inhibitor of Human Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (4): 1247-51. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.4.1247>.

Keung, W M, et B L Vallee. 1993. « Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America 90 (21): 10008-12.

Keung, W. M., et B. L. Vallee. 1998. « Daidzin and Its Antidipsotropic Analogs Inhibit Serotonin and Dopamine Metabolism in Isolated Mitochondria ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (5): 2198-2203. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.5.2198>.

Keung, Wing Ming. 2003. « Anti-Dipsotropic Isoflavones: The Potential Therapeutic Agents for Alcohol Dependence ». *Medicinal Research Reviews* 23 (6): 669-96. <https://doi.org/10.1002/med.10049>.

Keung WM, Lazo O, Kunze L, Vallee BL. 1996. « Potentiation of the bioavailability of daidzin by an extract of *Radix puerariae*. » <https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.4284>

Keung, Wing-Ming, et Bert L. Vallee. 1994. « Therapeutic Lessons from Traditional Oriental Medicine to Contemporary Occidental Pharmacology ». In *Toward a Molecular Basis of Alcohol Use and Abuse*, édité par B. Jansson, H. Jörnvall, U. Rydberg, L. Terenius, et B. L. Vallee, 371-81. Experientia. Basel: Birkhäuser. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7330-7_37.

Khan, M. Badruzzaman, Muzamil Ahmad, Saif Ahmad, Tauheed Ishrat, Kumar Vaibhav, Gulrana Khuwaja, et Fakhru Islam. 2015. « *Bacopa Monniera* Ameliorates Cognitive Impairment and Neurodegeneration Induced by Intracerebroventricular-Streptozotocin in Rat: Behavioral, Biochemical, Immunohistochemical and Histopathological Evidences ». *Metabolic Brain Disease* 30 (1): 115-27. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9593-5>.

Kim, Hye Yun, Seung-Hoon Yang, Jin Yoon, HoChung Jang, Seungyeop Baek, Jisu Shin, Sung Hoon Kim, et YoungSoo Kim. 2017. « Taurine-Carbohydrate Derivative Stimulates Fibrillogenesis of Amyloid- β and Reduce Alzheimer-Like Behaviors ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 975 Pt 1: 225-32. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_20.

Kim, Hyo Geun, et Myung Sook Oh. 2012. « Herbal Medicines for the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease ». *Current Pharmaceutical Design* 18 (1): 57-75.

Kim, Jong Min, Dong Hyun Kim, Se Jin Park, Dong Hyun Park, Seo Yun Jung, Hyoung Ja Kim, Yong Sup Lee, Changbae Jin, et Jong Hoon Ryu. 2010. « The N-Butanolic Extract of *Opuntia Ficus-Indica* Var. *Saboten* Enhances Long-Term Memory in the Passive Avoidance

Task in Mice ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34 (6): 1011-17. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.015>.

Kim, Jung-Hoon, Shin-Mi Park, Hyun-Joo Ha, Chang-Jong Moon, Tae-Kyun Shin, Jung-Mi Kim, Nam-Ho Lee, Hyoung-Chun Kim, Kyung-Jin Jang, et Myung-Bok Wie. 2006. « Opuntia Ficus-Indica Attenuates Neuronal Injury in in Vitro and in Vivo Models of Cerebral Ischemia ». *Journal of Ethnopharmacology* 104 (1-2): 257-62. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.09.017>.

Kim, So-Young, Dong-Hyun Kim, Jin-Won Hyun, John W. Henson, et Hee-Sun Kim. 2006. « Irisolidone, an Isoflavone Metabolite, Represses JC Virus Gene Expression via Inhibition of Sp1 Binding in Human Glial Cells ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 344 (1): 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.03.165>.

Kinjo, Jun-Ei, Jun-Ichi Furusawa, Junko Baba, Takashi Takeshita, Masaki Yamasaki, et Toshihiro Nohara. 1987. « Studies on the Constituents of Pueraria Lobata. III. Isoflavonoids and Related Compounds in the Roots and the Voluble Stems. » *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* 35 (12): 4846-50. <https://doi.org/10.1248/cpb.35.4846>.

Kobayashi, Eri H., Takafumi Suzuki, Ryo Funayama, Takeshi Nagashima, Makiko Hayashi, Hiroki Sekine, Nobuyuki Tanaka, et al. 2016. « Nrf2 Suppresses Macrophage Inflammatory Response by Blocking Proinflammatory Cytokine Transcription ». *Nature Communications* 7: 11624. <https://doi.org/10.1038/ncomms11624>.

Koh SH, Kwon H, Park KH, Ko JK, Kim JH, Hwang MS, Yum YN, Kim OH, Kim J, Kim HT, Do BR, Kim KS, Kim H, Roh H, Yu HJ, Jung HK, Kim SH. 2005. « Protective effect of diallyl disulfide on oxidative stress-injured neuronally differentiated PC12 cells. - PubMed - NCBI ». <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.10.006>

Kongkeaw, Chuenjid, Piyameth Dilokthornsakul, Phurit Thanarangsarit, Nanteetip Limpeanchob, et C. Norman Scholfield. 2014. « Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Cognitive Effects of Bacopa Monnieri Extract ». *Journal of Ethnopharmacology* 151 (1): 528-35. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.008>.

Korocho, Adolfin R., H. Rodolfo Juliani, Daniel Kulakowski, Hanson Arthur, Juliana Asante-Dartey, et James E. Simon. 2009. « Voacanga africana: Chemistry, Quality and Pharmacological Activity ». In *African Natural Plant Products: New Discoveries and Challenges in Chemistry and Quality*, 1021:363-80. ACS Symposium Series 1021. American

Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bk-2009-1021.ch020>.

Krammer G, Ley J, Riess T, Haug M, Paetz S, Kindel G, Schmidtmann. 2008. « Use of 4-hydroxydihydrochalcones and their salts for enhancing an impression of sweetness ». <https://data.epo.org/publication-server/getpdf.jsp?pn=1998636&ki=B1&cc=EP>.

Krishnakumar, Ameer, Pretty Mary Abraham, Jes Paul, et C. S. Paulose. 2009. « Down-Regulation of Cerebellar 5-HT(2C) Receptors in Pilocarpine-Induced Epilepsy in Rats: Therapeutic Role of Bacopa Monnieri Extract ». *Journal of the Neurological Sciences* 284 (1-2): 124-28. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.04.032>.

Kumar, Sourav, et Amal Chandra Mondal. 2016. « Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-Oxidative Role of Bacopa Monnieri on CUS Induced Model of Depression in Rat ». *Neurochemical Research* 41 (11): 3083-94. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2029-3>.

Kuster-Laine, I., 1985. « Contribution à l'étude de trois phanérogames congolaises douées de propriétés antifongiques : *Crossopteryx febrifuga* (Afzel. ex G. Don) » Benth., Rubiacées, *Cathormion altissimum* (Hook. f.) Hutch et Dandy, Légumineuses-Mimosacées, *Voacanga chalongiana* Pierre, Apocynacées. Thèse de Doctorat d'Etat, Département de Pharmacie, Université de Besançon, Besançon, France. 64 pp.

Kwon, Seung-Hwan, Ha-Kyung Lee, Ji-Ah Kim, Sa-Ik Hong, Hyung-Chun Kim, Tae-Hyung Jo, Young-In Park, et al. 2010. « Neuroprotective Effects of Chlorogenic Acid on Scopolamine-Induced Amnesia via Anti-Acetylcholinesterase and Anti-Oxidative Activities in Mice ». *European Journal of Pharmacology* 649 (1-3): 210-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.001>.

Lafay, S., L. Fouéré, V. Lux, et D. Beracochea. 2014. « Interest of Anthocyanin Standardized Red Fruit Extract in Formulation for Delay Age-Related Cognitive Degeneration ». <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/799609>.

Landry, Yves, et Jean-Pierre Gies. 2003. *Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique*. Nouvelle. Paris: Dunod.

Lane, Darius J. R., Scott Ayton, et Ashley I. Bush. 2018. « Iron and Alzheimer's Disease: An Update on Emerging Mechanisms ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 64 (s1): S379-95. <https://doi.org/10.3233/JAD-179944>.

- Latham, P., 2004. « Useful plants of Bas-Congo province, Democratic Republic of the Congo. » DFID, London, United Kingdom. 320 pp.
- Le Xoan Thi, Hang Thi Nguyet Pham, Tai Van Nguyen, Khoi Minh Nguyen, Ken Tanaka, Hironori Fujiwara, et Kinzo Matsumoto. 2015. « Protective Effects of Bacopa Monnieri on Ischemia-Induced Cognitive Deficits in Mice: The Possible Contribution of Bacopaside I and Underlying Mechanism ». *Journal of Ethnopharmacology* 164 (avril): 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.041>.
- Lee Kuo-Hsiung. 1999. « Chinese Materia Medica: Chemistry, Pharmacology and Applications By You-Ping Zhu (China-Netherlands Medical and Pharmaceutical Centre, Groningen, The Netherlands). Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Netherlands. 1998. vii + 706 pp. 17 × 24.5 cm. \$120.00. ISBN 90-5702-285-0. » *Journal of Natural Products* 62 (7): 1077-1077. <https://doi.org/10.1021/np990750q>.
- Lee Kyungjin, Jeong-Sook Lee, Hyeung-Jin Jang, Sung-Moo Kim, Mun Seog Chang, Si Hyung Park, Kwan Su Kim, et al. 2012. « Chlorogenic Acid Ameliorates Brain Damage and Edema by Inhibiting Matrix Metalloproteinase-2 and 9 in a Rat Model of Focal Cerebral Ischemia ». *European Journal of Pharmacology* 689 (1-3): 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.05.028>.
- Leeuwenberg A.J.M. 1985. « Voacanga Thou. » In: Series of revisions of Apocynaceae 15. Wageningen Agricultural University Papers 85-3. Wageningen Agricultural University, Wageningen, Netherlands. pp. 5-80.
- Lewis, Walter H. 1986. « The Useful Plants of West Tropical Africa ». *Economic Botany* 40 (2): 176-176. <https://doi.org/10.1007/BF02859140>.
- Ley JP, Reiss I, Blings M, Hoffmann-Lücke P, Herzog J. 2004. « Technical process for isolating homoeriodictyol »
- Ley JP, Krammer G, Reinders G, Gatfield IL, Bertram HJ. 2005. « Evaluation of bitter masking flavanones from Herba Santa (*Eriodictyon californicum* (H. and A.) Torr., Hydrophyllaceae). ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028996>.
- Ley, Jakob P. 2008. « Masking Bitter Taste by Molecules ». *Chemosensory Perception* 1 (1): 58-77. <https://doi.org/10.1007/s12078-008-9008-2>.

Ley, Jakob P., Maria Blings, Susanne Paetz, Gerhard E. Krammer, et Heinz-Jürgen Bertram. 2006. « New Bitter-Masking Compounds: Hydroxylated Benzoic Acid Amides of Aromatic Amines as Structural Analogues of Homoeriodictyol ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54 (22): 8574-79. <https://doi.org/10.1021/jf0617061>.

Li W.L, H.C Zheng, J Bukuru, et N De Kimpe. 2004. « Natural Medicines Used in the Traditional Chinese Medical System for Therapy of Diabetes Mellitus ». *Journal of Ethnopharmacology* 92 (1): 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.12.031>.

Lim, T. K. 2016. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 10, Modified Stems, Roots, Bulbs*. Springer.

Lima ME de, Colpo AC, Maya-López M, Rosa H, Túnez I, Galván-Arzate S, Santamaria Del Angel A, et Folmer V. 2017. « Protective Effect of Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis* St. Hill.) against Oxidative Damage in Vitro in Rat Brain Synaptosomal/Mitochondrial P2 Fractions ». *Journal of Functional Foods* 34 (juillet): 447-52. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.05.026>.

Limpeanchob, Nanteetip, Somkiet Jaipan, Saisunee Rattanakaruna, Watoo Phrompittayarat, et Kornkanok Ingkaninan. 2008. « Neuroprotective Effect of Bacopa Monnieri on Beta-Amyloid-Induced Cell Death in Primary Cortical Culture ». *Journal of Ethnopharmacology* 120 (1): 112-17. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.039>.

Liu, Wing-Keung, Joyce C. K. Ho, Florence W. K. Cheung, Bonnie P. L. Liu, Wen-Cai Ye, et Chun-Tao Che. 2004. « Apoptotic Activity of Betulinic Acid Derivatives on Murine Melanoma B16 Cell Line ». *European Journal of Pharmacology* 498 (1-3): 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.103>.

Liu, Xiaojun, Rongcai Yue, Jigang Zhang, Lei Shan, Rui Wang, et Weidong Zhang. 2013. « Neuroprotective Effects of Bacopaside I in Ischemic Brain Injury ». *Restorative Neurology and Neuroscience* 31 (2): 109-23. <https://doi.org/10.3233/RNN-120228>.

Liu, Y. L., D. K. Ho, J. M. Cassady, V. M. Cook, et W. M. Baird. 1992a. « Isolation of Potential Cancer Chemopreventive Agents from *Eriodictyon Californicum* ». *Journal of Natural Products* 55 (3): 357-63. <https://doi.org/10.1021/np50081a012>.

Lou, Haiyan, Xu Jing, Dongmei Ren, Xinbing Wei, et Xiumei Zhang. 2012. « Eriodictyol Protects against H₂O₂-Induced Neuron-like PC12 Cell Death through Activation of

Nrf2/ARE Signaling Pathway ». *Neurochemistry International* 61 (2): 251-57.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.05.013>.

Lovett, Jon C, Chris K Ruffo, et Roy E Gereau. s. d. « Field Guide to the Moist Forest Trees of Tanzania », 193.

Lukas, Scott E., David Penetar, Jeff Berko, Luke Vicens, Christopher Palmer, Gopinath Mallya, Eric A. Macklin, et David Y.-W. Lee. 2005. « An Extract of the Chinese Herbal Root Kudzu Reduces Alcohol Drinking by Heavy Drinkers in a Naturalistic Setting ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 29 (5): 756-62.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000163499.64347.92>.

Mabberley. D. J. 1997. *The Plant-Book*. «A portable dictionary of the vascular plants. » Cambridge University Press.

Macheix JJ, Fleuriet A, Jay-Allemand CJ. 2005. « Les composés phénoliques des végétaux. Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique ». Société Française d'Ethnopharmacologie. <http://www.ethnopharmacologia.org/bibliotheque-ethnopharmacologie/les-composes-phenoliques-des-vegetaux-un-exemple-de-metabolites-secondaires-dimportance-economique/>.

Madureira, M.C. 2006. « Etnofarmacologiae Estudode Espécies com Actividade Biológica da Florade S.Tomé e Príncipe (Doctoral thesis) » in *Pharmacognosy and Phytochemistry*, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra

Madureira, M.C., Martins, A.P., Salgueiro, L., Paiva, J., Proença Cunha, A. 2002. « Medicinal Plants and Traditional Medicine in the Gulf of Guinea – S. Tomé and Príncipe Islands », in *Medicinal Plants. Ethnomedicine and Pharmacognosy Part II*, 7. Researchco Book Centre, New Delhi, India, pp.361–381.

Mandel, Silvia A., Yael Avramovich-Tirosh, Lydia Reznichenko, Hailin Zheng, Orly Weinreb, Tamar Amit, et Moussa B. H. Youdim. 2005. « Multifunctional Activities of Green Tea Catechins in Neuroprotection. Modulation of Cell Survival Genes, Iron-Dependent Oxidative Stress and PKC Signaling Pathway ». *Neuro-Signals* 14 (1-2): 46-60.
<https://doi.org/10.1159/000085385>.

Mandel, Silvia, et Moussa B. H. Youdim. 2004. « Catechin Polyphenols: Neurodegeneration

- and Neuroprotection in Neurodegenerative Diseases ». *Free Radical Biology & Medicine* 37 (3): 304-17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.012>.
- Martínez-Pinilla, Eva, Ainhoa Oñativia-Astibia, et Rafael Franco. 2015. « The Relevance of Theobromine for the Beneficial Effects of Cocoa Consumption ». *Frontiers in Pharmacology* 6 (février). <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00030>.
- Marx, Jean. 2005. « Neuroscience. Preventing Alzheimer's: A Lifelong Commitment? » *Science (New York, N.Y.)* 309 (5736): 864-66. <https://doi.org/10.1126/science.309.5736.864>.
- Mattson, Mark P., Wenzhen Duan, Ruqian Wan, et Zhihong Guo. 2004. « Prophylactic Activation of Neuroprotective Stress Response Pathways by Dietary and Behavioral Manipulations ». *NeuroRx* 1 (1): 111-16.
- Mc Keith I. 2004. « Dementia with Lewy bodies ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033743>.
- Moore M, Mimi K, 1993. « Medicinal Plants of the Pacific West »
- Miller, James. 2001. « African Traditional Medicine: A Dictionary of Plant Use and Applications By H. D. Neuwinger (St. Leon-Rot, Germany). Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany. 2000. x + 589 pp; + 46 pp paper supplement. 19.5 × 26.5 cm. \$168.00. ISBN 3-88763-086-6 ». *Journal of Natural Products - J NAT PROD* 64 (avril): 552-552. <https://doi.org/10.1021/np000748v>.
- Min, Sung-Won, Young-Jun Park, et Dong-Hyun Kim. 2011. « Kakkalide and Its Metabolite Irisolidone Ameliorate Carrageenan-Induced Inflammation in Mice by Inhibiting NF-KB Pathway ». *Inflammation* 34 (5): 344-51. <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9240-1>.
- Miranda, Daniel D. C., Demétrius P. Arçari, José Pedrazzoli, Patrícia de O. Carvalho, Suzete M. Cerutti, Deborah H. M. Bastos, et Marcelo L. Ribeiro. 2008. « Protective Effects of Mate Tea (*Ilex Paraguariensis*) on H₂O₂-Induced DNA Damage and DNA Repair in Mice ». *Mutagenesis* 23 (4): 261-65. <https://doi.org/10.1093/mutage/gen011>.
- Mishra, S., S. Srivastava, R. D. Tripathi, R. Govindarajan, S. V. Kuriakose, et M. N. V. Prasad. 2006. « Phytochelatin Synthesis and Response of Antioxidants during Cadmium Stress in *Bacopa Monnieri* L ». *Plant Physiology and Biochemistry: PPB* 44 (1): 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2006.01.007>.

Miyazawa, M., K. Sakano, S. Nakamura, et H. Kosaka. 2001. « Antimutagenic Activity of Isoflavone from Pueraria Lobata ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49 (1): 336-41. <https://doi.org/10.1021/jf000255w>.

Mocan A, Carradori S, Locatelli M, Secci D, Cesa S, Mollica A, Riga S, Angeli A, Supuran CT, Celia C, Di Marzio L. 2018. « Bioactive isoflavones from Pueraria lobata root and starch: Different extraction techniques and carbonic anhydrase inhibition». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807875>.

Moosmann, Bernd, et Christian Behl. 2002. « Antioxidants as Treatment for Neurodegenerative Disorders ». *Expert Opinion on Investigational Drugs* 11 (10): 1407-35. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.10.1407>.

Morrow, Jason D. 2005. « Quantification of Isoprostanes as Indices of Oxidant Stress and the Risk of Atherosclerosis in Humans ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25 (2): 279-86. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000152605.64964.c0>.

Mundkinajeddu, Deepak, et Amit Agarwal. 2004. « The need for establishing identities of “bacoside A and B”, the putative major bioactive saponins of Indian medicinal plant Bacopa monnieri ». *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 11 (mars): 264-68. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00351>.

Murphy, Kelsey E., et Joshua J. Park. 2017. « Can Co-Activation of Nrf2 and Neurotrophic Signaling Pathway Slow Alzheimer’s Disease? » *International Journal of Molecular Sciences* 18 (6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061168>.

Nakano, Kazutaka. 1994. « Subsistence Agriculture in Melanesia ». *Tropics* 3 (1): 79-86. <https://doi.org/10.3759/tropics.3.79>.

Nannepaga, John Sushma, Mallikarjuna Korivi, Madhavi Tirumanyam, Mahitha Bommavaram, et Chia-Hua Kuo. 2014. « Neuroprotective Effects of Bacopa Monniera Whole-Plant Extract against Aluminum-Induced Hippocampus Damage in Rats: Evidence from Electron Microscopic Images ». *The Chinese Journal of Physiology* 57 (5): 279-85. <https://doi.org/10.4077/CJP.2014.BAC221>.

Nassiri-Asl, Marjan, Seyed-Reza Mortazavi, Fatemeh Samiee-Rad, Amir-Abdollah Zangivand, Freshteh Safdari, Sepideh Saroukhani, et Esmail Abbasi. 2010. « The Effects of

- Rutin on the Development of Pentylentetrazole Kindling and Memory Retrieval in Rats ». *Epilepsy & Behavior: E&B* 18 (1-2): 50-53. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.03.005>.
- Nassiri-Asl, Marjan, Schwann Shariati-Rad, et Farzaneh Zamansoltani. 2008. « Anticonvulsive Effects of Intracerebroventricular Administration of Rutin in Rats ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (4): 989-93. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.01.011>.
- Neetu, Dr, Dr Harish Kumar Singhal, et Dr Amit Kataria. 2016. « A critical review on brahmi [bacopa monniera(l.) pennell] », *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. <https://pdfs.semanticscholar.org/03bf/0eb384840a1fb0ae70719c54acb17714131e.pdf>
- Nemetchek MD, Stierle AA, Stierle DB, Lurie DI. 2017. « The Ayurvedic plant Bacopa monnieri inhibits inflammatory pathways in the brain. ». <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.073>
- Ngandeu, François, Merhatibeb Bezabih, Dieudonne Ngamga, Alembert T. Tchinda, Bonaventure T. Ngadjui, Berhanu M. Abegaz, Hanh Dufat, et François Tillequin. 2008. « Rotenoid Derivatives and Other Constituents of the Twigs of *Millettia Duchesnei* ». *Phytochemistry* 69 (1): 258-63. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.05.038>.
- Nicklès A. 1889. « Le Maté - son introduction dans notre alimentation » Imprimerie Dodivers et Cie.
- Olaleye, S. B., J. M. Oke, A. K. Etu, I. O. Omotosho, et R. A. Elegbe. 2004. « Antioxidant And Anti-Inflammatory Properties Of A Flavonoid Fraction From The Leaves Of *Voacanga Africana* ». *Nigerian Journal of Physiological Sciences* 19 (1): 69-76-76. <https://doi.org/10.4314/njps.v19i1.32638>.
- Ong, Wei-Yi, et Barry Halliwell. 2004. « Iron, Atherosclerosis, and Neurodegeneration: A Key Role for Cholesterol in Promoting Iron-Dependent Oxidative Damage? » *Annals of the New York Academy of Sciences* 1012 (mars): 51-64. <https://doi.org/10.1196/annals.1306.005>.
- Parny, Léonie. 2018. Thèse, « ALPHA-SYNUCLEINE ET MICROBIOTE INTESTINALE DANS LA MALADIE DE PARKINSON ».
- Pase MP., Kean J, Sarris J, Neale C, Scholey AB, et Stough C. 2012. « The Cognitive-Enhancing Effects of Bacopa Monnieri: A Systematic Review of Randomized, Controlled

Human Clinical Trials ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 18 (7): 647-52. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0367>.

Paijmans K. 1976. « New Guinea Vegetation ».

Parham H. B. R. 1943. « [Memoir No. 16.] FIJI NATIVE PLANTS, THEIR NAMES AND USES ». *The Journal of the Polynesian Society* 52 (1): i-156.

Paulose, C. S., Finla Chathu, S. Reas Khan, et Ameer Krishnakumar. 2008. « Neuroprotective Role of Bacopa Monnieri Extract in Epilepsy and Effect of Glucose Supplementation during Hypoxia: Glutamate Receptor Gene Expression ». *Neurochemical Research* 33 (9): 1663-71. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9513-8>.

Penetar, David M., Robert R. MacLean, Jane F. McNeil, et Scott E. Lukas. 2011. « Kudzu Extract Treatment Does Not Increase the Intoxicating Effects of Acute Alcohol in Human Volunteers ». *Alcoholism, clinical and experimental research* 35 (4): 726-34. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01390.x>.

Perry, George, Adam D. Cash, et Mark A. Smith. 2002. « Alzheimer Disease and Oxidative Stress ». *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2 (3): 120-23. <https://doi.org/10.1155/S1110724302203010>.

Petcharat, Kanoktip, Meharvan Singh, Kornkanok Ingkaninan, Jongrak Attarat, et Sukkid Yasothornsrikul. 2015. « Bacopa monnieri protects SH-SY5Y cells against tert-Butyl hydroperoxide-induced cell death via the ERK and PI3K pathways ». *Siriraj medical journal* 67 (1): 20-26.

Pluskal, Tomáš, et Jing-Ke Weng. 2018. « Natural Product Modulators of Human Sensations and Mood: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential ». *Chemical Society Reviews* 47 (5): 1592-1637. <https://doi.org/10.1039/c7cs00411g>.

Powell JM. 1974. « Traditional legumes of the New Guinea highlands. » <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19770757853>

Prior, Marguerite, Chandramouli Chiruta, Antonio Currais, Josh Goldberg, Justin Ramsey, Richard Dargusch, Pamela A. Maher, et David Schubert. 2014. « Back to the Future with Phenotypic Screening ». *ACS Chemical Neuroscience* 5 (7): 503-13. <https://doi.org/10.1021/cn500051h>.

Prisila Dulcy C, Singh HK, Preethi J, et Rajan KE. 2012. « Standardized Extract of Bacopa Monniera (BESEB CDRI-08) Attenuates Contextual Associative Learning Deficits in the Aging Rat's Brain Induced by D-Galactose ». *Journal of Neuroscience Research* 90 (10): 2053-64. <https://doi.org/10.1002/jnr.23080>.

Promsuban, Charkriya, Suveerawan Limsuvan, Pravit Akarasereenont, Kanokwan Tilokskulchai, Sompol Tapechum, et Narawut Pakaprot. 2017. « Bacopa Monnieri Extract Enhances Learning-Dependent Hippocampal Long-Term Synaptic Potentiation ». *Neuroreport* 28 (16): 1031-35. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000862>.

Rafidison, P. (Centre d'Etudes Pharmaceutiques de l'Université de Paris XI, A. Baillet, D. Baylocq, et F. Pellerin. 1987. « Study of oil from Voacanga africana seeds ». *Oleagineux (France)*. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR9006197>.

Rai, Rakesh, Hemant K. Singh, et S. Prasad. 2015. « A Special Extract of Bacopa Monnieri (CDRI-08) Restores Learning and Memory by Upregulating Expression of the NMDA Receptor Subunit GluN2B in the Brain of Scopolamine-Induced Amnesic Mice ». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM* 2015: 254303. <https://doi.org/10.1155/2015/254303>.

Rajan, Koilmani Emmanuvel, Hemant K. Singh, Arunagiri Parkavi, et Prisila Dulcy Charles. 2011. « Attenuation of 1-(m-Chlorophenyl)-Biguanide Induced Hippocampus-Dependent Memory Impairment by a Standardised Extract of Bacopa Monniera (BESEB CDRI-08) ». *Neurochemical Research* 36 (11): 2136-44. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0538-7>.

Ramachandran, Cheppail, Karl-Werner Quirin, Enrique Escalon, et Steven J. Melnick. 2014. « Improved Neuroprotective Effects by Combining Bacopa Monnieri and Rosmarinus Officinalis Supercritical CO₂ Extracts ». *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 19 (2): 119-27. <https://doi.org/10.1177/2156587214524577>.

Riley DE, Lange AE, Lewis A, et al. 1990. « Cortico-basal ganglionic degeneration. » *Neurology*;40:1203-1212

Rivera, Diego, Alonso Verde, José Fajardo, Concepción Obón, Vicente Consuegra, José García-Botía, Segundo Ríos, et al. 2019. « Ethnopharmacology in the Upper Guadiana River Area (Castile-La Mancha, Spain) ». <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/6455592>.

Rolland, Yves, Guy Croquelois, Nicole Kunesch, Pierre Boiteau, Maurice Debray, Jacques Pecher, et Jacques Poisson. 1973. « Alcaloïdes des feuilles de *Voacanga thouarsii* ». *Phytochemistry* 12 (8): 2039-42. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)91531-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)91531-0).

Roodenrys, Steven, Dianne Booth, Sonia Bulzomi, Andrew Phipps, Caroline Micallef, et Jaclyn Smoker. 2002. « Chronic Effects of Brahmi (*Bacopa Monnieri*) on Human Memory ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 27 (2): 279-81. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00419-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00419-5).

Roy, Arpita. 2017. « A Review on Pharmaceutically Important Medicinal plant: *Bacopa monnieri* » 7 (octobre): 11-17.

Roy, Supriya, et Himani Awasthi. 2017. « HERBAL MEDICINES AS NEUROPROTECTIVE AGENT: A MECHANISTIC APPROACH ». *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 9 (novembre): 1. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i11.19444>.

Saini, Neetu, Devinder Singh, et Rajat Sandhir. 2012. « Neuroprotective Effects of *Bacopa Monnieri* in Experimental Model of Dementia ». *Neurochemical Research* 37 (9): 1928-37. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0811-4>.

Sairam, K., M. Dorababu, R. K. Goel, et S. K. Bhattacharya. 2002. « Antidepressant Activity of Standardized Extract of *Bacopa Monniera* in Experimental Models of Depression in Rats ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 9 (3): 207-11. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00116>.

Salerno-Kennedy, Rossana, et Kevin D. Cashman. 2005. « Relationship between Dementia and Nutrition-Related Factors and Disorders: An Overview ». *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition* 75 (2): 83-95. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.75.2.83>.

Salle AJ, Jann GJ, Wayne LG. 1951. « Studies on the antibacterial properties of *Eriodictyon californicum*. - PubMed - NCBI ». [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(51\)90245-7](https://doi.org/10.1016/0003-9861(51)90245-7)

Samaha, Ali A., Mirna Fawaz, Ali Salami, Safaa Baydoun, et Ali H. Eid. 2019. « Antihypertensive Indigenous Lebanese Plants: Ethnopharmacology and a Clinical Trial ». *Biomolecules* 9 (7). <https://doi.org/10.3390/biom9070292>.

Santos, E. C. S., M. A. Bicca, C. H. Blum-Silva, A. P. R. Costa, A. A. Dos Santos, E. P. Schenkel, M. Farina, F. H. Reginatto, et T. C. M. de Lima. 2015. « Anxiolytic-like, Stimulant and Neuroprotective Effects of *Ilex Paraguariensis* Extracts in Mice ». *Neuroscience* 292 (avril): 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.004>.

Saraf, M. K., S. Prabhakar, P. Pandhi, et A. Anand. 2008. « Bacopa Monniera Ameliorates Amnesic Effects of Diazepam Qualifying Behavioral-Molecular Partitioning ». *Neuroscience* 155 (2): 476-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.043>.

Sarton, George. 1934. « History of Chinese Medicine; K. Chimin Wong , Wu Lien-teh ». *Isis* 20 (2): 480-82. <https://doi.org/10.1086/346811>.

Schaffer, Sebastian, et Barry Halliwell. 2012. « Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations ». *Genes & Nutrition* 7 (2): 99-109. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0255-5>.

Schmelzer GH & Gurib-Fakim A. Wageningen. 2008, 2013. « PROTA, Introduction aux Plantes médicinales – Plant Use». https://uses.plantnet-project.org/fr/PROTA_Introduction_aux_Plantes_m%C3%A9dicinales.

Seemann B. 1865. « Flora Vitiensis. » L. Reeve and Company, London. (Reprinted 1977), *Historiae Naturalis Classica*, Vol. 103.

Sharma, V., B. Nehru, A. Munshi, et A. Jyothy. 2010. « Antioxidant Potential of Curcumin against Oxidative Insult Induced by Pentylentetrazol in Epileptic Rats ». *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 32 (4): 227-32. <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.4.1452090>.

Shebek, J., et J. P. Rindone. 2000. « A Pilot Study Exploring the Effect of Kudzu Root on the Drinking Habits of Patients with Chronic Alcoholism ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 6 (1): 45-48. <https://doi.org/10.1089/acm.2000.6.45>.

Shinomol, George K., M. M. Srinivas Bharath, et null Muralidhara. 2012. « Neuromodulatory Propensity of Bacopa Monnieri Leaf Extract against 3-Nitropropionic Acid-Induced Oxidative Stress: In Vitro and in Vivo Evidences ». *Neurotoxicity Research* 22 (2): 102-14. <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9303-6>.

Shurtleff W. 1977. « The Book of Kudzu : A culinary and healing guide ».

Si D, Wang Y, Zhou YH, Guo Y, Wang J, Zhou H, Li ZS, Fawcett JP. 2009. « Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols». <https://doi.org/10.1124/dmd.108.023416>

Singh H. K, Rastogi R. P, Srimal R . C, Dhawan B . N. 1988. « Effect of bacosides A and B on avoidance responses in rats». <https://doi.org/10.1002/ptr.2650020205>

Singh, Babita, Shivani Pandey, Satyendra Kumar Yadav, Rajesh Verma, Surya Pratap Singh, et Abbas Ali Mahdi. 2017. « Role of Ethanolic Extract of Bacopa Monnieri against 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) Induced Mice Model via Inhibition of Apoptotic Pathways of Dopaminergic Neurons ». *Brain Research Bulletin* 135 (octobre): 120-28. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.10.007>.

Singh, H. K., et B. N. Dhawan. 1997. « Neuropsychopharmacological Effects of the Ayurvedic Nootropic Bacopa Monniera Linn. (Brahmi) ». *Indian Journal of Pharmacology* 29 (5): 359.

Singh RH, Singh L. 1980. « Studies on the anti-anxiety effect of the Medyha Rasayana drug, Brahmi (Bacopa monnieraWettst.) – Part 1. » *J Res Ayur Siddha* ;1:133-148.

Singh, Nisha, Maria Vrontakis, Fiona Parkinson, et Prashen Chelikani. 2011. « Functional Bitter Taste Receptors Are Expressed in Brain Cells ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 406 (1): 146-51. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.016>.

Dhawan BN and Singh HK. 1999. « The Ayurvedic nootropic Bacopa monnieri (1.) pennell facilitates learning and improves memory », *Vth Int Cong Ethnopharmacol.* (Abst)

Singh, Shraddha, Susan Eapen, et S. F. D'Souza. 2006. « Cadmium Accumulation and Its Influence on Lipid Peroxidation and Antioxidative System in an Aquatic Plant, Bacopa Monnieri L ». *Chemosphere* 62 (2): 233-46. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.05.017>.

Sivarajan VV, Balachandran I .1994. « Ayurvedic Drugs and their Plant sources. » Oxford and IBH Publishing Co. New-Delhi; 97-99

Sivaramakrishna, Chillara, Chirravuri V. Rao, Golakoti Trimurtulu, Mulabagal Vanisree, et

- Gottumukkala V. Subbaraju. 2005. « Triterpenoid Glycosides from *Bacopa Monnieri* ». *Phytochemistry* 66 (23): 2719-28. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.09.016>.
- Smith, R.L., Waddell, W.J., Cohen, S.M., Fukushima, S., Gooderham, N.J., Hecht, S.S., Marnett, L.J., Portoghese, P.S., Rietjens, I.M.C.M., Adams, T.B., Lucas Gavin, C., McGowen, M.M., and Taylor, S.V. 2011. « GRAS Flavoring substances 25 | FEMA ». <https://www.femaflavor.org/publications/gras-publications/gras-25>.
- Smith, R. L., Samuel Monroe Cohen, J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, P. S. Portoghese, W. J. Waddell, B. M. Wagner, et T. B. Adams. 2005. « GRAS Flavoring Substances 22 ». *Food Technology* 59 (8): 24-62.
- Soejarto, Djaja Djendoel. 2002. « Plant Resources of South-East Asia 12: (2) Medicinal and Poisonous Plants 2 Edited by J. L. C. H. van Valkenburg (Prosea Publication Office, Indonesia) and N. Bunyapraphatsara (Mahidol University, Bangkok). Backhuys Publishers, Leiden, The Netherlands. 2001. 785 pp. 350 Dutch Guilders. ISBN 90-5782-099-4. » *Journal of Natural Products* 65 (7): 1087-88. <https://doi.org/10.1021/np0007877>.
- Song, X. P., P. P. Chen, et X. S. Chai. 1988. « [Effects of puerarin on blood pressure and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rats] ». *Zhongguo Yao Li Xue Bao = Acta Pharmacologica Sinica* 9 (1): 55-58.
- Srivastava, Pratibha, Hema N. Raut, Hemalata M. Puntambekar, et Anagha C. Desai. 2012. « Stability Studies of Crude Plant Material of *Bacopa Monnieri* and Quantitative Determination of Bacopaside I and Bacoside A by HPLC ». *Phytochemical Analysis: PCA* 23 (5): 502-7. <https://doi.org/10.1002/pca.2347>.
- Stough, C., J. Lloyd, J. Clarke, L. A. Downey, C. W. Hutchison, T. Rodgers, et P. J. Nathan. 2001. « The Chronic Effects of an Extract of *Bacopa Monniera* (Brahmi) on Cognitive Function in Healthy Human Subjects ». *Psychopharmacology* 156 (4): 481-84. <https://doi.org/10.1007/s002130100815>.
- Stough, Con, Luke A. Downey, Jenny Lloyd, Beata Silber, Stephanie Redman, Chris Hutchison, Keith Wesnes, et Pradeep J. Nathan. 2008. « Examining the Nootropic Effects of a Special Extract of *Bacopa Monniera* on Human Cognitive Functioning: 90 Day Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial ». *Phytotherapy Research: PTR* 22 (12): 1629-34. <https://doi.org/10.1002/ptr.2537>.

Straatmans, W. 1967. « Ethnobotany of New Guinea in Its Ecological Perspective ». *Journal d'agriculture Traditionnelle et de Botanique Appliquée* 14 (1): 1-20. <https://doi.org/10.3406/jatba.1967.2917>.

Sudha, K., A. V. Rao, et A. Rao. 2001. « Oxidative Stress and Antioxidants in Epilepsy ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 303 (1-2): 19-24. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00337-5](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00337-5).

Sultana R, Newman S, Mohmmad-Abdul H, Keller JN, Butterfield DA. 2004. « Protective effect of the xanthate, D609, on Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress in primary neuronal cells. - PubMed - NCBI ». <https://doi.org/10.1080/1071576042000206478>.

Tan, P. V., et B. Nyasse. 2000. « Anti-Ulcer Compound from Voacanga Africana with Possible Histamine H2 Receptor Blocking Activity ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 7 (6): 509-15. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80037-9](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80037-9).

Tank, A. W., H. Weiner, et J. A. Thurman. 1981. « Enzymology and Subcellular Localization of Aldehyde Oxidation in Rat Liver. Oxidation of 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde Derived from Dopamine to 3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid ». *Biochemical Pharmacology* 30 (24): 3265-75. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(81\)90598-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(81)90598-0).

Tona, L., K. Kambu, K. Mesia, K. Cimanga, S. Apers, T. De Bruyne, L. Pieters, J. Totté, et A. J. Vlietinck. 1999. « Biological Screening of Traditional Preparations from Some Medicinal Plants Used as Antidiarrhoeal in Kinshasa, Congo ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 6 (1): 59-66. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80036-1](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80036-1).

Tona, L., K. Kambu, N. Ngimbi, K. Cimanga, et A. J. Vlietinck. 1998. « Antiamoebic and Phytochemical Screening of Some Congolese Medicinal Plants ». *Journal of Ethnopharmacology* 61 (1): 57-65. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00015-4](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00015-4).

Touwaide, Alain. 1993. « Méthodologie de l'ethnopharmacologie : Jacques Fleurentin (éd.), Pierre Cabalion (éd.), Guy Mazars(éd.), et al. Ethnopharmacologie. Sources, méthodes, objectifs... » *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 81 (297): 239-40.

Tseng, K., Y. Chou, L. Chang, et L. Fan. 1975. « Pharmacologic Studies on Radix Puerariae.

I. Effects of Puerariae on Blood Pressure, Vascular Reactivity, Cerebral and Peripheral Circulation in Dogs ». *Chinese Medical Journal* 1 (5): 335-42.

Turner C, Schapira AH. 2001. « Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders and ageing. - PubMed - NCBI ». https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1249-3_19

Uabundit, Nongnut, Jintanaporn Wattanathorn, Supaporn Mucimapura, et Kornkanok Ingkaninan. 2010. « Cognitive Enhancement and Neuroprotective Effects of Bacopa Monnieri in Alzheimer's Disease Model ». *Journal of Ethnopharmacology* 127 (1): 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.056>.

Usmani, Omar S., Maria G. Belvisi, Hema J. Patel, Natascia Crispino, Mark A. Birrell, Márta Korbonits, Dezső Korbonits, et Peter J. Barnes. 2004. « Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough ». *The FASEB Journal* 19 (2): 231-33. <https://doi.org/10.1096/fj.04-1990fje>.

Vieillard E. 1862. « Plantes utiles de la Nouvelle-Calédonie - broché ».

Vieira, Manoela A., Marcelo Maraschin, Cristiane M. Pagliosa, Rossana Podestá, Karina N. De Simas, Ismael Ivan Rockenbach, Renata D. de M. C. Amboni, et Edna R. Amante. 2010. « Phenolic Acids and Methylxanthines Composition and Antioxidant Properties of Mate (*Ilex Paraguariensis*) Residue ». *Journal of Food Science* 75 (3): C280-85. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01548.x>.

Vieira, Renata Teles, Leonardo Caixeta, Sergio Machado, Adriana Cardoso Silva, Antonio Egidio Nardi, Oscar Arias-Carrión, et Mauro Giovanni Carta. 2013. « Epidemiology of Early-Onset Dementia: A Review of the Literature ». *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH* 9: 88-95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088>.

Viji, Vijayan, et Antony Helen. 2011. « Inhibition of Pro-Inflammatory Mediators: Role of Bacopa Monniera (L.) Wettst ». *Inflammopharmacology* 19 (5): 283-91. <https://doi.org/10.1007/s10787-010-0046-4>.

Vinagre, Cidália, Sandra Vinagre, et Ermelinda Carrilho. 2019. « The use of medicinal plants by the population from the Protected Landscape of “Serra de Montejunto”, Portugal ». *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 15 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13002-019-0309-0>.

Vohora, D., S. N. Pal, et K. K. Pillai. 2000. « Protection from Phenytoin-Induced Cognitive Deficit by Bacopa Monniera, a Reputed Indian Nootropic Plant ». *Journal of Ethnopharmacology* 71 (3): 383-90. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00213-5](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00213-5).

Vollala, Venkata Ramana, Subramanya Upadhyaya, et Satheesha Nayak. 2011. « Enhanced Dendritic Arborization of Hippocampal CA3 Neurons by Bacopa Monniera Extract Treatment in Adult Rats ». *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie* 52 (3): 879-86.

Wang, Xijin, Shengdi Chen, Guozhao Ma, Min Ye, et Guoqiang Lu. 2005. « Genistein Protects Dopaminergic Neurons by Inhibiting Microglial Activation ». *Neuroreport* 16 (3): 267-70. <https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00013>.

Wichtl M. 2004. « Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, Third Edition ».

Winberry J.J. et Jones D.M. 1973 « Rise and decline of the ‘miracle Vine’ kudzu in the southern landscape. » *Southeastern Geographer*; 13, 61–70

Wildeman, E. de, Durand, T., Illustrations de la flore du Congo « Annales du musée du Congo, Botanique, Série 1, vol. 1 » , vol. 1/2 (1898) ». http://plantgenera.org/volume.php?id_volume=6621&mobile=0&lay_out=1&hd=0&compare=1.

Williamson, E. M. 2001. « African Traditional Medicine - a Dictionary of Plant Use and Applications. Medpharm Scientific Publishers. Dr Hans Dieter Neuwinger. 589 Pp + 46 Pp Supplement. Hardcover. ISBN 3-88763-086. Price 195DM. » *Phytotherapy Research* 15 (6): 555-555. <https://doi.org/10.1002/ptr.1032>.

Wu, L., H. Qiao, Y. Li, et L. Li. 2007. « Protective Roles of Puerarin and Danshensu on Acute Ischemic Myocardial Injury in Rats ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 14 (10): 652-58. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.07.060>.

Xiong, Fu-Liang, Xiao-Hui Sun, Lu Gan, Xiang-Liang Yang, et Hui-Bi Xu. 2006. « Puerarin Protects Rat Pancreatic Islets from Damage by Hydrogen Peroxide ». *European Journal of Pharmacology* 529 (1-3): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.10.024>.

Xu, Xiaohong, et Zigui Zhang. 2007. « Effects of Puerarin on Synaptic Structural Modification in Hippocampus of Ovariectomized Mice ». *Planta Medica* 73 (10): 1047-53. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981564>.

Yalkowsky S.H, He Y, Jain P. 2019. « Handbook of Aqueous Solubility Data - CRC Press Book ». <https://www.crcpress.com/Handbook-of-Aqueous-Solubility-Data/Yalkowsky-He-Jain/p/book/9780367384173>.

Yamaki, Kouya, Dong-Hyun Kim, Nama Ryu, Yong Pil Kim, Kuk Hyun Shin, et Kazuo Ohuchi. 2002. « Effects of Naturally Occurring Isoflavones on Prostaglandin E2 Production ». *Planta Medica* 68 (2): 97-100. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20263>.

Yao, Meicun, Yiting Liao, George Q. Li, Francis CP Law, et Yi Tang. 2010. « Quantitative Analysis of Two Isoflavones in Pueraria Lobata Flowers from Eleven Chinese Provinces Using High Performance Liquid Chromatography ». *Chinese Medicine* 5 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-14>.

Yasuda, Takaaki, Miwa Endo, Toshiyuki Kon-no, Tomoko Kato, Mariko Mitsuzuka, et Keisuke Ohsawa. 2005. « Antipyretic, Analgesic and Muscle Relaxant Activities of Pueraria Isoflavonoids and Their Metabolites from Pueraria Lobata Ohwi-a Traditional Chinese Drug ». *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 28 (7): 1224-28. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1224>.

Yoo, Jung-Min, Ji-Hee Kim, Sae-Jin Park, Yeo-Jin Kang, et Tack-Joong Kim. 2012. « Inhibitory Effect of Eriodictyol on IgE/Ag-Induced Type I Hypersensitivity ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 76 (7): 1285-90. <https://doi.org/10.1271/bbb.110952>.

Yu, Ming-Chih, Jun-Hao Chen, Chi-Yin Lai, Cheng-Ying Han, et Wun-Chang Ko. 2010. « Luteolin, a Non-Selective Competitive Inhibitor of Phosphodiesterases 1-5, Displaced [3H]-Rolipram from High-Affinity Rolipram Binding Sites and Reversed Xylazine/Ketamine-Induced Anesthesia ». *European Journal of Pharmacology* 627 (1-3): 269-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.031>.

Zeng G.Y., Zhou Y.P., Zhang L.Y. et Fan L.L. 1974. « Effect of kudzu (Radix Puerariae) on blood pressure, reaction ability of blood vessel, cerebral and peripheral circulation » in dog. *Chin. Med. J.*; 4, 265–267.

Zeng M. 1999. « Studies on resources utilization and quality evaluation of Pueraria root and other plants of Pueraria DC. in China. » Ph.D. Thesis, Second Military Medical University, Shanghai, China.

Zhang, Hai-Ying, Yi-Heng Liu, Hong-Quan Wang, Jie-Hua Xu, et Hai-Tao Hu. 2008. « Puerarin Protects PC12 Cells against β -Amyloid-Induced Cell Injury ». *Cell Biology International* 32 (10): 1230-37. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.07.006>.

Zheng, Gaoli, Xinyue Zhang, Jingwei Zheng, Qianchao Meng, et Dongsheng Zheng. 2002. « [Estrogen-like effects of puerarin and total isoflavones from *Pueraria lobata*] ». *Zhong Yao Cai = Zhongyao Cai = Journal of Chinese Medicinal Materials* 25 (8): 566-68.

Zhou, Yun, Ling Peng, Wei-Dong Zhang, et De-Yun Kong. 2009. « Effect of Triterpenoid Saponins from *Bacopa Monniera* on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice ». *Planta Medica* 75 (6): 568-74. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185339>.

Zhou, Yun, Yun-Heng Shen, Chuan Zhang, Juan Su, Run-Hui Liu, et Wei-Dong Zhang. 2007. « Triterpene Saponins from *Bacopa Monnieri* and Their Antidepressant Effects in Two Mice Models ». *Journal of Natural Products* 70 (4): 652-55. <https://doi.org/10.1021/np060470s>.

Zhu Y.-P. 1998. « Chinese Materia Medica: Chemistry, Pharmacology and Applications. » Harwood, Amsterdam.

Zhu, Guoqi, Xuncui Wang, Yuefa Chen, Shu Yang, Hui Cheng, Ning Wang, et Qinglin Li. 2010. « Puerarin Protects Dopaminergic Neurons against 6-Hydroxydopamine Neurotoxicity via Inhibiting Apoptosis and Upregulating Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in a Rat Model of Parkinson's Disease ». *Planta Medica* 76 (16): 1820-26. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249976>.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRÉSIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTÉ
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

PLANTES À POTENTIEL NEUROPROTECTEUR, ISSUES DES DONNÉES
ÉTHNOPHARMACOLOGIQUES

Résumé

Les maladies neurodégénératives sont un véritable enjeu de santé publique. Le nombre de patients atteints est en augmentation constante depuis ces dernières décennies et continuera de croître de nombreuses années encore. Ces pathologies présentent un impact considérable non seulement sur les patients touchés, en causant invalidité, dépendance et hospitalisation, mais également sur leurs familles. De plus, aucun traitement curatif n'existe à ce jour, notamment du fait que les processus pathologiques en cause sont variés et irréversibles. Ainsi, les phases précoces de ces maladies sont de plus en plus mentionnées comme étant un moment clef, pendant lequel il serait éventuellement possible de protéger le cerveau de la cascade pathologique en cause. De nombreuses études se sont alors intéressées, entre autres, au potentiel neuroprotecteur des substances naturelles, parmi lesquelles certaines sont issues du monde végétal. L'éthnopharmacologie, une discipline permettant l'étude des remèdes traditionnels s'avère ainsi particulièrement intéressante. Cette thèse détaille cinq plantes au potentiel neuroprotecteur, issues des données ethnopharmacologiques.

TITLE

PLANTS WITH NEUROPROTECTIVE POTENTIAL FROM ETHNOPHARMACOLOGICAL DATA

Summary

Neurodegenerative diseases are a real public health concern. The number of patients stricken has constantly increased over the last decades and will keep going up for the years to come. These pathologies leads to a major impact on the patients that are affected, causing invalidity, dependance, and hospitalization. But this impact is also heavy upon their families. In addition, no curative treatment exists nowadays, partly because of the variety of pathological processes involved and because of their irreversibility. Thus, the early phases of these diseases are increasingly being mentioned as being critical moments where we could possibly protect the brain from the pathological cascade involved. Thereby, a great number of studies have focused interest in the neuroprotective potential of natural substances, among which some are originating from the flora. In this field, ethnopharmacologia, a discipline that studies the traditional remedies, is particularly interesting. Thus, this thesis reviews five plants choosen from ethnopharcological data with putative neuroprotective potential.

Mots-clés

Maladies neurodégénératives, Neuroprotection, Ethnopharmacologie, Substances naturelles, Monde végétal