

Résumé :

La recherche d'un nouveau traitement à partir des plantes médicinales pour les troubles du système nerveux central (SNC) est devenue cruciale pour développer de nouveaux traitements pour une thérapie plus efficace et moins d'effets secondaires.

Dans ce contexte, notre thème de recherche est conçu et s'articule autour des plusieurs axes. Le premier a été une enquête ethnobotanique menée dans la région Fés-Méknes, qui a conduit à l'investigation de 55 plantes appartenant à 31 familles utilisées traditionnellement pour traiter la dépression et l'anxiété dont la plante candidate est *Origanum majorana* L.

Dans le but d'analyser la composition chimique d'*Origanum majorana*, un criblage phytochimique préliminaire des extraits des feuilles a été réalisé. Ceci a été confirmé par une analyse par HPLC et LC-MS. Nos résultats ont révélé la présence de polyphénols ($70,90 \pm 0,023$ mg EAG/g), notamment des acides phénoliques tels que l'acide rosmarinique, l'acide caféique et l'acide ursolique, et des flavonoïdes ($49,45 \pm 0,023$ mg Q/g), tel que la quercétine et la rutine.

L'efficacité et la toxicité d'un traitement est affectée de manière générale par l'absorption et la biodisponibilité de ce traitement *in vivo*. Pour cette raison, nous avons étudié la biodisponibilité de deux polyphénols d'*Origanum majorana* L., l'acide caféique et la quercétine. Les résultats montrent une biodisponibilité très faible sous-forme inchangé et leur effet sur les différentes activités pharmacologiques étudiées est lié plutôt à leurs métabolites.

La toxicité aiguë et subaiguë chez la souris a été évaluée selon les Guidelines de l'OECD (423 et 407). Dans ce sens, nous avons réalisé une administration orale unique de la dose de 2 g/kg de l'extrait hydroéthanolique chez les souris afin d'examiner les signes de la toxicité sur une période de 14 jours. Et pendant 28 jours, l'extrait hydroéthanolique (250 et 500 mg/kg), polyphénolique (50 et 100mg/kg) et flavonoïdique (25 et 50 mg/kg) ont été administrés quotidiennement. Ensuite, des études biochimiques et histopathologiques ont été effectuées dans le but de déterminer les effets des extraits sur ces paramètres. Les résultats n'ont pas montré de décès dans les deux tests. Aucune modification des paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, Urée et créatinine) et histopathologique (foie, reins, cerveau) n'a été relevée.

La présente étude a examiné les propriétés anxiolytiques, antidépresseur et antiépileptique, ainsi que des propriétés analgésiques et mnésiques de l'extrait hydroéthanolique et des fractions polyphénolique et flavonoïdique des feuilles d'*Origanum majorana* L. sur des modèles animaux.

Les résultats de l'extrait hydroéthanolique, des polyphénols et des flavonoïdes d'*Origanum majorana* L. ont montré un effet antidépresseur dans le test de la nage forcée et le test de la suspension caudale et un effet anxiolytique dans le test de la chambre claire/obscur (DLB) et le test de l'open Field (OFT) à différentes doses. De plus la dose de 100mg/kg des polyphénols a montré un effet antiépileptique significatif en bloquant les convulsions induites par la Pilocarpine chez la souris. Dans ce sens les extraits ont montré également une activité analgésique principalement à la dose 100 des polyphénols.

Nos résultats ont mis en évidence également l'effet anxiolytique d'un nouveau dérivé des benzodiazépines 4-(4-méthoxyphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-2,3-benzodiazépine-1-one (VBZ 102), synthétisé pour la première fois, a été évalué. En plus de l'effet sur l'altération de la mémoire et la sa tolérance chez les souris aussi démontré. La VBZ 102 a induit un effet anxiolytique à différentes doses à la fois dans les tests du DLB et OFT. Contrairement aux autres benzodiazépines, comme le Bromazépam, l'effet sédatif n'a été noté qu'après l'administration de la VBZ 102 à une dose élevée à 10 mg/kg.

Mots clés : Dépression, Anxiété, Epilepsie, Douleur, *Origanum majorana* L., Polyphénols, Flavonoïdes, Biodisponibilité, Benzodiazépine, Toxicité.

ETHNOPHARMACOLOGICAL STUDY, PHYTOCHEMICAL CHARACTERIZATION AND TOXICO-PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF *ORIGANUM MAJORANA* L.

Abstract:

The search for novel treatment from medicinal plants with improved efficacy and fewer side effects for central nervous system (CNS) disorders has become importance.

Our research theme revolves around several axes. The first was an ethnobotanical survey carried out in the Fés-Méknes region, leading us to the investigation of 55 plants traditionally used to treat depression and anxiety. Among these plants, *Origanum majorana* L.

We first carried out a preliminary phytochemical screening of the extracts from the leaves and the HPLC and LC-ms analysis. Our results revealed the presence of polyphenols (70, 90±0,023mg EAG/g), including phenolic acids such as rosmarinic acid, caffeic acid and ursolic acid, and the flavonoids (49,45±0,023 mg Q/g) such as quercetin and retina.

The efficacy and toxicity of a treatment is affected by the absorption and bioavailability of that treatment in vivo. For this reason, we have studied the bioavailability of two polyphenols from *Origanum majorana* L., caffeic acid and quercetin. The results show a very low bioavailability under unchanged form.

Acute and subacute toxicity in mice did not show deaths after 14 days treatment with the hydroethanolic extract (2 g /kg), and after 28 days treatment with the hydroethanolic extract (250 and 500 mg /kg), polyphenols (50 and 100mg/kg), and flavonoides (25 and 50mg/kg). The body weight, relative organ weight, serum biochemical parameters were not affected. Histopathological examination did not reveal toxic effects on the liver, kidney, and brain.

The present study examined the anxiolytic, antidepressant, and antiepileptic, as well as analgesic and memory properties of a hydroethanolic extract, polyphenols and flavonoids of the leaves of *Origanum majorana* L. in animal models.

Neuropharmacological activities of the hydroethanolic extract, polyphenols and flavonoids in mice were investigated. The *Origanum majorana* L. produced antidepressant effect in the forced swimming test and tail suspension test and anxiolytic effect in the light dark test and open field test at different concentrations. The polyphenols at the dose 100 mg/kg, blocked convulsions induced by pilocarpine in mice. Furthermore, the extracts showed analgesic activity in two test, the acetic acid and formaldehyde tests

Key words: Depression, Anxiety, Epilepsy, Pain, *Origanum Majorana* L., Polyphenols, Flavonoids, Bioavailability, Benzodiazepine, Toxicity