#### REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université Abdelhamid Ibn-Badis Mostaganem Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



جامعة عد الحمد بن باديس مستغانم كلية علوم الطبيعة و الحياة

# DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

# MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par :

NAER Nadjet & BELKACEM Cherifa

Pour l'obtention du diplôme de

# MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Microbiologie Fondamentale

Thème

Etude de l'activité biologique et pharmacologique de Salvia officinalis L. : Une plante médicinale et aromatique multifonctionnelle

JURY:

Président : DJIBAOUI Rachid UMAB / Mostaganem

Examinateur : HAMOUM Hakim UMAB / Mostaganem

Encadreur : MEKHALDI Abdelkader UMAB / Mostaganem

Année universitaire : 2020/2021

# **DÉDICACE**

# Je dédie ce travail;

mes chers parents, Qui m'ont tout donné sans rien en retour Qui ont toujours cru en moi Je vous aime énormément

Ma sœur ; Fouzia et sa fille aya

Mes très chers frères ; Abderrahmane et Abdelwahab

Mes grands parents

mon cher fiancé; Bilal qui m'a soutenu et m'a donné du

courage dans ce travail

Mon cher binôme Cherifa de ce travail je te souhaite bon

courage et bonne continuation

mes amis de spécialité de microbiologie fondamentale

(promotion 2020- 2021)

En fin, à tous ceux qui m'aime.

Nadjet

# **DÉDICACE**

# Je dédie ce travail :

A mes chers patents pour leur sacrifice et leur encouragement durant toute mon étude. Que dieu les protège

A mes beaux-frères : Tayeb. Rachid et Benoudda

A ma sœur Amina et ses enfants : Mohamed, Adel et Rayen

A ma sœur Soumia et ses filles : Wafae et Hadil A

toutes ma famille

A mon cher binôme Nadjet avec qui j'ai partagé mes bons moments, Sans oublier sa famille

Aux étudiants de la promotion microbiologie fondamentale 2020-2021

Merci à tous.

Cherifa

# Remerciements

Avant toute chose, Nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience.

Nous exprimons notre profonde gratitude à Mr le professeur

Abdelkader MEKHALDI qui nous a fait l'honneur d'avoir veillé et dirigé ce travail. Ses conseils pertinents m'ont permis de mener à terme ce travail.

Nous remercions les membres de jury (Pr Rachid DJIBAOUI & Dr Hakim HAMOUM) d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

# TABLE DE MATIERES

Dédicaces Remerciements Résumé Liste des figures Liste des tableaux Liste des abréviations

2			CTIONceae :	
	2.1	Classifi	ication et description des caractères botaniques	4
	2.1	1.1 (	Classification phylogénétique (USDA)	4
	2.2	Descr	iption des caractères botaniques	4
	2.3	Chim	ie des <i>Lamiaceae</i>	5
	2.3	3.1 <b>L</b>	es composés phénoliques des <i>Lamiaceae</i>	6
		2.3.1.1	Les tanins	6
		2.3.1.2	Les flavonoïdes	7
		2.3.1.3	Autres composés phénoliques	8
	2.3	3.2	Les huiles essentielles	8
		2.3.2.1	Les terpènes	8
		2.3.2.2	Les phénylpropanes	9
	2.4	Intérê	t nutritionnel et pharmacologique	9
	2.5	Tox	icité	11
	2.6	Le g	genre <i>Salvia</i>	11
	2.6	5.1	Présentation	11
	2.6	5.2	Propriétés pharmacologiques des Salvia	11
	3 3	Salvia ofj	ficinalis L. (Sauge officinale)	14
	3.1	Clas	sification taxonomique	14
	3.2	Nor	menclature :	14
	3.3	Élén	nents de botanique	14
	3.4	Habi	tat et Répartition géographique de la sauge :	16
	3.5	Con	stituants chimiques :	17
	3.6	Form	es pharmaceutiques ou formes d'utilisation traditionnelles :	19
	3.7	Indi	cations thérapeutiques :	20
	3.8	Cond	itions d'utilisation traditionnelle et voie d'administration :	21
	3.9	Effe	ets indésirables :	22
	3.10	Cont	re-indications et précautions d'emploi :	22
	3.11	Pha	rmacologie :	23
	3.1	11.1	Activité hypoglycémiante :	23
		3.11.2 I	nteractions médicamenteuses et autres formes d'interaction :	23
	3.1	11.3	Activité oestrogénique :	24

3.11.4	Activité anti-tumorale	. 24
3.11.5	Activités anti-inflammatoire et antalgiques	. 25

	USION	
3.11.11	Toxicologie	30
3.11.10	Fonctions cognitives	30
	Activité antivirale :	
3.11.8	Activité antiparasitaire	29
3.11.7	Activité antioxydante :	28
	Activité antimicrobienne	

#### Résumé:

La famille des lamiacées considérée comme l'une des familles les plus évoluées, englobe une grande variété de plantes aromatiques et médicinales, elle présente des caractères typiques très facile à reconnaitre pour un botaniste débutant : plante herbacée, tige quadrangulaire et la corolle à une forme de lèvre. Dans l'arbre phylogénétique les lamiacées se situent au niveau de l'angiosperme, dicotylédone et font partie de l'ordre lamiale. Les Lamiacées sont surtout des plantes méditerranéennes.

Actuellement les huiles essentielles commencent à avoir beaucoup d'intérêt comme source potentielle de molécules naturelles bioactives. Elles font l'objet d'étude pour leur éventuelle utilisation comme alternative pour le traitement des maladies et bien que d'autres propriétés biologiques importantes, L'hydrodistillation est la principale méthode permettant d'obtenir des huiles à partir des tiges, feuilles, fleurs. Par la diversité des constituants qui composent les huiles essentielles retrouve des substances très actives (térpenoide, sesquiterpéne...) qui possèdent de nombreuses activités biologiques ; certains présentent un pouvoir antioxydant très marqué tel que l'eugénol, carvicol (ex : Salvia officinalis).

Les mots clés: lamiacées, activités biologiques, huiles essentielles, Salvia officinalis.

# Abstract:

The lamiaceae family, considered as one of the most advanced families, includes a wide variety of aromatic and medicinal plants, it presents typical characters very easy to recognize for a beginner botanist: herbaceous plant, quadrangular stem and the corolla has a shape of lip. In the phylogenetic tree the lamiaceae are at the level of the angiosperm, dicotyledonous and are part of the lamial order. Lamiaceae are mainly Mediterranean plants.

Currently, essential oils are beginning to have a lot of interest as a source of bioactive natural molecules. They are being studied for their possible use as an alternative for the treatment of diseases and although other important biological properties, Hydrodistillation is the main method of obtaining oils from stems, leaves, flowers. By the diversity of the constituents that compose the essential oils finds very active substances (terpenoid, sesquiterpene ...) which have many biological activities; some have a strong antioxidant power such as eugenol, carvicol (ex : Salvia officinalis).

Key words: lamiaceae, essential oils, biological activities, salvia officinalis.

# Liste des figures :

figure	Page
Figure 1: Structures des tanins d'après (Wang et Mazza, 2002)	7
Figure 2: Structure chimique des flavonoïdes (Bruneton, 1999)	7
Figure 3 : Les coumarines et dérivés (Wang et Mazza, 2002)	8
Figure 4: Feuilles de Salvia officinalisL.	15
Figure 5: Fleurs de Salvia officinalisL.	16
Figure 6: Graines de Salvia officinalisL.	16
<b>Figure 7:</b> Structure des thuyones (α- et $\beta$ -thuyone) chez Salvia officinalis (Boulade, 2018).	18

# Liste des tableaux :

Tableau	Page
<b>Tableau 1:</b> Différentes espèces d'intérêt pharmacologique de la famille des Lamiaceae(Rhattas et al.,2016)	10
<b>Tableau 2:</b> La composition chimique de l'huile essentielle du Salvia officinalis(Bruneton,1999).	18
<b>Tableau 3:</b> Tableau illustre l'activité des huiles essentielles sur les virus (Aureli, 1992 ;Meister, 1999 ; Dorman, 2000 ; Burt, 2003 ; Horvath, 2009).	30

# Liste des abréviations :

**CMI**: Concentration Minimale Inhibitrice.

**DPPH:** 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl.

**HE**: Huile Essentielle.

**IPP**: isopentenyl pyrophosphate.

LDL: Lipoprotéines de faible densité.

**UV**: Ultraviolet.

# **INTRODUCTION**

La plante est un organisme vivant qui existe depuis l'antiquité. Elle constitue un maillon très important et fondamental dans le cycle biologique de vie des autres organismes vivants tel que les animaux aussi bien les êtres humains.

Le recours aux plantes médicinales pour se guérir a pris naissance depuis bien longtemps en médecine traditionnelle grec, romaine, indienne, chinoise et arabo-musulmane. Les plantes médicinales jouent un rôle déterminant dans la conservation de la santé des hommes et dans la survie de l'humanité (Iserin, 2001; Machiex *et al.*, 2005). En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (Madi, 2010).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) plus de 22000 espèces végétales ont été inventoriées comme plantes médicinales (Duraffourd *et al.*, 1997). Leur usage a eu un déclin avec le développement de la chimie de synthèse, toutefois les effets indésirables des médicaments ont ravivé l'intérêt des scientifiques pour les plantes médicinales.

L'OMS estime qu'en Asie et en Afrique, jusqu'à 80 % de la population a recours à la médecine traditionnelle pour leurs besoins primaires, alors que dans les pays asiatiques, comme la Chine, les préparations traditionnelles à base de plantes représentent entre 30 et 50 % de la consommation totale de médicaments (OMS, 2002a).

En Afrique, où les médicaments à base de plantes sont toujours utilisés par de nombreuses populations pour des soins sanitaires, le pouvoir thérapeutique des plantes était connu de façon empirique (Koffi *et al.*, 2009).

L'Algérie couvre une surface de 2381741 Km<sup>2</sup>; elle est dotée d'un patrimoine floristique très diversifié, notamment dans le domaine des plantes aromatiques (Hamza *et al.*, 2010).

Il est actuellement prouvé qu'environ 20% des espèces végétales poussant dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques ou cosmétiques, car elles contiennent des molécules ou des principes actifs à différentes propriétés biologiques, qui trouvent leur application dans divers domaines (médecine, pharmacie, cosmétologie et agriculture, etc.) (Suffredini *et al.*, 2004).

Actuellement les industriels développent de plus en plus de procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale. Parmi ces nouveaux composés potentiellement intéressants, les antioxydants, tels que les polyphénols, nombreuses études ont démontré la capacité de ces derniers pour protéger les globules rouges contre les stress oxydatifs cette activité s'appelle anti-hémolytique (Valente *et al.*, 2010). Aussi que les polyphénols jouent

un rôle de protection des plantes contre les invasions microbiennes, et présentent d'autres mécanismes d'action de lutte contre les champignons, bactéries et virus. Ces propriétés antifongiques et antivirales trouvent de nombreuses applications en médecine humaine (Xia *et al.*, 2011).

Les extraits bruts, naturels de ces composés et l'isolement à partir des plantes utilisées en médecine traditionnelle, peuvent être des ressources de nouveaux médicaments (Karmakar *et al.*, 2011). C'est ainsi que de nouvelles recherches ont vu le jour, notamment de l'espoir de traiter certaines maladies infectieuses par les huiles essentielles extraites des plantes aromatiques.

Le genre *Salvia*, de la famille des lamiacées, font partie de la gamme variée des plantes médicinales et aromatiques spontanées caractérisant la flore Algérienne. Le genre en question compte, à lui seul, plus de 900 espèces, (Bektas *et al.*, 2005; Kivrak *et al.*, 2009). Les espèces décrites en Algérie sont au nombre de vingt- trois (Quezel et Santa, 1963).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à une espèce végétale très répandue dans le bassin méditerranéen et très utilisée pour ses innombrables vertus thérapeutiques. Il s'agit de *Salvia officinalis* L. ou Sauge officinale et ainsi, de retracer leur usage traditionnel, et de faire état des différents travaux et études dont elle a fait et font l'objet.

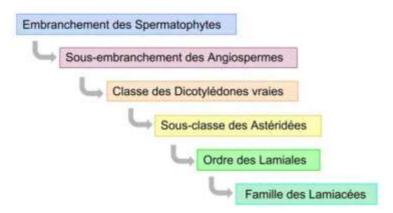
# Chapitre 1 Généralités sur Les Lamiacaea

#### 1 Les Lamiaceae :

La famille des *Lamiaceae* (*Labiateae*) est une des plus grandes familles de plantes à fleurs. Elle est une des principales familles productrices d'huiles essentielles. Ce sont des plantes qui sont énormément utilisées et connues en tant que herbes aromatiques (Andrade, 2018).

# 111 Classification et description des caractères botaniques

# 1.1.1 Classification phylogénétique (USDA)



La famille des *Lamiaceae* (labiées) du Latin (Labia) lèvre signifiant que les fleurs ont une forme caractéristique à deux lèvres (Naghibi *et al.*, 2005), comprend environs 6970 espèces réparties en 240 genres (Meyer *et al.*, 2004). Cette famille est l'une des premières à être distinguées par les botanistes (Pistrick, 2002) et ceci par la particularité de ses caractères.

# 1.2 Description des caractères botaniques

Les lamiacées ce sont des plantes herbacées, buissons, ou arbre, quelque peu ligneux annuelles ou vivaces disposant de nombreux poils sécréteurs (Frohne *et al.*, 2009). Ce sont généralement des herbacées odorantes, à tiges quadrangulaires, feuilles en général, opposées sans stipules. Elles sont chez les espèces vivantes dans les endroits secs, coriaces et présentent des adaptations leur permettant de réduire leur transpirations (feuilles velues à limbe enroulé par-dessous, stomates enfoncés (Spichiger *et al.*, 2004).

Cette famille est très homogène, car du point de vue anatomique, il est noté la présence de paquets de collenchyme aux 4 angles de la tige. Les labiées sont très riches en poils tecteurs et sécréteurs.

Beaucoup d'espèces présentent des signes d'adaptation à la sécheresse, nous pouvons citer les feuilles velues, le limbe replié en dessous, l'hypoderme collenchymateux, les stomates enfoncés (ils comportent donc cette famille deux cellules annexes perpendiculaires à la grande dimension de l'ostiole).

Les fleurs, le plus souvent sont hermaphrodites, sont généralement réunies en cymes axillaires plus ou moins contractées simulant souvent des verticilles, ou encore condensées au sommet des tiges, et simulant des épis fruit constitué par 4 akènes plus ou moins soudés par leur face interne (Messaili, 1995; Meyer *et al.*, 2004).

Cette famille est donc caractérisée par :

une corolle gamopétale irrégulière à deux lèvres, la supérieure formée de deux pétales,

l'inferieure de trois ;

quatre étamines dont deux plus longues ;

ovaire de deux carpelles recoupés par une cloison et comprenant ainsi quatre loges à une graine chacun (tétrachaine) ;

Ces caractères varient selon les genres : corolle presque régulière (*Mentha*) ou unilabiée (*Teucrium*) ; deux étamines (*Salvia*) (Quezel et Santa, 1963 ; Ozenda, 1977).

Les lamiacées sont surtout des plantes méditerranéennes (Carrubba *et al.*, 2006), qui ne se rencontrent guère que dans la région présaharienne et dans l'étage supérieur du Hoggar, sauf les trois espèces *Marrubium deserti*, *Salvia aegyptiaca* et *Teucrium polium* qui sont plus largement répandues (Ozenda, 1977).

La famille des *Lamiaceae* est très importante dans la flore algérienne, mais certains genres sont de détermination délicate en raison de la variabilité extrême des espèces (Quezel et Santa, 1963).

La formule Florale est : 5(S) + 5(P) + 4(E) + 2C

Le calice régulier à bilabié, persistant et parfois accrescent autour du fruit, La corolle est nettement bilabiée, d'où le nom donné par les premiers botanistes : une lèvre est formée de deux pétales dorsales, l'autre de trois pétales ventrales. L'androcée à quartes étamines latere ventrales qui sont généralement les plus grandes. Le fruit est un tetrakène (Botineau, 2010).

Chez quelques rares lamiacées tropicales une cinquième étamine dorsale et quelque genre dont les Sauges, Romarins, n'ont plus que deux étamines. Le gynécée, disposé sur un disque nectarifère toujours présent, deux carpelles soudées, avec fausse cloison et style gynobasique (mais les stigmates sont séparés et les ovules sont disposés différemment) (Guignard et Dupont, 2004).

#### 13 Chimie des Lamiaceae

Du point de vue biochimique, les labiées sont pour la plupart des plantes aromatiques à huiles essentielles renfermant des constituants variés et c'est à ce titre surtout qu'elles sont médicinales (Naghibi *et al.*, 2005). Ces constituants sont :

Les phénols : tels que le thymol et le carvacrole (thym, origan) ;

Les alcools : terpéniques, leurs esters et leur dérivés : linalol (lavande) ; menthol (menthe),

bornéol (romarin), cinéol (lavande aspic, romarin);

Des triterpènes : acide ursolique, oléanolique ;

Des polyphénols : des flavonoïdes, des coumarines, l'acide rosmarinique.

# 131 Les composés phénoliques des Lamiaceae

Les composés phénoliques sont composés au minimum d'un noyau phénol. Il en existe des milliers qui peuvent être simples ou constitués d'un enchaînement de plusieurs groupements formant des polyphénols (Chandrasekara, 2018).

Ils sont retrouvés le plus souvent dans les tissus épidermiques des plantes et jouent un rôle de défense.

Les phénols sont souvent de très bons antimicrobiens, fréquemment présents dans les huiles essentielles. Ils sont également capables, grâce à leur cycle phénolique, de piéger les radicaux libres et sont donc d'excellents antioxydants (Chandrasekara, 2018). Il est conseillé de consommer entre 600 mg et 1g de polyphénols par jour, ces derniers permettant de réduire le risque de maladies cardio-vasculaires en inhibant l'agrégation plaquettaire et en favorisant une vasodilatation (Morel, 2017).

# 1.3.1.1 Les tanins

Les tanins sont les polyphénols les plus volumineux. Ce sont des substances d'origine végétale non azotée, de structure polyphénolique (fig.1), solubles dans l'eau, l'alcool, l'acétone, peu soluble dans l'éther, de saveur astringente et ayant la propriété commune de tanner la peau en la rendant imputrescible et imperméable en se fixant sur les protéines. Les tanins sont répandus dans le règne végétal surtout certaines familles (Bruneton, 1999). Ils donnent une couleur rougebrune aux éléments qui en contiennent (Rivolier, 1982). Ils sont astringents, vasoconstricteurs, hémostatiques et vaso-protecteurs, anti-diarrhéiques, antiseptiques, inhibiteur de la réplication virale (Sereme, 2008).

Série 2R; 3S

R1 = R2 = H afzéléchol R1 = OH; R2 = H catéchol

R1= R2 = OH gallocatéchol

Série 2R; 3S (OH-)

Figure 1 : Structures des tanins d'après (Wang et Mazza, 2002)

#### 1312 Les flavonoïdes

Ce sont les pigments permettant aux végétaux d'être colorés, les protégeant ainsi des rayonnements ultra-violets (Harborne, 2000).

Les flavonoïdes sont constitués de deux noyaux phénols assemblés en C6-C3-C6. (fig. 2)

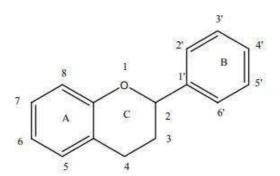


Figure 2 : Structure chimique des flavonoïdes (Bruneton, 1999)

Les flavonols et flavones sont retrouvés dans la majorité des fruits et des légumes, et dans de nombreuses plantes à usage thérapeutique. Les isoflavones ne sont quasiment présents que dans la famille des *Fabaceae*. Les agrumes contiennent des flavanones, les fruits rouges des flavonols et anthocyanosides (Rivolier, 1982).

Ils étaient utilisés, historiquement, pour leur propriété vasoprotectrice. Les flavonoïdes du *Gingko biloba* sont recommandés pour la protection et l'amélioration de la circulation cérébrale (Ghedira, 2012), les anthocyanes de la myrtille (*Vaccinium myrtillus*) pour la protection des microvaisseaux rétiniens (Dufour, 1997).

Les différents flavonoïdes présentent tout un éventail de propriétés : modulateurs enzymatiques, anti-inflammatoires, antispasmodiques, hépatoprotecteurs, hypotenseurs, antimicrobiens, ou encore antioxydants (Ghedira, 2005).

Les isoflavones modulent les récepteurs aux œstrogènes et possèdent de faibles propriétés oestrogéniques (Potter 1998).

# 1.3.1.3 Autres composés phénoliques

Les quinones sont des composés cycliques possédant deux fonctions cétones sur leur cycle. Ils sont de puissants laxatifs qui augmentent le péristaltisme intestinal, et diminuent l'absorption intestinale d'eau et d'électrolytes (Xing, 2001).

Les coumarines sont des dérivés phénoliques à noyau benzo-alpha-pyrone (fig.3).

R1 = R3 = H, R2 = OH: Ombelliférone

R1 = R2 = OH, R3 = H: Esculétol

R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R3 = OH: Fraxétol

R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = OH, R3 = H: Scopolétol

Figure 3 : Les coumarines et dérivés (Wang et Mazza, 2002)

Plusieurs familles de plantes en contiennent : les *Apiaceae*, les *Asteraceae*, les *Fabaceae*, ainsi que les *Rutaceae*. Elles possèdent des propriétés anti-nflammatoires, anti-agrégants plaquettaires et accélèrent le lympho-drainage (Hoult, 1996)

# 132 Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont souvent des déchets du métabolisme de la plante, elles se présentent sous deux formes les essences végétales et les résines. Elles sont excrétées par des canaux excréteurs ou diffusées par l'épiderme des feuilles si elles sont volatiles. Elles possèdent une odeur prononcée qui donne leur parfum aux végétaux (Rivolier, 1982).

Deux mécanismes de synthèse conduisent à deux catégories de composants des huiles essentielles (Morel, 2017).

# 1.3.2.1 Les terpènes

Les terpènes forment le plus grand groupe de produits naturels, avec près de 25 000 composés différents identifiés (Gershenzon, 2007). Ils sont produits à partir d'un isopentenyl pyrophosphate (IPP), molécule constituée de cinq atomes de carbone. Par des réactions de combinaisons et enchaînements, à partir de cette base, sont formés : les monoterpènes (C10H16), les sesquiterpènes (C15H24) et les diterpènes (C20H32) (Morel, 2017).

A partir de ces molécules, les végétaux produisent des terpénoïdes, des composés aromatiques, par des réactions d'oxydoréduction principalement, avec des fonctions chimiques variées (Morel, 2017). Dans les huiles essentielles commercialisées, nous allons retrouver les terpénoïdes qui sont les plus volatiles, ainsi que les monoterpènes et quelques sesquiterpènes. Les autres ne sont pas entraînés à la vapeur car trop lourds lors de l'extraction de l'huile essentielle.

Les monoterpènes peuvent représenter jusqu'à 90% de la composition d'une huile essentielle. Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques, combinés à de nombreuses fonctions telles que des fonctions alcools, aldéhydes, cétones, esters, ou encore phénols.

Les sesquiterpènes ont des chaînes plus longues, ce qui augmente le nombre de cyclisations, auxquelles s'ajoutent des variations structurales avec des carbures, des alcools ou des cétones. Ces phénomènes conduisent à une très grande variété de sesquiterpènes et de leur structure (Bruneton, 2016).

# 1.3.2.2 Les phénylpropanes

Les phénylpropanes sont des composés en C<sub>9</sub>, avec un cycle en C<sub>6</sub> et C<sub>3</sub>, et leurs dérivés (Morel, 2017). Ils sont moins fréquents et caractéristiques de certaines huiles essentielles (Bruneton, 2016).

# 14 Intérêt nutritionnel et pharmacologique

La famille des labiées est l'une des principales sources de légumes et de plantes médicinales du monde entier. Les espèces de *Mentha*, *Thymus*, *Salvia*, *Origanum*, *Coleus* et *Ocimum* sont utilisées comme des légumes, des arômes alimentaires et dans l'industrie du bois (Tecton). En culture ornementale d'intérieur, on retrouve quelques espèces du genre Savory (*Satureja hortensis*), crosne de Tubifera, *Salvia* et Coléus (Messaili, 1995; Meyer *et al.*, 2004).

Notons également que plusieurs espèces de cette famille sont utilisées en médecine traditionnelle et moderne, comme *Lavandula*, *Teucrium*, *Thymus* et *Salvia* (Naghibi *et al.*, 2005).

Plusieurs travaux, réalisés *in vitro* et *in vivo*, rapportent des résultats Intéressants pour certaines molécules antioxydants d'origine végétale telles que les dicatéchols, la curcumine, les tri terpènes pentacycliques et les flavonoïdes (Gabrieli *et al.*, 2005 ; Lopez *et al.*, 2007).

Dans la pharmacopée traditionnelle africaine, les plantes de la famille *Lamiaceae* sont utilisées comme diurétique, anti-syphilitique, anti-diarrhéique, cicatrisante, antiseptique et dans le traitement de nombreuses affections telles que les problèmes intestinaux ou encore le

météorisme (ballonnement du ventre, dû à des gaz). De nombreuses espèces de cette famille ont confirmé leur intérêt pharmacologique dans la littérature (Naghibi *et al.*, 2005) et qui peuvent être citées à titre indicatif dans le tableau 1 :

**Tableau 1** : Différentes espèces d'intérêt pharmacologique de la famille des *Lamiaceae* (Rhattas *et al.*, 2016)

Espèce	Nom Français	Nom vernaculaire	Usage de la plante	Mode de préparation	Activité pharmacologique
Ajuga iva	Germandré e musquée	-Chandgoura -Toute berri	Cosmétique/ Thérapeutique alimentaire	Macération / cru	Affection oculaire, Soin des cheveux, Maladie hépatique, Maladie du froid
Calamintha officinalis	Calament	-Halhal -Khouzama	Thérapeutique	Infusion/ Cuit	Affection génito-urinaire et soin des cheveux/ Affection digestive et Affection respiratoire
Lavandula dentata	Lavande à feuille dentée	-Halhal -Khouzama	Thérapeutique / Cosmétique	Infusion/ Macération	Affection rhumatologique/ Affection génito-urinaire/ Affection oculaire Soin des cheveux
Lavandula stoechas	Lavande	-Halhal -Khouzama	Thérapeutique / Cosmétique	Macération	Affection génito-urinaire et Soin des cheveux
Marrubium fontianum	Marrube	El mariwa	Cosmétique	Infusion	Affection cutanée, irritation pour la peau et les muqueuses gastriques
Marrubium vulgare	Marrube blanc	Mchichtro -Tafergana	Thérapeutique	Infusion	Affection digestive/ Affection rhumatologique
Melissa officinalis	Melissa	Tourenjan	Thérapeutique	Cuit/ infusion	Affection digestive et remède pour les intestins
Mentha pulegium	Menthe pouliot	Flyou -Mantha	Thérapeutique	Infusion/ Macération	Affection respiratoire/ Affection digestive
Origanum grosii	Origan	Zâater	Thérapeutique	Infusion	Affection respiratoire/ Affection digestive
Origanum majorana	Marjolaine / la menthe citronée	Merdadouch -Merdekouch	Thérapeutique / Cosmétique	Infusion	Affection neurologique/ Affection digestive et maladie de la bouche
Rosmarinus officinalis	Romarin	Iklil eldjabel -Azir	Thérapeutique	Infusion/ Cuit	Affection neurologique, de foie et hémostatique/ guérie Alzheimer
Salvia argentea	Sauge argentée	El kouissa	Thérapeutique	Infusion	Affection génito-urinaire
Salvia officinalis	La sauge	Miramia -Selmia	Thérapeutique	Infusion	Les troubles hormonaux, et douleurs des règles/ Affection génito-urinaire
Satureja alpina	Sariette	Zàaytra -Tazouknit	Thérapeutique	Infusion	Affection digestive
Thymus algeriensis	Thym	Zàaytra -Tazouknit	Thérapeutique	Cru	Affection digestive
Thymus zygis	Thym salsa	Zàaytra	Thérapeutique	Infusion	Affection intestinale

# 1.5 Toxicité

La plante peut être toxique sous toutes ses formes fraiche et sèche, jeune ou en fleur (Ozenda, 1977). Les études scientifiques montrent que les huiles essentielles peuvent présenter une certaine toxicité. Il faut cependant remarquer que celle-ci varie selon la voie d'exposition et la dose prise (concentration) concernent principalement des enfants et en dehors du cadre classique d'utilisation. Ces expositions se fait par ingestion, par contact, par inhalation qui peut induire ou aggraver des problèmes respiratoires (une diminution de la fonction pulmonaire et une augmentation de la sensation de poitrine oppressée, une respiration sifflante augmenter l'asthme chez les populations sensibles). Le manque évident de données sur la toxicité des huiles pour l'homme invite cependant à la prudence quant aux conclusions à tirer (Ba et Settour, 2018).

L'alpha et béta-thuyone et le camphre sont à l'origine d'accidents se manifestants par des crises convulsives, survenus lors d'ingestion de trop fortes doses d'extraits alcooliques et d'huile essentielle pure (Wichtl *et al.*, 2003). La Sauge officinale ne devrait donc pas être utilisée chez les personnes souffrant d'épilepsie (Gagnon, 2010).

# 1.6 Le genre Salvia

#### 161 Présentation

Salvia vient du mot latin "Salvare", qui veut dire : Guérir, sauver. C'est une plante magique qui sauve des vies humaines (Fellah *et al.*, 2006). Le genre Salvia (Sauge) fait partir des genres les plus importants de la famille des Lamiaceae, comprenant près de 900 espèces réparties dans le monde entier,

c'est l'un des genres les plus répandus de la famille des Lamiacées (anciennement appelée Labiées) (Russo *et al.*, 2013). L'Algérie compte 23 espèces du genre *Salvia*. Ce sont des Arbustes ou des plantes herbacées, calice bilabiées, variable à lèvres supérieures tridentées, et lèvres inférieures bidentées, corolle bilabiée, étamine 2 à filet court surmonté d'un long connectif à 2 branches inégales, l'une portant une loge de l'anthère et l'autre, le plus court une écaille ou bien terminée en pointe (Quezel et Santa, 1963).

# 1.6.2 Propriétés pharmacologiques des Salvia

Le genre *Salvia* est très utilisé en pharmacopée traditionnelle. Divers usages thérapeutiques sont connus depuis l'antiquité et ont été validés par des tests biologiques appropriés. Les activités biologiques pour lesquelles ces espèces sont utilisées sont très diverses, on peut citer : l'activité anti cholinestérase, antibactérienne, antioxydante, antifongique, anti-inflammatoire anticancéreuses, antidiabétique, antispasmodique et antiseptique (Perry *et al.*, 2003; Kan *et al.*,

2007 ; Kamatou *et al.*, 2010). En outre, les espèces peuvent être utilisées en tant qu'alternative de conservation des denrées alimentaires traditionnelles. Ces plantes sont utilisées pour traiter les infections microbiennes, les symptômes associés aux cancers la diarrhée, les maladies des yeux (Kamatou *et al.*, 2008 ; Abdulhamid *et al.*, 2013). On peut citer quelque exemple de ces espèces : -Les racines de *Salvia miltiorrhiza* et de *Salvia grandifolia* sont utilisées pour traiter les maladies cardiovasculaires.

Salvia officinalis (la sauge) : Cette espèce présente plusieurs activités biologiques dont une activité antidiabétique, anticancéreuse, antiinflammatoire, antivirale. Elle a également des effets sur les problèmes nerveux et cardiovasculaires (Bouaziz *et al.*, 2009).

Salvia spinosa Cette sauge est utilisée pour le traitement de la diarrhée, les troubles urinaires et pour les pieux et douleurs de l'estomac (Bahadori *et al.*, 2015).

Salvia fruticosa a des effets sur diverses maladies de la peau, du sang, et les maladies infectieuses, ainsi que des maladies de l'appareil digestif, circulatoire, respiratoire, et des systèmes de l'ostéome musculaires. Elle est également utilisée comme une herbe hypoglycémique et contre les inflammations, l'hépatite et la tuberculose (Abdulhamid *et al.*, 2013).

L'espèce *Salvia divinorum* est utilisée sous forme d'infusion soit comme un tonique, soit comme un remède pouvant guérir divers maux. La feuille peut être appliquée sur le front du patient comme un cataplasme utilisée comme : diurétique, contre la diarrhée, l'anémie, les rhumatismes et les maux de tête (Siebert, 1994).

# Chapítre 2 Monographie de l'espèce Salvia officinalis

# 2 Salvia officinalis L. (Sauge officinale)

# 2.1 Classification taxonomique

D'après Goetz et Ghedira (2012), la sauge suit la classification suivante :

Règne : Plantae

Embranchement: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Sous-classe: Asteridae

Ordre: Lamiales

Famille: Lamiaceae

Genre: Salvia

Espèce : Salvia officinalis L.

# 2.2 Nomenclature:

Noms Communs : Herbe sacrée, thé de Grèce, herbe sage (Fabre et al., 1992).

Nom scientifique : Salvia officinalis

Nom français : Calamenthe vulgare

قيملاسد وأ قيماريما : Nom vernaculaire en arabe

Nom français : Sauge

Nom anglais : Garden sage (Ghourri, 2013)

En Algérie les espèces qui ont été déterminées sont dans l'ordre d'une trentaine.

Plusieurs appellations ont été données à la sauge : Selon Ibn El Beytar, les andalous la nomment «selamia» qui ajoute qu'elle est appelée « salbia » par les botanistes en Espagne. L'algérien indique l'expression « souekennebi » comme synonyme de selamia (Khireddine, 2013).

# 2.3 Éléments de botanique

la Sauge officinale est aussi connue sous le nom de Thé d'Europe, de Grande sauge ou encore Herbe sacrée (Debuigne, 2013).

Le nom du genre *Salvia* vient du latin salvare qui signifie «sauver» et «Guérir» (Pujuguet, 2008), est due aux propriétés curatives de la plante, ce qui était autrefois célébré comme herbe médicinale. Ce nom a été corrompu populairement Sauja et Sauge (la forme française), en vieil anglais, 'Sawge,' qui est devenu notre nom actuel de Sage (Grieve, 1984). Le nom d'espèce «officinalis» signifie que la plante est utilisée en pharmacie (officine).

La sauge est économiquement une des espèces les plus importantes du genre du *Salvia* et comprend près de 1000 espèces à travers le monde, et représente l'un des plus grands genres dans la famille des Lamiacées (Lakušić *et al.*, 2013).

La sauge est une plante vivace, sous-arbrisseau à tige ligneuse à la base, formant un buisson dépassant parfois 80cm, rameaux vert-blanchâtre dont les tiges droites ont de nombreuses ramifications couvertes de poils feutrés. Les parties inférieures du buisson se lignifient. Les feuilles sont assez grandes, épaisses, vert-blanchâtres (fig.4), et opposées dégageant une forte odeur aromatique caractéristique camphrée qui s'adoucit au séchage (Delaveau et Lorrain, 1977). Les feuilles sont lancéolées et oblongues épicée sont simples et ovoïdes ou oblongues et s'effilent vers la tige, où elles sont parfois munies de deux oreillettes. Les feuilles, au bord finement dentelé. La face supérieure des feuilles, initialement couverte de poils feutrés, devient glabre et ridée chez les feuilles plus anciennes. La face inférieure est toujours couverte de poils feutrés blancs (pubescente) (Hans, 2007).



**Figure 4**: Feuilles de *Salvia officinalis* L. <u>https://fr.scribd.com/article/516510905/La-Sauge-Officinale</u>

Les fleurs labiées typiques, sont bleues violacées, groupées par trois (fig. 5), elles forment des inflorescences en épis mesurant jusqu'à 30 cm de haut, se situent sur des hampes florales érigées, et sont regroupées en petits glomérules formant de grands épis. Fleurs pentamères à 4 étamines et 2 carpelles soudés. Ovaire supère à 4 loges par recloisonnement des 2 loges des carpelles, 1 style à 2 stigmates.

Type d'inflorescence : glomérules spiciformes

Répartition des sexes : hermaphrodite Type de pollinisation : entomogame.

Site consulté le 15/09/2021

Période de floraison : mai à juillet

Type de fruit : Tétrakène

Mode de dissémination : Barochore

Le calice campanulé à 5 dents longues souvent teinté de pourpre et corolle bilabiée supérieure en casque et lèvre inférieure trilobée ; fruits en forme de tétrakène (Volak, 1983).



Figure 5 : Fleurs de Salvia officinalis L.

https://canope.ac-besancon.fr/flore/ Site consulté le 15/09/2021

Formule florale : (5S) + (5P) + 4E) + (2C) Diagramme floral



Le fruit est invisible, composé de fines billes vertes logées au fond de l'involucre sitôt après la floraison, elles vont vite se transformer en graines noires (fig. 6).



Figure 6 : Graines de Salvia officinalis L.

https://studylibfr.com/doc/974989/salvia-officinalis-monographie

Site consulté le 15/09/2021

# 2.4 Habitat et Répartition géographique de la sauge :

La sauge est cultivable jusqu'à 1800 m d'altitude ; elle supporte des calmants et des sols très variés, au pH allant de 5 à 9. Le plant adulte résiste à la température de -10° C, mais il est préférable de pailler le jeune plant (Gilly, 2005). La sauge est une espèce généralement cultivée,

elle pousse spontanément à l'état sauvage dans différentes aires géographiques. Elle est

rencontrée dans les clairières, les forêts, les broussailles, les pâturages, les steppes, les plaines, les

hauts plateaux et les montagnes jusqu'à 2500 m d'altitude. La sauge se caractérise par une aire de

répartition très répandue elle se trouve essentiellement dans Yougoslavie, Bulgarie, France, Italie,

USA, Inde, Espagne, United Kingdom, Turquie, Maroc, Grèce, dans les pays du pourtour

méditerranéen tel que l'Afrique du Sud, le central, l'Amérique du Sud, et l'Asie du Sud Est

(Oana-Maria et al., 2010).

La sauge est une plante qui préfère les terrains chauds et calcaires. Ce genre est distribué dans

trois régions principales dans le monde : à l'Amérique centrale et latine (530 espèces), en Asie

centrale et en régions méditerranéennes (250 espèces), en Afrique du Sud (30 espèces) et en Asie

de l'Est (90 espèces) (Walker et al., 2004).

La sauge pousse préférentiellement sur des sols calcaires comme dans les lieux arides du Midi

mais on le retrouve également dans toute la partie occidentale du bassin méditerranéen. Beaucoup

d'importations proviennent des pays d'Europe du Sud-Est. La Sauge est également cultivée dans

le monde entier car elle est reconnue comme plante condimentaire et médicinale (Delaveau et

Lorrain, 1977).

**Constituants chimiques:** 2.5

La sauge officinale (Salvia officinalis L.) est une plante médicinale largement cultivée pour

son importance économique et sa grande teneur en composés bioactifs (Tosun et al., 2014). La

sauge officinale est composée de (Bruneton, 2016) : - Flavonoïdes de deux types :

. Les glycosides de l'eugénol et du lutéolol,

. Les flavones substituées en C6.

Triterpènes dérivés de l'ursane et de l'oléamane

Diterpènes : acide carnosique et carnosol

Acides phénols dérivés de l'acide hydroxycinnamique

Sesquiterpènes

Huile essentielle elle-même composée de :

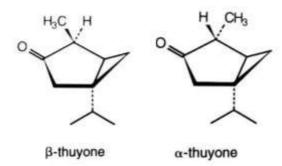
. thuyones :  $\alpha$ -thuyone (18 à 43%) et  $\beta$ -thuyone (3 à 8,5%) (Fig. 7)

. camphre (4,5 à 24,5%)

. cinéole (5,5 à 13%)

. humulène (0 à 12%)

17



**Figure 7** : Structure des thuyones ( $\alpha$ - et  $\beta$ -thuyone) chez *Salvia officinalis* (Boulade, 2018) Les proportions des composants chimiques sont variables et dépendent des conditions climatiques, de l'apport en eau et de l'altitude des plants (Ghorbani, 2017).

Pour comparaison, l'huile essentielle de sauge trilobée est plus riche en cinéole (environ 60%) et contient également du camphre, du bornéol, du terpinéol et des thuyones (Fleurentin, 2016). La chromatographie sur couche mince permet de révéler deux éléments chimiques caractéristiques : du cinéole et des thuyones.

Selon Bruneton (1999), la Sauge officinale contient environ (8 - 25 ml/kg) d'huile Essentielle, qui est caractérisée par la présence de camphre, de cinéole et de cétones Monoterpéniques bicycliques : les thyones (α-thyone et β-thyone) (tab.2). Ces derniers peuvent Présenter jusqu'à 60% de l'huile essentielle, l'α-thuyone étant presque toujours largement Prépondérante. La composition varie en fonction de nombreux facteurs. A titre indicatif, le profil défini par la norme NF ISO 9909 [1999] pour l'HE (huile essentielle) de Sauge officinale est le suivant :

**Tableau 2** : La composition chimique de l'huile essentielle du *Salvia officinalis* (Bruneton, 1999).

Le composé de l'HE	La teneur en (%)	
α- Thuyone		
β-Thuyone	3 - 8,5	
Camphre	4,5 - 24,5	
Cinéole	5,5 - 13	
Humulène	0 - 12	
α-pinène	1 - 6,5	
Camphène	1,5 - 7	
Limonène	0,5 - 3	
Linalol libre et estérifié	1 au maximum	
Acétate de bornyle	2,5 au maximum	

La feuille contient des flavonoïdes (1-3 %) dérivés de la lutéoline et de l'apigénine, ainsi que des glycosylflavones comme la vicénine-2. Elle renferme de nombreux triterpènes (comme l'acide ursolique et l'acide oléanolique). Elle contient également des diterpènes comme le carnosol (= picrosalvine), formés à partir de l'acide carnosolique lors du séchage et du stockage, le rosmanol, le safficinolide etc. Elle possède également des composés phénoliques (appelés aussi acides phénols) comme l'acide rosmarinique (Wichtl *et al.*, 2003).

Le profil défini par la norme NF ISO 9909 (1999) pour l'huile essentielle (HE) de Sauge officinale est : alpha-thuyone, 18-43 % ; béta-thuyone, 3-8,5 % ; camphre, 4,5-24,5 % ; cinéole, 5,5-13 % ; humulène, 0-12 % ; alpha-pinène, 1-6,5 % ; camphène, 1,5-7 % ; limonène, 0,5-3 %, linalol libre et estérifié, 1 % au maximum ; acétate de bornyle, 2,5 % au maximum (Wichtl *et al.*, 2003). L'HE de Sauge officinale contient donc une grande quantité de thuyone, une cétone très toxique (neurotoxique et abortive). Son utilisation doit donc être proscrite en usage interne (Morel, 2008).

La sauge officinale, *Salvia officinalis*, et la sauge sclarée, *Salvia sclarea*, contiennent des tanins et des composés phénoliques comme l'acide rosmarinique, permettant des actions bactéricide, fongicide et anti-oxydante (Lamendin, 2004).

# 2.6 Formes pharmaceutiques ou formes d'utilisation traditionnelles :

La sauge a, de tout temps, été utilisée en thérapeutique, son nom latin *salvia*, provient de salvare "sauver", "guérir". Elle était considérée comme une plante presque magique, capable de guérir tous les maux.

Comme la plupart des *Lamiaceae*, la sauge est une plante aromatique utilisée comme condiment, en particulier dans la cuisine méditerranéenne.

La sauge est une plante sacrée des anciens. Utilisée en tisane depuis le Moyen-âge, elle facilite la digestion. On lui attribue aussi des propriétés antiseptiques, énergétiques et elle permettrait même de stimuler la mémoire (Pujuguet, 2008).

Les feuilles de sauge étaient alors utilisées en infusion. Afin de traiter l'asthme, il était recommandé de fumer les feuilles séchées de sauge (Debuigne, 2013).

Des travaux réalisés sur *Salvia officinalis* indiquent diverses utilisations comme le traitement des infections microbiennes, le cancer et l'inflamation (Kamatou *et al.*, 2014). Cette sauge possède des caractéristiques permettant son utilisation comme agent anti inflamatoire et antifongique (Abu-Darwish *et al.*, 2013).

Des études antérieures ont montré les effets inflamatoire, analgésique et antipyrétique des tannins, des flavonoïdes, des saponosides et des triterpènes/ stéroides (Bose *et al.*, 2007). La

présence de ces composés chimiques dans l'extrait des feuilles et l'extrait des racines pourrait être responsable de propriétés pharmacologiques observées.

La monographie communautaire élaborée par le HMPC reconnaît, sur la base de l'utilisation traditionnelle, deux indications par voie orale à la feuille de *Salvia officinalis* (Wichtl, 1999) : les troubles dyspeptiques, brûlures d'estomac et ballonnements

les sudations excessives

Per os, l'apport journalier en thuyone ne doit pas dépasser 5 mg, et l'utilisation ne doit pas dépasser deux semaines.

En voie locale, l'utilisation de la feuille de *Salvia officinalis* est recommandée lors d'inflammation de la bouche ou de la gorge, en gargarismes et bains de bouche et lors d'inflammation bénigne de la peau (Bruneton, 2016).

Les affections de la cavité buccale concernent les dents, les gencives, la langue, le pharynx et la gorge. Les plantes intéressantes sont celles à tanins, qui permettent l'absorption des toxines et les plantes à mucilage, émolliente, adoucissante et anti-inflammatoire (Morel, 2017).

Dans le cas de gingivite ou stomatite, il est conseillé de faire des gargarismes d'infusion de feuilles de *Salvia officinalis* trois à quatre fois par jour (Lamendin, 2004), ou utiliser de la teinture mère de *Salvia officinalis*, à raison de 40 gouttes dans un verre d'eau tiède trois fois par jour également (Boukhobza, 2014). Une goutte d'huile essentielle de *Mentha piperata* ajoutée à cette infusion aura une action antalgique (Goetz, 2010).

Les compléments alimentaires à base de *Salvia officinalis* revendiquent des actions toniques et stimulantes (Vidal, 2018).

# 2.7 Indications thérapeutiques :

La Sauge est un stimulant et un carminatif, elle a aussi des propriétés astringentes et légèrement antiseptiques, de sorte qu'on en fait des gargarismes. L'essence volatile est utilisée comme médicament convulsif, son action est semblable à celle de l'essence d'Absinthe, mais moins énergique. *Salvia officinalis*: constituée d'huiles essentielles (1 à 2 %) qui contiennent jusqu'à 50 % de torreyol, substance en partie responsable de l'activité antiseptique et antimicrobienne. Ces huiles essentielles réduisent en outre les sécrétions bronchiques. Divers constituants de ces huiles, sont des puissants antioxydants (Chevallier, 2001; Capek *et al.*, 2003; Pibiri, 2006).

La sauge est essentiellement utilisée pour le traitement des pathologies du système digestif comme la diarrhée et l'ulcère. Fiorentin *et al.* (2013) ont prouvé que cette plante est bien utilisée pour soigner les sujets qui souffrent des maladies gastro-intestinales. Les travaux de Hamidpour *et al.*, (2013) et de Khashan *et al.*, (2015) montrent que la sauge est dotée d'un pouvoir

hypoglyémiant et qu'elle peut stimuler les hormones de la fertilité ; en effet Malihezaman *et al.*, (2015) ont montré que cette plante est considérée comme phyto-oestrogénique.

# 2.8 Conditions d'utilisation traditionnelle et voie d'administration :

Les feuilles de Sauge officinale sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement.

La sauge est une plante aromatique et médicinale largement utilisée soit à l'état naturel, soit sous forme d'extrait. Bien que retrouvée dans tous les répertoires de plantes à phytoœstrogène, elle n'a pas faire preuve de son activité (AFSSA, 2005).

Les seules formes galéniques utilisables à l'officine sont celles où la plante est utilisée entière, comme la teinture mère ou l'extrait fluide. Ces formes permettent de réduire considérablement la présence de thuyone, à des dosages proche de 1% (Morel, 2017). Par voie orale, la sauge officinale, peut être utilisée (Bruneton, 2016) :

en infusion, 15 à 20g de feuilles sèches par litre d'eau bouillante, 3 à 4 tasses par jour de cette tisane. L'infusion permet d'extraire les flavonoïdes (acide rosmarinique et acide ellagique) ainsi que les composés volatiles (bornéol, cinéole, camphre, thujone)

en teinture mère comme décrit précédemment, environ 50 gouttes par jour, avec possibilité d'augmenter la dose si effets insuffisants. La teinture doit contenir au minimum 0,1% d'huile essentielle.

Au cours des années 1930, une série d'études menées démontre l'action antisudorifique de la Sauge. Une étude allemande, menée en 1989 auprès de 80 personnes souffrant de transpiration excessive, indique qu'un extrait aqueux sec (440 mg/jour) était aussi efficace qu'une infusion (4,5 g/jour) pour atténuer la sudation (ESCOP, 1996).

Il a été testé, dans une étude basée sur des extraits tirés de feuilles de *Salvia officinalis* L. et de *Medicago sativa* L. (Alfalfa), l'effet sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les palpitations et la fatigue chez 30 femmes ménopausées présentant ces symptômes. Les résultats ont montré que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes avaient complètement disparues chez 20 femmes, quatre ont constaté une nette diminution des symptômes et les six autres ont ressenti une diminution des symptômes. L'étude a également montré que la concentration en œstradiol, LH, FSH et TSH reste inchangée avant et après 3 mois de traitement et que ces composés semblent avoir une légère action antidopaminergique, sans pour autant présenter d'effet secondaire (De Leo *et al.*, 1998).

Elle possède également des propriétés antispasmodiques, cholérétiques et antioxydantes (Botineau, 2010).

Elle pourra donc aussi être utilisée :

En usage externe, dans les états inflammatoires et antiseptiques des muqueuses buccales et pharyngées (grâce aux acides phénols (Gagnon, 2010). En gargarisme ; soit avec la drogue coupée pour infusion, soit sous forme d'extraits alcooliques ou sous forme de distillat) (Wichtl *et al.*, 2003).

En usage interne, pour lutter contre les dyspepsies (grâce aux flavonoïdes ou aux essences (Gagnon, 2010) et l'hypersécrétion sudorale sous les mêmes formes qu'en voie externe ou sous forme de jus de plante fraîche pressé (Wichtl *et al.*, 2003). Un essai suggère aussi que l'administration d'un extrait de Sauge équivalent environ à 1 g de Sauge par jour a légèrement amélioré les performances cognitives de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, mais ceci nécessite des approfondissements (Akhondzadeh *et al.*, 2003).

L'Agence européenne du médicament (EMA) reconnaît l'usage traditionnel de la feuille de Sauge dans le traitement symptomatique des petits problèmes digestifs (brûlures d'estomac, ballonnements), ainsi que dans celui de la transpiration excessive et, en application locale, dans celui des inflammations de la bouche, de la gorge et de la peau (Derbré et Launay, 2014; Gagnon, 2010).

#### 2.9 Effets indésirables :

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté avec la consommation de feuilles de sauge officinale.

En cas d'usage prolongé ou de surdosage, lors de la consommation d'extrait alcoolique, ou d'huile essentielle, certains effets secondaires peuvent apparaître, de type nausées, vomissements, hyper salivation, tachycardie, vertiges, bouffées de chaleur, et plus graves cyanose et convulsions. Les effets sur le système nerveux central apparaissent pour des doses supérieures à 0,5 mg/kg et sont dus principalement aux thuyones, camphre et terpènes (Ghorbani, 2017).

# 2.10 Contre-indications et précautions d'emploi :

L'utilisation de l'extrait hydro alcoolique ou de l'huile essentielle de sauge est contre-indiquée aux :

sujets ayant moins de 18 ans

femmes enceintes ou allaitantes

- en cas d'hyperoestrogénie ou d'antécédents de cancer hormono-dépendants.

# 2.11 Pharmacologie:

# 2.11.1 Activité hypoglycémiante :

Une étude a évalué l'effet de l'extrait méthanolique de *Salvia officinalis* sur un modèle murin d'obésité, état inflammatoire et insulino-résistance. Les souris ont été traitées pendant cinq semaines avec 100 mg ou 400 mg/kg par jour d'extrait de sauge, ou de 3 mg/kg/j de rosiglitazone (antidiabétique oral, appartenant à la famille des thiazolidinediones), utilisé comme témoin positif. Enfin, une dernière partie des souris a reçu une solution contrôle composée d'eau à 10 mL/kg/j. Au bout de 14 jours de traitement, la glycémie et la concentration plasmatique sérique, trente minutes post-prandiale, ont significativement diminué dans le groupe des souris traitées par les extraits de sauge et dans le groupe témoin positif par rapport au groupe de souris traitées avec la solution contrôle. Il semblerait que la sauge sensibilise les tissus à l'insuline. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le plus faible dosage de 100 mg/kg/j (Ben Khedher, 2018).

# 2.11.2 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction :

Il est déconseillé d'utiliser la sauge en cas de traitement médicamenteux interagissant avec les récepteurs aux GABA, comme les barbituriques ou les benzodiazépines, du fait de son action sur ces récepteurs (Hanrahan, 2015).

Sur des patients diabétiques type 2, 150 mg, trois fois par jour, d'extrait de sauge sous forme de comprimé, permet une diminution significative de la glycémie post-prandiale par rapport à un placebo. Ces résultats sont obtenus à partir de la douzième semaine de traitement (Behradmanesh, 2013).

La sauge, en plus d'un traitement à base de metformine et d'atorvastatine, permet de baisser plus considérablement et plus rapidement la glycémie post-prandiale, mais également l'HbA1c, le cholestérol total, les triglycérides et le LDL, à l'opposé, le cholestérol HDL est augmenté (Baricevic, 2001).

Un autre essai randomisé en double aveugle sur une durée de deux mois, chez des patients présentant une hyperlipidémie, a démontré une diminution de la cholestérolémie, de la concentration sérique des triglycérides et LDL et une augmentation de la concentration sérique en HDL, ceci avec un extrait de feuilles à la dose de 500 mg trois fois par jour (Kianbakht, 2011).

# 2.11.3 Activité oestrogénique :

La sauge officinale, *Salvia officinalis*, possède des activités ostrogénique et anti-sudorale. Comme vu précédemment, les feuilles et sommités fleuries contiennent une huile essentielle très toxique riche en thuyone, des tanins, des flavonoïdes, des composés phénolique, des di- et triterpène.

Fiorentin et al. (2013) et Djedidi et al., (2018) ont montré que la sauge est essentiellement utilisée pour le traitement des pathologies du système digestif comme la diarrhée et l'ulcère, elle est bien utilisée pour soigner les sujets qui souffrent des maladies gastro-intestinales. Ces résultats corroborent plusieurs autres études qui ont montré que la sauge est douée d'un pouvoir hypoglyémiant (Khashan et al., 2015). D'autres interrogés ont signalé que la sauge peut stimuler les hormones de la fertilité ; en effet Malihezaman et al., (2015) ont montré que cette plante est considérée comme phyto-oestrogénique.

Une étude a été menée sur un groupe de patientes ménopausées depuis au moins douze mois et présentant au moins cinq bouffées de chaleur par jour.

Pendant huit semaines, elles ont pris un comprimé de feuilles fraîches de feuilles de *Salvia officinalis*. Dès la première semaine de traitement, le nombre moyen de bouffées de chaleur a diminué avec une amélioration au fil du temps (Bommer, 2011).

Elle sera utilisée sous forme de teinture mère ou d'extrait fluide, permettant une concentration en huile essentielle aux alentours de 1% (Morel, 2017).

L'utilisation de la sauge officinale est contre-indiquée chez la femme enceinte.

# 2.11.4 Activité anti-tumorale

Des extraits de sauge ont démontré des effets pro-apoptotiques et inhibiteur de croissance sur des lignées de cellules de cancer du sein MCF-7, d'adénocarcinome du cervix HeLa, de cancer colorectal HCT116, de carcinome du poumon A549 et de mélanome A375, M14, 12058. L'extrait de *Salvia officinalis* possède des effets cytotoxiques par stimulation et augmentation de la libération de TNF-alpha et oxyde nitrique par les macrophages.

Isolés, le caryophyllène et alpha-humulène, inhibent la croissance des cellules cancéreuses MCF-7 et HCT116. L'acide ursolique inhibe l'angiogenèse et l'invasion des cellules mélanocytes. L'acide rosmarinique empêche la formation de tumeurs de l'épiderme induites sur des modèles murins (Ghorbani, 2017).

L'huile essentielle de *Salvia officinalis* inhibe la mutagenèse induite par les UV chez *Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae* (Vuković-Gacić, 2006).

L'extrait méthanolique, contenant principalement des acides phénoliques, présente une activité protectrice contre le stress oxydatif et la génotoxicité induit par le cyclophosphamide chez le rat (Ersilia, 2018).

Les protéases sont des enzymes jouant un rôle important dans la cancérogénèse. Or, l'extrait de *S. officinalis* a une forte activité anti-protéasique, *in vitro*, tout comme l'un de ses composants, l'acide bêta-ursonique (Jedinak, *et al.*, 2006). Ce composant inhibe significativement, *in vivo*, la colonisation des poumons par des cellules de mélanome.

# 2.11.5 Activités anti-inflammatoire et antalgique

La sauge a longtemps été préconisée dans le traitement des plaies (Katerere, *et al.*, 2010). Cela a poussé les scientifiques à se pencher sur son activité anti-infectieuse.

De plus, son usage est préconisé par quelques auteurs lors d'eczéma, ce qui laisse suspecter des propriétés antiinflammatoires, qui ont, elles aussi, été explorées (Cabaret, 1986).

Ce potentiel anti-inflammatoire est mis en évidence par une étude menée, *in vivo*, sur un modèle d'œdème de patte de rat induit expérimentalement. L'administration d'extrait de feuilles de *S. officinalis*, par voie intra-péritonéale (Oniga *et al.*, 2007), permet la diminution de la synthèse d'oxyde nitrique et de l'infiltration par les cellules de la lignée blanche en phase aiguë.

Cela est confirmé par une seconde étude de l'efficacité de l'extrait de *S. officinalis* dans la diminution de l'érythème causé par une surexposition aux rayonnements UV (Reuter *et al.*, 2007). Cette étude, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, démontre que l'extrait de sauge a une efficacité équivalente à celle de la molécule de référence, l'hydrocortisone.

Un essai randomisé en double aveugle, a montré qu'un collutoire dosé à 15% en extrait fluide de *Salvia officinalis* permet de soulager les symptômes de la pharyngite en 2 heures après son administration, par rapport à un placebo. Il ne présente que très peu d'effets indésirables, sécheresse du pharynx et moyennes sensations de brûlures (Hubbert, 2006).

En usage local, différents extraits ont été testés afin d'évaluer les mêmes propriétés. Il semble que l'extrait chloroformique soit le plus efficace pour diminuer un œdème sur des modèles murins. Le composé principal de cet extrait est l'acide ursolique, testé seul, ce principe actif présente une activité anti-inflammatoire deux fois plus forte que l'indométacine, un AINS utilisé comme référence dans cette étude (Baricevic, 2001).

Des souris traitées par un extrait hydro-alcoolique de feuilles de *Salvia officinalis*, ont été exposées à différents agents chimiques afin d'induire une réaction inflammatoire. L'extrait hydroalcoolique de *Salvia officinalis*, à des posologies comprises entre 10 et 30 mg/kg par voie

orale, permet de réduire significativement les phénomènes de nociception induit par le glutamate. L'œdème a été réduit quel que soit la dose utilisée per os, entre 3 et 100 mg/kg. Seule la dose de 100 mg/kg a permis de contrôler les réponses au cinnamaldehyde et à la capsaïcine. L'extrait de sauge aurait donc une action inhibitrice ou au moins modulatrice de l'activation des nocicepteurs au glutamate.

Le taux de leucocytes a été augmenté avec de l'acide acétique et un œdème des pattes a été induit par du glutamate, de cinnamaldéhyde et de la capsaïcine (Rodrigues, 2012).

L'activité anti-inflammatoire de la sauge est due à l'inhibition d'une enzyme responsable de la synthèse des prostaglandines E-2. Cela est vérifié lors d'études menées in vitro à l'aide d'extrait alcooliques de feuilles de *S. officinalis* (Bauer *et al.*, 2012). Aucun autre médiateur de l'inflammation ne semble atteint. Cette activité est portée par l'un de ses composants, l'acide carnosique.

En Europe médiévale, c'est la sauge, *Salvia officinalis*, qui fut la plante emblématique des infections, et spécifiquement des infections ORL. Déjà mentionnée par Pline, elle va traverser les siècles et rapidement les médecins vont apprécier son effet anti-infectieux dans les inflammations oro-pharyngées, et comme stimulant de la sudation (Miura *et al.*, 2002).

Des auteurs russes ont évalué un traitement de la bronchite chronique par des aérosols. Il s'avère que l'inhalation d'huile essentielle à 0,1-0,5 mg/m3 de *Mentha piperita*, d'*Artemisia limonica*, de *Salvia officinalis*, de *Lavandula officinalis* ou de *Monarda* pendant une durée de 30 minutes optimise le traitement en produisant un effet anti-inflammatoire (Shubina *et al.*, 1990).

Une étude récente démontre le potentiel anti-inflammatoire et anti-nociceptif de l'extrait alcoolique de feuilles de *S. officinalis* et suggère un mécanisme de type opioïde (Rodrigues *et al.*, 2012). De plus, cette étude confirme l'implication du carnosol dans cette activité et laisse suspecter celles des acides ursolique et oléanolique.

La sauge est utilisée par les phytothérapeutes comme agent de cicatrisation (Katerere *et al.*, 2010).

Une étude a montré son intérêt dans la résistance du tissu néoformé (Suntar et al., 2011). Cette étude porte sur deux espèces de sauge, Salvia cryptantha et S. syanescens, dans un modèle d'incisions chirurgicales de la peau chez le rat ou la souris, traités avec un extrait alcoolique de sauge, avec un groupe témoin positif traité avec un extrait d'hydrocotyle.

Seule *S. cryptantha* a montré un intérêt thérapeutique, ayant un effet non pas sur la vitesse de cicatrisation mais sur la résistance du tissu après cicatrisation en comparaison à chacun des autres groupes. Ces données appellent à de nouvelles recherches afin de mieux caractériser cette propriété et d'identifier les principes actifs.

#### 2.11.6 Activité antimicrobienne

La sauge a longtemps été préconisée dans le traitement des plaies (Faivre, 1993), (Katerere, *et al.*, 2010). Cela a poussé les scientifiques à se pencher sur son activité anti-infectieuse. L'étude de l'activité antibactérienne, notamment au niveau de la formation de biofilms, d'extraits de sauge a été menée *in vitro* sur plusieurs souches bactériennes, dont *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et *Pseudomonas aeruginosa* (Al-Bakri, *et al.*, 2010).

Cette activité est due à la richesse des extraits de la plante en substances inhibitrices. Il s'agit probablement des phénols qui sont doués d'une forte activité antibactérienne. La puissance de cette activité prouve de plus en plus l'efficacité de ces substances face à ces bactéries pathogènes (Benkherara *et al.*, 2011). Les propriétés antimicrobiennes peut être à la base de tannins de sauge (ingrédient actif des préparations médicinales à base de plantes pour l'inhibition de l'inflammation par exemple l'inflammation gingivale et les soins dentaires) (Baricevic *et al.*, 2001).

L'extrait de *Salvia triloba* s'est montré très efficace contre chacune des souches de staphylocoques, avec une activité bactéricide significative. Son huile essentielle a aussi montré une activité antimicrobienne significative notamment à l'encontre de *Candida albicans*, mais pas envers *P. aeruginosa*. On observe que les extraits de *S. triloba* une forte capacité antiadhésive lors de formation de biofilms de même qu'une action inhibitrice de leur formation. L'huile essentielle de sauge inhibe la croissance de certaines bactéries à gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus*. Ces résultats sont d'autant plus intéressants, que certaines de ces souches peuvent être pathogènes chez l'homme et présentent des résistances aux antibiotiques classiques (Ben Kheder, 2017).

Les acides oléaniques et ursoliques, testés séparément, permettent d'inhiber la croissance de certaines bactéries multi-résistantes comme *Streptococcus pneumonia* résistant à la pénicilline, les enterococci résistants à la vancomycine et *Streptococcus aureus* résistant à la méthicilline (Ghorbani, 2017).

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes qui exercent des activités antibactériennes plus importantes que celles de leurs constituants respectifs. L'activité observée serait due principalement aux effets combinés de plusieurs composants minoritaires. Les HE renferment donc des composés multifonctionnels exerçant leur activité grâce à différents mécanismes. Ces huiles et leurs constituants peuvent de ce fait avoir des applications dans le traitement de diverses pathologies, notamment des maladies infectieuses (Goetz et Ghedira, 2012).

De nombreuses données permettent de vérifier l'effet des huiles essentielles sur les symptômes comme sur les germes de la diarrhée infectieuse, surtout quand elle est due à des bactéries.

Les drogues les plus actives contre Campylobacter pylori sont Calendula officinalis, Matricaria recutita, Zingiber officinale, Salvia officinalis, Foeniculum vulgare, Silybum marianum. Agrimonia eupatoria, Hydrastis canadensis, et Filipendula ulmaria. Contre C. pylori, ce sont les extraits de Lippia javanica et Pterocarpus angolensis qui ont le plus important pouvoir antibactérien avec une CMI 90 microg/mL (Goetz et Ghedira, 2012).

C'est ainsi que de nouvelles recherches ont vu le jour, notamment de l'espoir de traiter certaines maladies infectieuses par les huiles essentielles extraites des plantes aromatiques, ce qui est de plus en plus fondé du fait de l'apparition de résistante des germes aux antibiotiques. Il est connu depuis l'Antiquité que les huiles essentielles isolées des espèces végétales présentent une activité antiseptique non négligeable. Elles sont utilisées dans de nombreux domaines : pharmacie, cosmétique, agroalimentaire... À la fin du XIXème et au début du XXème siècle, plusieurs travaux scientifiques relataient de l'action antiseptique de plusieurs huiles essentielles (Bertrand, 1983) telles que celles de l'Origan d'Espagne, Thym (Thymus vulgaris), Cannelle (Cinnamomum zeylanicum), Sarriette (Satureia montana), Girofle (Eugenia caryophylata), Pin (Pinus sylvestris), Cajeput (Melaleuca leucadendron), Eucalyptus (Eucalyptus globulus), Lavande (Lavandula officinalis), Myrte (Myrtus communis), Géranium rosat (Pelargonium graveolens). Ces huiles sont douées de propriétés antimicrobiennes à des degrés divers et reconnues depuis longtemps ; ce sont des propriétés antifongiques (Azzouz and Bullerman, 1982; Akgul and Kivanc, 1988; Jayashree and Subramanyam, 1999; Mari et al., 2003), antivirales (Bishop, 1995), antiparasitaires (Pessoa et al., 2002) et également des propriétés insecticides (Konstantopoulou et al., 1992 ; Karpouhtsis et al., 1998). Les huiles essentielles qui présentent une bonne activité antibactérienne sont aussi de bons antifongiques (Pellecuer et al., 1973; Pellecuer et al., 1974).

## 2.11.7 Activité antioxydante :

Les dommages cellulaires médiés par le stress oxydatif et par les espèces réactives de l'oxygène ont été impliqués dans le développement de diverses maladies chroniques humaines telles que la maladie de Crohn, les maladies cardiovasculaires, certains cancers et certaines maladies neurodégénératives. Au niveau cellulaire, les cellules soumises à un stress oxydatif peuvent entraîner un dysfonctionnement métabolique grave, notamment une peroxydation lipidique, une oxydation des protéines, une rupture des membranes et des lésions de l'ADN.

La famille des Lamiacées contient des quantités substantielles de composés phénoliques (y compris l'acide rosmarinique et l'acide caféique) qui peuvent protéger les tissus contre les

dommages induits par O2 et donc réduire le risque de maladies chroniques humaines (Aherne *et al.* 2007 ; Erkan *et al.*, 2008).

La sauge officinale, *Salvia officinalis*, et la sauge sclarée, *Salvia sclarea*, contiennent des tanins et des composés phénoliques comme l'acide rosmarinique, permettant des actions bactéricide, fongicide et anti-oxydante (Lamendin, 2004).

D'autres chercheurs ont utilisé l'infusion de sauge pour évaluer l'activité antoxydante et ont montré que la plante est riche en composés phénoliques et doué d'un fort pouvoir antioxydant (Grzegorczyk *et al.*, 2006 ; Stephan *et al.*, 2011). Le mode d'administration est fortement dépendant de la pathologie à traiter.

A travers la littérature, l'activité antioxydante de l'extrait de la sauge est fortement liée à la présence de l'acide carnosique, le carnosol, l'acide rosmarinique et l'acide salvianolique (Lu and Foo, 2001; Grzegorczyk *et al.*, 2007; Kamatou *et al.*, 2010). Parmi les composés à effet antioxydant de la sauge et du romarin, l'acide carnosique est le plus recherché pour son excellent effet antioxydant (Richheimer *et al.*, 1996; Cavero *et al.*, 2005; Yesil-Celiktas *et al.*, 2007). Selon Babovic *et al.* (2010), la teneur de l'acide carnosique de l'extrait de sauge est de 13,7639 g/100 g d'extrait.

Les capacités antioxydantes de la sauge ont explorées au même titre que ses nombreuses autres propriétés.

L'activité antioxydante des extraits aqueux de *S. officinalis* est significative (Walch *et al.*, 2011). Elle est à mettre en relation avec la teneur de l'extrait en acide rosmarinique, composé ayant prouvé ses qualités antioxydante.

Des extraits alcooliques de la sauge ont révélé une forte activité antioxydante en augmentant la stabilité des huiles alimentaires (Ozcan, 2003).

L'activité antioxydante des extraits de la sauge a été également démontrée en utilisant d'autres méthodes, telles que la prévention de l'auto-oxydation accélérée du linoléate de méthyle (Cuvelier *et al.*, 1996), par la capacité à piéger les radicaux libres tels que le DPPH (Roby *et al.*, 2013) et l'ABTS (Shan *et al.*, 2005). De plus, la sauge a montré une capacité à inhiber la peroxydation lipidique dans des liposomes (Zupko *et al.*, 2001).

## 2.11.8 Activité antiparasitaire

L'huile essentielle de sauge en fumigation présente une activité sur le troisième stade larvaire de *Spodoptera littoralis*. Cette activité pourrait être due aux monoterpènes présents dans l'huile, qui inhibent l'acétylcholinestérase, enzyme très importante dans le système nerveux central de ces insectes (Ben Kheder, 2017).

#### 2.11.9 Activité antivirale :

On peut, de plus, noter une indication de la sauge en tant qu'antiviral, supporté par une étude sur l'Herpès labial (Saller *et al.*, 2001). Cette étude, menée chez l'homme, démontre que l'efficacité d'une crème contenant des extraits de sauge et de rhubarbe est similaire à celle d'une crème à l'acyclovir. Une certaine efficacité d'une crème à base de sauge, exclusivement, est notée. Cette étude met en avant le potentiel antiviral de la sauge ainsi que le bénéfice de la synergie sauge-rhubarbe.

**Tableau 3**: Tableau illustre l'activité des huiles essentielles sur les virus (Aureli, 1992; Meister, 1999; Dorman, 2000; Burt, 2003; Horvath, 2009).

Virus et pathologies virales (Steflitsch)	Huiles essentielles efficaces
Adenovirus	Piper nigrum
Mononucléose infectieuse	Salvia officinalis, Thymus vulgaris
Herpes simplex	Citrus bergamia, Citrus, Melaleuca alternifolia, Melaleuca viridifolia, Melissa officinalis, Pelargonium asperum, Rosa gallica, Rosmarinus officinalis, Eucalyptus globulus
Grippe (virus influenzae)	Citrus limonum, Pelargonium asperum, Myrrha, Cupressus sempervirens, Eucalyptus globulus, Melaleuca viridifolia, Ravensara aromatica, Salvia officinalis, Thymus linoliferum
Entérovirus	Melaleuca alternifolia, Piper nigrum, Ravensara aromatica, Salvia officinalis
Virus de l'entérocolite	Lavandula latifolia, Satureja hortensis, Melaleuca alternifolia
Hépatite virale	Commiphora myrrha, Melaleuca viridifolia, Piper nigrum, Mentha piperita, Ravensara aromatica, Rosmarinus officinalis, Syzygium aromaticum
Névrite virale	Melaleuca cajeputi, Mentha piperata, Ocimum basilicum, Salvia officinalis
Zona	Melissa officinalis, Pelargonium graveolens, Rosa gallica, Salvia officinalis, Thymus vulgaris

## **Fonctions cognitives**

Dans un essai en double aveugle contre un placebo, l'extrait de *Salvia officinalis* permet une amélioration des fonctions cognitives avec une diminution de l'agitation chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer d'intensité moyenne. L'étude a été réalisée avec 60 gouttes par jour d'extrait alcoolique sur une période de 4 mois (Akhondzadeh, 2003).

## **Toxicologie**

Les préparations aqueuses et les extraits hydroalcooliques de feuilles sont peu toxiques.

L'huile essentielle a une dose létale à 50% (DL50) à 2,6g/kg chez le rat. Les thuyones ( $\alpha$  et  $\beta$ ) sont toxiques, DL50 à 0,19g/kg par voie orale chez le rat. Une dose de 300 mg d'huile essentielle soit environ 15 gouttes peut suffire à tuer un chien (Bruneton, 2016).

L'α-thuyone a une interaction réversible avec le récepteur à GABA A, ce qui va avoir une action convulsivante pour le sujet (Millet, 1979). Les thuyones ont de plus une action abortives (Couic-Marinier, 2013).

#### **CONCLUSION**

Nous pouvons conclure de cette étude que :

Les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances naturelles douées de propriétés biologiques présentant un intérêt réel et composés naturels bioactifs qualifiées de métabolites secondaires, leur répartition qualitative et quantitative est inégale selon les espèces, dont l'accumulation de ces composés dans les différents organes des plantes joue un rôle essentiel pour sa durabilités naturelles.

- -L'usage des plantes aromatiques et médicinales touche plusieurs domaines tels que les tisanes, boissons hygiéniques et d'agrément, usages cosmétiques, aromatiques, alimentaires, industriels et médicinales.
- -La sauge officinale possède plusieurs activités biologiques prouvées, ce qui justifie son usage traditionnel. Cette activité est probablement liée à la présence des composés phénoliques (flavonoïdes, tanins ...).

# Références bibliographiques

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abu-Darwish M.S., Cabral C., Ferreira I.V., Gonçalves M.J., Cavaleiro C., Cruz M.T., Al-Bdour T.H., Salgueiro L., 2013. Essential oil of common sage (*Salvia officinalis* L.) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal and anti-inflammatory potential, *Bio Med Research International*, pp. 1-9
- AFSSA, 2005. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Sécurité et Alimentation : recommandations. *Maisons-Alfort*, France : 440 p.
- Deschepper R., 2017. Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie, *Thèse de Doctorat*, Aix-Marseille Univresity, 160p.
- Aherne S.A., Kerry J.P. and O'Brien N.M., 2007. Effects of plant extracts on antioxidant status and oxidant-induced stress in Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition*, 97: 321-8
- Akgul A., Kivanc M., 1988. Inhibitory effects of selected Turkish spices and oregano components on some food borne fungi, *International Journal of Food Microbiology*, Vol. 6, 263-268.
- Akhondzadeh, S., Noroozian M., and Mohammadi M., 2003. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 28, n°1, pp 53-59.
  - Al-Bakri A., Othman G. & Afifi F., 2010. Determination of the antibiofilm, antiadhesive, and anti-MRSA activities of seven *Salvia* species. *Pharamcognosy magazine*, 6(24), 264-70.
- Andrade J.M.; Faustino C., Garcia C., 2018. *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future Science OA*, vol. 4, n°4.
- Aureli, P, Costantini, A, Zolea S (1992) Antimicrobial activity of some plant essential oils against *Listeria monocytogenes*. *Journal of food protection* 55: 344-8
  - Azzouz M.A., Bullerman L.R., 1982. Comparative antimycotic effects of selected herbs and spices, plant components and commercial antifungal agents, J. *Food Protect.*, Vol. 45, 1248-Babovic N., Djilas S., Jadranin M., Vajs V., Ivanovic J., Petrovic S., Zizovic I. (2010):
  - Supercritical carbon dioxide extraction of antioxidant fractions from selected *Lamiaceae* herbs and their antioxidant capacity. Innovative *Food Science and Emerging Technologies*, 11: 98–107.
- Baricevic D., Sosa S., Della Loggia R., Tubaro A., Simonovska B., Krasna A., & Zupancic A. (2001). Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 125-132.
- Bauer, J., Kuehnl, S., Rollinger, J., Scherer, O., Northoff, H., Stuppner, H., 2012. Carnosol and carnosic acids from *Salvia officinalis* inhibit microsomal prostaglandin E2 synthase-1. The *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 342(1), 169-76
- Behradmanesh, S., Derees F. and Rafieian-kopaei M., 2013. Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. *Journal of Renal Injury Prevention*, vol. 2, n°2, pp 51-54.
- Ben Khedher, M. R., Hammami M. and Arch J. R. S, 2018. Preventive effects of *Salvia officinalis* leaf extract on insulin resistance and inflammation in a model of high fat dietinduced obesity in mice that responds to rosiglitazone. *Peer J.*, vol. 6

- Benkherara, S., Bordjiba, O., & Djahra, A. B. (2011). Etude de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de la Sauge officinale : *Salvia officinalis* L. sur quelques entérobactéries pathogènes. Synthèse : *Revue des Sciences et de la Technologie*, 23, 72-80.
- Bertrand G., 1983. Le goménol, Bull Gén de Thér Ann Inst Pasteur, 153-154.
- Bishop C.D., 1995. Antiviral activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betche) Cheel (tea tree) against tobacco mosaic virus, *Journal of Essential Oil Research*, Vol. 7, 641-644.
- Bommer S., Klein P. and Suter A., 2011. First time proof of sage's tolerability and efficacy in menopausal women with hot flushes. *Advances in Therapy*, vol. 28, n°6, pp 490-500
- Bose A, Mondal S, Jayanta K, (2007. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of the ethanolic extract and its fractions of *Cleome rutidosperma*. *Fitot* 78: 515–520
- Botineau M., 2010. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Paris : Éd. Tec & Doc : *Lavoisier*. 1335 p
- Boukhobza F. et Goetz P., 2014 Phytothérapie en Odontologie. *Editions CdP*. 226p Boulade, C. 2018. Lamiaceae: caractéristiques et intérêts thérapeutiques à l'officine, *Thèse Doctorat*, Université Toulouse III, Paul Sabatier, France, 151 p.
- Bouzabata A., 2015. Contribution à l'étude d'une plante médicinale et aromatique *Myrtus communis* L., *Thèse Doctorat*, Université Badji-Mokhtar, Annaba, Algérie., 137 p.
- Bruneton J., 2016. Pharmacognosie: 5ème édition. Éditions Lavoisier, 1487p.
- Cabaret 1986 Cabaret J., 1986. 167 plantes pour soigner les animaux. Phytothérapie vétérinaire. Maisons-Alfort: Editions du Point Vétérinaire.
- Cavero, S., Jaime, L., Martin-Alvarez, J. P., Javier Senorans, F., Reglero, G., & Ibanez, E. (2005): *In vitro* antioxidant analysis of supercritical fluid extracts from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *European Food Research & Technology*, 221: 478–486.
- Couic-Marinier F., Harnist F., and Lobstein A., 2013. En savoir plus sur l'huile essentielle de *Lavande officinale*. *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 53, n°535, pp 37-40
- Cowan M.M., 1999. Plants products as antimicrobial agents, *Clinical Microbiology Review*, Vol. 12, 564-582.
- De Leo V., Lanzetta D., et al., 1998.Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecologica*. Vol. 50, n°5, p. 207 211.
- Debuigne D. et Couplan F., 2013. Le petit Larousse des plantes qui guérissent. Éditions Larousse, 1029p.
- Delaveau P., Lorrain M., 1977. Secrets et vertus des plantes médicinales sélection du reader's digest. Paris, France, 463 p.
- Djedidi S. Aloui F., Selmi H., Rtibi K., Dallali S., Abbes C., Sebai H., 2018. Ethnobotanical survey on the traditional use of officinal sage (*Salvia officinalis* L.) in Tabarka and Aïn Draham (Northwestern of Tunisia), *Journal of new sciences, Agriculture and Biotechnology*, CIRS (18), 3402-3412
- Dorman HJD, Deans SG (2000) Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol* 88: 308-16
- Duraffourd C., Lapraz J.C., Chemli R., 1997. La plante médicinale de la tradition à la Science. *Ed. Grancher*. Paris, p.538-539.

- Erkan N., Ayranci G., Ayranci E., 2008. Antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L.) extract, blackseed (*Nigella sativa* L.) essential oil, carnosic acid, rosmarinic acid and sesamol. *Food Chemistry*, 110; 76-82
- Ersilia A, Renata M. S. and Corina D., 2018. Synergistic Antifungal, Allopathic and Anti-Proliferative Potential of *Salvia officinalis* L., and *Thymus vulgaris* L. Essential Oils. *Molecules*, vol. 23, n°1, pp 185.
- ESCOP, 1996. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal Uses of Plants Drugs. Exeter, Grande-Bretagne
- Fiorentin R.T., De Mello M.B., Aquino A.M.K., Rigo B.A., Loss C.G., Schwanz M., Junior A.E. and Macedo H.S.M.D (2013) Antiulcerogenic potential of *Salvia officinalis* L. extract in rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 3 (08): 032-035.
- Fleurentin J., 2008. Plantes médicinales: Traditions et thérapeutique (ed) Ouest-France Fleurentin J., 2016. Du bon usage des plantes qui soignent. *Éditions Ouest-France*, 378p. Gagnon A.C., 2010. Le guide des plantes qui soignent. Issy-les moulineaux: *Vidal*. 465 p. Gali-Muhtasib, H., & Affara, N., 2000. Chemopreventive effects of sage oil on skin papillomas in mice. *Phytomedicine*, 7(2), 129-36.
- Ghorbani, A. et Esmaeilizadeh M., 2017. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, col 7, n°4, pp 433-440.
- Gilly G. (2005) Les plantes aromatiques et huiles essentielles à Grace. Botanique-Culture-Chimie-Production et marché. *L'Harmattan. Sciences* 418 p
- Goatz P., 2010. La phytothérapie en stomatologie. *Phytothérapie*, n°8, pp 44-48.
- Goetz P. et Ghedira K., 2012. Phytothérapie anti-infectieuse, Springer-Verlag France, Paris, 365 p.
- Grzegorczyk I., Matkowski A & Wysokin´ ska H. (2007): Antioxidant activity of extracts from *in vitro* cultures of *Salvia officinalis* L. *Food Chemistry*, 104: 536–541.
- Grzegorczyk I., Matkowski A., Wysokinska H. (2006) Antioxidant activity of extracts from in vitro cultures of *Salvia officinalis L. Food Chemistry* 104 (2007) 536–541.
- Hamidpour R., Hamidpour S., Hamidpour M. and Shahlari M. (2013) Sage: The functional novel natural medicine for preventingand curing chronic illnesses. *International Journal of Case Reports and Images*, Vol. 4 No. 12:671–677
- Hanrahan, J.R., Chebib M. at Johnston G.A.R., 2015. Chapter Seven -Interactions of Flavonoids with Ionotropic GABA Receptors. *Advances in Pharmacology*, vol. 72, pp 189-200.
- Hilan C. Sfeir R., Jawish D. et Aitour S., 2004. Huiles essentielles de certaines plantes médicinales Libanaises de la famille des *Lamiaceae*. *Lebanese Science Journal*, vol. 7, n°2 Horvath G, Kovacs K, Kocsis B, Kustos I (2009) Effect of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Essential Oil and Its Main Constituents on the Outer Membrane Protein Composition of *Erwinia* Strains Studied with Microfluid Chip Technology. *Chromatographia* 70(11): 1645-50
- Hubbert, M., Sievers H., Lehnfeld R. and Kehrl W., 2006. Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. *European Journal of Medical Research*, vol. 11, n°1, pp 20-26

- Ibrahim D., Osman H., 1995. Antimicrobial activity of *Cassia alata* from Malaysia, *J. Ethnopharmacol.*, Vol. 45, 151-156.
- Iserin P., 2001. Encyclopédie des plantes médicinales, Larousse VUEF, 2éme Ed., Paris : 14,275
- Janicsak, G., Zupko, I., Nikolovac, M., Forgo, P., Vasas, A., Mathe, I., 2011. Bioactivityguided study of antiproliferative activities of *Salvia* extracts. *Natural product communications*, 6(5), 575-9.
- Jayashree T., Subramanyam C., 1999. Antiaflatoxigenic activity of eygenol is due to inhibition of lipid peroxidation, *Letters in Applied Microbiology*, Vol. 28, 179-183.
- Jedinak A., Muckova M., Kost'alova D., Maliar T. & Masterova I. (2006). Antiprotease and antimetastatic activity of ursolic acid isolated from *Salvia officinalis*. Zeitschrift für Naturforschung. C, *Journal of biosciences*, 61(11-12), 777-82.
- Kamatou V., Kamatou G.P.P., Viljoen A.M., 2010. A review of the application and pharmacological properties of α- bisabolol and α-bisabolol-rich oils *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 87, pp. 1-7
- Karpouhtsis L., Pardali E., Feggou E., Kokkini., Scouras Z.G., Mavragani- Tsipidou P., 1998. Insecticidal and genotixic activities of oregano essential oils, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 46, 1111-1115.
- Katerere, D., & Luseba, D., 2010. Ethnoveterinary botanical medicine. Herbal medicines for animal health. *CRC Press Taylor & Francis*.
- Khashan K.T., Al-khefaji K.A. (2015) Effects of *Salvia officinalis* L. (sag) leaves Extracts in Normal and Alloxan-Induced Diabetes in White Rats. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, Volume 6: 20-28.
- Khireddine H. (2013): Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelque plantes médicinales d'Algérie, Mémoire de Magister, Université Bougara-Boumerdes, Algérie, 120p.
- Kianbakht, S., Abasi B., Perham M. and Hashem Dabaghian F., 2011. Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, vol. 25, n°12, pp 1849-1853
- Koch C, Reichling J, Schneele J, Schnitzler P (2008) Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine15*: 71-8
- Konstantopoulou I., Vassilopoulou L., Mavragani-Tsipidou P., Scouras Z.G., 1992. Insecticidal effects of essential oils: A study of the effects essential oils extracted from eleven Greek aromatic plants on *Drosophila auraria*, *Experientia*, Vol. 48, 616-619.
- Lacoste S., 2006. Les plantes qui guérissent éd. Leduc S. Paris, 331-213.
- LakušićBranislava S., RistićMihailo S., Slavkovska Violeta N., Stojanović Danilo Lj & Dmitar V. Lakušić. (2013): Variations in essential oil yields and compositions of *Salvia officinalis* (Lamiaceae) at different developmental stages, Original Scientific Paper, 37 (2): 127-139.
- Lamendin H.; Toscano G. et Requirand P., 2004, Phytothérapie et aromathérapie buccodentaires. EMC-Dentisterie, vol. 1, n°2, pp 179-192.
- Laquatra I.M., 1999. Les plantes médicinales : traitements ou causes de maladies, Documentation. Vol. 16, N (1): 1-6

- Lee, Y., Kao, E., Chu, C., Lin, W., Chiou, Y., & Tseng, T., 2006. Inhibitory effect of ailanthoidol on 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced tumor promotion in mouse skin. *Oncology reports*, 16(4), 921-7.
- Lhuillier A., 2007. Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauria salicifolia* Hook. F ex Oliver, *Agauria palyphylla* Baker (Eriacaceae), *Tambourissa trichophylla* Baker (*Monimiaceae*) et *Embelia concinna* Baker (*Myrsinaceae*). Thése de doctorat. Toulouse. 200 p.
- Lu Y. & Foo Y. (2001): Salvianolic acid, a potent phenolic antioxidant from *Salvia officinalis*. *Tetrahedron Let.*, 42: 8223–8225.
- Malihezaman M., Abedian M., Azarbahram Z., Ashraf M.J. (2015) *Salvia officinalis* L. induces alveolar bud growing in adult female rat mammary glands. *Journal of Phytomedecine*, Vol. 5 (6): 561-567.
- Mari M., Bertolini P., Pratella G.C., 2003. Non-conventional methods for the control of post-haevest pear diseases, *Journal of Applied Microbiology*, Vol. 94, 761-766.
- Marino M, Bersani C, Comi G (1999) Antimicrobial activity of the essential oils of Thymus vulgaris L. measured using a bioimpedometric method. *J Food Prot* 62(9): 1017-23
- Meister A, Bernhardt G, Christoffel V, Buschauer A (1999) Antispasmodic Activity of *Thymus vulgaris* Extract on the Isolated Guinea-Pig Trachea: Discrimination Between Drug and Ethanol Effects. *Planta Med* 65(6): 512-6
- Millet Y., Tognetty P., Lavaire-Pierlovisi M., 1979. Étude expérimentale des propriétés toxiques convulsivantes des essences de sauge et d'hysope du commerce. *Revue Électroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*, vol. 9, n°1, pp 12-18.
- Miura K, Kikuzaki H, Nakatani N (2002) Antioxidant Activity of Chemical Components from Sage (*Salvia officinalis* L.) and Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Measured by the Oil Stability Index Method. *J Agric Food Chem* 50(7): 1845-51
- Morel J.M. 2017. Traité pratique de phytothérapie. Éditions Grancher. 623p.
- Oana Maria I.B., Radu F., Popescu S., Borozan A. (2010) Regeneration, Micropropagation, Callus Cultures and Somatic Embryogenesis of Common Sage (*Salvia officinalis* L.). *Bulletin UASVM Horticulture*, 67. Pages: 308-313
- OMS, 2002. Perspectives politiques sur les médicaments, Médecine traditionnelle : Besoins croissants et potentiel, Genève
- Oniga, I., Parvu, A., Toiu, A., & Benedec, D., 2007. Effects of *Salvia officinalis* L. extract on experimental acute inflammation. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 111(1), 290-4.
- PE, Pharmacopée Européenne, 2018. 9<sup>ème</sup> édition (9.7)
- Pellecuer J., Allegrini J., Buochberg S., 1974. Etude *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique de l'essence de *Satureia montana*, *J. Pharm. Belg* 2., 137-144.
- Pellecuer J., Roussel J.L., Andary C., 1973. Propriétés antifongiques comparatives des essences de trois Labiées méditerranéennes : Romarin, Sarriette et Thym, Travaux de la Société de pharmacie de Montpellier 3, 584-585.
- Pessoa L.M., Morais S.M., Bevilaqua C.M.L., Luciano J.H.S., 2002. Anthelminic activity of essential oil of *Ocimum gratissimum* L. and eugenol against *Haemonchus contortus*, *Veterinary Parasitology*, Vol. 109, 59-63.

- Petrová J., Adriana P., Lukáš H., Jaroslav P., Katarína R., Miroslava K. (2013) Antimicrobial effect of *Salvia officinalis* L. against selected group of bacteria isolated from Chickens Meat *Animal Science and Biotechnologies* 46 (2). P: 123-127.
- Pujuguet P., 2008 : Entre capitelles et lavognes découvrez la flore de la garrigue, Sentier Botanique Vigneron, Bourg-Saint-Andéol Ardèche.
- Reuter, J., Jocher, A., Hornstein, S., Monting, J., & Schempp, C., 2007. Sage extract rich in phenolic diterpenes inhibits ultraviolet-induced erythema *in vivo*. *Planta medica*, 73(11).
- Rhattas M., Douira A. et Zidane L. 2016. Étude ethnobotanique des plantes médicinales dans le Parc National de Talassemtane (Rif occidental du Maroc), *Journal of Applied Biosciences*, 97:9187 9211
- Richheimer S. L., Bernart M. W., King G. A., Kent M. C., & Beiley D. T. (1996): Antioxidant activity of lipid-soluble phenolic diterpenes from rosemary. *Journal of American Oil Chemists Society*, 73: 507–514.
- Rodrigues, M., Kanazawa, L., Das Neves, T., Da Silva, C., Horst, H., Pizzolatti, M., 2012. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *Journal of ethnopharamcology*, 139(2), 519-26.
- Russo A., Formisano C. 2013. Chemical composition and anticancer activity of essential oils of Mediterranean sage (*Salvia officinalis* L.) grown in different environmental conditions. *Food and chemical toxicology*. Vol. 55, p. 42-47.
- Saller, R., Buechi, S., Meyrat, R., & Schmidhauser C., 2001. Combined herbal preparation for topical treatment of *Herpes labialis*. *Research in complementary and natural class medicine*, 8(6), 373-82.
- Shubina LP, Siurin SA, Savchenko VM (1990) Inhalations of essential oils in the combined treatment of patients with chronic bronchitis. *Vrach Delo* (5): 66-7
- Suntar, I., Akkol, E., Keles, H., Oktem, A., Baser, K., & Yesilada, E., 2011. A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *Journal of ethnopharmacology*, 134(1), 89-96.
- Tundis, R., Loizzo, M., Menichini, F., & Bonesi, M., 2011. *In vitro* cytotoxic activity of extracts and isolated constituents of *Salvia leriifolia* Benth. against a panel of human cancer cell lines. *Chemistry & biodiversity*, 8(6), 1152-62.
- Topcu G. (2006) Bioactive triterpenoids from Salvia species. J. Nat. Prod. 69: 482-487.
- Tosun A., Khan S., Kim Y.S., Calín-Sánchez Á., Hysenaj X. and Carbonell-Barrachina Á.A. (2014) Essential Oil Composition and Anti-Inflammatory Activity of *Salvia officinalis* L. (*Lamiaceae*) in Murin Macrophages. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Vidal, *Editions Vidal*, 3932p.
- Volák J. et Stodola J., 1983. Plantes médicinales. Éditions ARTIA, 319p.
- Vuković-Gacić B., Nikcević S., Berić-Bjedov T., 2006. Antimutagenic effect of essential oil of sage (*Salvia officinalis* L.) and its monoterpenes against UV-induced mutations in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 44, n°10, pp 1730-1738.
- Walch S., Tinzoh L., Zimmermann B., Stuhlinger W., & Lachenmeier D., 2011. Antioxidant Capacity and Polyphenolic Composition as Quality Indicators for Aqueous Infusions of *Salvia officinalis* L. (*sage tea*). Frontiers in pharmacology.

- Wichtl M., Anton R., 2003. Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd., *Lavoisier*, Paris, France, 692 p.
- Yesil Celiktas O.; Hames Kocabas E.E.; Bedir E.; Vardar Sukan F.; Ozek T.; Baser K.H.C. (2007): Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations. *Food Chem.*100 (2): 553–559.