

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée

Thème

Les plantes du genre *Petasites*; effets toxiques et cibles
thérapeutiques

Membres de Jury :

Présidente : Dr BOULASSEL A.
Examinatrice : Dr CHERBEL A.
Promotrice : M^{me} BENHAMADA N.

Présenté par:

AZIROU Nour-djihane
HAMRIT Mounira
SAHEL Imane

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Nous remercions d'abord **ALLAH** le Tout-Puissant de nous avoir accordé la santé et le courage pour accomplir ce travail.

Nous remercions chaleureusement notre promotrice M^{me} BENHAMADA N. enseignante à l'Université Mohamed Seddik Ben Yahia pour avoir accepté de diriger ce travail. Qu'elle soit également remerciée pour sa disponibilité permanente, son aide, et ses précieux conseils.

Nos remerciements s'adressent également à tous les membres de jury : la présidente Dr. BOULASSEL A. et l'examinatrice Dr. CHERBEL A., d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions tout particulièrement nos familles pour leur soutien et leur encouragement durant ce parcours.

Et à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de notre travail

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	1

Chapitre I. Les plantes du genre *Petasites*

I.1. Généralités	4
I.1.1. Les <i>Petasites</i>	4
I.1.2. Classification botanique	4
I.1.3. Habitat et distribution des <i>Petasites</i>	4
I.1.4. Description botanique du genre <i>Petasites</i>	5
I.2. Caractéristiques de quelques plantes du genre <i>Petasites</i>	6
I.2.1. <i>Petasites japonicus</i>	6
I.2.1.1. Description et localisation	6
I.2.1.2. Utilisation pharmacologique.....	6
I.2.2. <i>Petasites albus</i>	7
I.2.2.1. Description et localisation	7
I.2.2.2. Utilisation pharmacologique.....	7
I.2.3. <i>Petasite hybridus</i>	8
I.2.3.1. Description et localisation	8
I.2.3.2. Utilisation pharmacologique.....	8
I.2.4. <i>Petasites fragrans</i>	9
I.2.4.1. Description et localisation	9
I.2.4.2. Utilisation pharmacologique.....	9

Chapitre II. La toxicité du genre *Petasites*

II.1. Généralités	11
II.2. Notions de toxicité.....	11
II.2.1. Définition de la toxicité	11
II.2.2. Les effets toxiques	12
II.3. La toxicité des plantes du genre <i>Petasites</i>	12
II.4. Les alcaloïdes de pyrrolizidine	13
II.4.1. Définition des alcaloïdes de pyrrolizidine	13
II.4.2. Structure chimique des PA.....	14
II.4.3. Caractères des PA.....	15
II.4.4. Le gène responsable de formation des PA.....	15
II.4.5. Localisation des PA dans les <i>Petasites</i>	16
II.4.6. Toxicité des PA chez l'homme	16
II.4.6.1. Dispositions légales.....	17
II.4.6.2. Mutagénicité, génotoxicité et cancérogénicité des PA.....	18

Chapitre III. Effets bénéfiques et thérapeutiques des plantes du genre *Petasites*

III.1. Introduction	22
III.2. Constituants médicinaux des espèces de <i>Petasites</i>	22
III.3. Applications cliniques d'extraits de <i>Petasites</i>	23
III.3.1. Migraine.....	25
III.3.2. Maladies neurodégénératives	25
III.3.3. Bronchite et asthme	25
III.3.4. Rhinite allergique	26
III.3.5. Gastro-entérite et spasmes	27
III.3.6. Mutagénicité et cancérogénicité	27

Chapitre IV. Analyse de quelques études antérieures

IV.1.L'étude de Hirono et al. (1977).....	32
IV.2.L'étude de Lipton et al. (2004)	31
IV.3. L'étude de Lee et <i>al.</i> (2011).....	31
IV.4. L'étude de Recherche et al. (2012)	31
IV.5.L'étude de Kim et al. (2015).....	30
Conclusion générale	35
Références bibliographiques	36

Liste des abréviations

ADHP : Alcaloïdes de la déhydropyrrolizidine

AK : Acide kaïnique

AP: Alcaloïdes pyrrolizidiniques

CESH : Cellules endothéliales sinusoidales hépatiques

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CYP : Cytochrome P450

DHR : Déshydrorétronécine

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FDA : Food and Drug Administration (Administration des aliments et des médicaments)

GSH : Glutathion

IL : Interleukine

LT : Leucotriène

MDR : Résistance multidroque

MMP-9 : Métalloprotéinase-9 matricielle

MP: Maladie Parkinson

RA : Rhinite allergique

SOSH : Syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique

VOD : Maladie veino-occlusive

Liste des figures

Figure 01. Photographie de <i>Petasitesjaponicus</i>	06
Figure 02. Photographie de <i>Petasites albus</i>	07
Figure 03. Photographie de <i>Petasites hybridus</i>	08
Figure 04. Photographie de <i>Petasites fragrans</i>	09
Figure 05. Structures générales de certains alcaloïdes pyrrolizidiniques	14
Figure 06. Structures schématique de l'alcaloïde pyrrolizidine	14
Figure 07. Structures des alcaloïdes pyrrolizidiniques cancérigènes représentatifs	15
Figure 08. Pathogenèse desyndrome d'obstruction sinusoidale hépatique induite par les AP	17
Figure 09. Mécanisme postulé de la cancérogenèse des alcaloïdes pyrrolizidiniques	19
Figure 10. Mécanisme de toxicité des PA	20
Figure 11. Structures chimique de l'isopétasine et de la S-isopétasine.....	28

Liste des tableaux

Tableau 01. Classification botanique du genre <i>Petasites</i>	04
Tableau 02. Caractères contrastés de quelques espèces; <i>P. pyrenaicus</i> , <i>P. japonicus</i> et <i>P. hybridus</i> ...	05
Tableau 03. Les constituants chimiques dans les feuilles de <i>Petasites hybridus</i>	13
Tableau 04. Liste des principaux constituants médicinaux identifiés dans les espèces de <i>Petasites</i> ..	23

Introduction générale

Depuis l'aube de l'humanité, sur tous les continents, les plantes ont servi à guérir les maladies. Ce savoir immémorial s'est transmis de génération en génération et la médecine moderne, qui ne date guère que du siècle dernier, s'appuie encore très largement sur les traditions les plus anciennes **(Pelt, 2014)**.

Aujourd'hui elles sont exploitées à tous les niveaux, notamment au niveau thérapeutique. Au cours des dernières décennies, les recherches scientifiques n'ont fait que confirmer le bien-fondé des vertus thérapeutiques de la plupart des plantes médicinales utilisées de façon empirique depuis des millénaires. De nos jours, malgré le développement de la chimie de synthèse, l'utilisation des plantes médicinales a conservé une large place du fait de leur efficacité dans diverses procédures thérapeutiques **(Lazli et al., 2019)**.

Toutes les plantes utilisées dans les soins ne sont pas inoffensives, y compris certaines d'entre elles qui paraissent tout à fait anodines. Un végétal qui, à faible dose et dans des conditions rigoureuses d'emploi, est un médicament, peut devenir une menace pour la santé de l'homme s'il n'est pas utilisé correctement **(Hammiche et al., 2013)**.

Les cas d'intoxication ou d'effets secondaires indésirables liés aux végétaux sont, de plus en plus souvent, relatés par les médias. La consommation inconsidérée de plantes peut s'avérer désastreuse pour la santé. Les intoxications par les plantes peuvent apparaître dans deux circonstances bien distinctes, lors de l'ingestion de végétaux frais tenus pour comestibles, ou lors d'automédications par des drogues végétales ou des médicaments en contenant **(Fourasté, 2000)**.

Les *Petasites* sont des plantes anciennes qui ont été trouvées en Europe et aussi dans certaines parties de l'Asie et de l'Amérique du Nord, a été largement utilisée médicalement depuis des siècles **(Tys et al., 2015)**. Ils gagnent actuellement en intérêt et en popularité en tant que complément alimentaire et pour ses propriétés médicinales. Ils contiennent un grand nombre de composés actifs potentiellement thérapeutiques, mais également toxiques les alcaloïdes pyrrolizidiniques **(Mihajilov-Krstev et al., 2020)**.

La plante *Petasite* est intéressante pour de nombreux scientifiques de différentes disciplines, y compris l'alimentation, la santé, la pharmacologie, la chimie, la botanique et la toxicologie en raison de son utilisation répandue et des suppléments à base de plantes pour les effets antispasmodiques et anti-inflammatoires. Ses rhizomes sont utilisés dans plusieurs préparations phytopharmaceutiques comme agent spasmolytiques dans le traitement des spasmes des voies urogénitales, des coliques gastro-intestinales et de la dysménorrhée **(Aydin et al., 2013)**.

En s'appuyant sur la littérature, des recherches ont porté sur l'utilisation pharmacologique de certaines plantes du genre *Petasites*, d'autres ont confirmé l'effet toxique et nocifs de ces plantes sur l'organisme. L'objectif de notre étude se concentre alors sur la mise en évidence des plantes du genre *Petasites*, leur toxicité et leurs effets bénéfiques.

Afin de mieux situer le contexte dans lequel s'inscrit cette étude, le manuscrit est composé de quatre chapitres ; le premier chapitre décrit les principales caractéristiques et les différentes utilisations de quelques espèces du genre *Petasites*. Le deuxième regroupe l'ensemble des plantes du genre *Petasites* ayant un pouvoir toxicologique, avec les effets secondaires. Le troisième porte sur les cibles thérapeutiques de ces plantes, et le dernier regroupe l'analyse de quelques études antérieures pour renforcer les informations mentionnées dans les premiers chapitres suivie par une conclusion générale.



Chapitre I.

Les plantes du genre *Petasites*

I.1. Généralités

I.1.1. Les *Petasites*

Pétasites est la francisation de *Petasites*, désignant probablement l'une de ces plantes en grec (petasitês), du grec petasos, chapeau à large bord. Les *Petasites* possèdent de larges feuilles arrondies en forme de grands chapeaux. L'un des noms populaires du *Petasite officinal* (*Petasites hybridus*, anciennement *Petasites officinalis*) est d'ailleurs « chapeau du diable », allusion à la taille géante des feuilles et à leur emploi par les enfants comme couvre-chef (Couplan, 2012).

I.1.2. Classification botanique

La classification botanique des espèces du genre *Petasites* est classée comme illustrée dans le tableau 01 (Ghédira et Goetz, 2015 et ITIS, 2009).

Tableau 01. Classification botanique du genre *Petasites*

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Viridiplantae (Tracheobionta)</i>
Super division	<i>Embryophyta</i>
Division	<i>Tracheophyta (Magnoliophyta)</i>
Subdivision	<i>Spermatophytina</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Super ordre	<i>Asteranae</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Petasites</i>
Espèce	<i>Petasites japonicus</i> <i>Petasites albus</i> <i>Petasites hybridus</i> <i>Petasites fragrans</i>

I.1.3. Habitat et distribution des *Petasites*

Les espèces qui appartiennent au genre *Petasites* occupent un environnement très diversifié. Elles poussent de préférence à l'ombre partielle, mais s'il y a une quantité appropriée de l'eau, elles peuvent croître en plein soleil. Elles génèrent de grandes grappes d'espèces uniques. Ces plantes préfèrent le sol humus, ainsi que le sol périodiquement gorgé d'eau. Les *Petasites* sont des plantes bien adaptées à la survie de l'état de l'hiver (Tys et al., 2015). Elles se trouvent couramment dans

les habitats perturbés et bois humides ainsi que les pentes alpines et subalpines, les fens, tourbières, prairies, rives des lacs, rives des cours d'eau, en plus des sites de sécheresse, tels que les pentes graveleuses et les bords de route.

La distribution de ce genre est circumpolaire, son aire de répartition s'étendant d'Afrique du Nord et Europe occidentale vers l'est jusqu'au nord et au centre de l'Amérique du Nord. En Amérique du Nord, *Petasites* est réparti à travers le Canada, l'Alaska et le nord des États-Unis contigus s'étendant jusqu'au sud jusqu'à la Californie (Cherniawsky et Bayer, 1998).

I.1.4. Description botanique du genre *Petasites*

Les espèces appartenant au genre *Petasites* sont des herbes vivaces avec des rhizomes épais et habituellement de grandes feuilles se développent après la floraison (tableau 2). Les fleurs sont recueillies dans les têtes et ils forment des inflorescences secondaires ressemblant à des panicules ou racémeuses. En outre, ces espèces forment des hybrides. Pour cette raison, ils sont de diverses classifications du genre *Petasites*, et par exemple en Amérique du Nord une à dix espèces sont distinguées (Ozarowski et al., 2013).

Tableau 02. Caractères contrastés de quelques espèces ; *P. pyrenaicus*, *P. japonicus* et de *P. hybridus*. Les caractères sont limités à ceux qui seraient applicable aux plantes des deux sexes ; il existe plusieurs caractéristiques supplémentaires (par exemple, le parfum de la fleur; la présence / l'absence de fleurs ligulées) qui sépareraient les plantes mâles de ces deux espèces (Desjardins et al., 2016).

	<i>Petasites pyrenaicus</i> (<i>fragrans</i>)	<i>Petasites hybridus</i>	<i>Petasites japonicus</i>
Inflorescence de couleur	Vert pâle, pourpre fort suffusion ; fleurs blanches avec pourpre suffusion	Vert pâle, pourpre variable suffusion ; fleurs blanches avec pourpre suffusion	Vert jaunâtre, sans suffusion pourpre ; les fleurs jaune crème
Feuilles de l'écaille de la tige (« bractées ») sous le premier capitule	2-7, souvent certains avec rudimentaire lamina, jusqu'à 2 cm de large	7-14, parfois avec lame rudimentaire, jusqu'à 3 cm de large	15-25, sans lame rudimentaire, jusqu'à environ 4 cm de large
Feuilles d'été	Jusqu'à 20 cm de large	Jusqu'à 45 cm de large	Jusqu'à 100 cm de large

I.2. Caractéristiques de quelques plantes du genre *Petasites*

I.2.1. *Petasites japonicus*

I.2.1.1. Description et localisation

Petasites japonicus (appelé « fuki » en japonais, « butterbur » en anglais) est une plante herbacée vivace de la famille des *Astéracées*, poussant à l'état sauvage dans les régions montagneuses et des grands lacs du Japon, de la Corée et de la Chine. Elle est souvent cultivée comme un légume à feuilles populaires (**Miyazawa et al., 2003**). Elle est cultivée pour ses feuilles impressionnantes, cette plante très résistante demande un sol humide et une exposition ombragée lors des journées chaudes d'été (**Tardif, 2003**). *P. japonicus* atteint une hauteur de 30 cm, sa feuille est en forme de rein (Figure 01) et porte des fleurs blanches cylindriques de mai à juin. C'est un légume sauvage largement utilisé comme plat d'accompagnement en Corée (**Lee et al., 2015**). Au Japon, les tiges de fleurs (« fukinotou » en japonais) sont également consommées (**Miyazawa et al., 2003**).



Figure 01. Photographie de *Petasites japonicus* (Anonyme¹, 2012)

I.2.1.2. Utilisation pharmacologique

Les propriétés antitussives et peptiques des bourgeons du genre *Petasites* sont connues au Japon. Les rhizomes sont utilisés pour le traitement de l'amygdalite, des contusions et des morsures de serpent toxiques dans la Chine (**Miyazawa et al., 2003**).

Des études pharmacologiques ont suggéré que les extraits de *P. japonicus* possèdent une variété de caractéristiques biologiques telles que les activités neuroprotectrices, antiallergiques et antimutagéniques (**Wang et al., 2014**).

I.2.2. *Petasites albus*

I.2.2.1. Description et localisation

Petasites albus (*Petasites* blanc) se trouve en Europe, particulièrement en Europe centrale, à l'exception de la côte de la mer Baltique, la plupart des populations se trouvent dans les forêts montagnardes, les communautés de hautes herbes, les bords de route et les berges et ont une grande extension due à la fragmentation clonale des rhizomes (Scheidel et al., 2003). *P. albus* pousse en milieu humide et ombragé des endroits (Frišćić et al., 2019). La plante est fonctionnellement dioïque et fleurit en mars-avril, c'est-à-dire avant l'expansion des feuilles. Les graines sont dispersées par le vent en mai. En été, elle forme des peuplements denses en raison de ses grandes feuilles de 15 à 30 cm de hauteur (Figure 02) (Scheidel et al., 2003). Ce type montre également une augmentation des dommages avec une diminution de l'altitude et des pertes de surface foliaire élevées dans l'expérience de transplantation. Cependant, *P.albus* semble bien tolérer des pertes élevées et est capable de régénérer les feuilles endommagées assez rapidement (Hensen, 2003).

La limite altitudinale inférieure de *Petasites albus* ne peut pas être expliquée par les effets négatifs de températures plus élevées ou de plus de dégâts foliaires causés par les herbivores dans les basses terres, seuls ou en combinaison. Une explication nécessitera la prise en compte d'autres facteurs liés au site tels que la compétition et éventuellement les interactions avec le stockage des glucides (Scheidel et Bruelheide, 2004).



Figure 02. Photographie de *Petasites albus* (Anonyme², 2016)

I.2.2.2. Utilisation pharmacologique

Petasite albus peut également posséder des effets stimulant le métabolisme et détoxifiants et dégage une odeur distincte qui n'est pas aussi désagréable que celle des autres espèces de *Petasites* (Frišćić et al., 2019).

I.2.3. *Petasite hybridus*

I.2.3.1. Description et localisation

Une plante herbacée vivace robuste avec un rhizome souterrain et de très grandes feuilles qui ont une couche velue grisâtre sur les surfaces inférieures. Les fleurons tubulaires pourpres pâles ou rarement jaunes sont portés en petites têtes discoïdes agrégées en grands grappes le long de la tige avant l'émergence des feuilles (Figure 03) (Wyk et Wink, 2018). Le *P. hybridus* est commun en Europe, en Asie et en Amérique du Nord. Début mars, ses inflorescences rougeâtres apparaissent dans des endroits humides et riches en nutriments comme les rivières. Les feuilles ne se propagent que pendant la floraison et peuvent atteindre un diamètre allant jusqu'à 60 cm (Kalin, 2003).

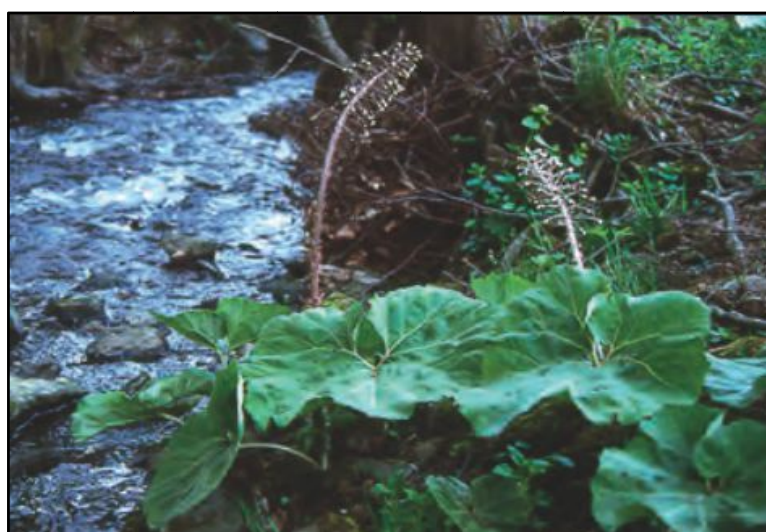


Figure 03. Photographie de *Petasites hybridus* (Wyk et Wink, 2018)

I.2.3.2. Utilisation pharmacologique

Quelques études sur les extraits de *P. hybridus* montrent l'efficacité de ces extraits dans le traitement de différents syndromes de la douleur (maux de tête, migraine, douleur musculosquelettique), dans le traitement de la réduction de l'hypertension ou encore de troubles fonctionnels, sont faibles (Chrubasik et al., 2007).

Au XVII^e siècle, on la prescrivait contre la toux, l'asthme et les blessures cutanées. Elle était connue pour ses effets antispasmodique et analgésique, en particulier dans la migraine. À partir des feuilles ou des rhizomes, l'industrie phytothérapique Allemande a réussi à produire un extrait normalisé, fabriqué de façon à éliminer les alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques. La *P. hybridus* renferme des alcaloïdes de pyrrolizidine qui sont cancérigènes et toxiques pour le foie et les poumons. Il ne faut donc pas consommer la plante à l'état brut. Au Moyen âge, on s'en servait pour combattre la peste et la fièvre (Goetz, 2011).

I.2.4. *Petasites fragrans*

I.2.4.1. Description et localisation

Petasites fragrans (Héliotrope d'hiver) est une plante à l'aspect herbacé, de 4 à 12 pouces de haut. Les fleurs apparaissent en décembre et janvier à moins que le temps ne soit rigoureux ; elles sont délicieusement parfumées, de couleur lilas terne pâle, et sont portées dans une panicule racémeuse plutôt courte (figure 04). La plante est impropre à la culture du jardin, car elle court beaucoup à la racine et devient une mauvaise herbe parfaite, mais elle peut être plantée dans des endroits semi-sauvages, des ruelles et des haies, car elle est très utile pour les bouquets en hiver. Elle peut également occuper et tapisser, pour ainsi dire, une petite touffe d'arbustes, où elle peut être commodément ramassée et auquel elle doit être confinée (**Robinson, 2011**).

Petasites pyrenaicus (ou bien *Petasites fragrans*) a souvent été considérée comme indigène en Europe méditerranéenne ainsi qu'en Afrique du Nord, mais aucune plante femelle n'a été trouvée en Europe et, lorsque **Toman (1983)** a découvert la femelle plantes parmi une collection vivante d'Algérie, il a suggéré logiquement que cette espèce très cultivée est introduite en Europe. Seules les plantes mâles portent le parfum distinctif et digne du jardin (**Desjardins et al., 2016**).

I.2.4.2. Utilisation pharmacologique

La plante *Petasites fragrans* contient plusieurs constituants les principaux sont les sesquiterpènes, comme : *Petasol*, *isopetasol*, *S-petasin*, *neo-S-petasin*, et de phytostérols (**Sugama et al., 2001**). Les racines sont utilisées comme traitement pour les douleurs aiguës dans le tractus urinaire, alors que les feuilles ne sont pas recommandées pour traiter les douleurs et les coliques, et cela vue d'un manque de documentation. Actuellement, l'effet antispasmodique a été démontré expérimentalement par l'extrait méthanolique des racines fraîches (**Agosti et al., 2006**).



Figure 04. Photographie de *Petasites fragrans* (Anonyme³, 2019)



Chapitre II.

La toxicité du genre *Petasites*

II.1. Généralités

Les plantes possèdent des métabolites dits « secondaires » par opposition aux métabolites primaires que sont les protéines, les glucides et les lipides. Ces composés diffèrent en fonction des espèces et, bien que leurs rôles soient encore mal connus, il est cependant clair qu'ils interviennent dans les relations qu'entretient la plante avec les organismes vivants qui l'entourent. Ils sont probablement des éléments essentiels de la coévolution des plantes avec les organismes vivants. Ces différentes relations ont donné lieu à une extrême diversification des composés secondaires. Il est de substances synthétisées par les plantes.

Si leur rôle écologique reste encore à préciser, leur utilisation par l'homme dans de nombreuses préparations thérapeutiques est très largement répandue. La pharmacognosie est étymologiquement la connaissance (*gnosis*) des poisons (*pharmacion*) d'origine naturelle. Ces substances toxiques possèdent, parfois à faible dose, des propriétés médicamenteuses et peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques. Les molécules naturelles responsables de ces activités servent aujourd'hui de modèle à la créativité des chimistes qui tentent d'en améliorer les activités ou d'en diminuer les effets secondaires et la toxicité. Par ailleurs, les limites entre plantes médicinales et aliments sont parfois peu nettes, et un champ d'application nouveau, la « nutraceutique », exploite ce fait (**Krief, 2003**).

Dans la majorité des cas, l'utilisation des plantes médicinales se fait sans aucune précaution. Contrairement à la conception populaire selon laquelle les plantes médicinales ont habituellement peu d'effets secondaires et une meilleure compatibilité avec l'organisme humain, une toxicité aiguë ou chronique peut résulter de leur utilisation. Or, les guérisseurs et les tradipraticiens de santé n'ont pas toujours conscience de cette toxicité. Certaines plantes peuvent causer des intoxications graves, notamment celles contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques (**Brahima et Witabouna, 2017**).

II.2. Notions de toxicité

II.2.1. Définition de la toxicité

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant (**Krief, 2003**). Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance de produire des effets délétères sur l'organisme (altération d'un ou de plusieurs organes ou fonctions). L'intensité de cette action est fonction de la dose administrée (**Lauwerys et al., 2007**), de la voie d'absorption, au type et à la gravité des lésions ainsi qu'au temps nécessaire à l'apparition d'une lésion (**Krief, 2003**).

II.2.2. Les effets toxiques

Un effet aigu se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un effet chronique ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années). Un effet local survient au point de contact, tandis qu'un effet systémique survient à un endroit éloigné du point de contact initial (**Krief, 2003**).

II.3. La toxicité des plantes du genre *Petasites*

Les plantes du genre *Petasites* contiennent de grandes quantités de composés actifs tels que les sesquiterpènes esters, lactones sesquiterpéniques et alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP). Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont toxiques, tandis que certains des esters sesquiterpéniques et des lactones sesquiterpéniques ont des propriétés médicinales (**Mihajilov-Krstev et al., 2020**).

Prenons, par exemple, *Petasites japonicus* qui contient un niveau élevé de pyrrolizidines des alcaloïdes, tels que la pétasiténine et la fukinotoxine identifiés de la racine (**Song et al., 2012**). Et *Petasites hybridus* qui contient aussi de l'AP. Leur concentration est plus élevée dans les rhizomes que dans les feuilles. Par conséquent, il est considéré que les feuilles de cette espèce (tableau 3) peuvent être plus favorables à l'utilisation des plantes médicinales (**Ożarowski et al., 2013**).

Tableau 03. Les constituants chimiques dans les feuilles de *Petasites hybridus* (Ożarowski et al., 2013).

Groupe	Composés
Chemotype de la furanopetasine	9-oxo-furanoeremophilane 9-oxo-furanopetasin
Chemotype de la petasine	Petasine (2,77mg/g de de matériel végétal séché) Neopetasine (1,88mg/g), Isopétasine, S-petasine Iso-S-petasine Neo-S-petasine
Flavonoïdes	Isoquercitrine, astragaline, quercetine
Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Seneciphylline, seneciphylline-N-oxyde, Senecionine, integerrimine, senkirkine
Autres	Huile volatile (26 composes), Tannins, Mucilage, Saponines triterpénoïdes

L'inconvénient avec l'extrait de la racine des plantes du genre *Petasite* est qu'elle contient un niveau élevé d'alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques.

Donc il existe une possibilité de risque pour les humains à partir de l'ingestion d'aliments d'origine végétale contaminés par les AP. Les cas humains directs d'intoxication sont bien documentés, telle l'utilisation directe et intentionnelle d'espèces végétales toxiques en tant que tisanes ou remèdes traditionnels qui, dans certains cas, ont entraîné la mort (**Commission du codex alimentarius, 2011**).

II.4. Les alcaloïdes de pyrrolizidine

II.4.1. Définition des alcaloïdes de pyrrolizidine

Les alcaloïdes de pyrrolizidine (AP) ou, plus particulièrement, les mono ou diesters de 1-hydroxyméthyl-7-hydroxy-1,2-déhydroopyrrolizine (figure 05) constituent une classe diversifiée d'alcaloïdes naturels.

Plus de 350 de ces alcaloïdes pyrrolizidine ont été identifiés chez plus de 6000 espèces végétales appartenant aux familles des *Boraginacées*, des *Légumineuses* et des *Astéracées* (**Fattorusso et Tagliatela-Scafati, 2008**). Alors les AP sont présents dans environ 5 % de toutes les plantes à fleurs (**Ramawat et Mérillon, 2013**). Sont une classe répandue de composés organiques hétérocycliques en tant que métabolites secondaires (**Seremet et al., 2018**).

Ces alcaloïdes, qui conduisent à des métabolites hépatotoxiques et qui peuvent être pneumotoxiques, génotoxiques et cancérigènes, sont des composants naturels de nombreuses préparations à base d'herbes, d'épices de cuisson et de miel, et peuvent contaminer d'autres cultures vivrières et aliments d'origine animale destinés à l'alimentation humaine (Fattorusso et Tagliatela-Scafati, 2008).

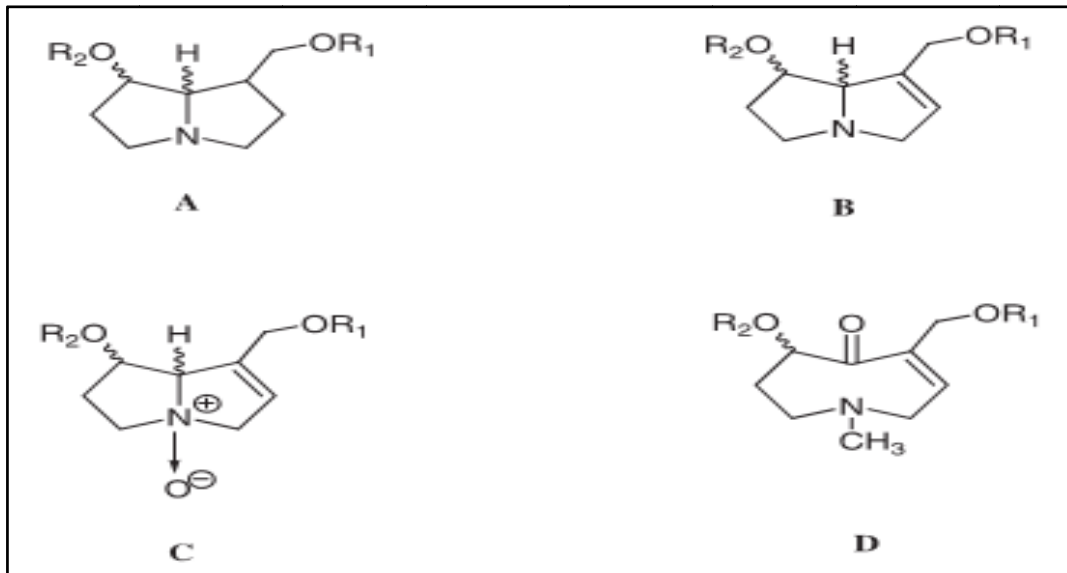


Figure 05. Structures générales de certains alcaloïdes pyrrolizidiniques (Fattorusso et Tagliatela-Scafati, 2008).

A : Esters alcaloïdes de la pyrrolizidine, B : 1,2-déhydro pyrrolizidine esters alcaloïdes, C : éthoxydes de 1,2-déhydropyrrolizidine esters alcaloïdes, et D : un alcaloïde à base d'otonécine. R1 et R2 peut être H ou esters d'acides carboxyliques qui peuvent ou non être cyclisé pour former un diester macrocyclique.

II.4.2. Structure chimique des AP

Les PA sont des alcaloïdes esters composés d'une nécine (deux cycles fusionnés à cinq chaînons réunis par un seul atome d'azote) et d'un acide nécique (un ou deux bras esters carboxyliques) (Figure 06).

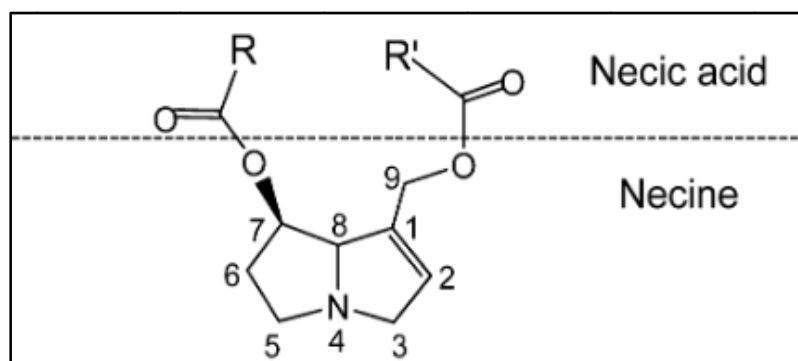


Figure 06. Structure schématique de l'alcaloïde pyrrolizidine (Chen et al., 2010)

Les AP toxiques sont des esters de nécines insaturées ayant une double liaison 1,2. Les structures de plusieurs AP cancérigènes représentatifs sont sur la figure 07. Riddelliine, rétrosine, monocrotaline et symphytine sont des AP de type rétronécine ; la lasiocarpine et héliotrine sont des AP de type héliotridine ; et senkirkine et pétasitenine sont de type otonecine (Chen et al., 2010).

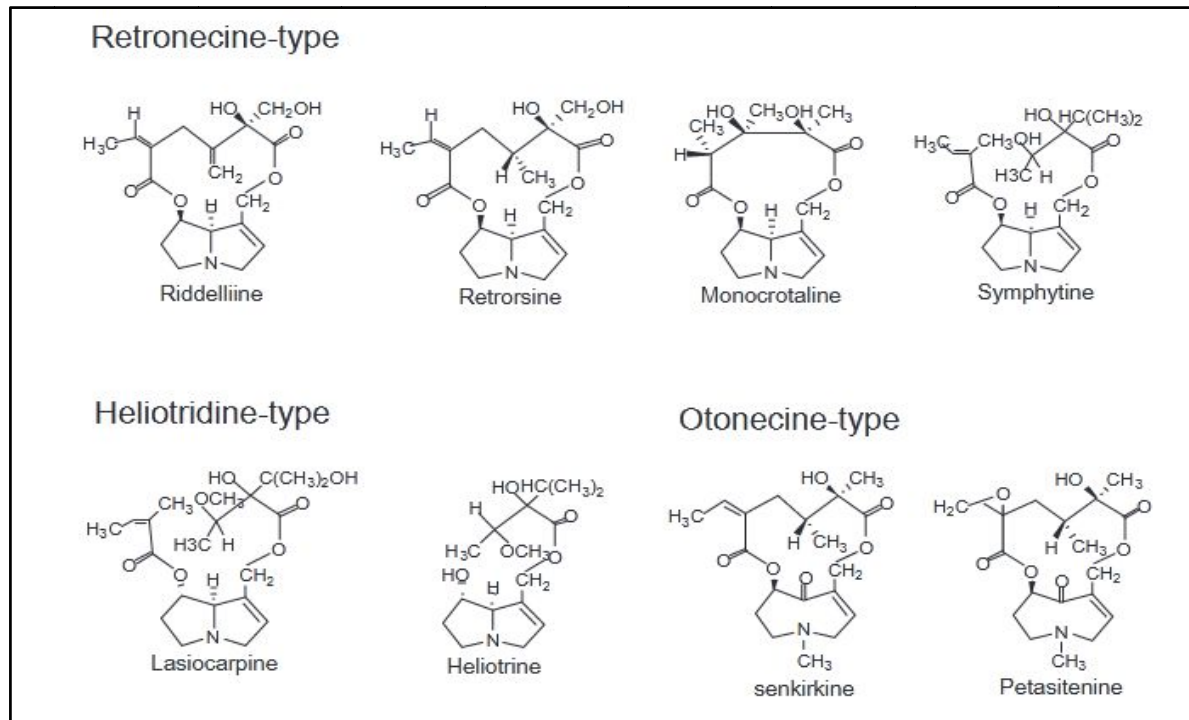


Figure 07. Structures des alcaloïdes pyrrolizidiniques cancérigènes représentatifs (Chen et al., 2010)

II.4.3. Caractères des AP

Les caractéristiques des alcaloïdes pyrrolizidiniques sont les suivantes :

- ✓ Ils sont accumulés dans les plantes sous forme de N-oxydes ;
- ✓ Ce sont des poisons ;
- ✓ Certains d'entre eux ont un bio-impact (par exemple, le N-oxyde d'indicine)(Aniszewski, 2007).

II.4.4. Le gène responsable de formation des AP

Les alcaloïdes de pyrrolizidine sont des produits secondaires typiques de la plante produite par la plante comme défense contre les herbivores. La fonction de l'homospermidine synthase est la biosynthèse des alcaloïdes de pyrrolizidine dans les différentes lignées végétales.

L'homospermidine synthase a été montrée comme une expression de la variabilité des tissus, suggérant que les éléments réglementaires ont été recrutés individuellement après la duplication des gènes structuraux (**Ramawat et Mérillon, 2013**).

II.4.5. Localisation des AP dans les *Petasites*

Les AP sont généralement concentrés dans les parties métaboliquement actives du rhizome complexe qui sont les épaissements juste en dessous des feuilles. Ils sont également présents dans les tiges florales mais sont presque absents dans les bourgeons foliaires, les pétioles et les limbes des feuilles (**Chizzola et al., 2000**).

II.4.6. Toxicité des AP chez l'homme

L'intoxication à la pyrrolizidine alcaloïde chez les humains peut être caractérisée à trois niveaux de toxicité aiguë, subaiguë et chronique.

L'intoxication aiguë est décrite par une nécrose hémorragique, une hépatomégalie et une ascite.

Les niveaux subaigus sont caractérisés par une hépatomégalie et une ascite récurrente; la prolifération endothéliale et l'hypertrophie médiale entraînant une occlusion des veines hépatiques, entraînant la VOD (maladie veino-occlusive), qui peut être considérée comme un signe histologique caractéristique de l'intoxication par AP.

Par la suite, la VOD provoque une nécrose, une fibrose et une cirrhose avec insuffisance hépatique qui provoque la mort dans le troisième niveau d'intoxication à l'AP (**Wiedenfeld, 2011**).

Il a été démontré que le mécanisme d'hépatotoxicité (VOD) des AP est le suivant :

- Les AP seraient tout d'abord transformés en métabolites réactifs (N-oxide et dérivés pyrroliques) par la famille 3A des cytochromes P 450 (CYP 3A) des hépatocytes et des cellules endothéliales (**Peyrin-Biroulet et al., 2004**).
- Les AP sont métaboliquement activés pour générer les ADHP intermédiaires et / ou DHR, qui peuvent se lier davantage au GSH pour entraîner désintoxication, ou ils peuvent se combiner avec des protéines pour générer des adduits pyrrole-protéines pour initier SOSH.
- Dans les CESH, la F-actine est dépolymérisée et la MMP-9 est libérée pour déclencher dégradation de la matrice extracellulaire. Cela augmente la concentration de CESH et élargit les écarts entre les CESH et les hépatocytes.
- Les cellules sanguines peuvent alors pénétrer dans l'espace de Disse, et les cellules de revêtement sinusoidales obstruent le flux sinusoidal, ce qui entraîne les maladies veino-occlusive « syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique (SOSH)» (**Xu et al., 2019**).

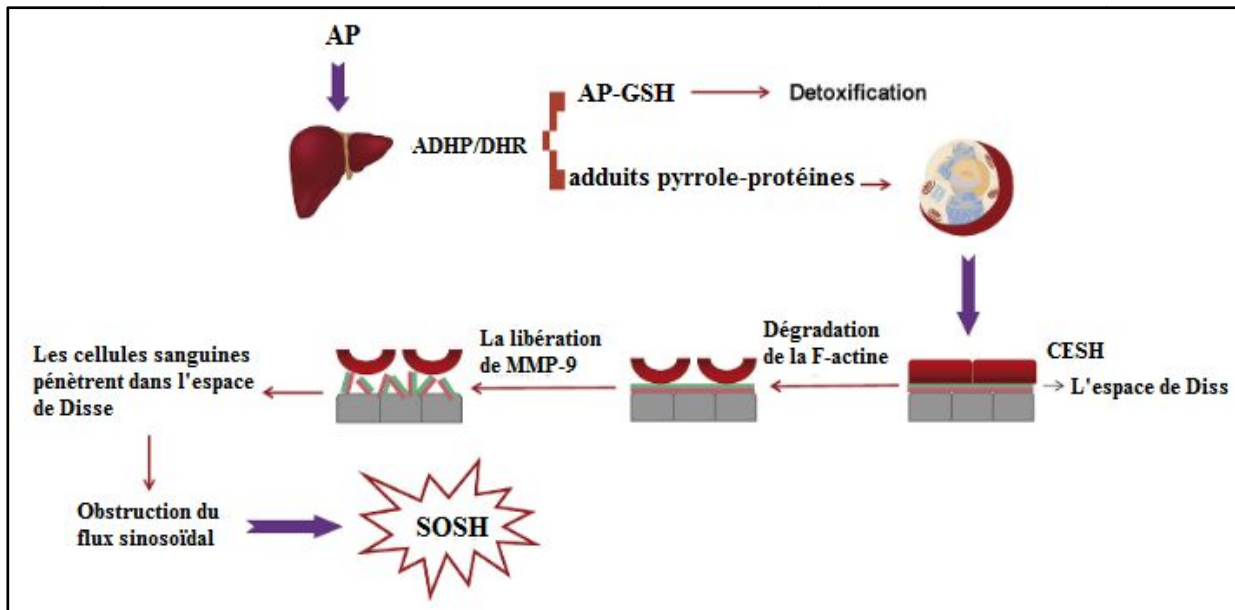


Figure 08. Pathogenèse de syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique induite par les AP (Xu et al., 2019)

Il est important de préciser que la toxicité d'AP n'est pas seulement liée au nombre et la durée de l'absorption. L'âge et le sexe jouent également un rôle dans la sensibilité contre l'intoxication. Les hommes sont plus sensibles que les femmes, les enfants et en particulier les nouveau-nés et les fœtus présentent une sensibilité beaucoup plus élevée que les adultes (Aydın et al., 2013).

En 2003, il a été démontré que l'absorption quotidienne d'environ 7 mg d'AP pendant la grossesse n'a pas montré d'effet toxique sur le foie de la mère mais a endommagé le foie fœtal de telle sorte que le nouveau-né est décédé après 2 jours. Il a également été observé que les cofacteurs peuvent aggraver l'intoxication par les AP : les infections bactériennes ou virales ainsi que les médicaments comme les barbituriques ou les métaux comme le cuivre ou les mycotoxines comme les aflatoxines peuvent augmenter la gravité et la probabilité de lésions hépatiques d'AP (Rasenack et al., 2003).

II.4.6.1. Dispositions légales

Tous les AP ne sont pas toxiques et seuls les AP 1,2-insaturés sont hépatotoxiques, comme en témoignent la lasiocarpine, la rétrorsine, l'héliotrine, la monocratoline, europine, échimidine, incidine, etc. En raison de la toxicité des AP, de nombreux pays ont limité la consommation des AP (Luo et al., 2019).

La teneur en composés toxiques indésirables (alcaloïdes pyrrolizidiniques) dans les extraits de *Petasites* restreint leur utilisation médicinale (Ożarowski et al., 2013). Les AP toxiques sont non volatils et ne sont donc généralement pas présents dans les huiles essentielles (Mihajilov-Krstev et al., 2020).

Sur la base d'études de toxicité chez l'homme, L'OMS a estimé que la dose d'AP de 10 µg / kg de poids corporel était potentiellement toxique et conduisait au développement d'une VOD. Après une évaluation des risques, le Bureau Fédéral de la Santé Allemand a limité l'exposition orale aux AP ou à leurs N-oxydes dans les préparations à base de plantes à 1 µg / jour avec une limite d'utilisation de six semaines par an ou à 0,1 µg / jour sans autre restriction d'apport (**Ożarowski et al., 2013**). Et il n'est donc pas recommandé pour l'automédication. Les concentrations des AP dans les préparations commerciales sont généralement inférieures à la limite de détection des processus de production (**Mihajilov-Krstev et al., 2020**).

L'Autorité Européenne de sécurité des aliments a recommandé qu'un apport quotidien d'AP doit être inférieur à 0,007 µg / kg de poids corporel par jour comme exposition acceptable sûre via des denrées alimentaires basées sur l'exposition à vie. Ce seuil correspond à une dose journalière à 0,35 mg d'AP par jour pour une personne pesant 50 kg. Aucune publication publiée par la Food and Drug Administration (FDA) limitant l'apport d'AP (**Diener et al., 2018**).

II.4.6.2. Mutagénicité, génotoxicité et cancérogénicité des AP

La mutagénicité des AP est liée à leur activation métabolique primaire et à la formation d'esters pyrroliques (**Ożarowski et al., 2013**). Cela est démontré par le fait que le principal organe cible génotoxique et tumorigène est le foie où se produit le plus d'activation métabolique des AP. Les rapports contradictoires entre les mutagénicités in vitro et in vivo des AP suggèrent également l'importance du métabolisme des AP pour leurs mutagénicités (**Chen et al., 2010**).

Dans les tests de laboratoire, la sénécionine et la sénéciphylline ont causé des dommages à l'ADN primaire tels que la formation d'adduits d'ADN, la réticulation d'ADN et la synthèse imprévue d'ADN, mais les tests de rupture des brins d'ADN ont donné des résultats négatifs. L'intégerrimine a causé des dommages aux chromosomes dans le test du micronoyau (test in vivo des érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de souris) et induit une aberration chromosomique dans la moelle osseuse de souris. La sénéciphylline et la senkirkine ont induit un échange de chromatides sœurs dans des cellules V79 (fibroblastes pulmonaires de Hamster chinois V79 selon **Trosko 1979**) in vitro avec activation primaire des hépatocytes d'embryon de poulet (**Ożarowski et al., 2013**).

Étant donné que les mutagénicités ont été trouvées dans les tissus cibles tumorigènes et dans les oncogènes des tumeurs induites par les AP, il est raisonnable de conclure que les AP induisent des tumeurs via un mode d'action mutagène. Il semble que l'activité cancérigène des alcaloïdes individuels soit parallèle à leur comportement mutagène, mais pas à leur hépatotoxicité relative. Un mécanisme postulé de la cancérigénèse des AP est illustré à la figure 09 (**Chen et al., 2010**).

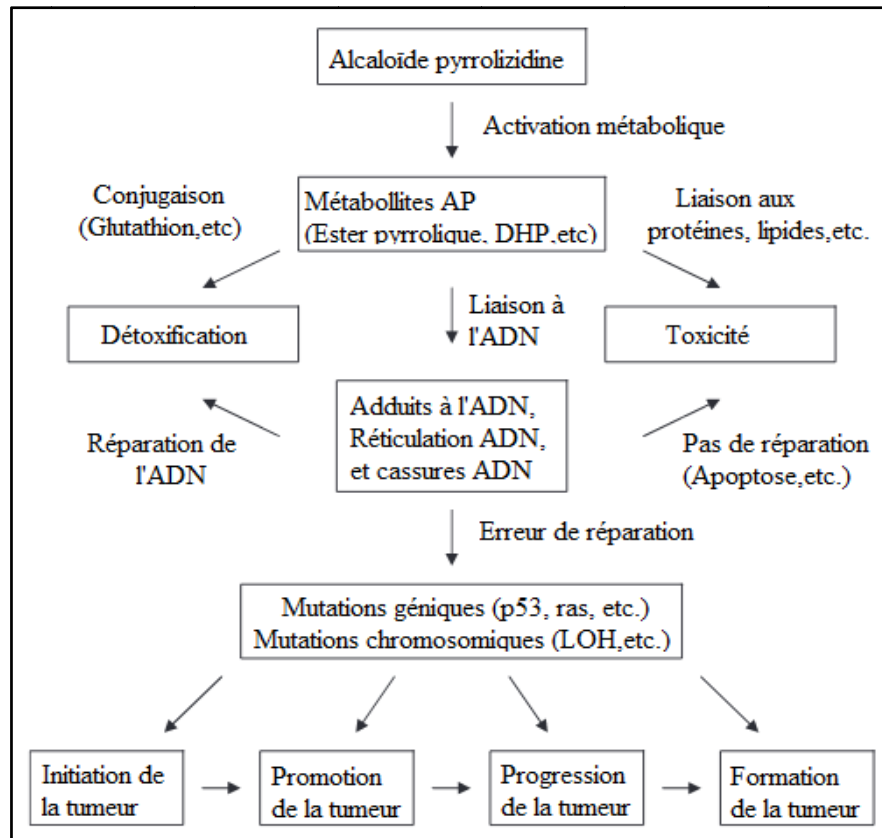


Figure 09. Mécanisme postulé de la cancérogenèse des alcaloïdes pyrrolizidiniques (Chen et al., 2010).

Dans les hépatocytes, les CYP-P450 convertissent les alcaloïdes (AP) de déhydro-pyrrolizidine en esters de 6,7-déhydro-pyrrolizidine qui représentent les métabolites toxiques. La déhydro-rétronécine et la déhydro-héliotridine sont produites à partir des métabolites toxiques initiaux via des ERO. Les estérases peuvent détoxifier les déshydro-AP en hydrolysant leurs groupes esters pour produire des acides néciques et des nécines non toxiques. La déhydrorétronécine et la déhydrohéliotridine réagissent rapidement avec les nucléophiles tels que les groupes SH, OH, NH sur les nucléotides, ainsi qu'avec les protéines pour former des adduits. Le glutathion est responsable de la détoxification des métabolites toxiques du foie.

Au fil du temps, certains produits d'addition liés aux tissus libèrent de la déshydro-rétronécine / héliotridine qui sont des métabolites toxiques moins réactifs que les métabolites toxiques de la déhydrorétronécine et de la déhydrohéliotridine. Ces métabolites forment de nouveaux adduits entraînant des maladies chroniques telles que le cancer, l'hypertension pulmonaire, la fibrose du foie et la cirrhose. Un mécanisme proposé de toxicité est illustré à la figure 10 (Neuman et al., 2015).

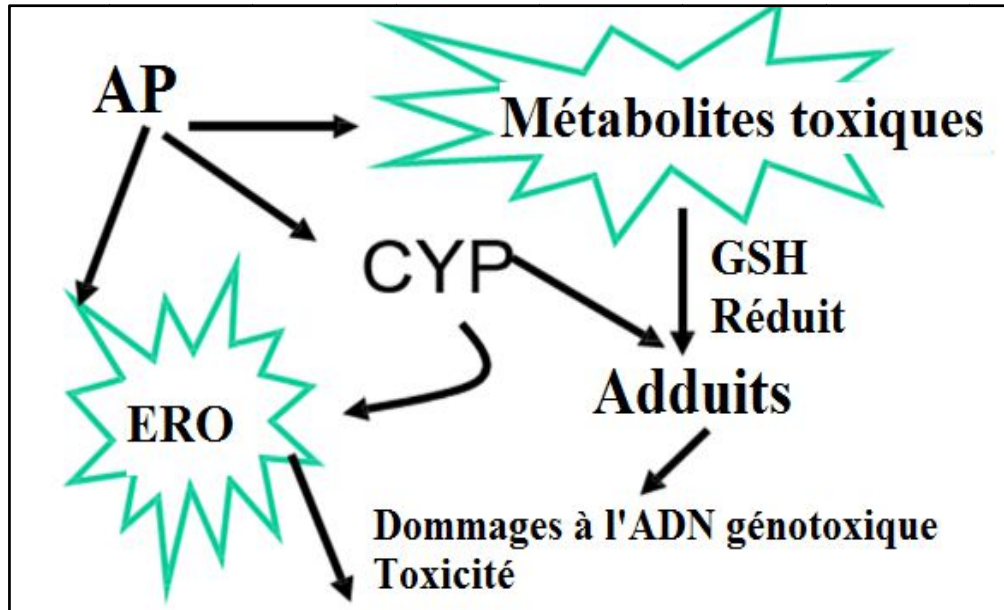
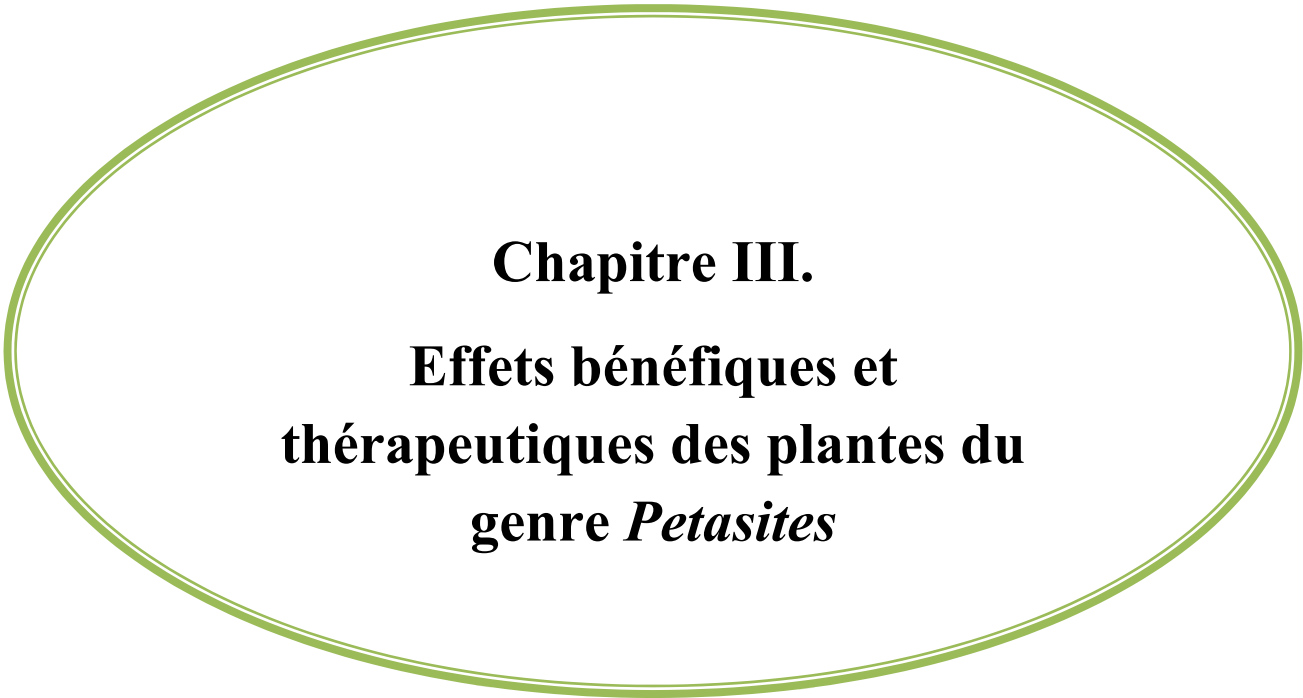


Figure 10. Mécanisme de toxicité des AP (Neuman et *al.*, 2015).



Chapitre III.
**Effets bénéfiques et
thérapeutiques des plantes du
genre *Petasites***

III.1. Introduction

L'utilisation des plantes médicinales s'inscrit dans le mouvement plus large du développement des médecines traditionnelles ou non-conventionnelles.

L'OMS affirme la nécessité d'intégrer les médecines traditionnelles dans les systèmes de santé dans les pays en voie de développement au même titre que dans les pays développés (**Robard, 2004**).

La phytothérapie se définit comme l'utilisation à des fins thérapeutiques de plantes (du grec : phutos), dans leur intégralité, en partie (fleur, feuille, tige, racine) ou sous la forme d'extraits divers (décoctions, distillats, huiles essentielles).

Cette consommation de plantes par l'être humain s'exerce schématiquement selon deux axes : une vision holistique qui s'intéresse aux effets des plantes sur l'individu dans sa globalité et qui correspond plutôt à l'herboristerie et une vision plus scientifique centrée sur l'analyse des actions de plantes sur les symptômes des maladies et la recherche des molécules actives : la phytothérapie proprement dite (**Laccourreye et al., 2017**).

Les extraits des plantes du genre *Petasites* sont utilisés depuis des milliers d'années pour des fins thérapeutiques en médecine populaire (**Mohammadi et al., 2012**).

Ces dernières années, il y a eu de nombreuses études concernant le mécanisme des activités anti-nociceptives, anti-inflammatoires et l'action relaxante de composés sélectionnés contenus dans l'extrait d'espèces de *Petasites*, telles que la pétasine, la S-pétasine et l'iso-pétasine, qui sont les principaux sesquiterpènes, non seulement dans les rhizomes et les parties aériennes de *Petasites hybridus*, mais aussi chez *Petasites formosanus* et *Petasites japonicus* (**Ożarowski et al., 2013**).

III.2. Constituants médicinaux des espèces de Petasites

Outre les constituants alcaloïdes pyrrolizidiniques provoquant des effets hépatotoxiques et cancérigènes, les espèces de *Petasites* contiennent deux principaux constituants sesquiterpéniques de l'érémophilane : pétasine et isopétasine dans ses extraits qui suggèrent plusieurs opportunités pour traitement (**Aydın et al., 2013**).

Il a également été démontré que la pétasine et l'isopétasine exercent des effets anti-inflammatoires (**Diener et al., 2018**). Et traditionnellement utilisé contre les spasmes du tractus gastro-intestinal, les maux de tête, maladies des voies respiratoires et soutenant extérieurement la cicatrisation des plaies et des ulcères malins. Néanmoins, on en sait très peu sur l'activité anticancéreuse des extraits de *Petasites* (**Khaleghi et al., 2011**).

Les esters sesquiterpéniques sont également considérés comme des constituants médicinaux importants des extraits. Ils présentent des activités neuroprotectrices et antioxydantes significatives

selon les résultats des tests in vitro (Aydın et al., 2013). La liste des principaux constituants médicinaux trouvés dans les espèces de *Petasites* sont présentées dans le tableau 04.

Tableau 04. Liste des principaux constituants médicinaux identifiés dans les espèces de *Petasites* (Aydın et al., 2013).

(E)-3-(méthylthio) –acryloyl-isopetasol	Euparin
(E)-3-(méthylthio) –acryloyl-neopetasol	Acide fukiiique
(E)-3-(méthylthio) –acryloyl-petasol	Acide fukinolique
Acide 3.4.5-tricaféoyl quinique	Furanopetasine
Acide 3.5-dicaféoyl quinique	Isobutyryl-isopetasol
Acide 3.5-Di-O- caféoylquinique	Isobutyryl-neopetasol
3-Desoxy-13-(aangeloyloxy)-isopetasol	Iso-petasine
3-Desoxy-13-(aangeloyloxy)-neopetasol	Iso-S-petasine
3-Desoxy-neopetasol	Methacryloyl-isopetasol
3-Méthyle-crotonyl-petasol	Methacryloyl-petasol
Acide 4.5-di-O- Caféoylquinique	Neo-petasine
Acide 5- caféoylquinique	Neo-S-petasine
Bakkenolide-B	Petalbine
Bakkenolide	Petalbone
Bakkenolide –D	Petasine
Acide caféique	Petasinole
Acide chlorogénique	Petasitene
Eremopetasitenine A1	Petassignolide A
Eremopetasitenine A2	Petasones-A
Eremopetasitenine B1	Petasones-B
Eremopetasitenine B2	Petrichol A
Eremopetasitenine C1	Petrichol B
Eremopetasitenine C2	Pethybrene
Eremopetasitenine D1	Glucosides quercétine
Eremopetasitenine D2	Rutine
Eremopetasitenine D3	S-petasine
	S-petasitin
	8β-H-Eremophilanolide

III.3. Applications cliniques d'extraits de *Petasites*

Les chercheurs issus de diverses disciplines médicales ont montré l'intérêt pour l'utilisation thérapeutique des extraits de *Petasites*. Étant donné que l'extrait de *Petasite* détend les muscles lisses et possède des propriétés anti-inflammatoires, il pourrait être utile pour les problèmes des voies urinaires, les douleurs et crampes menstruelles, les migraines, ainsi que pour soulager les symptômes associés à la néphrolithiase ou aux coliques gastro-intestinales. En outre, il pourrait voir l'utilisation dans le traitement de l'asthme bronchique et de la coqueluche (Tys et al., 2015).

III.3.1. Migraine

La migraine est une maladie complexe et pendant les crises, les patients comptent souvent sur des analgésiques (paracétamol par exemple) (Anderson et Borlak, 2019). Les traitements pharmacologiques oraux de la migraine actuellement disponibles peuvent être mal tolérés par certains patients (Puledda et Shields, 2018).

Cependant, de nombreux patients souhaitent des traitements naturels ou à base de plantes qui sont considérés comme une forme de traitement sûre avec peu ou pas de risque d'effets secondaires **(Diener et al., 2018)**.

Parmi les plantes utilisées dans la médecine populaire à des fins thérapeutiques, *Petasites hybridus*, contient deux constituants majeurs, la pétasine et l'isopétasine, sont considérés comme responsables des effets anti-migraineux de l'extrait d'herbes. Des preuves cliniques d'une action bénéfique dans la prévention de la migraine ont été obtenues avec une préparation contenant des quantités standardisées (minimum 15%) de pétasine / isopétasine **(Benemei et al., 2017)**. Des études ont montré qu'une application deux fois par jour de cet extrait à une dose de 50 mg pendant trois mois a entraîné une diminution de la fréquence des attaques et le nombre de jours de souffrance par mois **(Tys et al., 2015)**. Et d'autres études ont montrés que la dose 75 mg c'est la dose idéale avec une réduction significative de la fréquence des crises de migraine avec aucun effet pour la dose la plus faible **(Puledda et Shields, 2018)**. L'extrait de la racine de *Petasites hybridus* est utilisée sous forme de comprimés s'appelle Petadolex qui est fabriqué en Allemagne **(Puledda et Shields, 2018)**. Petadolex, est un médicament à base de plantes, dérivé de l'extrait derhizome de *P. hybridus*, utilisé pour le traitement et prévention des épisodes de migraine **(Anderson et al., 2009)**. L'extrait est principalement composé d'esters sesquiterpéniques, principalement de pétasine et le chémotype furanopétasine et constitue un mélange de pétasine, isopétasine, néopétasine ainsi que les furanoérémophilanes et les érémophilanlactones. Dans ce qui suit, ce mélange est appelé «pétasine» **(Anderson et Borlak, 2019)**. Il est bien caractérisé en raison de ses processus de fabrication uniques et distincts **(Diener et al., 2018)**. Cliniquement, l'efficacité des extraits de *P. hybridus* dans le traitement de la migraine a été mise en évidence dans des enquêtes contrôlées par placebo. Une réduction significative de la fréquence des crises de migraine a été signalée, en particulier après 4 mois de traitement. Le traitement prophylactique de la migraine avec Petadolex a également réussi chez les enfants **(Anderson et al., 2009)**.

De nombreux extraits de *Petasites* ou même des poudres médicamenteuses sont commercialisés dans divers pays. Cependant, ces extraits ne sont pas comparables entre eux. Petadolex est le seul extrait de *Petasites* sur le marché avec une efficacité clinique. Santé Canada a approuvé l'extrait de racine de *Petasites* Petadolex comme produit de santé naturel pour le traitement prophylactique de la migraine. L'extrait a déjà été vendu à partir de 2005 comme supplément à base de plantes. L'extrait spécial de racine de *P. hybridus* Petadolex est disponible aux États-Unis comme complément alimentaire depuis 1998 **(Diener et al., 2018)**.

III.3.2. Maladies neurodégénératives

De nombreuses herbes traditionnelles ont été appliquées pour traiter diverses maladies neurodégénératives et les constituants actifs des herbes traditionnelles ont été vérifiés pour perturber la réponse neuro-inflammatoire anormale et empêcher le développement de maladies neurodégénératives (**Park et al., 2018**).

Bien que certaines thérapies symptomatiques aient été utilisées pour la maladie Parkinson (MP), il n'y a pas de thérapies neuroprotectrices ou neurorestoratives éprouvées pour cette maladie, et les réactifs neuroprotecteurs pour protéger les cellules nerveuses contre le stress oxydatif et d'autres dommages devraient être potentiellement efficaces pour le traitement médical de la MP. Au cours d'une enquête sur les substances biologiquement actives dans les plantes médicinales, une attention considérable a été accordée à l'apparition de composés ayant des effets neuroprotecteurs, car ces substances devraient être potentiellement utiles pour le traitement et la prévention de MP.

Les données biologiques actuelles suggèrent que les sesquiterpènes de *P. japonicus*, avec de fortes activités neuroprotectrices, peuvent probablement avoir le potentiel d'être développés comme agents neuroprotecteurs pour le traitement et la prévention de la MP. D'autres études biologiques sur ces composés sont toujours en cours (**Wang et al., 2013**).

En plus de sesquiterpénoïdes, un autre composé le bakkénolide B, est le principal constituant des feuilles de *P. japonicus* à des propriétés neuroprotectrices chez l'homme. Le bakkénolide B peut être un candidat potentiel pour le traitement de maladies neurodégénératives anormales à médiation neuroinflammatoire (**Park et al., 2017**).

Une étude a démontré un autre composé, le pétaslignolide A, un lignane de furfurane isolé à partir de la fraction butanol des feuilles de *P. japonicus*, il est suggéré que le pétaslignolide A soit un agent neuroprotecteur majeur principalement responsable de l'action protectrice de la fraction butanol de l'extrait de *P. japonicus* contre la neurotoxicité induite par l'acide kaïnique AK (un excitotoxine puissant du système nerveux central produisant une activité épileptiforme aiguë et subaiguë, résultant finalement en un changement neuropathologique irréversible généralisé) dans le cerveau des souris et pourrait être utile pour prévenir les troubles neurodégénératifs provoqués par le stress oxydatif (**Cui et al., 2005**).

III.3.3. Bronchite et asthme

Pendant des siècles, et en général, les feuilles, les racines et les rhizomes du genre *Petasites* ont été utilisés en médecine traditionnelle comme remède contre l'asthme et la toux. La grande efficacité du *Petasite* dans le traitement de la bronchite, de l'asthme et les affections inflammatoires des voies respiratoires supérieures est attribuée à la présence de pétasine (**Tys et al., 2015**).

En particulier, les rhizomes de *P. hybridus* et les espèces apparentées *P. albus* sont bien connus pour le traitement de l'asthme bronchique et de nombreuses autres maladies.

Les effets pharmacologiques sont principalement attribués aux sesquiterpènes de type érémosphilane fonctionnalisés qui, parmi de nombreux autres composés, étaient identifiées lors d'enquêtes antérieures sur des extraits de *P. hybridus* et par analyse dans les fleurs de *P. albus* (**Saritas et al., 2002**).

Aussi l'extrait de *P. japonicus* a des propriétés suppressives pour la pathogenèse de l'inflammation des voies respiratoires et peut être utilisé comme agent puissant pour le traitement de l'asthme (**Lee et al., 2011**).

L'isopétasine et la S-isopétasine sont des composés bioactifs isolés du *Petasites formosanus*. Les composés et l'extrait de plante ont des effets anti-allergiques et anti-inflammatoires et sont utilisés à Taiwan pour le traitement de l'asthme (**Abdelfatah et al., 2020**).

Récemment un essai clinique de la poudre de racine de *Petasites* chez des patients souffrant d'asthme chronique et de bronchite chronique a démontré une amélioration de la fonction pulmonaire dans tous les groupes traités avec cette poudre. Le bénéfice était probablement au moins en partie dû à l'inhibition des leucotriènes (LT). Les essais utilisant des antagonistes synthétiques des LT ont montré une supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne divers paramètres de la fonction pulmonaire, tels que le débit expiratoire maximal, l'utilisation de médicaments de soulagement et le nombre de symptômes d'asthme (**Danesch, 2004**).

Dans la recherche médicale il a été démontré que chez les patients recevant 1800 mg d'extrait de *Petasite* par jour (en doses fractionnées), une amélioration considérable du débit respiratoire s'est produite. Cette amélioration était plus importante que celle observée chez les patients traités par corticostéroïdes (**Tys et al., 2015**).

III.3.4. Rhinite allergique

La rhinite allergique (RA) est une affection inflammatoire courante des voies respiratoires supérieures avec une incidence croissante dans le monde occidental (**Gray et al., 2004**). Affectent jusqu'à 15% de la population et leur prévalence augmente (**Brattström et al., 2009**). Bien que n'étant pas en soi une maladie potentiellement mortelle, la RA peut entraîner une diminution de la qualité de vie et est associée à d'autres affections respiratoires, comme l'asthme (**Gray et al., 2004**).

Dans la RA, l'apport d'une vingtaine de plantes a fait l'objet de nombreux travaux cliniques. Toutes les études menées contre placebo soulignent l'efficacité clinique des plantes testées parmi les quelles dominant *P. hybridus* et le thym (**Laccourreye et al., 2017**).

L'extrait de *P. hybridus* inhibe efficacement l'inflammation induite par les allergènes et l'hyperréactivité des voies respiratoires (**Brattström et al., 2009**).

Des études *in vitro* suggèrent qu'un extrait de *P. hybridus* (Ze339) bloque la synthèse de LT dans les monocytes et les granulocytes et réduit les taux d'histamine. Les pétasines sont considérées comme la fraction pharmacologiquement active de Ze339. Les patients souffrant de RA ont reçu trois fois par jour deux comprimés de Ze339 standardisés à 8 mg de pétasines sur une période de 1 semaine. Ces résultats suggèrent que Ze339 est efficace dans le traitement des patients atteints de rhinite allergique en diminuant les niveaux de médiateurs inflammatoires nasaux. Alors que le traitement a également amélioré la qualité de vie des patients **(Thomet et al., 2002)**.

III.3.5. Gastro-entérite et spasmes

On a prétendu sur les feuilles et les rhizomes de *Petasites* qu'ils améliorent la douleur gastro-intestinale, ainsi que les spasmes du tractus urogénital et utilisé aussi comme antispasmodique dans les troubles gastro-intestinaux depuis longtemps **(Tys et al., 2015 et Brune et al., 1993)**. Principalement, l'extrait de ces parties des *Petasites* a été utilisé pour soulager les coliques, les crampes et l'entrave à l'écoulement de la bile **(Tys et al., 2015)**. Cependant, les études réalisées suggèrent également qu'un extrait éthanolique de *Petasite* empêche les dommages muqueux intestinaux, et réduit l'ulcération de petit intestin induite par l'administration des médicaments anti-inflammatoires, par ex. indométhacine. L'effet sur la gastro-entérite est très probablement attribué à la suppression de la synthèse des LT **(Brune et al., 1993)**.

III.3.6. Mutagénicité et cancérogénicité

Au cours des trois dernières décennies, de nombreuses études se sont concentré sur l'évaluation des activités antimutagènes et anticancérogènes des légumes, fruits et plantes afin de développer des aliments fonctionnels ou médicaments pour prévenir les cancers.

L'extrait de *P.japonicus* a montré des effets cytotoxiques plus importants sur les cellules cancéreuses de l'estomac, du côlon et de l'utérus que sur les autres types de cellules cancéreuses.

Il est suggéré que *P. japonicus* contienne des composés antimutagènes et anti-carcionogéniques **(Kang et al., 2010)**.

La résistance aux médicaments anticancéreux est l'un des problèmes les plus courants en chimiothérapie. Le traitement échoue en raison de la résistance multidrogue intrinsèque ou acquise (MDR) des tumeurs solides et hématologiques. L'isopétasine et la S-isopétasine (figure 11) de *P. formosanus* seraient des candidats prometteurs pour cibler la MDR **(Abdelfatah et al., 2020)**.

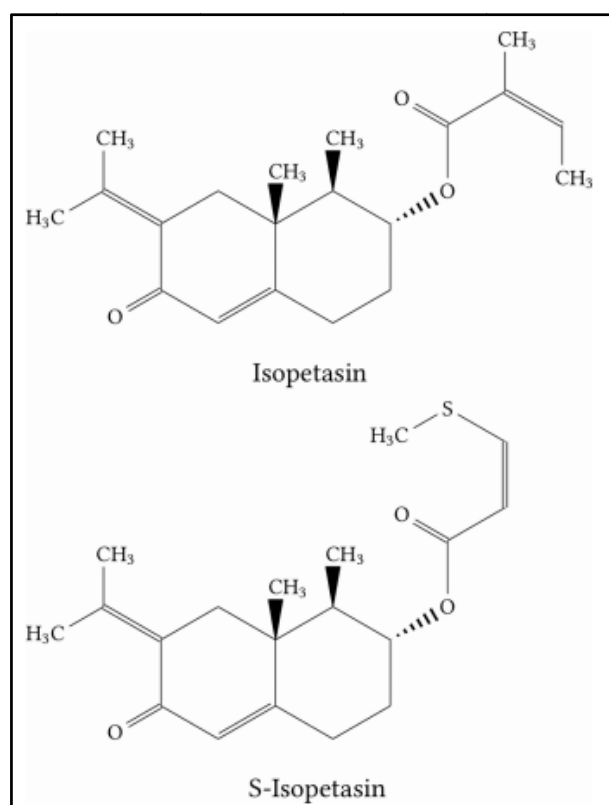


Figure 11. Structures chimiques de l'isopétasine et de la S-isopétasine (Abdelfatah et *al.*, 2020).



Chapitre IV.

Analyse de quelques études antérieures

Les plantes du genre *Petasites* présentent à la fois des effets bénéfiques pour l'Homme grâce à ses contenus en substances actives comme la pétasine, l'isopétasine, l'acide fukinolique, la pétasiformine, ... et des effets néfastes à cause de la présence des alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques. Dans ce chapitre nous nous concentrons sur l'analyse de quelques études antérieures qui ont confirmé ce double effet.

IV.1. L'étude de Hirono et al. (1977)

Hirono et al. (1977) ont étudié l'activité carcinogénique de la petasitenine, qui est un nouvel alcaloïde pyrrolizidinique isolé de *Petasites japonicus*. En effet, la petasitenine a été administrée à deux groupes de rats à raison de 0.05 et 0.01 % pendant 45 jours. Les expériences ont été terminées après 480 jours de l'administration de petasitenine. Tous les animaux ont été autopsiés y compris le groupe témoin.

Hirono et al. (1977) ont remarqué la survenue d'une nécrose des cellules hépatiques, l'hémorragie, et la prolifération des canaux biliaires chez les rats du groupe 1 (recevant 0.05 % de la petasitenine). Dans le groupe 2, 10 rats se sont développés des sarcomes hémangio-endothélium du foie.

Chez la plupart des rats atteints de sarcomes hémangio-endothélium, les cavités péritonéales contenaient diverses quantités de sang et les tumeurs ont été rencontrées fréquemment comme nodules hémorragiques multicentriques dans le foie.

Au microscope, la métastase du sarcome hémangio-endothélium a été trouvée dans le poumon du rat, la tumeur était composée de cellules irrégulières formant un complexe de réseau vasculaire, et quelques zones d'hémorragie. Les adénomes des cellules hépatiques ont également été observés.

IV.2. L'étude de Lipton et al. (2004)

Lipton et al. (2004) ont évalué l'efficacité d'un extrait de racine de la plante *Petasites hybridus* pour le traitement préventif de la migraine. L'étude a été portée sur des patients souffrant de la migraine de 18 à 65 ans. Des extraits de *Petasites* à 15 % de petasines ont été utilisés sous forme de comprimés de 50 ou de 75 mg contre un placebo.

Dans cette étude, **Lipton et al. (2004)** ont testé l'hypothèse que le traitement prophylactique par extrait de *Petasites* réduisait le nombre d'attaques de maux de tête chez les personnes souffrant de migraine et que la réduction était significativement plus élevée qu'avec le placebo. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le changement de la fréquence des crises de migraine (nombre de crises de migraine par mois) toute la période de traitement de 4 mois calculée en pourcentage de changement à partir de la ligne de base.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réduction des crises migraineuses fréquence par mois, nombre de répondeurs au traitement (réduction d'au moins 50% de la fréquence d'attaque

par rapport à la valeur initiale) et les événements indésirables. Tous les événements défavorables ont été signalés lors de chaque visite à la clinique. Lors de la dernière visite, les patients ont donné une évaluation globale de l'efficacité et de la tolérabilité basée sur une échelle de 4 points (médiocre, moyen, bon, excellent).

Lipton et al. (2004) ont constaté que le groupe traité avec l'extrait de *Petasites* 75 mg a eu une réduction moyenne de 45% du nombre d'attaques par mois contre 28% pour le groupe placebo. Le groupe traité par l'extrait de *Petasites* 50 mg avait une diminution de 32% du nombre d'attaques par rapport à la ligne de base. L'extrait de *Petasites* 75 mg était significativement plus efficace que l'extrait de *Petasites* 50 mg ($p=0,04$).

Ils ont aussi noté que la réduction du nombre d'attaques par mois dans la population a été la plus élevée avec l'extrait de *Petasites* 75 mg (58%), suivi de l'extrait de *Petasites* 50 mg (42%) et placebo (26%). La réduction de la fréquence d'attaque était significativement plus importante pour l'extrait de *Petasites* 75 mg par rapport au placebo dans le mois 1, 3 et 4.

Les résultats des expériences indiquent l'efficacité de l'extrait de *Petasites* 75 mg qui était associé à une amélioration significative des patients par rapport au placebo en moyenne de nombre d'attaques mensuel et nombre de patients montrant une amélioration de 50% des attaques.

IV.3. L'étude de Lee et al. (2011)

Selon **Lee et al. (2011)** qui ont étudié les effets inhibiteurs de l'extrait de *P. japonicus* sur les réponses asthmatiques, l'extrait de PJ inhibe la libération accrue d'interleukine IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 et TNF α dans les cellules Jurkat et bloque l'expression d'IL-6 dans les cellules THP-1.

Dans le modèle de souris asthmatique, l'extrait de PJ inhibe la filtration des éosinophiles, l'hypersécrétion de mucus et l'IL-5 dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (BAL), l'extrait présente aussi un effet de piégeage sur la production des ERO des cellules dans le liquide BAL (**Lee et al. (2011)**).

IV.4. L'étude de Rechreche et al. (2012)

L'étude réalisée par **Rechreche et al. (2012)** a pour but d'évaluer l'état du stress oxydatif gastrique provoqué par l'éthanol et d'établir un traitement préventif par la plante *Petasites fragrans*.

Dans cette étude 12 rats ont été utilisés, ils ont été partagés en quatre lots.

- Le premier lot est le lot témoin ;
- Le deuxième reçoit 1 ml de l'éthanol 50 % après une nuit de jeun, puis de l'eau de boisson contenant l'éthanol 5% pendant une période de 5 jours ;

- Le troisième reçoit une dose équivalente à 100 mg/Kg de l'extrait brut de la plante par voie orale pendant 5 jours ;
- Le quatrième reçoit 1 ml de l'éthanol 50 % plus 100 mg/kg de l'extrait brut de la plante pendant 5 jours.

Après plusieurs expériences réalisées, **Recherche et al. (2012)** ont remarqué la présence de dommages plus ou moins importants et la présence des signes d'une gastrite provoquée par l'éthanol avec une augmentation du stress oxydatif par la réduction du glutathion gastrique et une diminution du glutathion cellulaire engendrant une accumulation massive des ERO.

Après analyse microscopique, **Recherche et al. (2012)** ont noté que les rats traités par l'extrait brut de *Petasite fragrans* montraient un aspect normal de la muqueuse. Par contraste, l'association de l'éthanol et de l'extrait brut de la plante a permis l'observation d'une muqueuse normale avec la présence d'une inflammation discrète. Les résultats montrent aussi une augmentation significative des activités enzymatiques des enzymes antioxydantes et une diminution des dommages oxydatifs.

D'après ces résultats obtenus, on constate la présence d'un effet gastroprotectif important de l'extrait brut de la plante *Petasites fragrans*.

IV.5. L'étude de Kim et al. (2015)

D'après une étude réalisée par **Kim et al. (2015)** sur l'extrait méthanolique de *Petasites japonicus* sur les cellules de carcinome hépatocellulaire Hep3B, ils ont traité ces cellules avec des concentrations différentes de l'extrait de *PJ*. Ensuite, plusieurs critères ont été évalués :

- La viabilité cellulaire en utilisant le test MTT ;
- La morphologie nucléaire en utilisant le colorant Hoechst 33342 ;
- L'apoptose par l'utilisation d'un Kit de détection d'apoptose FITC-Annexin V ;
- Le Western blot, pour la détection et l'identification des protéines spécifiques avec utilisation des anticorps suivants : anticorps polyclonal du lapin anti-humain phosphorylé (p)-mTOR (2971S), anticorps monoclonal de la souris anti-humain p-AKT (4051S), anticorps polyclonal du lapin anti-humain p-GSK3 β (9336S) et anticorps monoclonal du lapin anti-humain total de β -carotène (9582S).

L'étude in vivo a été conduite comme suit : 8 souris nues ont été utilisées, 4 d'entre elles ont servi du lot témoin et 4 ont servi du lot expérimental. Les cellules Hep3B ont été inoculées en sous-cutané pour les souris du lot expérimental et après une semaine les souris ont reçu une injection de l'extrait de *PJ*(PJE) (30 g/g/jour). Le lot témoin recevait quotidiennement une injection contenant seulement du tampon phosphate (PBS) (0.2 ml). La taille de la tumeur a été calculée chaque 3 jours.

Kim et al. (2015) ont trouvé que PJE semblait être le plus pertinent, il présentait une activité anti-proliférative significative comparativement avec les autres fractions (fraction n-Hexane, acétate d'éthyle et éthanol).

De plus, PJE entraînait une diminution de la viabilité cellulaire via la voie apoptotique. En effet, un traitement par 100 µg / ml entraîne une chute dans le nombre des cellules Hep3B et formation de corps apoptotiques en comparant avec les cellules témoin. Ils ont constaté aussi que PJE a supprimé l'expression de la β -caténine et de Akt, mTOR et GSK3 β phosphorylés et par la suite il a inhibé les voies de signalisation associées qui sont responsables de la croissance et de la survie du carcinome hépatocellulaire (CHC). Ils ont constaté aussi la diminution de la taille de la tumeur dans le groupe traité par PJE par rapport au groupe témoin.



Conclusion générale

L'utilisation des plantes en thérapie (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public. Ces plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances et composés naturels bioactifs mais aussi des composés toxiques qui peuvent provoquer des effets toxiques peuvent toucher tous les organes et toutes les fonctions, voire être mortelles. Ce travail consiste à une étude des plantes de genre *Petasites*, Portée dans un premier temps sur le potentiel toxique des plantes de ce genre et dans un deuxième temps sur leur effet thérapeutique.

Les *Petasites* ont été utilisés pendant de nombreux siècles comme remède contre la fièvre, spasmes, cicatrisation des plaies et plus récemment pour la douleur, comme migraine. Bien que les *Petasites* contiennent également des alcaloïdes pyrrolizidiniques, qui sont hépatotoxiques, cancérigènes et mutagènes, ces substances sont éliminées dans les préparations disponibles dans le commerce. En raison du fait que les méthodes d'élimination des alcaloïdes indésirables sont très coûteuses et prennent du temps, il est nécessaire de rechercher et de mettre en œuvre de nouvelles procédures. Cependant, tous les mécanismes d'action des ingrédients actifs des *Petasites* sont bien documentés et compris.

Ces alcaloïdes exposent leur toxicité en particulier par le biais d'un usage chronique de la plante.

Il est d'ailleurs indiqué que les *Petasites* ne doivent pas être consommées à l'état brut, ne pas prendre durant la grossesse ou l'allaitement, ni en cas de précédent d'hépatite ou de maladie hépatique, les personnes allergiques aux plantes de la famille des *Astéracées* ne peuvent consommer aucune dose de médicament. C'est le non prendre en considération de ces précautions qui présente le plus de risque.

Il existe un besoin pour de nouvelles études sur les applications potentielles d'extrait de *Petasites* en médecine, de plus, certaines espèces sont utilisées dans la médecine traditionnelle mais ne font pas l'objet d'aucune étude sur le plan expérimental. Cela est considéré comme un axe de recherche très important pour l'innovation de médicaments efficaces en thérapie.



Références bibliographiques

A

- Abdelfatah, S., Böckers, M., Asensio, M., Kadioglu, O., Klinger, A., Fleischer, E., and Efferth, T. (2020). Isopetasin and S-isopetasin as novel P-glycoprotein inhibitors against multidrug-resistant cancer cells. *Phytomedicine*, 153196. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153196.
- Agosti, R., Duke, R.K., Chrubasik, J.E. and Chrubasik S.(2006). Effectiveness of *Petasites hybridus* preparation in the prophylaxis of migraine: Asystematic review. *Phytomedicine*; 13: 743-746.
- Anderson, N., Meier, T., and Borlak, J. (2009). Toxicogenomics Applied to Cultures of Human Hepatocytes Enabled an Identification of Novel *Petasites hybridus* Extracts for the Treatment of Migraine with Improved Hepatobiliary Safety. *Toxicological Sciences*, 112(2), 507–520. DOI:10.1093/toxsci/kfp216.
- Anderson, and Borlak. (2019). Hepatobiliary Events in Migraine Therapy with Herbs-The Case of Petadolex, A *Petasites Hybridus* Extract. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 652. DOI:10.3390/jcm8050652.
- Aniszewski T., (2007). Alkaloids - Secrets of Life: Alkaloids Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role. Ed. Elsevier Science. 334p. ISBN: 9780444527363, 9780080475332.
- Anonyme (2012)¹.(<https://nakazora.wordpress.com/may-eat/>). Le 20 Mai 2012.
- Anonyme (2016)².(http://www.giftpflanzen.com/petasites_albus.html). Le 08 Octobre 2016.
- Anonyme (2019)³. (<https://www.naturespot.org.uk/species/winter-heliotrope>). Le 01 Janvier 2019.
- Aydın, A. A., Zerbès, V., Parlar, H., and Letzel, T. (2013). The medical plant butterbur (*Petasites*): Analytical and physiological (re)view. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 75, 220–229. DOI:10.1016/j.jpba.2012.11.028.

B

- Benemei, S., De Logu, F., Li Puma, S., Marone, I. M., Coppi, E., Ugolini, F., ... Nassini, R. (2017). The anti-migraine component of butterbur extracts, isopetasin, desensitizes peptidergic nociceptors by acting on TRPA1 cation channel. *British Journal of Pharmacology*, 174(17), 2897–2911. DOI:10.1111/bph.13917
- Brahim, K., and Witabouna, K. M. (2017). Analyse Qualitative Et Quantitative Des Alcaloïdes Pyrrolizidiniques Chez Quelques *Asteraceae*, *Boraginaceae* Et *Leguminosae*

Utilisées En Médecine Traditionnelle En Côte d'Ivoire. *European Scientific Journal, ESJ*, 13(12), 70.

- Brattström, A., Schapowal, A., Maillet, I., Schnyder, B., Ryffel, B., and Moser, R. (2009). *Petasites* extract Ze339 (PET) inhibits allergen-induced Th2 responses, airway inflammation and airway hyperreactivity in mice. *Phytotherapy Research*, 24(5), 680–685. DOI:10.1002/ptr.2972.
- Brune, K., Bickel, D., and Peskar, B. (1993). Gastro-Protective Effects of Extracts of *Petasites hybridus*: The Role of Inhibition of Peptido-Leukotriene Synthesis. *Planta Medica*, 59(06), 494–496. DOI:10.1055/s-2006-959746.

C

- Chen, T., Mei, N., and Fu, P. P. (2010). Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Applied Toxicology*, n/a–n/a. DOI:10.1002/jat.1504.
- Cherniawsky D.M., and Bayer R.J., 1998. Systematics of North American *Petasites* (*Asteraceae: Senecioneae*). III. A taxonomic revision. *Canadian Journal of Botany*. 76: 2061-2075.
- Chizzola, R., Ozelsberger, B., and Langer, T. (2000). Variability in chemical constituents in *Petasites hybridus* from Austria. *Biochemical Systematics and Ecology*, 28(5), 421–432. DOI:10.1016/s0305-1978(99)00077-0.
- Chrubasik, J. E., Duke, R. K., et Chrubasik, S. (2007). Mise à jour de la monographie allemande de la commission E sur *Petasites hybridus* (*Petasite officinal*). *Phytothérapie*, 5(3), 135–136. DOI:10.1007/s10298-007-0239-1.
- Commission du codex alimentarius. (2011). Document de travail sur les alcaloïdes de pyrrolizidine (publication no cf05_14f). Repéré à : http://www.fao.org/tempref/codex/Meetings/CCCF/cfccf5/cf05_14f.pdf.
- Couplan F., (2012). Les plantes et leurs noms : Histoires insolites. Ed. Quae, Versailles, France, 224p. ISBN : 978-2-7592-1800-4 ; ISSN : 1952-2770.
- Cui, H. S., Kim, M. R., and Sok, D.-E. (2005). Protection by Petasignolide A, a Major Neuroprotective Compound in the Butanol Extract of *Petasites japonicas* Leaves, against Oxidative Damage in the Brains of Mice Challenged with Kainic Acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(22), 8526–8532. DOI:10.1021/jf051595q.

D

- Danesch U. (2004). *Petasites hybridus* (butterbur root) extract in the treatment of asthma - an open trial *Alternative Medicine Review*, 9(1):54-62.
- Desjardins, S. D., Hoare, A. G., and Stace, C. A. (2016). A new natural hybrid in the genus *Petasites*: *P. japonicus* × *P. pyrenaicus* (Asteraceae). *New Journal of Botany*, 6(2-3), 64–70. DOI:10.1080/20423489.2016.1271383.
- Diener, H., Freitag, F., and Danesch, U. (2018). Safety profile of a special butterbur extract from *Petasites hybridus* in migraine prevention with emphasis on the liver. *Cephalalgia Reports*, 1, 251581631875930. DOI:10.1177/2515816318759304.

F

- Fattorusso E., and Taglialatela-Scafati O., (2008). Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology. Ed. WILEY-VCH Verlag, Weinheim, Germany, 689p. ISBN: 978-3-527-31521-5.
- Fourasté, I. (2000). Rappel de la toxicité de quelques plantes. *Revue Française Des Laboratoires*, 2000(323), 51–55. DOI:10.1016/s0338-9898(00)80268-1.
- Friščić, M., Jerković, I., Marijanović, Z., Dragović, S., Hazler Pilepić, K., and Maleš, Ž. (2019). Essential Oil Composition of Different Plant Parts from Croatian *Petasites albus* (L.) Gaertn. and *P. hybridus* (L.) G.Gaertn., B.Mey. and Scherb. (Asteraceae). *Chemistry and Biodiversity*. DOI:10.1002/cbdv.201800531.

G

- Ghédira, K., and Goetz, P. (2015). *Tussilage: Tussilago farfara* L. (Asteraceae). *Phytothérapie*, 13(6), 406–409. DOI:10.1007/s10298-015-1001-8.
- Goetz, P. (2011). Phytothérapie de l'inflammation (partie II). *Phytothérapie*, 9(6), 362–368. DOI:10.1007/s10298-011-0671-4.
- Gray, R. D., Haggart, K., Lee, D. K. C., Cull, S., and Lipworth, B. J. (2004). Effects of butterbur treatment in intermittent allergic rhinitis: a placebo-controlled evaluation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 93(1), 56–60. DOI:10.1016/s1081-1206(10)61447-0.

H

- Hammiche V., Merad R., et Azzouz M., (2013). Plantes toxiques à usages médicaux du pourtour méditerranéen. Ed. Springer, Paris, France, 391p. ISBN 978-2-8178-0374-6.

- Hensen, I. (2003). Book Review: Die Bedeutung der Herbivoriefür die Verbreitungmontaner Compositenim Harz. *By U. Scheitel. Feddes Repertorium, 114(78), 644–644.* DOI:10.1002/fedr.200390054.
- Hirono, I., Mori, H., Yamada, K., Hirata, Y., Haga, M., Tatematsu, H., and Kanie, S. (1977). Carcinogenic Activity of Petasitenine, a New Pyrrolizidine Alkaloid Isolated From *Petasites japonicus* Maxim2. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 58(4), 1155–1157.* DOI:10.1093/jnci/58.4.1155.

I

- Integrated Taxonomic Information System (ITIS). (2009). *Petasites Mill.* (publication No.: 36053). Repéré à <https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt>.

K

- Kälin, P. (2003). Gemeine Pestwurz (*Petasites hybridus*) – Portrait einer Arzneipflanze. *Complementary Medicine Research, 10(1), 41–44.* DOI:10.1159/000071691.
- Kang, H.-G., Jeong, S.-H., and Cho, J.-H. (2010). Antimutagenic and anticarcinogenic effect of methanol extracts of *Petasites japonicus* Maxim leaves. *Journal of Veterinary Science, 11(1), 51.* DOI:10.4142/jvs.2010.11.1.51.
- Khaleghi, F., Din, L. B., Charati, F. R., Yaacob, W. A., Khalilzadeh, M. A., Skelton, B., and Makha, M. (2011). A new bioactive compound from the roots of *Petasites hybridus*. *Phytochemistry Letters, 4(3), 254–258.* DOI:10.1016/j.phytol.2011.04.009.
- Kim, H. J., Park, S. Y., Lee, H. M., Seo, D. I., and Kim, Y.-M. (2015). Antiproliferative effect of the methanol extract from the roots of *Petasites japonicus* on Hep3B hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Experimental and Therapeutic Medicine, 9(5), 1791–1796.*
- Krief S., (2003). Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées [en ligne]. Thèse de Doctorat. Discipline : écologie et chimie des substances naturelles. Université Paris, 348 p. disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00006170/document>.

L

- Laccourreya, O., Werner, A., Laccourreya, L., et Bonfils, P. (2017). La phytothérapie en pratique clinique en otorhinolaryngologie : apport, limites et risques. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Pathologie Cervico-Faciale*, 134(2), 90–95. DOI:10.1016/j.aforl.2016.08.009.
- Lauwerys R., Lison D., Hoet P., et Haufroid V., (2007). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5^{ème} édition, Ed. Elsevier/Masson SAS, France, 1252p.ISBN:9782294014185 2294014189.
- Lazli A., Beldi M., Ghouri L., et Nouri N.H., (2019). Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous (Parc National d'El Kala,- Nord-Est Algérien) Vol.88, p. 22 – 43. DOI: 10.25518/0037-9565.8429.
- Lee, J.-S., Yang, E. J., Yun, C.-Y., Kim, D.-H., and Kim, I. S. (2011). Suppressive effect of *Petasites japonicus* extract on ovalbumin-induced airway inflammation in an asthmatic mouse model. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 551–557. DOI:10.1016/j.jep.2010.10.038.
- Lee, D. G., Lee, K. H., Park, K.-W., Han, C. K., Ryu, B.-Y., Cho, E. J., and Lee, S. (2015). Isolation and Identification of Flavonoids with Aldose Reductase Inhibitory Activity from *Petasites japonicus*. *Asian Journal of Chemistry*, 27(3), 991–994. DOI:10.14233/ajchem.2015.17845.
- Lipton, R. B., Gobel, H., Einhaupl, K. M., Wilks, K., and Mauskop, A. (2004). *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*, 63(12), 2240–2244.
- Luo, Z., Chen, G., Li, X., Wang, L., Shu, H., Cui, X., ... Fu, Q. (2019). Molecularly imprinted polymers-solid phase microextraction coupled with ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for rapid analysis of pyrrolizidine alkaloids in herbal medicine. *Journal of Separation Science*. DOI:10.1002/jssc.201900665.

M

- Mihajilov-Krstev, T., Jovanović, B., Zlatković, B., Matejić, J., Vitorović, J., Cvetković, V., ... Bernstein, N. (2020). Phytochemistry, Toxicology and Therapeutic Value of *Petasites hybridus* Subsp. *Ochroleucus* (Common Butterbur) from the Balkans. *Plants*, 9(6), 700. DOI:10.3390/plants9060700.

- Miyazawa, M., Teranishi, A., and Ishikawa, Y. (2003). Components of the essential oil from *Petasites japonicus*. *Flavour and Fragrance Journal*, 18(3), 231–233.
- Mohammadi, M., Yousefi, M., Habibi, Z., and Dastan, D. (2012). Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of aerial parts of *Petasites albus* from Iran: a good natural source of euparin. *Natural Product Research*, 26(4), 291–297. DOI:10.1080/14786410903374819.

N

- Neuman, M. G., Cohen, L., Opris, M., Nanau, R. M., and Jeong, H. (2015). Hepatotoxicity of Pyrrolizidine Alkaloids. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 18(4), 825. DOI:10.18433/j3bg7j.

O

- Ożarowski, M., Przystanowicz, J., and Adamczak, A. (2013). Phytochemical, pharmacological and clinical studies of *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. and Scherb. A review /. *Herba Polonica*, 59(4), 108–128. DOI:10.2478/hepo-2013-0028.

P

- Park, S., Choi, M., Park, G., and Choi, Y. (2017). *Petasites japonicus* bakkenolide B inhibits lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokines via AMPK/Nrf2 induction in microglia. *International Journal of Molecular Medicine*. DOI:10.3892/ijmm.2017.3350.
- Park, S. Y., Choi, M. H., Li, M., Li, K., Park, G., and Choi, Y.-W. (2018). AMPK/Nrf2 signaling is involved in the anti-neuroinflammatory action of Petatewalide B from *Petasites japonicus* against lipopolysaccharides in microglia. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 40(3), 232–241. DOI:10.1080/08923973.2018.1434791.
- Pelt J.M., (2014). La médecine par les plantes. 3^{ème} édition, Ed. Fayard, Paris, France, 286p. ISBN 2213653755, 9782213653754.
- Peyrin-Biroulet, L., Barraud, H., Petit-Laurent, F., Ancel, D., Watelet, J., Chone, L., ... Bronowicki, J.-P. (2004). Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(6-7), 540–550. DOI:10.1016/s0399-8320(04)95009-9.
- Puledda, F., and Shields, K. (2018). Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*, 15(2), 336–345. DOI:10.1007/s13311-018-0623-6.

R

- Ramawat K.G., and Mérillon J-M., (2013). Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes. Ed. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 4242P. ISBN 13: 978-3-642-22144-6.
- Rasenack, R., Müller, C., Kleinschmidt, M., Rasenack, J., and Wiedenfeld, H. (2003). Veno-Occlusive Disease in a Fetus Caused by Pyrrolizidine Alkaloids of Food Origin. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 18(4), 223–225. DOI:10.1159/000070799.
- Rechreche, H., Benhamada, N., et Abbes, A. (2012). Effet gastroprotecteur de l'extrait méthanolique des racines de la plante *Petasites fragrans* contre la gastrite induite par l'éthanol chez le rat. In. Cancer, stress cellulaire et substances bioactives. Jijel, 23-24 Sep. 2012.
- Robard, I. (2004). Plantes médicinales d'outre-mer et pharmacopées : aspects juridiques, économiques et culturels. *Phytothérapie*, 2(1), 16–21. DOI:10.1007/s10298-004-0005-6.
- Robinson W., 2011. The English flower garden: Style, position and arrangement. Ed. Cambridge university press, New York, 718p. ISBN 978-1-108-03712-9.

S

- Saritas, Y., von Reub, S. H., and König, W. A. (2002). Sesquiterpene constituents in *Petasites hybridus*. *Phytochemistry*, 59(8), 795–803. DOI:10.1016/s0031-9422(01)00489-7.
- Scheidel, U., Röhl, S., and Bruelheide, H. (2003). Altitudinal gradients of generalist and specialist herbivory on three montane Asteraceae. Germany, *Acta Oecologica*, 24(5-6), 275-283.
- Scheidel, U., and Bruelheide, H. (2004). The impact of altitude and simulated herbivory on the growth and carbohydrate storage of *Petasites albus*. *Plant biology*, 6(6), 740–745. DOI:10.1055/s-2004-830352.
- Seremet, O., Olaru, O., Gutu, C., Nitulescu, G., Ilie, M., Negres, S., ... Margina, D. (2018). Toxicity of plant extracts containing pyrrolizidine alkaloids using alternative invertebrate models. *Molecular Medicine Reports*. DOI:10.3892/mmr.2018.8795.
- Song, K.-S., Jeong, W.-S., and Jun, M. (2012). Inhibition of β -amyloid peptide-induced neurotoxicity by kaempferol 3-O-(6"-acetyl)- β -glucopyranoside from butterbur (*Petasites japonicus*) leaves in B103 cells. *Food Science and Biotechnology*, 21(3), 845–851. DOI: 10.1007/s10068-012-0109-y.

- Sugama, K., Hayashi, K., Nakagawa, T., Mitsuhashi, H., and Yoshida, N. (2001). Sesquiterpenoids from *Petasites fragrans*. *Phytochemistry* ; 22 (7) :1619-1622.

T

- Tardif J., (2003). Une visite au jardin Roger-Van den Hende : un parcours de l'évolution des végétaux. Ed. MultiMondes, Canada. 176p. ISBN 2-89544-040-9.
- Thomet, O. A., Wiesmann, U. N., Schapowal, A., Bizer, C., and Simon, H.-U. (2001). Role of petasin in the potential anti-inflammatory activity of a plant extract of *Petasites hybridus*. *Biochemical Pharmacology*, 61(8), 1041–1047. DOI:10.1016/s0006-2952(01)00552-4.
- Tys, J., Szopa, A., Lalak, J., Chmielewska, M., Serefko, A., and Poleszak, E. (2015). A botanical and pharmacological description of *Petasites* species. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 28(3), 151–154. DOI:10.1515/cipms-2015-0062.

W

- Wang, S., Jin, D.-Q., Xie, C., Wang, H., Wang, M., Xu, J., and Guo, Y. (2013). Isolation, characterization, and neuroprotective activities of sesquiterpenes from *Petasites japonicus*. *Food Chemistry*, 141(3), 2075–2082. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.04.116.
- Wang, G., Zhang, J., Kulka, M., Guo, F., and Li, Y. (2014). Eremophilane Glucosides from *Petasites japonicus*. *Helvetica Chimica Acta*, 97(7), 985–991.
- Wiedenfeld, H. (2011). Plants containing pyrrolizidine alkaloids: toxicity and problems. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 28(3), 282–292.
- Wyk B.E., and Wink M., (2018). *Médicinal plants of the world*. 2^{ème} édition, Ed. Revised: CABI Publishing, 520p. ISBN:9781786393258 1786393255.

X

- Xu, J., Wang, W., Yang, X., Xiong, A., Yang, L., and Wang, Z. (2019). Pyrrolizidine alkaloids: An update on their metabolism and hepatotoxicity mechanism. *Liver Research*. DOI:10.1016/j.livres.2019.11.004

Membres de Jury : Présidente : Dr BOULASSEL A. Examinatrice : Dr CHERBEL A. Promotrice : M ^{me} BENHAMADA N.	Thème : Les plantes du genre <i>Petasites</i>; effets toxiques et cibles thérapeutiques.	Présenté par : AZIROU Nour-djihane HAMRIT Mounira SAHEL Imane
--	---	---

Résumé

Le grand intérêt des plantes provient du fait de la présence de substances actives possédant de nombreuses actions biologiques bénéfiques dans le domaine de phytothérapie. Dans la présente étude, l'objectif se concentre sur la mise en évidence des plantes du genre *Petasites* (appartenant à la famille des *Astéracées*), pour préciser leurs toxicités et leurs effets bénéfiques. D'après les recherches, les résultats confirment le double effet de ces plantes (effet toxique et bénéfique) sur l'organisme car elles contiennent à la fois des composés toxiques (les alcaloïdes pyrrolizidiniques) qui sont hépatotoxiques, cancérigènes et mutagènes et des composés biologiquement actifs tels que la pétasine, l'isopétasine,...etc. utilisés dans la thérapie de nombreuses maladies sous forme de médicament écoulés sur le marché et commercialisés dans divers pays comme le Petadolex.

Mots clés : *Petasites*, alcaloïdes pyrrolizidiniques, toxicité, phytothérapie.

Summary

The great interest in plants comes from the presence of active substances possessing numerous useful biological actions in the field of phytotherapy. In this study, the aim is to shed light on plants of the genus *Petasites* (belonging to the *Asteraceae* family), in order to demonstrate their toxicity and their beneficial effects. According to research, the results confirm the double effect of these plants (toxic and beneficial effect) on the body as they contain toxic compounds (pyrrolizidine alkaloids), which are toxic to the liver, carcinogenic, mutagenic, and biological active compounds such as petasin, isopetasin, etc. It is used in the treatment of many diseases in the form of drugs sold in the market and marketed in different countries such as Petadolex.

Key words: *Petasites*, pyrrolizidine alkaloids, toxicity, phytotherapy.

ملخص

يأتي الاهتمام الكبير بالنباتات من وجود مواد فعالة تمتلك العديد من الخصائص البيولوجية المفيدة في مجال العلاج بالنباتات. في هذه الدراسة، الهدف هو تسليط الضوء على نباتات من جنس *Petasites* (تنتمي إلى عائلة *Asteraceae*) من خلال تحديد سميتها وتأثيراتها المفيدة. أكدت نتائج البحوث التأثير المزدوج لهذه النباتات (تأثير سام ونافع) على الكائن الحي لاحتوائها على مركبات سامة (قلويدات بيروليزيديين) وهي سامة للكبد و مسببة للسرطان و مطفرة و مركبات نشطة بيولوجيا مثل البيتاسين والأيزوبتازين ... إلخ، والتي تستخدم في علاج العديد من الأمراض على شكل أدوية تباع في الأسواق وتسوق في دول مختلفة مثل Petadolex.

الكلمات المفتاحية: *Petasites* ، قلويدات بيروليزيديين، السمية، طب عشبي.

