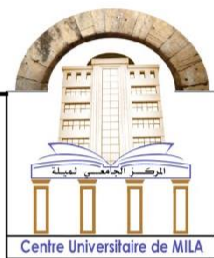


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques et Agricoles

**Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de
Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Activités biologiques de *Papaver rhoeas* L. et évaluation
de ces effets sur le sommeil : vers une alternative
naturelle aux somnifères**

Présenté par :

- BOUDIEB Darine
- ADJISSI Khadidja

Devant le jury :

- Mme. LAALAOUI Meryem	MCB	Présidente
- Mr. MOUSSAOUI Bilal	MAA	Examineur
- Mme. BOUGUERIA Hassiba	MCA	Promotrice

Année Universitaire : 2024/2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Louange à Allah, par Sa grâce les œuvres s'accomplissent, par Son aide les obstacles se surmontent, et grâce à Sa volonté les objectifs se réalisent. Nous Le remercions pour la patience, la force et la persévérance qu'Il nous a accordées tout au long de notre parcours académique, jusqu'à l'achèvement de ce travail de recherche.

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance à Dr. **Bougueria Hassiba**, pour sa disponibilité constante, ses conseils judicieux, son encadrement rigoureux, et son soutien indéfectible. Elle a été une présence précieuse, tant par son savoir que par sa bienveillance.*

J'adresse également mes sincères remerciements et toute ma gratitude au jury honorable, qui a bien voulu accepter d'évaluer ce modeste travail. Toute ma considération et mon respect à :

- **Dr. Laalaoui Meryem** (Présidente du jury)

- **Mr. Moussaoui Bilal** (Examineur)

Pour le temps précieux qu'ils nous ont consacré, ainsi que pour leurs remarques pertinentes et leurs critiques constructives, qui seront pour nous des repères précieux dans notre avenir scientifique.

Mes remerciements les plus sincères vont également aux enseignants suivants:

- **Dr. Torche Yacine**

- **Dr. Kehili Housseem Eddine**

- **Dr. Hebboul Mohamed**

Pour leurs orientations scientifiques, leurs remarques enrichissantes, et leur accompagnement tout au long de ce projet.

Je remercie chaleureusement tous les membres du Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) pour l'environnement scientifique stimulant qu'ils nous ont offert, ainsi que pour leur soutien logistique et technique, qui ont grandement contribué à la réussite de ce travail.

Je n'oublie pas non plus d'exprimer ma profonde gratitude à tous les membres des laboratoires du Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf – Mila, pour leur collaboration, leur accueil

chaleureux, et les moyens scientifiques et techniques qu'ils ont mis à notre disposition dans les meilleures conditions.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble de mes professeurs, ainsi qu'à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma reconnaissance et mon amour à ma famille, véritable pilier dans ma vie, pour leur patience, leurs prières, leur affection, et leur soutien constant.

Merci aussi à mes amis fidèles pour leur présence, leurs encouragements, et à tous ceux qui nous ont aidés, ne serait-ce que par un mot ou un geste.

Enfin, j'adresse un salut chaleureux à mes camarades du Master 2 – promotion 2024/2025, pour l'esprit de solidarité et de coopération qui nous a unis tout au long de l'année. Je leur souhaite à tous un avenir académique et professionnel prospère, riche en réussites et en accomplissements.



Dédicace

À celle qui a semé la paix dans mon cœur et arrosé mes jours de ses prières au clair
de lune,

♥ À ma douce maman, **Chahla Mecheri**, lumière de mes ténèbres et force silencieuse
dans mes faiblesses... Les mots ne suffisent pas à dire merci.

♥ À celui dont le silence est sagesse, la présence un pilier, et le regard une fierté qui
m'a portée loin, à mon cher père, **Ahcen**, gratitude éternelle pour ton soutien discret
mais inestimable.

♥ À ma sœur bien-aimée

Chahinaz, confidente de mes soupirs, refuge dans mes tempêtes, et douce épaule sur
laquelle je me suis souvent reposée... Merci d'être là, toujours.

♥ À mes chers neveux et ma chère nièce,

Sadjed, Yazen et Rinad, votre rire est une mélodie, vos visages une promesse, votre
présence un espoir qui ne s'éteint jamais.

♥ À mes précieuses amies,

Oumniya, Ichrak, Malak, Rahma, Leila vous avez été les étoiles qui ont illuminé
mes nuits d'angoisse, les bras tendus quand le monde s'effondrait. Merci pour votre
affection, votre lumière, vos rires qui guérissent.

♥ À celle qui a partagé chaque étape de ce parcours,

Khadidja, plus qu'une binôme, tu as été une sœur d'âme dans cette aventure
exigeante. Merci pour ta patience, ta loyauté et ton courage.

Et enfin, à moi-même, à cette jeune femme qui a douté, pleuré, résisté, puis avancé
malgré tout...

Aujourd'hui, je te rends hommage. Sois fière, tu as tenu bon. Et tu as réussi.

Darine





Dédicace

À tous ceux qui ont illuminé mon chemin, soutenu mes pas et adouci les moments difficiles, je dédie ce travail avec tout mon cœur :

♥ À ma chère mère et à mon père bien-aimé, pour leur amour inconditionnel, leur patience et leurs prières silencieuses qui m'ont portée jusqu'ici.

♥ À mon frère **Salah Eddine Ayoub**, pour sa présence précieuse et son soutien constant.

♥ À ma sœur **Chaima**, pour son affection et sa bienveillance à chaque étape.

♥ À Zina, l'épouse de mon oncle, pour sa gentillesse et ses paroles encourageantes.

♥ À mon binôme et amie fidèle **Darine**, qui a réalisé ce travail à mes côtés, avec un engagement sincère et un cœur généreux. Ce projet est aussi le tien.

♥ À mes amies chères : **Besma, Leila, Hadil, Zina, et Siham**, pour leurs sourires, leurs mots doux et leur belle amitié.

À toutes les âmes qui ont laissé une trace douce dans ce parcours... merci infiniment.

À moi-même,

Pour chaque moment de doute surmonté,

Pour chaque nuit blanche passée à poursuivre un rêve,

Pour chaque pas accompli avec foi et détermination.

Ce travail est le reflet de ma persévérance, de ma passion et de ma résilience.

Je me le dédie avec fierté, reconnaissance et amour.

Khadija

2025



Résumé

Le sommeil est une fonction vitale, et ses troubles représentent un défi de santé croissant. Dans ce contexte, cette étude a visé à évaluer l'effet sédatif de *Papaver rhoeas* L. comme alternative naturelle aux sédatifs chimiques. L'extraction a été réalisée par macération à l'aide de quatre solvants : méthanol, éthanol, chloroforme et eau. Les analyses phytochimiques et les tests biologiques ont porté sur l'identification des métabolites secondaires, la mesure de la teneur en polyphénols totaux, ainsi que l'évaluation des activités antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne et inhibitrice de l'enzyme α -amylase. Des expérimentations animales ont également été réalisées, comprenant l'évaluation de la toxicité aiguë (administration orale à une dose de 2000 mg/kg), ainsi que le test de nage forcée. L'extrait méthanolique a montré le meilleur rendement (16,4 %) par rapport à l'extrait éthanolique (13,2 %), avec une teneur élevée en composés phénoliques (10,69 mg EAG/g) et une diversité de métabolites secondaires (flavonoïdes, glycosides, alcaloïdes, terpénoïdes, anthocyanines, saponines, quinones, protéines), en l'absence de tanins. Sur le plan biologique, l'extrait méthanolique a révélé une activité antioxydante marquée ($CI_{50} = 44,88 \pm 5,05 \mu\text{g/ml}$ pour le test DPPH et $24,04 \pm 0,03 \mu\text{g/ml}$ pour le test ABTS), dépassant celle de l'extrait éthanolique. Aucun effet antibactérien ni anti-inflammatoire n'a été observé. Les deux extraits ont montré une inhibition modérée de l'enzyme α -amylase, ce qui suggère un effet antidiabétique potentiel. Aucun signe de toxicité ni de mortalité n'a été enregistré à la dose testée. Enfin, le test de nage forcée a montré une augmentation significative du temps d'immobilité chez les animaux traités, indiquant un effet sédatif notable.

Mots-clés : *Papaver rhoeas* L., screening phytochimique, polyphénols totaux, activité antibactérienne, activité anti oxydante DPPH, activité anti oxydante ABTS ,activité anti inflammatoire *in vitro*, Activité inhibitrice de l' α amylase, Toxicité orale aiguë, Test de nage forcée(Forced SwimTest)

الملخص

يُعدّ النوم ووظيفة حيوية، وتمثل اضطراباته تحديًا صحيًا متزايدًا. في هذا السياق، هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثير المهدئ لنبات الخشخاش الأحمر كبديل طبيعي للمهدئات الكيميائية. تم إجراء الاستخلاص عن طريق النقع باستخدام أربعة مذيبات: الإيثانول، الكلوروفورم، والماء. شملت التحاليل الفيتوكيميائية والاختبارات البيولوجية تحديد المركبات الثانوية، قياس محتوى الفينولات الكلية، وتقييم الأنشطة المضادة للأكسدة، المضادة للالتهاب، المضادة للبكتيريا، والمشطة لإنزيم- α أميلاز. كما تم تنفيذ اختبارات على الحيوانات شملت تقييم السمية الحادة (عن طريق الفم بجرعة 2000 مغ/كغ) بالإضافة إلى اختبار السباحة القسرية. أظهر المستخلص الميثانولي أعلى مردودية (16.4%) مقارنة بالإيثانولي (13.2%)، كما احتوى على نسبة عالية من المركبات الفينولية (10.69 مغ مكافئ حمض غاليك/غ) وتنوع من المركبات الثانوية (فلافونويدات، كليكوزيدات، ألكالويدات، تربينويدات، أنثوسيانينات، صابونينات، كينونات، بروتينات) مع غياب التانينات. من الناحية البيولوجية، أبان المستخلص الميثانولي عن نشاط مضاد للأكسدة بارز ($CI_{50} = 44.88 \pm 5.05$ ميكروغرام/مل في اختبار DPPH و 0.03 ± 24.04 ميكروغرام/مل في اختبار ABTS متفوقًا على المستخلص الإيثانولي. لم يُلاحظ أي تأثير مضاد للبكتيريا أو مضاد للالتهاب. وأظهرت المستخلصات فعالية متوسطة في تثبيط إنزيم- α أميلاز، مما يشير إلى احتمال وجود تأثير مضاد للسكري. كما لم تُسجل أي علامات سمية أو حالات وفاة عند الجرعة المختبرة. وأخيرًا، أظهر اختبار السباحة القسرية زيادة معنوية في مدة الجمود لدى الحيوانات المعالجة، مما يدل على تأثير مهدئ واضح.

الكلمات المفتاحية: /الخشخاش/الأحمر، فحص الكيمياء النباتية، إجمالي البوليفينول، النشاط المضاد للبكتيريا، النشاط المضاد للأكسدة، DPPH، النشاط المضاد للأكسدة، ABTS، النشاط المضاد للالتهابات، النشاط المثبط للأميليز، α ، السمية الفموية الحادة، اختبار السباحة القسرية.

Abstract

Sleep is a vital function, and its disorders represent an increasing health challenge. In this context, this study aimed to evaluate the sedative effect of *Papaver rhoeas* L. as a natural alternative to chemical sedatives. Extraction was performed by maceration using four solvents: methanol, ethanol, chloroform, and water. The phytochemical analyses and biological tests focused on the identification of secondary metabolites, determination of total phenolic content, and evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, and α -amylase inhibitory activities. Animal experiments were also carried out, including acute toxicity assessment (oral administration at a dose of 2000 mg/kg) and the forced swim test. The methanolic extract showed the highest yield (16.4%) compared to the ethanolic extract (13.2%), with a high content of phenolic compounds (10.69 mg GAE/g) and a diversity of secondary metabolites (flavonoids, glycosides, alkaloids, terpenoids, anthocyanins, saponins, quinones, proteins), while tannins were absent. Biologically, the methanolic extract exhibited significant antioxidant activity ($IC_{50} = 44.88 \pm 5.05$ μ g/ml in the DPPH test and 24.04 ± 0.03 μ g/ml in the ABTS test), surpassing the ethanolic extract. No antibacterial or anti-inflammatory effects were observed. Both extracts showed moderate α -amylase inhibition, suggesting potential antidiabetic effects. No signs of toxicity or mortality were recorded at the tested dose. Finally, the forced swim test showed a significant increase in immobility time in the treated animals, indicating a clear sedative effect.

Keywords: *Papaver rhoeas* L., phytochemical screening, total polyphenols, antibacterial activity, antioxidant activity DPPH, antioxidant activity ABTS, anti-inflammatory activity in vitro, α amylase inhibitory activity, Acute oral toxicity, Forced Swim Test

Liste des abréviations

EEG : Electroencéphalogrammes

EOG : Electrooculogramme.

EMG : Electromyogramme

NREM : Non-Rapid Eye Movement

REM : Rapid Eye Movement

SWA : Slow Wave Activity

SCN: Suprachiasmatic Nucleus

VLPO : Ventrolateral Preoptic Nucleus

TMN : Tuberomammillary Nucleus

INOS : Inducible Nitric Oxide Synthase

NO : Nitric Oxide

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

ICSD-3 : International Classification of Sleep Disorders – 3

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed.

ACTH : Adrenocorticotrophic Hormone

CRP : C-Reactive Protein

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

DLMO : Dim Light Melatonin Onset

DLMOff : Dim Light Melatonin Offset

HPLC : High Performance Liquid Chromatography **GC**–

MS : Gas Chromatography – Mass Spectrometry **LC–MS** :

Liquid Chromatography – Mass Spectrometry **EPA** :

Eicosapentaenoic Acid

BDTFX : Base de Données des Taxons de la Flore de France

NMR : Nuclear Magnetic Resonance

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

ABTS : 2,2'-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)

MeOH : Méthanol

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

EtOH : Ethanol

HCl : Acide chlorhydrique

PPT : Polyphénols totaux

NaOH : Hydroxyde de sodium

NH₄OH : Hydroxyde d'ammonium

P.I (%) : Pourcentage d'inhibition

Na₂CO₃ : Carbonate de sodium

R % : Rendement en pourcentage

KOH : Potassium hydroxyde

R % : Rendement en pourcentage

FeCl₃ : Chlorure ferrique

GMH : Gelose Mueller-Hinton

H₂SO₄ : Acide sulfurique

Et₂O ou Ether : Éther éthylique

NaCl : Chlorure de sodium

CuSO₄ : Sulfate de cuivre

CHCl₃ : Chloroforme (formule implicite)

KI : Iodure de potassium

IKI : Mélange d'iode et d'iodure de potassium

Pet-ether : Éther de pétrole

NaHCO₃ : Bicarbonate de sodium

ABTS^{•+} : Forme radicalaire du sel ABTS

BSA : Albumine sérique bovine (Bovine Serum Albumin)

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

COX-1 : Cyclooxygénase 1

COX-2 : Cyclooxygénase 2

ERA : Espèces Réactives de l'Azote

ERO / ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène (Reactive Oxygen Species)

FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power

GPx : Glutathion Peroxydase

DL₅₀ : Dose létale médiane

GSH : Glutathion réduit

HO[•] : Radical Hydroxyle

NO : Monoxyde d'azote

ONOO⁻ : Peroxynitrite

ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity

PLA2 : Phospholipase A2

SOD : Superoxyde Dismutase

TEAC : Trolox Equivalent Antioxidant Capacity

UFC : Unité Formant Colonie

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

***P. Rhoeas* L.** : *Papaver rhoeas* L

McFarland 0,5 : Échelle de turbidité standard équivalente à environ 10⁶ UFC/ml

FST: Forced Swim Test

DMSO : Diméthyl sulfoxyde

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

E. coli : *Escherichia Coli*

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

B. subtilis : *Bacillus subtilis*

Remerciements

Dédicaces

Résumé

ملخص

Abstract

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Synthèse bibliographique

Chapitre I. Le sommeil et l'insomnie : Fondements neurophysiologiques et implications cliniques

I.1. Définition 5

I.2. Stades du sommeil 5

I.2.1. Sommeil lent (NREM) 5

I.2.2. Sommeil paradoxal..... 7

I.3. Physiologie de l'homéostasie du sommeil..... 8

I.4. Les neurotransmetteurs et hormones impliqués dans le sommeil : fonctions et interactions 9

I.5. Pathologies du sommeil : Description des différents troubles 12

I.6. Physiopathologie de l'insomnie 13

I.7. Le caractère génétique de l'insomnie..... 14

I.8. Les différentes approches thérapeutiques employées dans la prise en charge de l'insomnie 15

I.8.1. Pharmacothérapie 15

I.8.2. Traitements hors indication 16

I.8.3. Limitations de la pharmacothérapie 17

I.9. La phytothérapie de l'insomnie dans les médecines traditionnelles	18
I.9.1. La médecine traditionnelle Perse	18
I.9.2. La médecine traditionnelle Chinoise	18
I.9.3. La médecine traditionnelle Européenne.....	19
Chapitre II. Présentation l'espèce étudier	21
II.1. Le coquelicot dans le monde	22
II.2. Classification Botanique	23
II.3. Description de famille Papaveraceae	23
II.4. Morphologie de coquelicot	24
II.5. Environnement et répartition de <i>Papaver rhoeas L</i>	26
II.6. Composition chimique.....	27
II.7. Utilisations de <i>Papaver rhoeasL</i>	28
Chapitre III. Les activités biologiques	30
III.1. Activité anti oxydante	31
III.1.1. Stress oxydatif	31
III.1.2. Les radicaux libres.....	31
III.1.3. Antioxydants et systèmes de défense	31
III.2. Activité anti-inflammatoire	32
III.2.1. Les anti-inflammatoires	32
III.2.2. Les anti-inflammatoires médicamenteux.....	32
III.2.3. Les anti-inflammatoire d'origine naturelle	33
III.3. L'activité anti-bactérienne.....	33
III.3.1. Les infections bactériennes	33
III.4. Activité enzymatique.....	33
III.4.1. Évaluation de l'efficacité antidiabétique	33
III.4.2. Inhibition de l'alpha amylase.....	34

Étude expérimentale

Matériel et Méthodes

I. Matériel végétal	37
II. Matériel animal	37
III. Matériel de laboratoire	37
IV. Préparation de la plante	38
IV.1. Séchage et broyage.....	38
IV.2. Extraction des molécules chimique (Macération)	39
IV.2.1. Extraction éthanolique	39
IV.2.2. Extraction méthanolique.....	40
IV.2.3. Extraction aqueuse	41
IV.2.4. Extraction chloroformique.....	43
IV.2.5. Extraction acide-base.....	43
IV.2.6. Extraction par infusion	44
IV.3. Rendement de l'extrait brut.....	45
IV.4. Criblage phytochimique et acticités biologiques	46
IV.4.1. Analyse qualitative (screening phytochimique)	46
IV.4.2. Analyse quantitative	49
IV.4.3. Activités biologiques	50
IV.5. Tests biologiques <i>in vivo</i>	64
IV.5.1. Toxicité aiguë.....	64
IV.5.2. Test de nage forcée.....	64

Résultats et discussions

I. Analyse quantitative	67
I.1. Rendement des extraits bruts	67
II. Analyse qualitative (screening phytochimique) <i>in vitro</i>	68
II.1. Métabolites primaires	69
II.2. Métabolite secondaire	70

III. Dosage des polyphénols totaux.....	73
IV. Activités biologiques	74
IV.1. Activité antibactérienne.....	74
IV.2. Activité antioxydante	77
IV.2.1. Activité antiradicalaire au DPPH	77
IV.2.2. Activité antioxydante (radical ABTS ^{•+}).....	79
IV.3. Activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i>	81
IV.4. Activité inhibitrice de l'α amylase	82
V. Tests biologiques <i>in vivo</i>	83
V.1. Toxicité orale aiguë	83
V.2. Effet de l'administration de l'extrait aqueux brut de <i>Papaver rhoeas</i> L. sur l'immobilité induite par le stress dans le test de nage forcée (FST)	83
Conclusion	86
Références bibliographiques	
Annexes	

Figure 1 : Ondes alpha et thêta dans l'EEG, signaux EOG pour l'œil gauche et droit, et EMG pendant le stade N1 du sommeil.....	5
Figure 2 : Activité EEG (spindles et complexes K), EOG (œil gauche et droit) et EMG pendant le stade N2 du sommeil	6
Figure 3 : Activité EEG (ondes delta), EOG (œil gauche et droit) et EMG pendant le stade N3 du sommeil	7
Figure 4 : Activité EEG (ondes en dents de scie), EOG (œil gauche et droit) et EMG pendant le sommeil paradoxal (SP).....	8
Figure 5 : Schéma de la production de l'adénosine et de l'oxyde nitrique dans l'homéostasie du sommeil	9
Figure 6 : Schéma de l'alternance veille/sommeil et son contrôle par la mélatonine	11
Figure 7 : Graphique de la sécrétion de mélatonine au cours de la nuit.....	12
Figure 8 : Classification internationale des pathologies du sommeil (2005)	13
Figure 9 : Modèle de la pathophysiologie de l'insomnie	14
Figure 10 : Le coquelicot (<i>Papaver rhoeas</i> L.)	22
Figure 11 : <i>Papaver rhoeas</i> L.....	23
Figure 12 : Fleurs de <i>Papaver rhoeas</i> L. dans leur habitat naturel pendant la période de floraison	25
Figure 13 : différentes parties de la plante <i>Papaver rhoeas</i> L.	26
Figure 14 : Structure chimique de deux types des'alkaloides rhoeadine et rhoeagenine	28
Figure 15 : Usage alimentaire de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	29
Figure 16 : Ensemble des principales espèces réactives à l'oxygène et à l'azote	31
Figure 17 : Formation du complexe amylose-iode en absence de l' α -amylase	34
Figure 18 : Préparation de la plante.....	39
Figure 19 : préparation de l'extrait éthanolique de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	40
Figure 20 : préparation de l'extrait méthanolique de de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	41
Figure 21 : Préparation de l'extrait aqueuse de <i>Papaver rhoeas</i> L.	42
Figure 22 : Préparation de l'extrait chloroformique de <i>Papaver rhoeas</i> L.	43
Figure 23 : Préparation de l'extrait aqueuse de <i>Papaver rhoeas</i> L. par infusion.	45
Figure 24 : Analyse spectrophotométrique de dilutions.....	50
Figure 25 : Processus de stérilisation.....	52
Figure 26 : L'eau physiologie.....	52
Figure 27 : Préparation de milieu MH (Mueller Hinton)	53

Figure 28 : Préparation des disques.....	53
Figure 29 : Différentes concentration des extraits éthanolique et méthanolique.....	54
Figure 30 : Préparation l'inoculum	55
Figure 31 : les étapes Ensemencement et dépôt des disques.....	56
Figure 32 : Incubation des boîtes de pétri.	56
Figure 33 : Réaction entre le DPPH• et l'antioxydant pour former le DPPH	59
Figure 34 : Formation du radical cation ABTS ^{•+} à partir de l'ABTS.....	60
Figure 35 : Administration orale de la dose toxique de l'extrait de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	64
Figure 36 : Illustration du comportement de nage d'un rat soumis au test de nage forcée (Forced swimming test).	65
Figure 37 : Le rendement des extraits bruts	68
Figure 38 : La courbe d'étalonnage de l'acide gallique	73
Figure 39 : La plaque de dosage de l'activité anti radicalaire (DPPH) des extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	77
Figure 40 : Valeurs des IC ₅₀ du test DPPH pour les extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.	78
Figure 41 : plaque de dosage de l'activité du piégeage du cation radical ABTS ^{•+} de l'extrait de <i>Papaver rhoeas</i> L.	79
Figure 42 : Valeurs des CI ₅₀ du test ABTS pour les extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	80
Figure 43 : La plaque de dosage de l'activité anti-inflammatoire des extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	81
Figure 44 : La plaque de dosage de l'activité inhibitrice de l'α amylase des extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	82

Tableau 1 : Classification systématique d'une espèce documentée par Franz Eugen Köhler en 1887.	23
Tableau 2 : Préparations des dilutions des extraits	54
Tableau 3 : Mesure de l'activité antibactérienne par le diamètre de la zone d'inhibition.	57
Tableau 4 : Série de dilutions préparées à partir des extraits éthanolique et méthanolique.	58
Tableau 5 : Les résultats de l'étude phytochimique des métabolites primaires	69
Tableau 6 : Les résultats de l'étude phytochimique des métabolites secondaires.....	70
Tableau 7 : Inhibition du radical DPPH par les extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.	78
Tableau 8 : Inhibition du cation radical ABTS ^{•+} par les extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.....	80
Tableau 9 : Inhibition de l' α -amylase par les extraits de <i>Papaver rhoeas</i> L.	82
Tableau 10 : Évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait de <i>Papaver rhoeas</i> L. Chez les souris.	83

Introduction

Le sommeil, élément fondamental de la vie humaine, joue un rôle crucial dans diverses fonctions biologiques telles que le renforcement de la mémoire, l'amélioration des capacités d'apprentissage, la régulation du métabolisme et le soutien du système immunitaire.

Un sommeil de qualité est indispensable pour maintenir la vigilance, la performance physique et mentale, tout en prévenant la fatigue et ses effets délétères. Cependant, les troubles du sommeil, en particulier l'insomnie, ont connu une augmentation significative ces dernières décennies, suscitant des préoccupations majeures en raison de leurs impacts négatifs sur la santé physique et mentale (**INSERM, 2017**).

L'insomnie est l'un des troubles du sommeil les plus fréquents dans la population générale, touchant entre 15 % et 30 % des individus selon plusieurs études (**Ladouceur et GrosLouis, 1984 ; Montplaisir et Rouleau, 1987**). D'après une enquête menée en 1985 par **Mellinger, Balter et Uhlenhuth**, 35 % d'un échantillon de 3000 adultes ont rapporté des difficultés de sommeil durant l'année écoulée, tandis que 52 % n'ont mentionné aucun trouble. Parmi les personnes concernées, 17 % se disaient très inquiètes. Les auteurs ont estimé qu'environ un cinquième de ce groupe présentait probablement une forme chronique d'insomnie, avec des degrés de sévérité variables. L'insomnie chronique se caractérise par une difficulté à s'endormir, des réveils fréquents la nuit et une fatigue au réveil, persistant plus de trois semaines, voire plusieurs mois (**Gaillard, 1990**).

Face aux effets secondaires des traitements médicamenteux classiques de l'insomnie (comme les benzodiazépines, les agonistes non benzodiazépiniques, la rameltéon, la doxépine ou le suvorexant), de nombreuses personnes se tournent vers la médecine alternative, notamment les plantes médicinales, appréciées pour leur faible toxicité lorsqu'elles sont utilisées avec modération et sous surveillance spécialisée.

Depuis l'Antiquité, plusieurs plantes sont reconnues pour leurs effets bénéfiques sur le sommeil, telles que la valériane, le kava, la camomille et le coquelicot, dont les fleurs sont utilisées en infusion pour leurs propriétés sédatives et relaxantes. (**Lie et al., 2015**).

L'intérêt grandissant pour les plantes médicinales dans le domaine médical et pharmaceutique a stimulé la recherche scientifique afin de mieux comprendre leurs effets thérapeutiques traditionnels (**Djeridane et al., 2006**). Grâce aux avancées en biochimie, pharmacologie et physiologie végétale, il est désormais possible de classer de manière rationnelle leurs activités biologiques, en les reliant aux composés actifs qu'elles renferment (**Nascimento et al., 2000**).

Le coquelicot (*Papaver rhoeas* L.) est une plante herbacée annuelle de la famille des Papavéracées, connue pour ses fleurs rouges vives et largement répandue autour du pourtour

méditerranéen (**Goldblatt, 1974**). Elle renferme des alcaloïdes agissant sur le système nerveux, mais de manière moins puissante que ceux de *Papaver somniferum* (**Hosokawa et al., 2004 ; Osalouet al., 2013**). En médecine traditionnelle, ses différentes parties sont utilisées pour traiter des affections légères comme la toux, l'insomnie ou les ulcères grâce à leurs effets sédatifs et antispasmodiques (**Sarin, 2003 ; Shafiee et al., 1977**). Elle est aussi consommée comme aliment dans certaines cultures, notamment sous forme de salades ou de sirop de coquelicot(**Soulimani et al., 2001**).

Cependant, une consommation excessive peut provoquer des effets toxiques graves, tels qu'une dépression du système nerveux central ou une hépatotoxicité aiguë (**Gürbüz et al., 2003 ; Sariyar et Baytop, 1980**).

L'étude présentée dans ce travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation des ressources phytothérapeutiques, et porte spécifiquement sur l'investigation des propriétés phytochimiques et biologiques de *Papaver rhoeas* L., dans une perspective de recherche d'alternatives naturelles aux traitements classiques des troubles du sommeil.

Le travail est structuré en deux parties principales :

Partie théorique (revue bibliographique) Divisée en trois chapitres :

- Chapitre 1 : Sommeil et insomnie :
- Chapitre 2 : Présentation de *Papaver rhoeas* L.
- Chapitre 3 : Les métabolites et les activités biologiques de la plante étudiée

Partie expérimentale Composée de deux volets :

Études *in vitro* :

- Activité antioxydante
- Activité antibactérienne
- Activité anti-inflammatoire
- Activité d'inhibition de l'enzyme alpha-amylase

Études *in vivo* sur des rats :

- Test de toxicité orale aiguë
- Test de nage forcée (FST)

Ce travail s'achève par une conclusion générale résumant les résultats obtenus et proposant des perspectives de recherche futures, suivie d'une bibliographie rigoureuse regroupant l'ensemble des sources consultées.

Synthèse bibliographique

Chapitre I.

Le sommeil et l'insomnie :

*Fondements neurophysiologiques et
implications cliniques*

I.1. Définition

Le sommeil est un besoin vital représentant un tiers de la vie (**Bonin, 2010**). Selon l'AASM, Il est essentiel à la santé mentale et physique. Il se distingue par une baisse de l'activité motrice, une moindre réactivité aux stimuli externes, une activité mentale discontinue (INSV) et une posture réversible typique, le différenciant d'états comme l'hibernation (**Rivkees, 2007 ; Walker et Stickgold, 2006**).

I.2. Stades du sommeil

La vie humaine, comme celle des autres mammifères, est organisée autour de l'alternance veille-sommeil, deux états essentiels. Leur étude a été rendue possible grâce aux enregistrements EEG, EOG et EMG (**Rechtschaffen et Kales, 1968**). Le sommeil comporte deux phases principales : le sommeil lent et le sommeil paradoxal, qui se distinguent clairement de l'état de veille (**Iber et al., 2007 ; Berry et al., 2012**).

I.2.1. Sommeil lent (NREM)

I.2.1.1. Stade N1

Le stade N1 est la première phase du sommeil et marque la transition entre l'éveil et le sommeil. Il dure quelques minutes et représente environ 4 à 5 % du sommeil total. À ce stade, l'EEG révèle des ondes de faible amplitude et à fréquence mixte, dominées par le rythme Thêta (4 à 8 Hz) (**Rehel, 2019**).

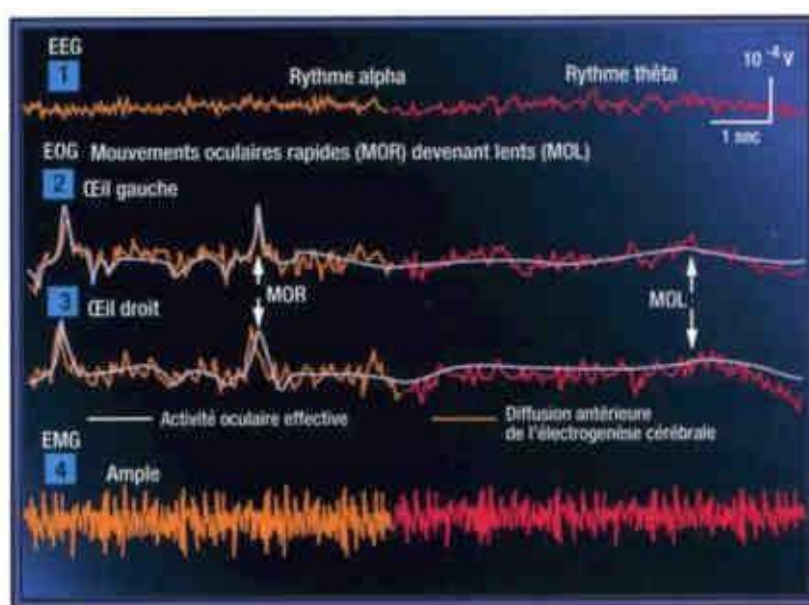


Figure 1 : Ondes alpha et thêta dans l'EEG, signaux EOG pour l'œil gauche et droit, et EMG pendant le stade N1 du sommeil (**Magnin, 1996**).

I.2.1.2. Stade N2

Le stade N2, représentant environ 50 % du sommeil total, est un sommeil lent léger marqué par la persistance du rythme Thêta et l'apparition des complexes K et des fuseaux de sommeil (10-16 Hz) (**Rehel, 2019**). Physiologiquement, il se caractérise par une baisse de la température corporelle, du rythme cardiaque et respiratoire, ainsi que la disparition des mouvements oculaires, préparant la transition vers le stade N3 et le sommeil paradoxal (**Bertran et al., 2013**).

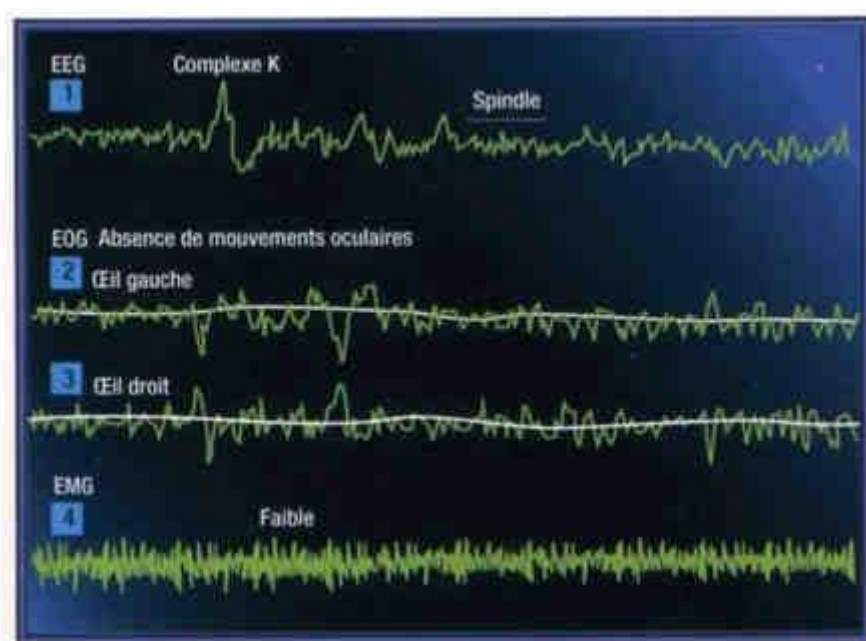


Figure 2 : Activité EEG (spindles et complexes K), EOG (œil gauche et droit) et EMG pendant le stade N2 du sommeil (**Magnin, 1996**).

I.2.1.3. Stade N3

Le stade N3, ou sommeil lent profond, représente 16 à 25 % du sommeil total (**Richeux, 2017 ; Rehel, 2019**). Il se caractérise par des ondes Delta lentes et de grande amplitude (0,5–4 Hz). Physiologiquement, il y a un ralentissement régulier du rythme cardiaque et respiratoire, l'absence de mouvements oculaires, une baisse partielle du tonus musculaire, et une réduction d'environ 40 % de la consommation cérébrale d'oxygène et de glucose (**Arnulf et Tafti, 1996**). Certaines activations transitoires persistent néanmoins (**Bertran et al., 2013**).

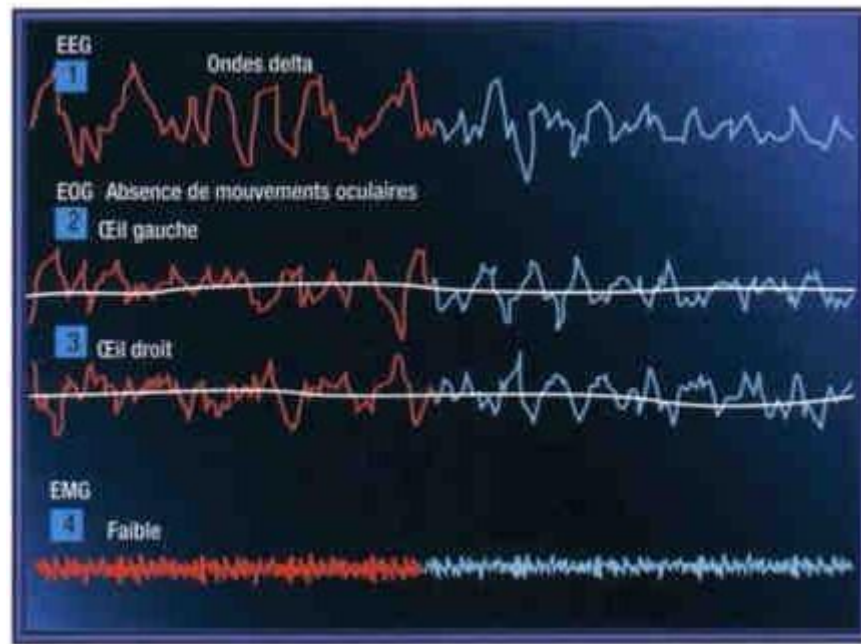


Figure 3 : Activité EEG (ondes delta), EOG (œil gauche et droit) et EMG pendant le stade N3 du sommeil (**Magnin, 1996**).

I.2.2. Sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal se caractérise par une activité EEG similaire au stade 1 avec des ondes en dents de scie, des mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire complète entrecoupée de mouvements corporels phasiques (**Vecchierini, 1997**). Lorsqu'on réveille une personne à ce stade, environ 80 % rapportent des rêves détaillés, contre 13–15 % lors du sommeil lent léger. Ce stade est aussi marqué par une irrégularité des rythmes respiratoire et cardiaque liée au contenu des rêves. Bien que la classification selon Rechtschaffen et Kales soit toujours utilisée, elle est critiquée pour sa simplification et son incapacité à refléter les transitions et chevauchements entre stades (**Vecchierini, 1997**). L'analyse informatisée du spectre EEG et de la microstructure du sommeil, incluant les patterns alternants cycliques, les micro-éveils et les complexes K, offre une meilleure compréhension, mais reste limitée à certains laboratoires sans consensus global (**Terzano et al.; Vecchierini, 1997**).

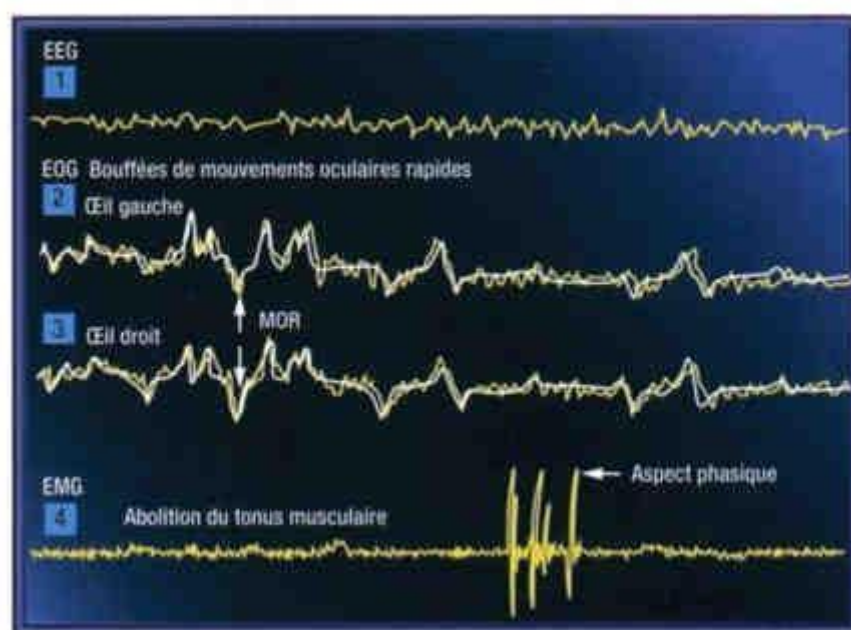


Figure 4 : Activité EEG (ondes en dents de scie), EOG (œil gauche et droit) et EMG pendant le sommeil paradoxal (SP) (Magnin, 1996).

I.3. Physiologie de l'homéostasie du sommeil

Le mécanisme central de l'homéostasie du sommeil repose sur la « pression de sommeil », qui augmente avec la durée d'éveil. Elle se manifeste principalement par l'intensité des ondes lentes (SWA), considérées comme le marqueur le plus fiable de cette homéostasie (Borbély, 1982; Wigren et al., 2007).

Les régions cérébrales les plus sollicitées pendant l'éveil génèrent davantage de SWA pendant le sommeil suivant, ce qui montre que l'activité neuronale diurne est le principal moteur du besoin de sommeil (Kattler et al., 1994 ; Vyazovskiy et al., 2011). Cette activité est plus marquée dans les régions frontales du cerveau, aussi bien chez l'homme que chez l'animal (Schwierin et al., 1999 ; Finelli et al., 2000).

Durant l'éveil, l'activité neuronale entraîne une forte consommation d'énergie, restaurée ensuite par le sommeil (Benington et Heller, 1995). L'adénosine joue ici un rôle clé en s'accumulant dans le forebrain, ce qui inhibe les neurones d'éveil et favorise l'endormissement (Porkka-Heiskanen et al., 1997).

Cette accumulation est amplifiée par la libération d'ATP et de cytokines pro-inflammatoires, telles que le $\text{TNF}\alpha$, qui déclenchent des cascades de signalisation impliquant notamment l'iNOS et le NF-kB, menant à une augmentation de l'adénosine et à une baisse de l'excitabilité neuronale (Kalinchuk et al., 2011).

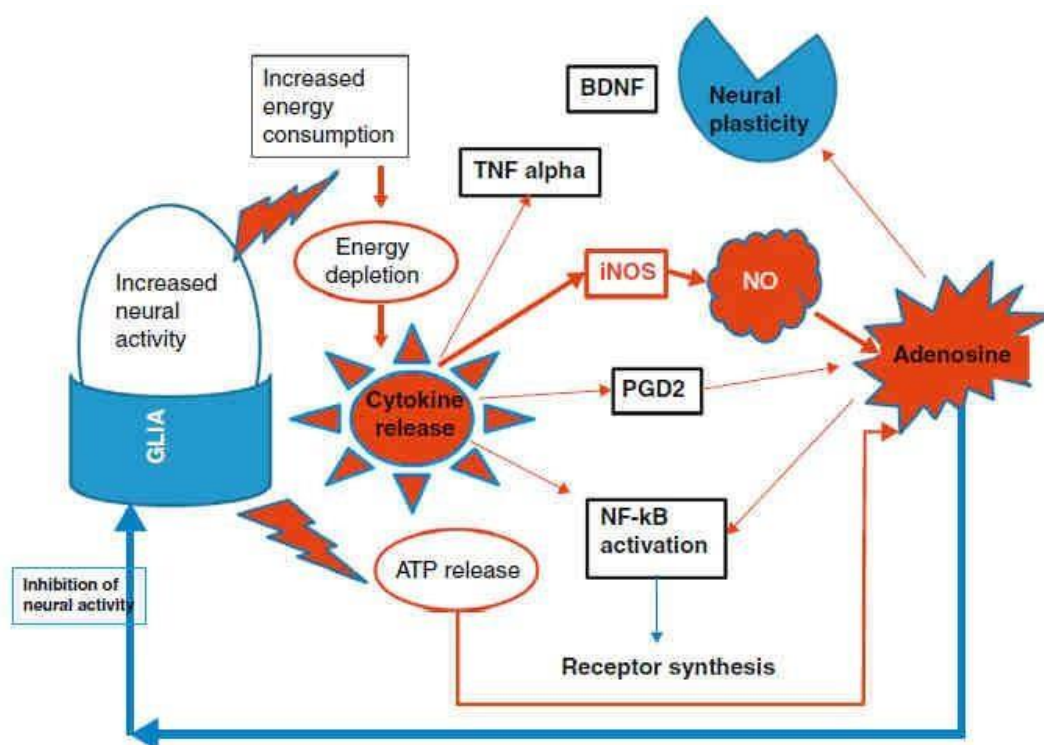


Figure 5 : Schéma de la production de l'adénosine et de l'oxyde nitrique dans l'homéostasie du sommeil (Porkka-Heiskanen, 2013).

L'inhibition de la production de NO ou d'adénosine supprime le sommeil, ce qui souligne leur rôle essentiel dans la régulation du besoin de dormir (Kalinchuk et al., 2006a). L'activation de l'iNOS dans les cellules cholinergiques du forebrain constitue une réponse à l'épuisement énergétique provoqué par un éveil prolongé (Kalinchuk et al., 2010). Cette hyperactivité cholinergique déclenche une cascade biologique menant à une élévation de l'adénosine extracellulaire, qui réduit l'activité corticale via les récepteurs A1 (Sims et al., 2013). Ce processus active également les cytokines, l'iNOS et le NF-kB, contribuant à la pression de sommeil (Krueger et al., 2008 ; Kalinchuk et al., 2006b ; Basheer et al., 2001).

I.4. Les neurotransmetteurs et hormones impliqués dans le sommeil : fonctions et interactions

- Le système sérotoninergique

Les neurones du raphé antérieur, qui projettent vers l'hypothalamus et le cortex, sont très actifs à l'éveil puis s'inhibent progressivement pendant le sommeil (McGinty et Harper, 1976). La destruction de ces neurones supprime le sommeil, indiquant un rôle complexe de la sérotonine, qui pourrait favoriser le sommeil via des structures hypothalamiques (Jouvet, 1969; Sakai, 1985; Jouvet, 1999).

- **Le système orexinergique**

Les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral contrôlent le cycle veille-sommeil. Leur absence perturbe la consolidation du sommeil et de l'éveil (**Lin et al., 1999; Peyron et al., 2000**). Ces neurones sont actifs pendant l'éveil soutenu et silencieux pendant le sommeil lent profond et paradoxal (**Mileykovskiy et al., 2005**).

- **Le système GABAergique**

Les neurones GABAergiques de l'aire préoptiqueventrolatérale (VLPO) inhibent les systèmes d'éveil (histaminergique, noradrénergique, sérotoninergique, orexinergique, cholinergique) et participent à la génération des fuseaux de sommeil et ondes delta du sommeil profond (**Tsujino et Sakurai, 2009; Steriade et al., 1990**).

- **Le système cholinergique**

Composé de neurones du tegmentum pontique et du noyau de Meynert, ce système joue un rôle clé dans la désynchronisation corticale caractéristique de l'éveil et du sommeil paradoxal (**Berntson et al., 2002; Lee et al., 2005**). Il participe aussi aux mécanismes exécutifs du sommeil paradoxal (**Sakai, 1988**).

- **Dopamine**

La dopamine, présente dans la Substantia nigra, le tegmentum ventral et l'hypothalamus postérieur, a un rôle encore peu clair dans le sommeil (**Khealani, 2006**).

- **Adénosine**

L'adénosine s'accumule durant l'éveil, favorisant la somnolence et l'homéostasie du sommeil (**Basheer et al., 2004**). Sa présence dans le prosencéphale basal diminue la durée d'éveil et active les neurones VLPO, favorisant le sommeil (**Porkka-Heiskanen et al., 1997; Portas et al., 1997**). Les antagonistes des récepteurs A1, comme la caféine, réduisent la somnolence, confirmant le rôle clé de l'adénosine dans la régulation du sommeil (**Landolt et al., 2004**).

- **Histamine**

Les neurones histaminergiques du noyau tubéromammillaire sont actifs pendant l'éveil, inhibés au repos et inactifs pendant le sommeil NREM et REM. Ils contribuent aussi à la régulation du rythme circadien (**Khealani, 2006; Passani et P.G., 2007**).

- **Mélatonine**

Mélatonine La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine), principale hormone sécrétée par la glande pinéale, joue un rôle clé dans la régulation du rythme circadien, notamment le cycle veille-sommeil (**Touitou, 2005**). Elle est synthétisée à partir du tryptophane, via une série d'enzymes dont la tryptophane hydroxylase, la décarboxylase, la N-acétyltransférase (NAT) – enzyme limitante – et l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT). Ces deux dernières ont été clonées chez l'Homme, permettant une meilleure compréhension de sa régulation (**Touitou, 2005**). La mélatonine agit comme un synchroniseur endogène, capable de stabiliser et renforcer les rythmes circadiens (**Cardinali et Pévet, 1998 ; Claustat et al., 2005**). Elle est libérée dans le sang et agit à distance sur plusieurs organes. Sa sécrétion est inhibée par la lumière, et sa présence dans le système nerveux central signale l'obscurité, favorisant ainsi l'endormissement (**Schulz et Steimer, 2009**).

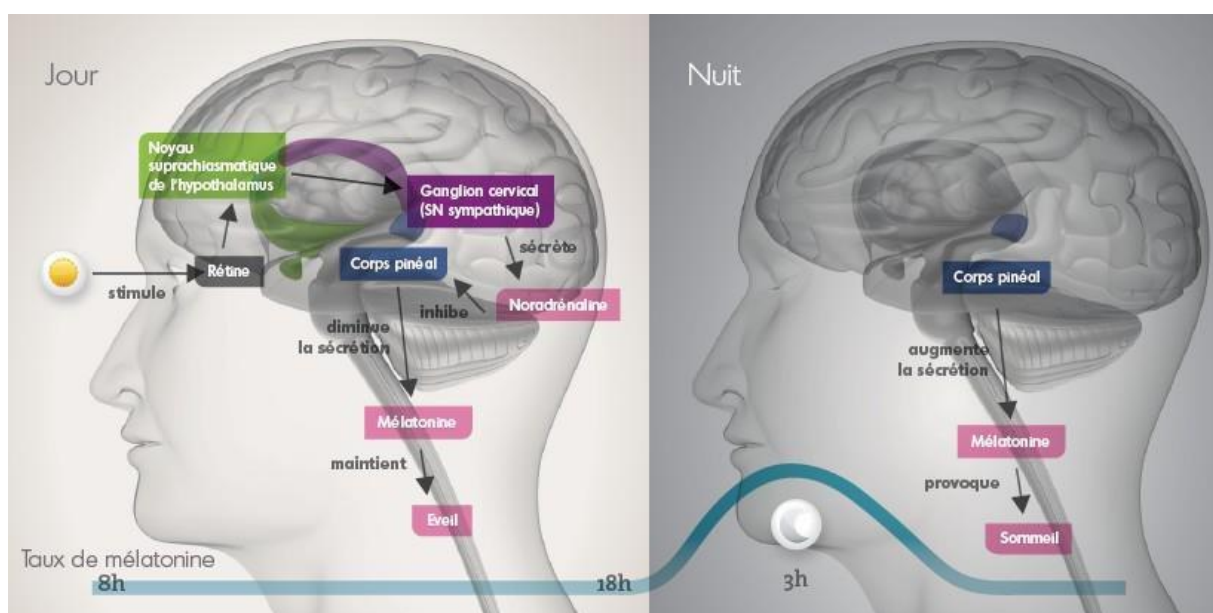


Figure 6 : Schéma de l'alternance veille/sommeil et son contrôle par la mélatonine (**Dardel et Léger, 2012**).

La sécrétion de la mélatonine est principalement contrôlée par l'alternance lumière/obscurité, ainsi que par l'intervention des systèmes nerveux central et sympathique (**Claustat et al., 2001 ; Brown, 1994**). La concentration de mélatonine augmente progressivement en soirée, atteignant un pic entre 2h et 4h du matin, généralement autour de 3h en présence d'obscurité totale, puis décroît progressivement à l'approche de l'heure habituelle de réveil.

Le moment du début de la sécrétion de mélatonine en conditions de faible éclairage (<30 lux), appelé DLMO (Dim Light Melatonin Onset), est considéré comme l'un des indicateurs

temporels les plus précis pour mesurer la phase de l'horloge biologique (Lewy et Sack, 1989 ; Lewy et al., 1999), tandis que la fin de cette sécrétion est désignée par DLMOff. Ces marqueurs peuvent être évalués par des prélèvements de salive ou de plasma. Des études ont montré qu'une exposition même à une lumière ambiante modérée (200–300 lux) peut inhiber la production endogène de mélatonine (Zeitzer et al., 2000 ; Boivin et James, 2002). La sécrétion de mélatonine, qui a un effet sédatif et favorise le sommeil, constitue un signal biologique participant à la synchronisation et à la régulation de l'horloge interne, en coordination avec les variations de la température corporelle et la sécrétion hormonale (Gronfier, 2009 ; Réseau Morphée, 2018 ; Johnston et al., 2003).

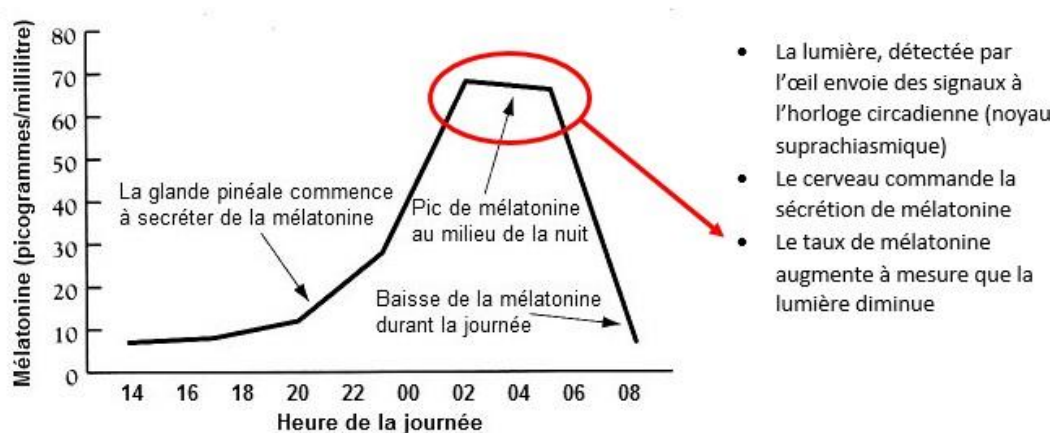


Figure 7 : Graphique de la sécrétion de mélatonine au cours de la nuit (Alice et Laura, 2014).

I.5. Pathologies du sommeil : Description des différents troubles

Les troubles du sommeil touchent une grande partie de la population. L'American Academy of SleepMedicine a publié en 2005 la classification ICSD-3 qui regroupe ces troubles en différentes catégories pour faciliter leur diagnostic et traitement (Mestanier, 2021).

Insomnies Insomnie psychophysiologique Insomnie paradoxale Insomnie aiguë Insomnie idiopathique Mauvaise hygiène du sommeil Insomnie comportementale de l'enfant Insomnie familiale fatale Insomnie secondaire à une substance ou une condition physiologiques Insomnie secondaire à un médicament	Hypersomnies centrales Narcolepsie avec et sans cataplexie Narcolepsie secondaire Hypersomnie récurrente Hypersomnie idiopathique à long sommeil Hypersomnie idiopathique à sommeil normal Syndrome d'insuffisance du sommeil Hypersomnie post-traumatique Hypersomnie par médicament/substance	Troubles moteurs du sommeil Syndrome des jambes sans repos Syndrome des mouvements périodiques de jambe Crampes nocturnes Bruxisme Rythmies du sommeil
Troubles respiratoires du sommeil Apnées centrales du sommeil Respiration périodique Respiration périodique d'altitude Syndromes d'apnées secondaires à des médicaments ou substances Apnées obstructives du sommeil adulte Apnées obstructives du sommeil enfant Hypoventilation alvéolaire nocturne non apnéique, idiopathique Hypoventilation alvéolaire nocturne non apnéique, secondaire Syndrome d'Ondine Apnée primaire du nouveau-né	Troubles du rythme circadien du sommeil Jet lag Travail posté Perte du rythme circadien du sommeil Syndrome de retard de phase Syndrome d'avance de phase Syndrome hypernyctéméral	Autres troubles du sommeil Épilepsies morphéiques Céphalées du sommeil Reflux gastro-oesophagien du sommeil Angor du sommeil Syndrome de déglutition anormale Choc du sommeil Laryngospasme du sommeil Arrêt sinusal lié au sommeil
	Parasomnies Éveils confusionnels, Somnambulisme Terreurs nocturnes Somniloquie Cauchemars Paralysies du sommeil Érections douloureuses du sommeil Comportements oniriques États dissociés nocturnes Énurésie Geignement expiratoire Syndrome de la tête qui explose Trouble alimentaire du sommeil	Symptômes isolés, variantes de la normale, problèmes non résolus Long dormeur, court dormeur Ronfleur Sursauts du sommeil Myoclonie bénigne du sommeil de l'enfant Tremblement hypnagogique du pied Myoclonie fragmentaire Myoclonie propriospinale d'endormissement Dystonie du sommeil Intrusions d'alpha Pattern alternant cyclique Activation alternative des jambes pendant le sommeil

Figure 8 : Classification internationale des pathologies du sommeil (2005) (**Mestanier, 2021**).

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus courant, avec une prévalence estimée entre 20 % et 30 % chez les adultes (**Leger et al., 2000**). Malgré sa fréquence, les études épidémiologiques restent limitées et biaisées (**Chan-Chee et al., 2011**), ce qui complique une estimation précise de sa prévalence. Une corrélation importante existe entre insomnie et troubles anxiodépressifs, affectant près d'un insomniaque sur deux.

Cliniquement, l'insomnie est une plainte fréquente (**Kotagal et Pianosi, 2006**) et se définit par une perception subjective d'un sommeil difficile, insuffisant ou non réparateur. Selon l'ICSD-3, les critères diagnostiques incluent des difficultés à initier ou maintenir le sommeil, des réveils précoces ou un sommeil de mauvaise qualité, persistants même en conditions favorables. Le DSM-5 ajoute un critère de durée : plus de trois mauvaises nuits par semaine durant au moins trois mois (**Khurshid, 2015**).

Chez les adolescents, l'insomnie est également fréquente. Une étude américaine rapporte une prévalence de 10,7 % chez les 13-16 ans (**Johnson et al., 2006a**), tandis qu'une étude chinoise trouve 16,9 % de symptômes d'insomnie chez les 12-18 ans, incluant difficultés d'endormissement (10,8 %), troubles du maintien du sommeil (6,3 %) et réveils matinaux (2,1 %) (**Liu et al., 2000**).

I.6. Physiopathologie de l'insomnie

Bien que l'insomnie soit très répandue, ses mécanismes restent mal compris. Un dysfonctionnement cérébral, combiné à des facteurs génétiques, cognitifs et émotionnels, pourrait

en être la cause (Spielman et al., 1987). Les sujets vulnérables sur le plan génétique et neurobiologique sont plus à risque, influencés par le stress, l'âge et le sexe, avec des variations individuelles (Levenson et al., 2015)

La figure ci-dessous explique en détail la physiopathologie de l'insomnie

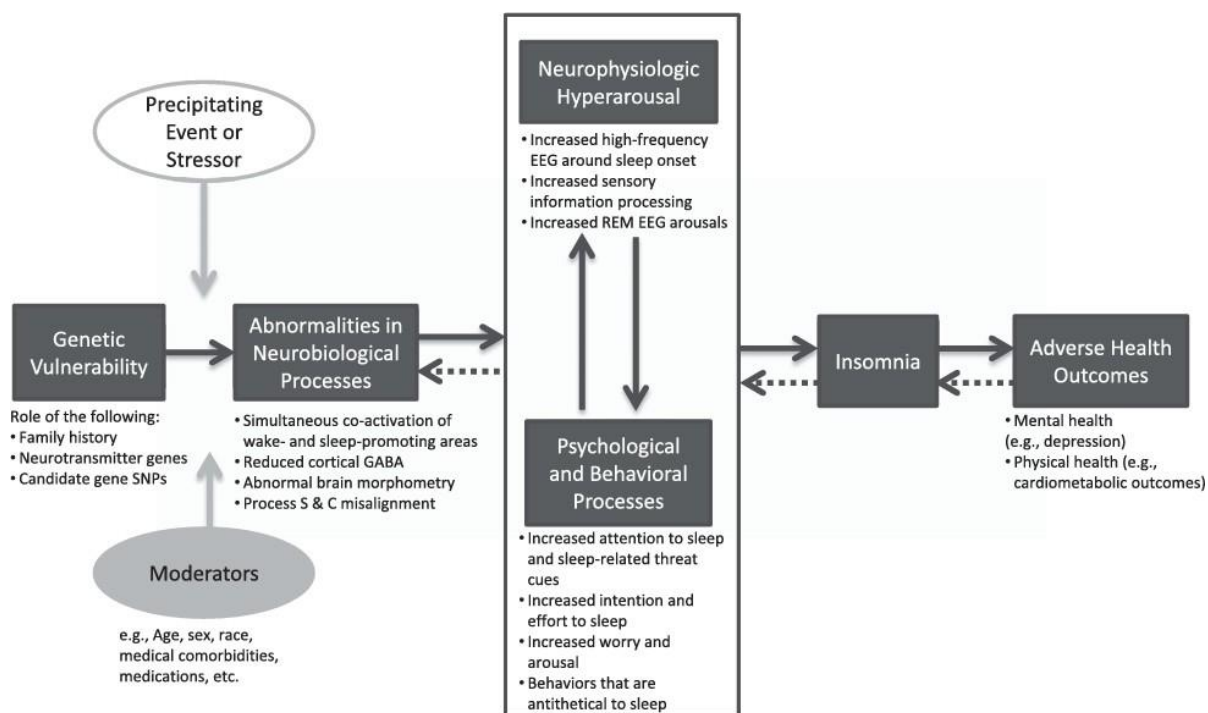


Figure 9 : Modèle de la pathophysiologie de l'insomnie (Levenson et al., 2015).

I.7. Le caractère génétique de l'insomnie

Les cycles veille-sommeil, comme la durée et le moment du sommeil, sont en partie héréditaires (Partinen et al., 1983) et contrôlés par des gènes multiples (Kelly et Bianchi, 2012). Plusieurs de ces gènes, liés aux fonctions cérébrales et aux rythmes circadiens, ont été associés à l'insomnie, ce qui pourrait expliquer la diversité des symptômes observés.

Une étude génomique (GWAS) a identifié des variations génétiques (SNP) associées à l'insomnie, notamment dans des gènes impliqués dans la neuroplasticité, la réponse au stress, l'excitabilité neuronale et la santé mentale (Ban et al., 2011).

Au niveau moléculaire, peu de recherches ont étudié l'insomnie comme trouble principal. Les résultats, souvent contradictoires, portent sur des molécules comme le cortisol, le GABA ou la mélatonine (Ban et al., 2011 ; Morgan et al., 2012 ; Winkelman et al., 2008), mais soutiennent globalement l'hypothèse de l'hyperéveil (Varkevisser et al., 2005).

À titre d'exemple, l'insomnie familiale fatale (FFI) : est un trouble génétique rare à transmission autosomique dominante, caractérisé par une incapacité irréversible à dormir, accompagnée de dysfonctionnements du système nerveux autonome, de troubles moteurs, ainsi que d'une atrophie sélective des noyaux thalamiques. La durée de la maladie s'étend généralement de 7 à 36 mois, avec une apparition des symptômes entre 35 et 61 ans (**Lugaresi et al., 1986 ; Manetto et al., 1992**).

I.8. Les différentes approches thérapeutiques employées dans la prise en charge de l'insomnie

I.8.1. Pharmacothérapie

La prise en charge de l'insomnie vise à améliorer la qualité et la quantité du sommeil, réduire l'anxiété liée aux troubles du sommeil et optimiser le fonctionnement diurne des patients (**Schutte-Rodin et al., 2008**). Pour cela, divers médicaments peuvent être utilisés, certains spécifiquement approuvés pour l'insomnie, d'autres prescrits hors indication, avec des profils pharmacologiques et risques différents selon les caractéristiques du patient (**Morin et al., 2015**).

Les benzodiazépines, approuvées par la FDA, agissent par modulation allostérique des récepteurs GABA de type A, induisant sommeil, relaxation musculaire et anxiolyse, mais peuvent aussi causer des troubles cognitifs et moteurs (**Downing et al., 2005 ; Katzung, 2009**). Certaines benzodiazépines ne sont pas officiellement approuvées pour l'insomnie et manquent d'évaluations approfondies concernant leur rapport bénéfice/risque (**Krystal, 2009**). Elles sont efficaces surtout pour les troubles d'endormissement, avec un risque d'abus chez une minorité de patients (**Krystal, 2009**).

Les « non-benzodiazépines » sont des substances chimiquement distinctes mais qui agissent de manière similaire en renforçant l'inhibition médiée par le GABA via les récepteurs GABA-A (**Downing et al., 2005 ; Krystal, 2009**).

Aux États-Unis, les non-benzodiazépines comme le zolpidem (libération immédiate ou modifiée), l'eszopiclone et le zaleplon sont approuvés par la FDA pour traiter l'insomnie. En Europe et au Canada, le zolpidem et le zopiclone sont utilisés. Ces agents ont prouvé leur efficacité pour favoriser l'endormissement, tandis que l'eszopiclone et le zolpidem à libération modifiée sont aussi efficaces pour maintenir le sommeil (**Krystal, 2009**). Toutefois, ils présentent un risque d'abus chez certaines personnes.

Le doxépine (≤ 6 mg), antagoniste sélectif des récepteurs H1 de l'histamine, est approuvé uniquement pour les troubles du maintien du sommeil. Il agit particulièrement pendant la dernière

phase du sommeil et possède un faible potentiel d'abus (**Krystal, 2013 ; Krystal et al., 2010 ; Krystal et al., 2011**).

Le ramelteon, agoniste des récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2, est indiqué pour les troubles d'endormissement. Bien toléré et sans potentiel d'abus notable, il est aussi sûr chez les patients souffrant d'apnée du sommeil ou de BPCO (**Krystal, 2009 ; Kryger, Wang-Weigand et Roth, 2007 ; Kryger et al., 2009**).

La mélatonine, disponible sans ordonnance aux États-Unis et au Canada, existe aussi sous forme à libération prolongée approuvée par l'Agence européenne des médicaments pour traiter l'insomnie primaire chez les personnes de plus de 55 ans (**Clay, 2013**). Elle est largement utilisée, en partie grâce à son excellent profil de sécurité (**Wilson et al., 2010**). Plusieurs études ont évalué ses effets selon les dosages et les formes (immédiate ou prolongée), montrant une efficacité notable chez les patients atteints du syndrome de phase de sommeil retardée, et dans une moindre mesure chez les insomniaques, notamment pour réduire la latence d'endormissement (**Ferracioli-Oda, Qawasmi, et Bloch, 2013 ; Buscemi et al., 2005**).

Le suvorexant est le premier antagoniste des récepteurs de l'orexine approuvé par la FDA pour traiter les difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil. Il est particulièrement efficace dans les troubles du dernier tiers de la nuit (**Herring et al., 2014**). Il agit en bloquant les deux types de récepteurs de l'orexine (A et B) et a démontré une efficacité durable pendant un an, sans rebond d'insomnie significatif et avec un profil d'effets secondaires favorable (**Herring et al., 2014 ; Michelson et al., 2014**).

I.8.2. Traitements hors indication

Plusieurs antidépresseurs approuvés pour le traitement du trouble dépressif majeur sont utilisés hors indication pour l'insomnie, notamment la trazodone, l'amitriptyline, la mirtazapine et la doxépine, cette dernière étant prescrite à faibles doses (3-6 mg) pour l'insomnie (**Krystal, 2009**). Ces agents ont des effets pharmacologiques non spécifiques et peuvent provoquer des effets indésirables compatibles avec ce profil, tandis que les données sur leur rapport risque-bénéfice dans l'insomnie restent limitées.

Une étude comparant 50 mg de trazodone, 10 mg de zolpidem et placebo a montré que la trazodone améliore significativement les paramètres du sommeil lors de la première semaine, mais pas la seconde, contrairement au zolpidem qui améliore le sommeil sur les deux semaines (**Krystal, 2009**). La trazodone a également été associée à plus de maux de tête et de somnolence que le zolpidem. Des études à doses plus élevées (50-100 mg) ont indiqué que la trazodone

améliore le maintien du sommeil, mais avec une augmentation significative de la somnolence diurne et des troubles cognitifs (Saletu-Zyhlarz *et al.*, 2001 ; Roth, McCall et Liguori, 2011).

La doxépine, évaluée à des doses de 25 à 50 mg, agit notamment comme antagoniste des récepteurs H1R et 5-HT2A, avec des effets anticholinergiques et anti-adrénergiques, induisant des effets secondaires associés (Hajak *et al.*, 1996 ; Rodenbeck *et al.*, 2003). En revanche, la mirtazapine et l'amitriptyline n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées chez des insomniaques, bien que leur usage soit lié à des risques importants de sédation diurne et de prise de poids, avec des effets anticholinergiques marqués pour l'amitriptyline (Krystal, 2009).

La mirtazapine, antagoniste puissant des récepteurs H1 à faible dose, pourrait agir comme le doxépine, mais aucune donnée ne le confirme (Krystal, 2009). Certains antipsychotiques sont utilisés hors indication pour l'insomnie, sans études contrôlées ; ils provoquent sédation, vertiges, et effets anticholinergiques (Krystal, 2009).

La prazosine, bloquant les récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques, améliore cauchemars et sommeil dans le stress post-traumatique, avec peu de risque d'abus (Krystal et Davidson, 2007 ; Taylor *et al.*, 2008).

Les anticonvulsivants gabapentine et prégabaline, agissant sur les canaux calciques, favorisent le sommeil chez des patients alcooliques et anxieux (Rose et Kam, 2002 ; Gajraj, 2007 ; Brower *et al.*, 2008 ; Holsboer-Trachsler et Prieto, 2013).

I.8.3. Limitations de la pharmacothérapie

Les hypnotiques soulagent temporairement l'insomnie, mais leur efficacité diminue après quelques semaines, avec un risque d'aggravation après l'arrêt (Kales *et al.*, 1985). Ils induisent une tolérance, une dépendance, et des symptômes de sevrage (Morin *et al.*, 1988). Chez les personnes âgées, ils présentent un risque accru de toxicité, de troubles cognitifs et de chutes, en raison d'une élimination plus lente des médicaments (Scharf *et al.*, 1986 ; Kramer *et al.*, 1984). Une étude en Ontario a révélé que 20 % des patients âgés hospitalisés souffraient d'effets indésirables liés aux médicaments (Dolphin et Driver, 1988). La surprescription est fréquente, souvent liée à des problèmes sociaux, ce qui a conduit le Collège des médecins du Québec à alerter sur l'usage excessif des somnifères (1988).

L'insomnie touche plus de 25 % des personnes de plus de 60 ans (Mellinger *et al.*, 1985), et les troubles de maintien du sommeil sont particulièrement invalidants (Dement *et al.*, 1982 ;

Webb et al., 1980). Cela souligne la nécessité de privilégier des traitements non médicamenteux (**Fichten et Libman, 1991**).

I.9. La phytothérapie de l'insomnie dans les médecines traditionnelles

L'insomnie, bien qu'exacerbée par le rythme effréné de la vie contemporaine, ne constitue pas un phénomène nouveau. Depuis l'Antiquité, diverses civilisations ont eu recours à des plantes médicinales pour traiter les troubles du sommeil. Ces approches traditionnelles, issues notamment des médecines persane, chinoise et européenne, continuent d'influencer certaines pratiques thérapeutiques modernes (**Bertrand, 2017**).

I.9.1. La médecine traditionnelle Perse

Les médecins perses anciens basaient leur approche thérapeutique sur la théorie des humeurs, où l'équilibre entre bile noire, bile jaune, pituite et sang, ainsi que leurs qualités (chaud, froid, sec, humide), déterminait la santé. L'insomnie était attribuée à un excès de chaleur, de sécheresse, ou de bile jaune ou noire, et soignée par des plantes aux propriétés froides et humides pour restaurer cet équilibre (**Bertrand, 2017**).

Parmi les plantes utilisées, on retrouve des espèces des familles Apiaceae (*Coniummaculatum*, *Coriandrum sativum*), Solanaceae (*Hyoscyamus niger*, *Datura stramonium*, *Mandragora officinarum*), Asteraceae (*Tanacetum parthenium*, *Lactuca sativa*, *Cichorium intybus*), ainsi que des Violaceae, Rutaceae, Fabaceae et Lauraceae (**Vetter, 2004**).

Ces plantes étaient administrées principalement par voie orale (ex. distillat de chicorée riche en lactones sédatives), mais aussi par voie nasale (gomme de camphrier) et cutanée (massages au front avec huiles d'amande douce et de graines de pavot). Les formulations complexes incluaient des préparations nasales huileuses (safran, pavot, feuilles de *Cinnamomum*) ou des comprimés associant laitue, pavot, fève, pourpier et alkékenge, liés avec du mucilage de psyllium (**Petramfar et al., 2006 ; Street et al., 2013 ; Wesolowska et al., 2006**).

I.9.2. La médecine traditionnelle Chinoise

La médecine traditionnelle chinoise, l'une des plus anciennes au monde, utilise des préparations végétales, animales ou minérales ainsi que des techniques comme l'acupuncture pour rétablir l'équilibre entre le Yin (froid, passivité) et le Yang (chaleur, activité) et l'énergie vitale Qi. Les troubles du sommeil y sont liés à un déséquilibre du Yin, du Qi, du Xue (sang) ou à une stagnation sanguine, et les plantes médicinales visent à restaurer cet équilibre (**Bertrand, 2017**).

Depuis plus de deux millénaires, cette médecine utilise des plantes isolées ou des formules complexes telles que Gui Pi Tang, Xue Fu Zhu Yu Tang et Dan ZhiXiao Yao San, composées d'une dizaine de plantes comme le ginseng (*Panax ginseng*), le jujubier commun (*Ziziphusjuba*), la réglisse (*Glycyrrhizaglabra*) ou l'angélique de Chine (*Angelica sinensis*). Ces préparations sont principalement administrées en décoctions, parfois en capsules ou sirops. Parmi les plantes individuelles couramment utilisées pour l'insomnie figurent le jujubier commun, la renouée à fleurs multiples (*Polygonummultiflorum*) et l'angélique de Chine (**Yeung et al., 2012 ; Sarris, 2012 ; Sanner, 2008**).

I.9.3. La médecine traditionnelle Européenne

La médecine traditionnelle européenne, héritière des savoirs grecs, romains, médiévaux et renaissants, utilise encore aujourd'hui de nombreuses plantes médicinales comme l'aubépine, la mélisse, le tilleul ou la verveine, tandis que certaines plantes toxiques (pavot somnifère, mandragore, jusquiame noire) ne sont plus en usage officinal (**Bertrand, 2017**).

Depuis Hippocrate, la théorie des quatre humeurs explique l'insomnie par un excès de chaleur, souvent bilieux, traité par des plantes dites « froides » (Bertrand, 2017). Plus tard, la théorie des signatures de Paracelse a influencé les pratiques, attribuant à la forme des plantes leur indication thérapeutique, comme le colchique pour la goutte (grâce à la colchicine) et le millepertuis, associé à la Saint-Jean, pour ses effets sédatifs et stabilisateurs de l'humeur (**Nuki, 2008 ; Books of Dante, s.d.**).

À l'instar d'autres traditions, l'homme a cherché dans les plantes des remèdes contre l'insomnie. Certaines plantes toxiques ont été utilisées, mais d'autres, telles que la verveine, l'aubépine et le tilleul, restent prisées. Si toutes les propriétés sédatives traditionnelles ne sont pas confirmées par la recherche contemporaine, plusieurs principes actifs ont été isolés et leurs mécanismes élucidés, faisant des médecines traditionnelles une source prometteuse pour de nouveaux traitements (**Bertrand, 2017**).

Dans un contexte marqué par un intérêt croissant pour la médecine alternative et l'orientation des recherches vers la découverte de composés naturels à efficacité thérapeutique et à effets secondaires limités, l'étude de *Papaver rhoeas* L. revêt une importance particulière, notamment face au besoin urgent de trouver des alternatives sûres aux hypnotiques actuellement utilisés, souvent associés à la tolérance et à la dépendance. Compte tenu du nombre limité d'études ayant examiné l'effet de cette plante sur le sommeil d'un point de vue scientifique rigoureux, ce travail

visé à combler cette lacune en explorant son potentiel en tant que sédatif naturel et en soutenant son intégration dans les protocoles de phytothérapie contre l'insomnie.

Chapitre II.

Présentation l'espèce étudier

II.1. Le coquelicot dans le monde

Le coquelicot (*Papaver rhoeas* L.) est une plante herbacée annuelle il est originaire du bassin méditerranéen et de l'Asie occidentale, Il a été largement diffusé par l'homme avec les pratiques agricoles, en particulier à travers les cultures de céréales où ses graines, petites et nombreuses, se sont mêlées aux semences. On le retrouve fréquemment dans les champs cultivés, friches, bords de route et terrains vagues. **(Kadereit, 1990).**



Figure 10 : Le coquelicot (*Papaver rhoeas* L.) **(La Cabane de Tellus, 2010).**

Son usage remonte à plus de 4500 ans, avec des graines oléagineuses utilisées en Europe dès le Néolithique, avant de se répandre en Méditerranée orientale à des fins religieuses et médicinales, puis au Moyen-Orient et en Extrême-Orient **(Debue-Barazer et al., 2002).**

Il était utilisé dès 1500 av. J.-C. en Égypte à des fins médicinales et culinaires, et en Grèce antique, il était lié à des croyances populaires ainsi qu'à des usages thérapeutiques et culinaires **(Haughton, 1978).**

Il s'est diffusé en Europe avec l'expansion de l'Empire romain. Ses graines, légères, se propageaient involontairement avec les semences agricoles, facilitant sa dissémination vers le nord, notamment en Rhénanie, en Flandre et en Angleterre **(Haughton, 1978).**

Le coquelicot est devenu un symbole du souvenir après son apparition sur les champs de bataille de la Première Guerre mondiale, et fut adopté comme emblème du Memorial Day **(de Bray, 1978 ; Haughton, 1978).**

Le nom *Papaver* vient soit du sanskrit (« sève nuisible »), soit du latin (« bouillie »), et *rhoeas* du grec signifiant « couler » ou « grenade » **(Tutin et al., 1993).**

II.2. Classification Botanique

Tableau 1 : Classification systématique d'une espèce documentée par **Franz Eugen Köhler** en **1887**.

Règne	plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Magnoliidae
Ordre	Papaverales
Famille	Papaveraceae
Genre	Papaver
Especie	<i>Papaver rhoeas</i> L., 1753



Figure 11 : *Papaver rhoeas* L. (Zemanek et al., 2009)

II.3. Description de famille Papaveraceae

La famille des Papavéracées (Papaveraceae) est une famille de plantes à fleurs comprenant entre 26 et 42 genres, avec environ 690 à 800 espèces réparties dans les régions tempérées et subtropicales autour de la Méditerranée, en Asie occidentale, centrale et orientale, en Amérique du Sud-Ouest, en Inde et en Europe (Judd et al., 1999 ; Sans et al., 2006).

Cette famille est divisée en quatre sous-familles, la plus grande étant Papaveroideae, et le genre *Papaver* est le plus important (Brezinova et al., 2009). Les plantes de cette famille sont

principalement des herbacées annuelles ou vivaces, avec quelques espèces ligneuses rares. Elles se caractérisent par la présence d'un latex laiteux ou aqueux dans la plupart des parties de la plante, à l'exception des graines.

Les feuilles sont généralement alternes et divisées, avec une nervation pennée, dépourvues de stipules, et peuvent être pétiolées ou sessiles, parfois embrassant la tige (**Kadereit, 1993**).

Les fleurs sont hermaphrodites, avec une symétrie actinomorphe ou zygomorphe, et peuvent être solitaires ou regroupées en diverses inflorescences (**Xu et Deng, 2017**).

La plante peut être glabre ou couverte de poils unicellulaires ou pluricellulaires, parfois glandulaires (**Kadereit, 1993**).

Le calice est généralement composé de deux sépales, et la corolle comprend souvent quatre pétales libres avec une différenciation morphologique (**Xu et Deng, 2017**).

Les anthères sont basifixées et bithécales (**Kadereit, 1993**).

L'ovaire est syncarpe, avec 2 à 20 carpelles, souvent uniloculaire, et le stigmate peut être sessile ou porté par un style. Les ovules sont nombreux ou uniques, bitegmés et crassinucellés (**Kadereit, 1993**).

Le fruit est généralement une capsule sèche déhiscente, parfois indéhiscente ou fragmentée. Les graines peuvent être arillées ou non, avec un albumen souvent huileux et un embryon rudimentaire (**Kadereit, 1993**).

II.4. Morphologie de coquelicot

Le coquelicot rouge (*Papaver rhoeas* L.) est une plante herbacée annuelle ou bisannuelle appartenant à la famille des Papaveraceae, connue pour sa couleur rouge caractéristique et la présence de latex blanc. Elle a conservé son nom ancien tel que mentionné par Dioscoride (**Rodin, 1876**).



Figure 12 : Fleurs de *Papaver rhoeas* L. dans leur habitat naturel pendant la période de floraison

Elle se distingue par des tiges ramifiées couvertes de poils raides, ainsi que par des feuilles profondément divisées ou lobées, différenciées entre les feuilles basales et supérieures, toutes étant pubescentes (McNaughton et Harper, 1964).

Les fleurs de *Papaver rhoeas* L. mesurent entre 3 et 12 cm de diamètre, portées par de longs pédoncules couverts de poils raides. La corolle est composée de quatre pétales inégalement larges mais de longueur similaire (2–6 cm), généralement de couleur écarlate avec une tache noire à la base. Les anthères sont bleuâtres, les filets sont fins et foncés, et le pollen est de couleur kaki verdâtre (McNaughton et Harper, 1964).

La plante présente une grande plasticité phénotypique, pouvant produire plus de 400 fleurs et capsules, tandis que dans des conditions défavorables, elle peut ne donner qu'une seule fleur avec une capsule contenant seulement quatre graines. Elle montre également une variabilité génétique importante, notamment dans la pigmentation des pétales et la morphologie des feuilles, ce qui a conduit à la reconnaissance de plusieurs "variétés" (Allen, 1956).

Des cas atypiques ont été observés dans le développement du sac embryonnaire, où des noyaux sont regroupés au centre dans une masse dense de protoplasme. Dans un développement normal, les noyaux polaires fusionnent rapidement pour former un noyau secondaire central, tandis que les antipodes apparaissent précocement sous forme de trois vésicules riches en cytoplasme et à noyau unique (Souèges, 1926).



Figure 13 : différentes parties de la plante *Papaver rhoeas* L. (photo personnelle)

II.5. Environnement et répartition de *Papaver rhoeas* L.

Le coquelicot (*Papaver rhoeas* L.) est une plante peu compétitive qui pousse principalement sur des sols dégarnis comme les bords de chemins et les champs. L'utilisation intensive d'herbicides et les techniques agricoles modernes ont réduit sa présence (Reeb, 2010).

Il germe en hiver et produit une grande quantité de graines (50 000 à 60 000 par fruit) qui peuvent rester viables pendant plusieurs années, ce qui favorise sa persistance (Reeb, 2010).

Ses graines sont sensibles à la lumière et ne germent qu'à une profondeur inférieure à 1,5 cm. La floraison s'étend d'avril à août, avec parfois une floraison secondaire en septembre (Bonnier et de Layens, 1985).

Pour la culture, il est préférable d'utiliser un sol sableux-argileux, de semer directement à l'endroit voulu avant l'hiver et en plusieurs fois au printemps, tout en éclaircissant les plants pour maintenir un espacement adéquat (Corbett et Mulford, 1932).

Le coquelicot (*Papaver rhoeas* L.) est une adventice compétitive qui réduit la productivité des cultures céréalières d'hiver dans le sud de l'Europe méditerranéenne (Chancellor, 1986 ; Rapparini, 2001).

Il persiste grâce à une banque de semences durable, une germination prolongée et une forte production de graines (Holm et al., 1997).

Il émerge en vagues successives durant la saison, présentant des dynamiques variables et une sensibilité différente aux méthodes de lutte (Lindström et Kokko, 2002).

Sa germination s'étale de septembre à avril avec un pic entre octobre et février (Izquierdo & Recasens, 1992). En absence de compétition, chaque plante peut produire jusqu'à 800 000 graines, réduites à environ 40 000 en présence de blé (Wilson et al., 1988 ; Wright, 1993).

II.6. Composition chimique

Papaver rhoeas contient une large gamme de composés chimiques bioactifs. Les pétales sont riches en anthocyanines, notamment la cyanidine, responsable de leur couleur rouge (Schauenberg et Paris, 1977). D'autres flavonoïdes tels que la rutine, la vitexine, la malvidine, la coumarine et la lutéolinidine ont été identifiés dans les extraits hydroalcooliques (Soulimani et al., 2001). Des depsides nouveaux, des acides phénoliques (comme l'acide protocatéchique) et des flavonoïdes tels que le kaempférol, la quercétine et l'hypéroside ont également été isolés (Hillenbrand et al., 2004).

Les alcaloïdes constituent les métabolites majeurs, le principal étant la rhoeadine, accompagnée de l'isocorydine, la rhoeadgénine, la sanguinarine, et l'isorhoeadgénine (Slavik, 1978 ; Pfeifer et Banerjee, 1964). Des recherches ultérieures ont révélé d'autres alcaloïdes comme l'épibérberine, la canadine et la stylopine (Çoban et al., 2017 ; Hijazi et al., 2017). La diversité chimique observée reflète l'existence de chimiotypes selon l'origine géographique (Nemeckova et al., 1970).

Par chromatographie HPLC, (Rey et al., 1992) ont mis en évidence des concentrations variables de rhoeadgénine et d'isorhoeadine selon le solvant utilisé. Des méthodes analytiques plus avancées ont été développées par (Choe et al., 2011) en GC-MS, et par (Oh et al., 2018) en LC-MS, permettant l'identification structurale de 55 alcaloïdes.

La plante présente une teneur élevée en nitrates (>2500 mg/kg), ainsi qu'en minéraux tels que le potassium, le calcium et le magnésium (Bianco et al., 1996 ; Akrouit et al., 2010). Des flavonols comme la quercétine et la lutéoline ont été détectés (Trichopoulou et al., 2000), ainsi que des acides gras essentiels, notamment l'acide α -linoléique et l'EPA (acide eicosapentaénoïque) (Maurizi et al., 2015).

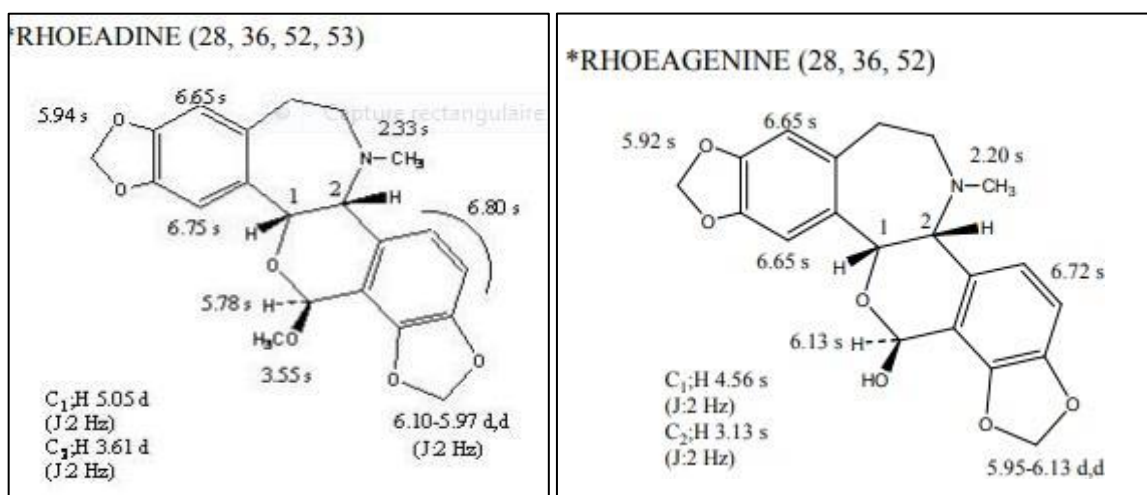


Figure 14 : Structure chimique de deux types des'alkaloïdes rhoeadine et rhoegenine (çoban, 2010)

II.7. Utilisations de *Papaver rhoeas*L.

✓ Utilisations médicinales

En raison de l'effet de ses alcaloïdes, le coquelicot est utilisé depuis longtemps comme sédatif et somnifère, bien que moins puissant que le pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Le latex de la plante était utilisé pour refermer les plaies et possède des propriétés antibactériennes (Düll et Kutzelnigg, 2016). En médecine traditionnelle, un sirop à base de ses pétales était utilisé pour traiter la toux et les troubles anxieux chez les enfants, tandis qu'une infusion était consommée pour soulager la douleur et favoriser le sommeil (Pahlow, 1983).

Depuis l'Antiquité, les préparations de cette plante étaient utilisées pour leurs effets antitussifs et expectorants, notamment chez les personnes âgées et les enfants. En médecine traditionnelle chinoise, ses fleurs étaient employées pour traiter l'ictère (Duke et Ayensu, 1985). Le coquelicot possède des propriétés analgésiques et légèrement sédatives, attribuées à la présence de rhoeadine et d'alcaloïdes du type benzyloquinoléine (Oh et al., 2018). Ainsi, bien qu'il partage certaines caractéristiques avec l'opium, ses effets sont beaucoup plus faibles et il ne contient pas de morphine, évitant ainsi tout risque de dépendance. (Grauso, 2021).

Historiquement, les parties aériennes de la plante étaient utilisées pour préparer des infusions contre le rhumatisme, tandis que les feuilles fraîches étaient employées comme tonique. Un sirop préparé à partir des pétales de coquelicot servait à apaiser les bronches, traiter la toux et soulager l'inflammation de la gorge. Les pétales (en évitant les parties noires) étaient également exposés au soleil avec du citron et de l'eau pour préparer une solution utilisée comme immunostimulant, galactagogue et remède contre les saignements de nez (Kültür, 2007).

✓ Usages culinaires et autres applications

Les graines de coquelicot sont couramment utilisées pour garnir les pains, les brioches et les gâteaux. Les jeunes feuilles du coquelicot peuvent être intégrées dans les soupes, les plats de pâtes salées ou les omelettes. Les graines, riches en protéines (environ 21%) et en huile (environ 47%), sont souvent utilisées comme garniture pour les pains, les gâteaux et les salades. De plus, l'huile extraite des graines est utilisée pour produire une huile pure (**Earle et Jones, 1962**).

Les jeunes boutons floraux du coquelicot, au goût légèrement noisetté, sont également utilisés dans les salades, tout comme les jeunes tiges. Les pétales servent également à décorer les plats (**Fleischhauer et al., 2007**).

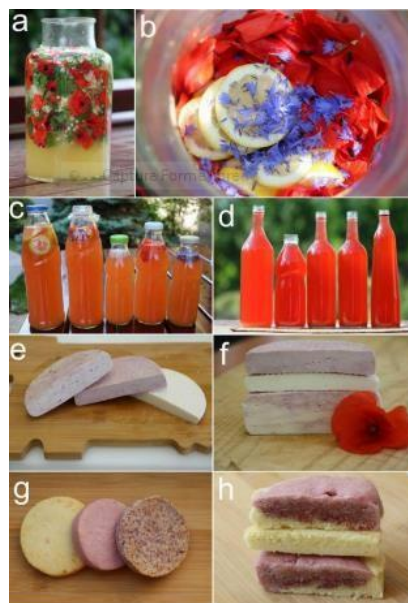


Figure 15 : Usage alimentaire de *Papaver rhoeas* L. (Pinke et al., 2022).

✓ Les applications modernes

En plus des alcaloïdes, la plante contient de nombreux autres composés phytochimiques, notamment des anthocyanines (**Matysik et Benesz, 1991**), des flavonoïdes (**Hillenbrand et al., 2004**) et des huiles essentielles (**Dogan et Bagci, 2014**). Historiquement, différentes parties de la plante ont été exploitées dans de nombreux domaines : alimentation, médecine, textile, alimentation animale, production de carburants et soins thérapeutiques (**Dellavalle et al., 2011**). En plus de ces usages traditionnels, plusieurs extraits végétaux ont été étudiés et se sont révélés bénéfiques pour la conservation des fruits et légumes frais (**Chen et al., 2019 ; Moosa et al., 2019 ; Riva et al., 2020 ; Poveda, 2020**).

Chapitre III.

Les activités biologiques

III.1. Activité anti oxydante

III.1.1. Stress oxydatif

L'organisme produit naturellement des radicaux libres (ERO) au cours de son métabolisme, qui sont en général neutralisés par des systèmes antioxydants pour maintenir l'homéostasie cellulaire (Christophe et Christophe, 2011 ; Papazian et Roch, 2008).

Un stress oxydatif survient lorsque cette balance est rompue au profit des oxydants. Ce déséquilibre peut être provoqué par divers facteurs : exposition aux rayonnements ionisants, pollution, contact avec des produits chimiques (pesticides, solvants), tabagisme, alcool, certains médicaments, ainsi qu'une activité physique excessive ou une perte de poids rapide, qui perturbent la détoxification hépatique (Poirier, 2004 ; Médart, 2009).

III.1.2. Les radicaux libres

Radicaux libres Les radicaux libres sont des molécules très réactives en raison d'un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe. Ils se divisent principalement en deux groupes : les espèces réactives de l'oxygène (ERO), les plus fréquentes, et celles de l'azote (ERA) (Miller et al., 1993). Parmi les radicaux les plus courants figurent HO•, O₂•– et NO. Certaines molécules non radicalaires, comme H₂O₂, ONOO–, HOCl ou O₂ singulet, peuvent aussi générer des radicaux libres (Lykkesfeldt et Svendsen, 2007). Le tableau I illustre les principaux types identifiés.

Les radicaux libres	Les non radicaux
Espèces réactives à l'oxygène (ERO)	
Anion superoxyde (O ₂ •–)	Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)
Hydroxyle (HO•)	Peroxyde organique (ROOH)
Hydroperoxyde (HO ₂ •)	Peroxynitrite (ONOO–)
Peroxyle (RO ₂ •)	Acide hypochloreux (HOCl)
Alkoxy (RO•)	Acide hypobromeux (HOBr)
	Oxygène singulet (O ₂)
Espèces réactives à l'azote (ERA)	
Oxide nitrique (NO•)	Acide nitreux (HNO ₂)
Dioxyde d'azote (NO ₂ •)	Trioxyle de diazote (N ₂ O ₃)
Radical nitrate (NO ₃ •)	Peroxyde d'azote (N ₂ O ₄)

Figure 16 : Ensemble des principales espèces réactives à l'oxygène et à l'azote (Halliwell et Gutteridge, 2015).

III.1.3. Antioxydants et systèmes de défense

Les antioxydants sont des composés capables d'inhiber ou de ralentir les réactions d'oxydation, même à très faibles concentrations. Ils regroupent des enzymes spécifiques et des

petites molécules hydrosolubles ou liposolubles. Leur diversité physico-chimique leur permet d'agir dans tous les compartiments biologiques : intracellulaires, membranaires et extracellulaires (Cano *et al.*, 2006).

III.2. Activité anti-inflammatoire

III.2.1. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires agissent en inhibant des molécules clés de la réponse inflammatoire, telles que la PLA₂, la lipoxigénase, la cyclooxygénase et les cytokines. Ils sont indiqués lorsque la réaction inflammatoire devient excessive par rapport à sa cause. Toutefois, leur usage présente des limites, notamment une mauvaise tolérance digestive et de nombreuses contre-indications (Diallo, 2014 ; Hajjaj, 2017 ; Habouche et Mimoune, 2019).

III.2.2. Les anti-inflammatoires médicamenteux

En fonction de l'origine de la biosynthèse des anti-inflammatoires et de leurs mécanismes d'action, on distingue deux principales catégories.

III.2.2.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés depuis des millénaires pour leurs propriétés analgésiques et antipyrétiques, et restent couramment employés de nos jours (Fokunang *et al.*, 2018 ; Meziti, 2018).

Parmi les plus connus figurent l'aspirine, l'ibuprofène et le naproxène, disponibles sans ordonnance dans de nombreux pays. Bien qu'ils présentent une diversité chimique, ces dérivés d'acides carboxyliques agissent principalement par inhibition non sélective des enzymes COX-1 et COX-2, les effets indésirables étant souvent liés à l'inhibition de COX-1 (Diallo, 2014 ; Fokunang *et al.*, 2018 ; Meziti, 2018).

III.2.2.2. Les anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), dérivés synthétiques de la cortisone à structure prégnane, sont largement utilisés pour traiter les maladies inflammatoires chroniques en raison de leurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs puissants (Diallo, 2014 ; Hajjaj, 2017 ; Meziti, 2018).

Leur action passe par l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes, modulant l'expression génique des médiateurs inflammatoires (Meziti, 2018 ; Amroun, 2021). Toutefois, leur usage

prolongé expose à des effets secondaires notables comme l'hypertension, l'hyperglycémie, l'ostéoporose et le syndrome de Cushing (**Meziti, 2018 ; Amroun, 2021**).

III.2.3. Les anti-inflammatoire d'origine naturelle

Les anti-inflammatoires d'origine naturelle Les plantes médicinales sont utilisées depuis longtemps en médecine traditionnelle pour traiter l'inflammation, la douleur et la fièvre (**Pasdeloup-Grenez, 2019 ; Ghauri et al., 2021**).

Leur activité anti-inflammatoire est liée à des métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, stérols, alcaloïdes, coumarines et terpènes (**Meziti, 2018**). Ces dernières années, de nombreuses études in vitro et in vivo ont permis de valider scientifiquement leurs effets, de mieux comprendre leurs mécanismes d'action, et de justifier leur usage thérapeutique (**Meziti, 2018 ; Rahmani et al., 2016**).

À ce jour, environ 47 plantes et 52 composés végétaux ont montré une efficacité anti-inflammatoire dans des études cliniques et précliniques (**Maione et al., 2016**).

III.3. L'activité anti-bactérienne

III.3.1. Les infections bactériennes

Les infections bactériennes représentent un enjeu majeur de santé publique, car elles peuvent toucher tous les organes du corps humain (**Doron et Gorbach, 2010**). Elles sont causées soit par l'action directe des bactéries, soit par la réponse immunitaire de l'organisme. La transmission peut se faire par l'air, l'eau, les aliments ou des vecteurs vivants. Les principales voies de propagation incluent le contact direct, les gouttelettes respiratoires, les vecteurs biologiques et les surfaces contaminées. La prévention repose sur des mesures clés comme le traitement de l'eau, la vaccination et l'hygiène (**Doron et Gorbach, 2010**).

III.4. Activité enzymatique

Les enzymes, catalyseurs biologiques, facilitent les réactions biochimiques essentielles à la vie. L'évaluation de leur activité dans les échantillons biologiques est cruciale dans divers domaines (**Glatz, 2006**).

III.4.1. Évaluation de l'efficacité antidiabétique

Les inhibiteurs antidiabétiques synthétiques actuellement utilisés présentent certains effets indésirables, notamment au niveau du système digestif, tels que la diarrhée, les ballonnements et les flatulences. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs naturels de l'alpha-amylase apparaît comme une

alternative thérapeutique prometteuse, permettant de contrôler l'hyperglycémie postprandiale tout en minimisant les effets secondaires (Nair *et al.*, 2013).

III.4.2. Inhibition de l'alpha amylase

L'alpha-amylase est une enzyme digestive essentielle impliquée dans l'hydrolyse de l'amidon en unités plus simples telles que le maltose, ce qui en fait une cible stratégique dans le traitement du diabète de type 2. L'acarbose, un inhibiteur synthétique bien connu de cette enzyme, ralentit l'absorption des glucides et réduit la glycémie postprandiale, mais son utilisation est souvent associée à des effets indésirables tels que la diarrhée, les hernies et les ulcérations intestinales. Ainsi, des alternatives naturelles comme les flavonoïdes et les composés phénoliques d'origine végétale suscitent un intérêt croissant en tant qu'inhibiteurs prometteurs de l'alpha-amylase, offrant une efficacité comparable avec moins d'effets secondaires (Khan *et al.*, 2018).

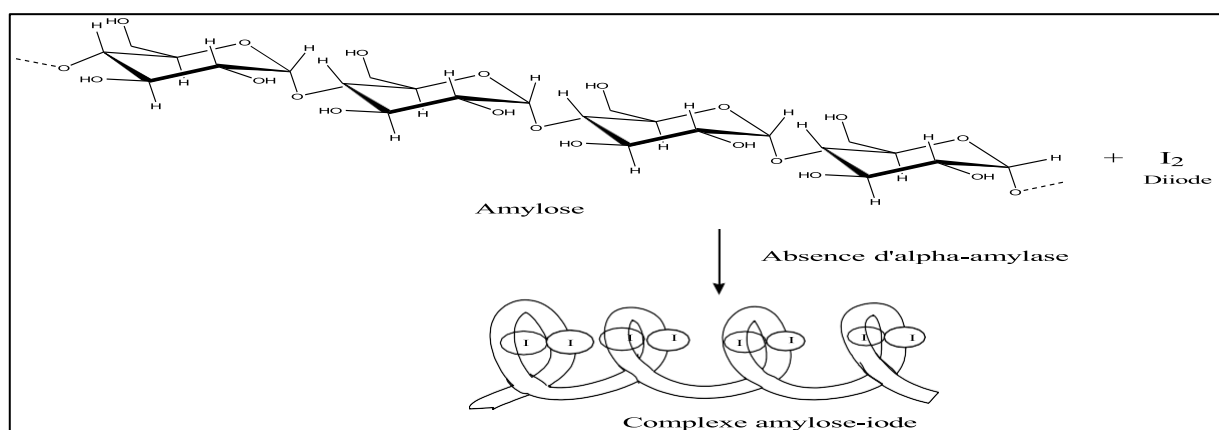


Figure 17 : Formation du complexe amylose-iodine en absence de l' α -amylase (Boursier, 2005).

Étude expérimentale

Matériel et Méthodes

I. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans cette étude est constitué de pétales des fleurs de *Papaver rhoeas* L., récoltées au mois d'avril 2025 dans la commune de Grarem Gouga, wilaya de Mila (Algérie).

II. Matériel animal

Des rats de laboratoire de la lignée *wistar*, dont le poids variait entre 16 et 34 g, ont été obtenues du laboratoire de monsieur le professeur Bahri de l'université des frères Mentouri Constantine 1 et transférées au Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila. Les animaux ont été hébergés dans des cages en plastique à une température contrôlée (22 ± 1 °C) selon un cycle lumineux/obscur de 12 h/12 h. Une alimentation équilibrée pour rongeurs ainsi que de l'eau ont été fournies à volonté (*ad libitum*). Une période d'acclimatation d'au moins une semaine a été respectée avant le début des expérimentations. L'ensemble des procédures expérimentales a été réalisé conformément aux recommandations du comité d'éthique de l'Institut National de Psychiatrie Ramon de la Fuente, relatives à l'utilisation des animaux dans les protocoles de recherche scientifique.

III. Matériel de laboratoire

Les Appareils Verreries employé dans le cadre de cette étude sont présentés dans le tableau suivant :

Appareils	Verreries et petits matériels
Balance, Balance de précision 0.0001g, bain-marie, étuve, spectrophotomètre visible, spectrophotomètre de microplaque rota vapeur, bec benzène, vortex, autoclave, congélateur, agitateur, Bain à ultrasons, pH mètre Ampoule à décanter	Béchers, fioles, éprouvettes graduées, entonnoirs, boîte de pétrie, pipette pasteur, pipettes graduées, Erlenmeyers, verre de montre, tubes à essais, papier filtre, couteau, spatule, anse, pince, portoir, papier aluminium, ballon, micropipettes, microplaques, barreau magnétique, les embouts, les Eppendorfs.

Les réactifs

Activités	Réactifs
Extraction	Eau distillée, Méthanol, Ethanol, Chloroforme, Ether de pétrole.
Screening photochimie	, Acide gallique, Folin-Ciocaltau , Iodure de potassium , Iode , acide chlorhydrique (HCl) ,Hydroxyde d'ammonium , l'éther d'éthylique , chlorure ferrique (FeCl ₃) , liqueur de Fehling , KOH , NaOH , NH ₄ OH , H ₂ SO ₄ , NH ₄ OH , anhydride acétique , carbonate de sodium ,Na ₂ CO ₃ ,CuSO ₄ , ammoniacale.
Les activités antioxydants	DPPH, ABTS, Methanol , Ethanol.
Activité anti inflammatoire	Albumine sérique bovine (BSA) Tampon Tris-HCl.
Activités enzymatiques α -amylase	Enzyme α -amylase, Amidon soluble, HCl, KI, iode, tampon phosphate, NaCl.
Activités anti bactériennes	Muller Hintgton, DMSO
Les standards	Diclofénac, acide ascorbique, acide gallique, acarbose, Trolox.

IV. Préparation de la plante

IV.1. Séchage et broyage

Le matériel végétal, principalement les pétales de fleurs, ont été séchés dans une étuve à une température contrôlée de 35 °C. Cette méthode permet de stabiliser les composés actifs présents dans la plante tout en minimisant leur dégradation due à la chaleur ou à l'humidité. Une fois le séchage complet effectué, les échantillons ont été broyés à l'aide d'un broyeur électrique afin d'obtenir une poudre fine. Cette poudre a ensuite été soigneusement conservée dans des flacons en verre propres et hermétiquement fermés, stockés dans un endroit sec et sombre jusqu'à leur utilisation dans les expériences.

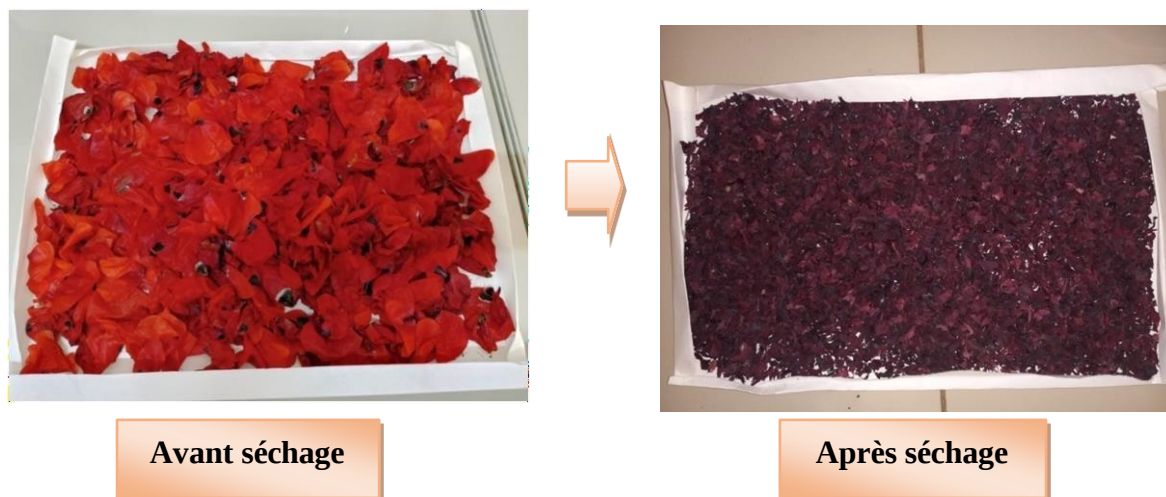


Figure 18 : Préparation de la plante

IV.2. Extraction des molécules chimique (Macération)

L'opération d'extraction a été réalisée dans les laboratoires de biologie du Centre Universitaire de Mila, conformément aux normes scientifiques établies, afin de garantir la précision et la qualité des résultats.

À ce stade, la macération a été adoptée comme méthode d'extraction des composés actifs à partir du matériel végétal. Cette technique consiste à immerger la plante dans un solvant approprié (éthanol, méthanol, chloroforme ou eau) à température ambiante, en la laissant pendant une durée déterminée selon les exigences de l'expérience. Cette méthode vise à extraire la plus grande quantité possible des composés chimiques présents dans la plante, les solvants organiques étant préférés pour leur rôle dans l'accélération du processus d'extraction et l'amélioration de son rendement de manière efficace.

IV.2.1. Extraction éthanolique

La préparation a débuté par la macération de 5 g de matière végétale dans 50 ml d'éthanol, sous agitation mécanique à température ambiante pendant trois jours consécutifs. À la fin de la période de macération, le mélange a été filtré à l'aide d'un papier filtre de type Whatman. Le filtrat recueilli a ensuite été stocké dans un flacon en verre hermétiquement fermé, placé à l'abri de la lumière afin de préserver ses propriétés jusqu'à son utilisation.

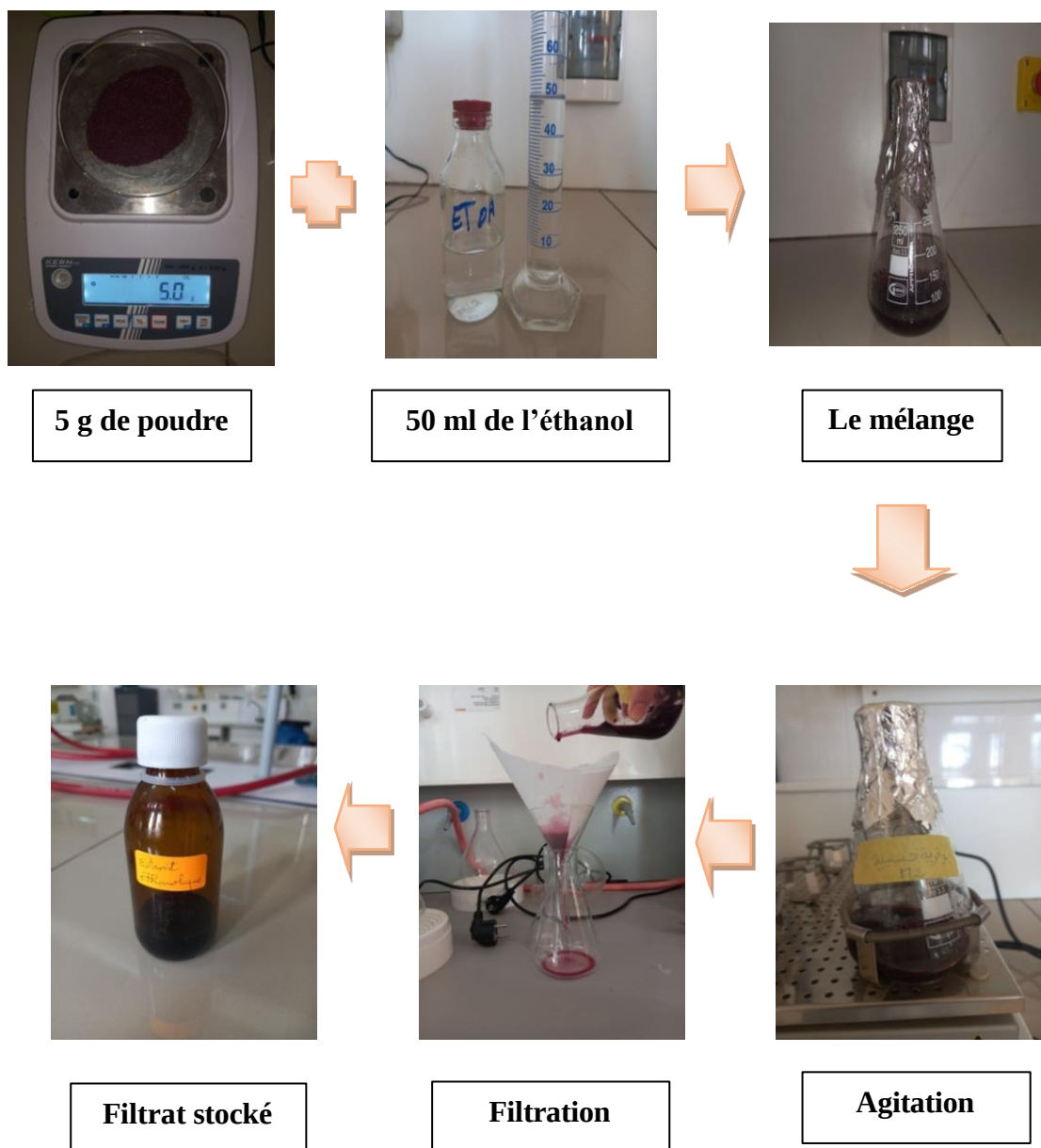


Figure 19 : préparation de l'extrait éthanolique de *Papaver rhoeas* L.

IV.2.2. Extraction méthanolique

Pour préparer l'extrait méthanolique, 5 g de matière végétale sèche ont été pesés et placés dans un Erlenmeyer, puis 35 ml de méthanol et 15 ml d'eau distillée ont été ajoutés, selon un rapport volumique de 70:30 (V/V). Remuez mécaniquement le mélange à température ambiante pendant 72 heures. Le mélange a été filtré à l'aide d'un papier filtre, puis l'extrait obtenu a été concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif (Rota vapeur) sous pression réduite, à température constante de 45 °C. Après évaporation, l'extrait concentré a été recueilli dans des boîtes de Pétri en verre et conservé au réfrigérateur jusqu'à utilisation. (Bougandoura et Bendimerad, 2013).



Figure 20 : préparation de l'extrait méthanolique de de *Papaver rhoeas* L.

IV.2.3. Extraction aqueuse

Dans un Erlenmeyer, 5 grammes de matière végétale ont été mis à macérer dans 150 ml d'eau distillée, sous agitation mécanique à température ambiante pendant 24 heures. La solution

obtenue a été filtrée. Le filtrat a été évaporé dans une étuve réglée à 40 °C afin d'éliminer l'eau. L'extrait concentré a été recueilli dans un flacon en verre hermétiquement fermé, puis a été conservé au réfrigérateur à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation.

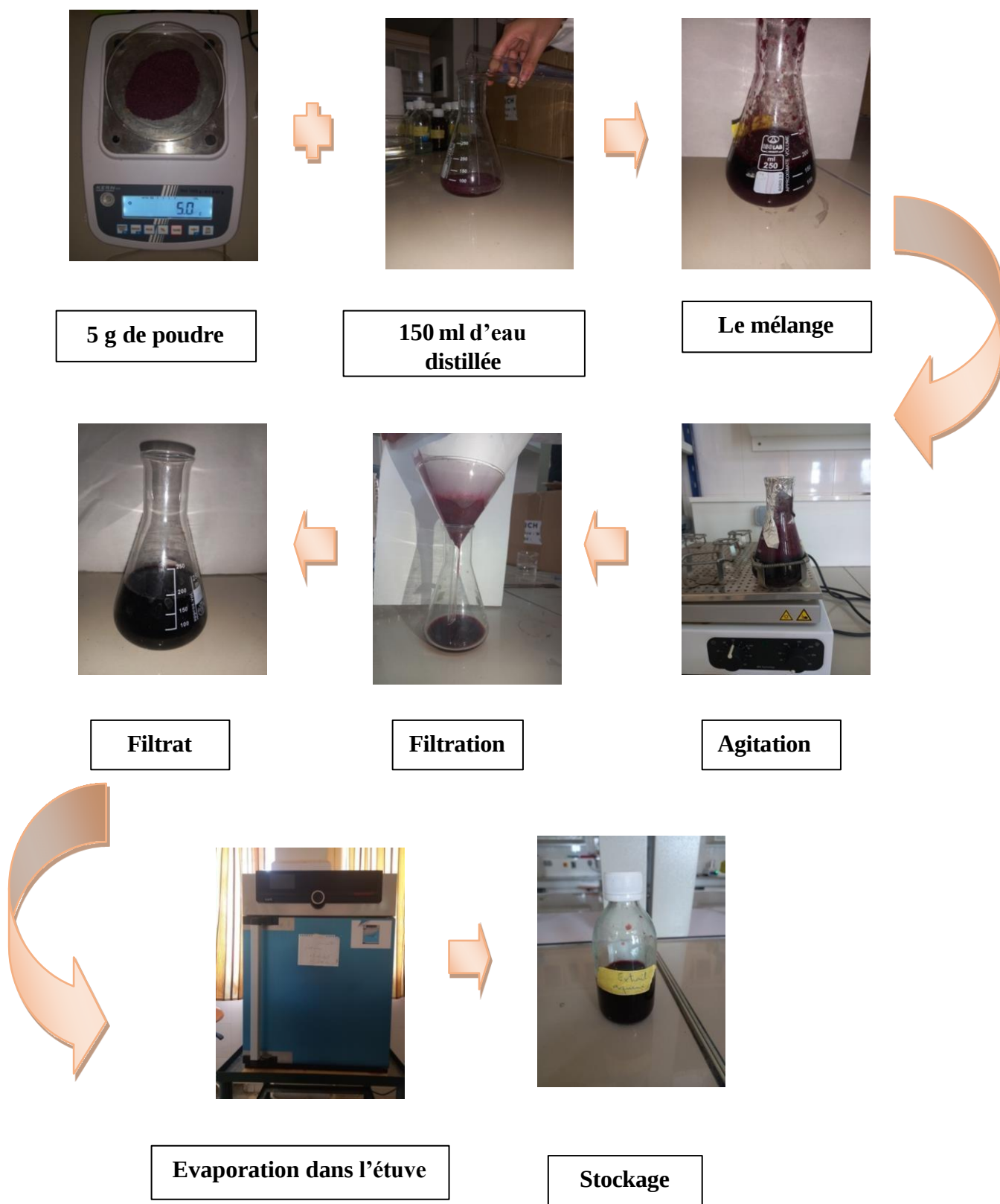


Figure 21 : Préparation de l'extrait aqueuse de *Papaver rhoeas* L.

IV.2.4. Extraction chloroformique

Pour la préparation de l'extrait chloroformique, 0.5 g de matière végétale ont été mélangés avec 10 ml de chloroforme. Le mélange a ensuite été chauffé doucement au bain-marie pendant 3 minutes. Après une filtration à chaud, le volume de l'extrait a été ajusté à 10 ml.

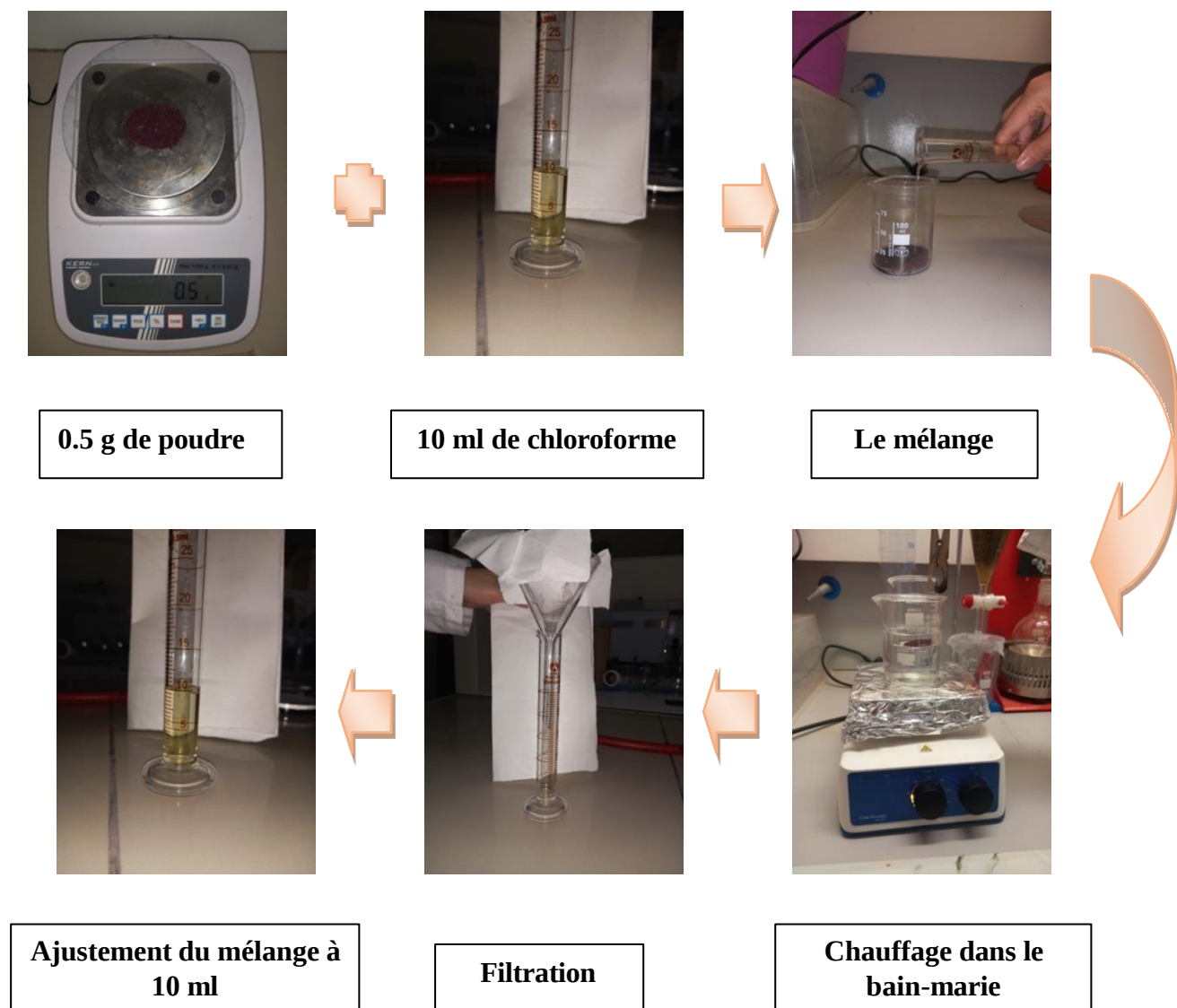


Figure 22 : Préparation de l'extrait chloroformique de *Papaver rhoeas* L.

IV.2.5. Extraction acide-base

L'extraction des alcaloïdes a été effectuée en utilisant 5 g de poudre des fleurs, macérée sous agitation mécanique continue dans 100 ml de méthanol absolu pendant 24 heures à température ambiante. Ensuite, l'extrait a été filtré et le méthanol a été évaporé dans une étuve à 37 °C pendant 24 h afin d'obtenir un résidu sec. Ce résidu a été dissous dans 20 ml de chloroforme, puis le milieu a été acidifié en ajoutant l'acide chlorhydrique (5 %) pour atteindre un pH de 3. Après 30 minutes

à température ambiante, la phase aqueuse acide a été séparée, puis extraite avec 20 ml de chloroforme préalablement basifié avec du bicarbonate de sodium (NaHCO_3 , 5 %) à pH 9. Enfin, la phase chloroformée a été évaporée à 40 °C pour obtenir la fraction riche en alcaloïdes adapté par Yubin et al., (2014).

IV.2.6. Extraction par infusion

L'extrait aqueux brut des feuilles de *Papaver rhoeas* L. a été préparé selon la méthode de l'infusion. Un poids de 30 grammes de feuilles préalablement séchées à l'ombre, afin de préserver les composés bioactifs, 500 ml d'eau distillée a été ajouté à préalablement portée à ébullition. Après ébullition, l'eau a été laissée à refroidir légèrement avant l'ajout du matériel végétal. Le mélange a été ensuite laissé en infusion pendant 30 minutes afin de permettre l'extraction des principes actifs. Le mélange obtenu a été filtré. Le filtrat a été concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif (Rotavapor) à une température contrôlée de 40 °C sous pression réduite, jusqu'à l'obtention de l'extrait aqueux brut.

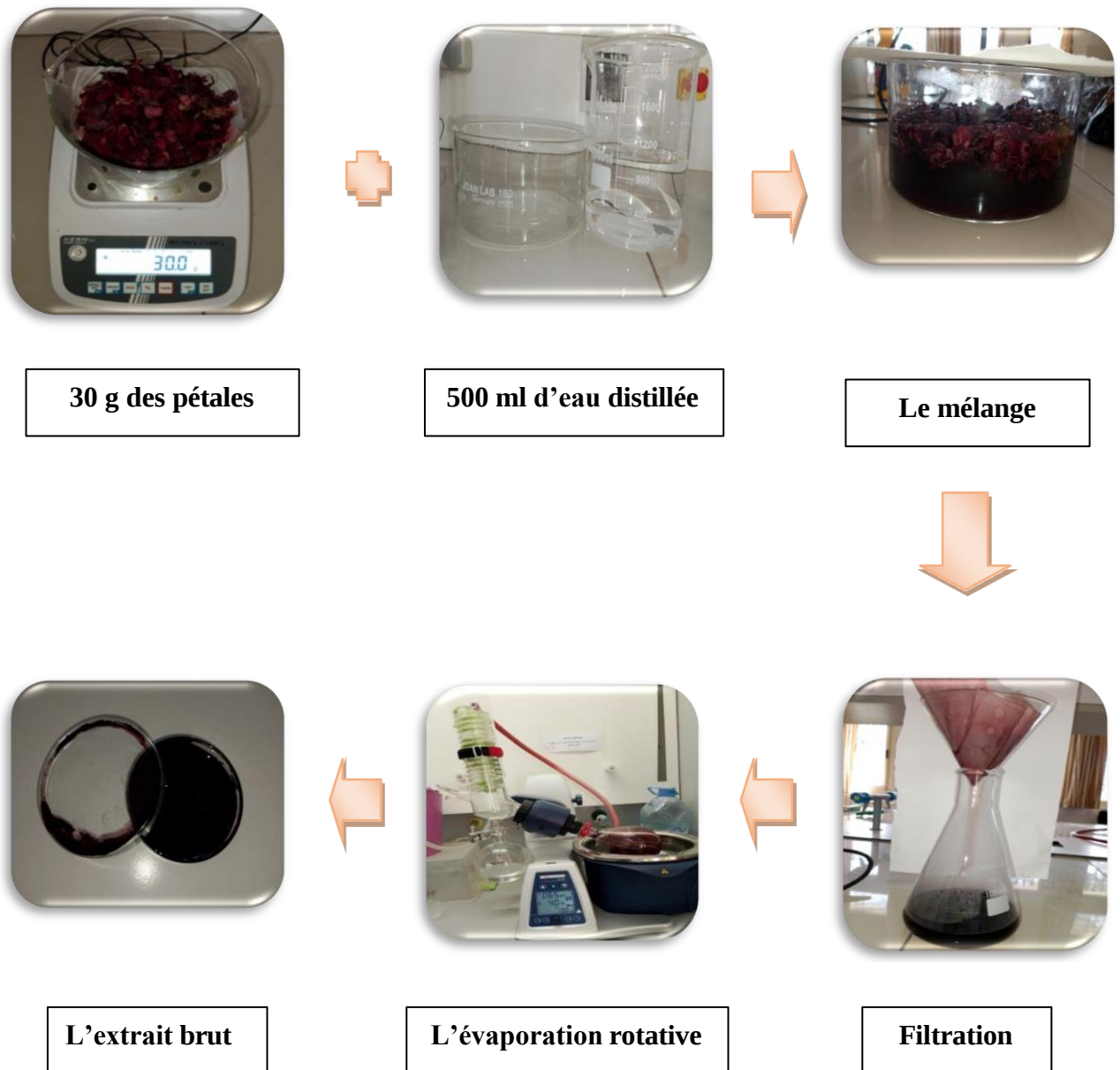


Figure 23 : Préparation de l'extract aqueuse de *Papaver rhoeas* L. par infusion.

IV.3. Rendement de l'extract brut

Le rendement en extract brut est défini comme le pourcentage représentant le rapport entre la masse de l'extract sec obtenu et la masse du matériel végétal initial utilisé pour l'extraction (Harborne, 1998). Ce rendement est calculé selon la formule suivante :

$$R \% = (Me/Mv) \times 100$$

- ❖ **R%** = Rendement en %
- ❖ **Me** =Masse de l'extrait après évaporation du solvant
- ❖ **Mv** =Masse de la matière végétale utilisé pour l'extraction.

IV.4. Criblage phytochimique et acticités biologiques

IV.4.1. Analyse qualitative (screening phytochimique)

L'étude de la composition phytochimique des plantes médicinales constitue une étape essentielle pour une meilleure compréhension des composés actifs. Ces plantes contiennent des mélanges complexes de substances naturelles aux structures organiques variées, et cette composition diffère selon l'espèce végétale (**Salehi et al., 2019**).

Dans le but de détecter la présence ou l'absence de certains composés appartenant aux principales classes des métabolites secondaires, des tests phytochimiques spécifiques ont été réalisés. Ces tests reposent sur des réactions de coloration, de précipitation ou de trouble, en suivant des protocoles décrits dans la littérature scientifique (**Chaouche et al., 2011**).

- **Test des protéines**

La détection des protéines repose sur la réaction du Biuret. Pour ce test, 0.5 g de poudre végétale est mélangé à 1 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 20 %, puis 2 à 3 gouttes d'une solution aqueuse de CuSO₄ à 2 % sont ajoutées. L'apparition d'une coloration violette, parfois tirant légèrement vers le rouge, indique un résultat positif, témoignant de la présence de protéines (**Bekro et al., 2007**).

- **Test de détection des lipides**

0.3 g de matière végétale ont été trempés dans 10 ml d'éther de pétrole pendant 30 minutes. Après cette période, la solution obtenue a été filtrée, puis le filtrat a été évaporé sur une plaque chauffante. Trois gouttes d'acide sulfurique (H₂SO₄) ont ensuite été ajoutées au résidu huileux. L'apparition d'une coloration violette indique la présence de lipides, selon (**Afaq et al., 2005**).

- **Détection des flavonoïdes**

La présence de flavonoïdes est mise en évidence en introduisant 2 ml de l'extrait éthanolique dans un tube à essai, auxquels on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique (HCl) ainsi que quelques copeaux de magnésium (Mg). L'apparition d'une coloration rose à rouge traduit un résultat positif, indiquant la présence de flavonoïdes (**Trease et WC, 1987**).

- **Test de détection des coumarines**

Pour la mise en évidence des coumarines, 0.5 g de poudre végétale ont été macérés dans 10 ml d'éthanol pendant 2 à 3 heures. Après filtration, 5 ml du filtrat ont été prélevés puis mélangés à 5 ml de KOH (10 %) et à 5 ml de HCl (10 %). L'apparition de précipités de couleur rouge-brun est considérée comme un indicateur positif de la présence de coumarines (**Trease et WC, 1987**).

- **Détection des glycosides**

Pour la recherche des glycosides, 0,5 ml d'extrait brut sont mélangés à 1 ml d'eau distillée, puis chauffés au bain-marie à 70 °C. Ensuite, 20 gouttes de liqueur de Fehling sont ajoutées au mélange. L'apparition d'un précipité rouge brique traduit un résultat positif, indiquant la présence de glycosides (**Trease et WC, 1987**).

- **Détection des stérols**

Pour la mise en évidence des stérols, 2 ml d'extrait éthanolique sont introduits dans un bécher, suivis de l'ajout de 2 ml d'anhydride acétique et de 2 ml de chloroforme. Ensuite, 0,5 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés délicatement le long de la paroi, sans agitation. Après un temps de repos de 20 minutes, la présence de stérols est révélée par la formation d'un anneau rouge brunâtre à l'interface des liquides, accompagnée d'une coloration violette de la couche supérieure (**Trease et WC, 1987**).

- **Détection des tanins**

Les tanins, qu'ils soient hydrolysables (galliques et ellagiques) ou condensés (catéchiques), appartiennent à la famille des polyphénols. Leur détection repose sur l'ajout de 2 à 3 gouttes de chlorure ferrique (FeCl_3 à 1 %) à 1 ml d'extrait alcoolique préalablement dilué dans 2 ml d'eau distillée. L'apparition d'une coloration bleu-noir traduit la présence de tanins galliques, tandis qu'une teinte brun verdâtre indique des tanins catéchiques (**Trease et WC, 1987 ; Dohou et al., 2003**).

- **Détection des saponosides**

Pour la mise en évidence des saponosides, 2 g de poudre végétale sont immergés dans 80 ml d'eau distillée pendant quelques minutes. Après filtration, le filtrat est vigoureusement agité. L'apparition d'une mousse persistante à la surface du liquide constitue un indicateur positif de la présence de saponines (**Kalla et Belkacemi, 2017**).

- **Détection des stéroïdes**

Pour détecter la présence de stéroïdes, 5 ml d'anhydride acétique sont mélangés à 5 ml d'extrait, puis le mélange est transféré dans un tube à essai. Ensuite, 0,5 ml d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) sont ajoutés délicatement. L'apparition d'une coloration violette, évoluant progressivement vers le bleu puis le vert, constitue un indicateur positif de la présence de stéroïdes (**Harborne, 1998**).

- **Détection des anthocyanes**

La mise en évidence des anthocyanes repose sur une réaction de pH. À 2.5 ml d'extrait aqueux, on ajoute 2.5 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) pour créer un milieu acide, puis 2.5 ml d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) pour obtenir un milieu basique. La présence d'anthocyanes est indiquée par une coloration rouge en milieu acide et une teinte bleu violacé en milieu basique (**Mibindzou, 2004**).

- **Détection des terpénoïdes**

Pour la détection des terpénoïdes, 1,5 ml d'extrait méthanolique sont introduits dans un tube à essai, suivis de l'ajout de 0,4 ml de chloroforme, puis de 0,6 ml d'acide sulfurique concentré. La formation d'un anneau brun rougeâtre à l'interface entre les deux phases indique la présence de composés terpénoïdiques (**Trease et WC, 1987**).

- **Détection des anthraquinones libres**

Pour la mise en évidence des anthraquinones libres, 1 ml de la solution extractive est mélangé à 1 ml d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) dans un tube à essai, puis agité. L'apparition d'une coloration rouge, plus ou moins intense, indique la présence de ces composés (**Diallo, 2000**).

- **Détection des quinones**

Pour la détection des quinones, 0,2 g de poudre végétale sont macérés dans un bécher contenant 3 ml d'acide chlorhydrique et 3 ml de chloroforme pendant trois heures. Le mélange est ensuite filtré, et 5 ml d'ammoniaque sont ajoutés au filtrat. L'apparition d'une coloration rouge indique la présence de quinones (**Afaq et al., 2005**).

- **Détection qualitative des alcaloïdes**

Pour la détection qualitative des alcaloïdes, un test rapide est réalisé en ajoutant 1 ml de l'extrait végétal dans un tube à essai, suivi de quelques gouttes du réactif de Wagner. La formation

d'un précipité de couleur rouge orangé ou brun rougeâtre indique la présence d'alcaloïdes, confirmant ainsi un résultat positif (Vijay et al., 2013).

IV.4.2. Analyse quantitative

IV.4.2.1. Dosage des polyphénols totaux (PPT) par colorimétrie (méthode de Folin-Ciocalteu)

➤ Principe

Le principe de dosage des phénols totaux repose sur les capacités réductrices des complexes ioniques polymériques formés à partir des acides phosphomolybdiques et phosphotungstique (réactif de Folin-Ciocalteu) par les composés phénoliques (Swain et Hillis, 1959). Il en résulte la formation d'un complexe bleu qui accompagne l'oxydation des composés phénoliques et qui est stabilisé par l'addition de carbonate de sodium (Na_2CO_3). Le dosage des phénols totaux est effectué par la comparaison de l'absorbance observée à celle obtenue par un étalon d'acide gallique de concentration connue. Ces composés jouent un rôle dans la protection contre les pathogènes et les herbivores ainsi que dans la limitation des dommages dus aux radiations UV (El Hadrami et al., 1997).

➤ Mode opératoire

La méthode de Folin-Ciocalteu a été utilisée pour la détermination de la teneur totale en composés phénoliques, selon le protocole décrit par (Heimler et al., 2005). Pour cela, 125 μl de l'extrait de l'échantillon ont été mélangés avec 125 μl du réactif de Folin-Ciocalteu et 0,5 ml d'eau distillée. Après un temps de repos de six minutes, 1,25 ml d'une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7 % ont été ajoutés. Le volume final du mélange a ensuite été ajusté à 3 ml à l'aide d'eau distillée. Après incubation pendant 90 minutes, l'absorbance a été mesurée à 760 nm en utilisant de l'eau distillée comme blanc. La teneur totale en composés phénoliques a été exprimée en milligrammes d'équivalents d'acide gallique par gramme d'échantillon, en se basant sur une courbe d'étalonnage réalisée avec l'acide gallique.

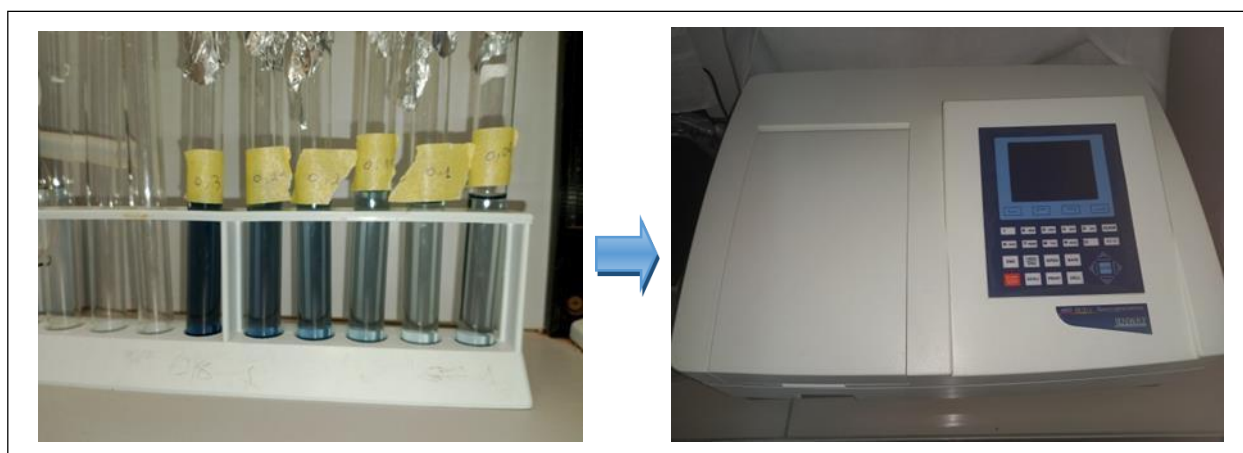


Figure 24 : Analyse spectrophotométrique de dilutions

➤ Préparation de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique

La méthode de Folin-Ciocalteu a été adaptée pour la quantification des polyphénols totaux dans les échantillons, en intégrant certains ajustements : utilisation de 0,3 ml du réactif de Folin-Ciocalteu, ajout de 2 ml d'une solution de Na_2CO_3 à 7 %, température de réaction maintenue à 30 °C et durée d'incubation fixée à 90 minutes. Pour la préparation de la solution étalon, 29.42 mg d'acide gallique ont été précisément pesés et dissous dans de l'eau distillée, dans une fiole jaugée de 100 ml. Des volumes de 0 ; 0.05 ; 0.1 ; 0.15 ; 0.2 ; 0.25 et 0.3 ml de cette solution mère ont ensuite été transférés dans des fioles jaugées de 10 ml, puis complétés à volume avec de l'eau distillée. Les absorbances des solutions ainsi obtenues ont été mesurées à 760 nm après réaction, et les valeurs corrigées par soustraction de l'absorbance du blanc réactif, conformément aux protocoles décrits par (Heimler et al., 2005 ; Mag et al., 2012).

Préparation d'une solution étalon d'acide gallique Une solution standard d'acide gallique a été préparée en mélangeant 200 μl d'une solution d'acide gallique à une concentration de 2 mg/ml avec 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu à 10 % (dilué dans de l'eau distillée) et 800 μl d'une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7.5 %, dans un tube à essai. Après agitation, le mélange a été incubé pendant deux heures. L'absorbance a ensuite été mesurée à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible, conformément à la méthode décrite par (Haddouchi et al., 2014).

IV.4.3. Activités biologiques

IV.4.3.1. Activité antibactérienne

L'étude de l'activité antibactérienne consiste à évaluer les effets biologiques des extraits végétaux sur les souches bactériennes ciblées, tout en procédant à leur caractérisation précise. À

cette fin, deux approches expérimentales principales ont été adoptées : la méthode de diffusion sur gélose et la méthode de dilution en milieu solide.

➤ Les souches bactériennes testées

Les tests antibactériens ont été réalisés sur une sélection de micro-organismes couramment impliqués dans diverses pathologies. Les souches de référence ainsi que leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau suivant :

Nom de souche	Gram	Références
<i>Escherichia Coli</i>	Négatif	(ATCC 25922)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Négatif	(ATCC 27853)
<i>Bacillus subtilis</i>	Positif	(ATCC 6633)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Positif	(ATCC 25923)

➤ Le principe

La mise en évidence de l'activité antibactérienne repose sur la capacité des substances actives à se diffuser dans un milieu de culture solide ou semi-solide, ce qui peut entraîner une inhibition visible de la croissance microbienne. Dans le cadre de cette étude, la méthode de diffusion sur gélose a été employée pour évaluer l'effet des extraits. L'apparition d'une zone claire autour du site d'application, ainsi que le diamètre de cette zone, traduisent l'efficacité potentielle des extraits *vis-à-vis* des souches bactériennes ciblées (Alzoreky et Nakahara, 2003).

➤ Mode opératoire

Afin de mener à bien l'évaluation de l'activité antibactérienne, nous avons suivi une série d'étapes expérimentales méthodiques décrites ci-après.

➤ Stérilisation du matériel

L'eau physiologique, les milieux de culture, les tubes à essai utilisés pour la préparation de la suspension bactérienne, ainsi que les flacons, les embouts et les disques en papier Whatman ont été enveloppés dans du papier aluminium puis stérilisés à l'autoclave à une pression de 15 lb (120°C) pendant 15 minutes, afin d'assurer une stérilisation complète et efficace des matériaux et équipements utilisés dans l'expérience.



Figure 25 : Processus de stérilisation.

➤ **Préparation de l'eau physiologie**

Pour préparer la solution, dissoudre 4.5 g de chlorure de sodium (NaCl) dans 500 ml d'eau distillée en agitant continuellement à l'aide d'un agitateur afin d'assurer la dissolution complète du sel. Ensuite, prélever 10 ml de la solution préparée à l'aide d'une pipette graduée et les répartir dans des tubes à essai stériles. Les tubes contenant la solution sont ensuite stérilisés à l'aide d'un autoclave afin d'éliminer toute contamination microbienne.



Figure 26 : L'eau physiologie.

➤ **Préparation de milieu MH (Mueller Hinton)**

Le milieu Mueller-Hinton est un milieu standardisé couramment utilisé pour tester la sensibilité des bactéries peu exigeantes aux antibiotiques. Sa préparation se déroule selon les étapes suivantes:

- ✓ Peser 38 g de poudre de milieu et les suspendre dans 1 litre d'eau distillée.
- ✓ Chauffer le mélange en agitant jusqu'à ébullition afin d'assurer une dissolution complète.

- ✓ Répartir la solution obtenue dans des flacons appropriés.
- ✓ Stériliser les flacons à l'autoclave sous une pression de 15 lb (120 °C) pendant 15 minutes.
- ✓ Laisser refroidir le milieu stérilisé jusqu'à une température de 45 à 50 °C.
- ✓ Avant l'utilisation, placer les flacons dans un bain-marie jusqu'à fonte complète du milieu.
- ✓ Verser ensuite le milieu fondu dans des boîtes de Pétri, en veillant à obtenir une épaisseur de 4 mm, puis laisser solidifier.



Figure 27 : Préparation de milieu MH (Mueller Hinton)

➤ **Préparation des disques**

Le papier Whatman N°3 a été découpés pour former des disques de 6 mm de diamètre, puis stérilisés à l'autoclave à 120 °C pendant 15 minutes. Ils sont ensuite conservés à température ambiante.



Figure 28 : Préparation des disques.

➤ Préparation des dilutions

Afin d'obtenir différentes concentrations de nos extraits, ceux-ci ont été dilués dans le diméthyle sulfoxyde (DMSO). Ce solvant a été choisi en raison de son usage répandu dans la littérature scientifique, plusieurs auteurs ayant démontré qu'il ne possède pas d'activité antimicrobienne notable. Les extraits éthanolique et méthanolique de *Papaver rhoeas* L. ont été dissous dans le DMSO afin de préparer une série de concentrations par des dilutions successives au demi. La concentration de la solution mère de chaque extrait est de 100 mg/ml (soit 100 mg d'extrait dissous dans 1 ml de DMSO).



Figure 29 : Différentes concentration des extraites éthanolique et méthanolique.

Tableau 2 : Préparations des dilutions des extraits.

Solution mère (SM)	Dilution 1 (D1)	Dilution 2 (D2)	Dilution 3 (D3)	Dilution 4 (D4)
100 mg d'extrait 1ml de DMSO	500 µl de SM 500 µl de DMSO	500 µl de D1 500 de µl DMSO	500 µl de D2 500 de µl DMSO	500 µl de D3 500 de µl DMSO

➤ Préparation de l'inoculum

L'inoculum a été préparé à partir de cultures pures et récentes des quatre souches sélectionnées, après un repiquage sur des milieux d'isolement appropriés, incubés à 37 °C pendant

24 heures. Le milieu Chapman a été utilisé pour l'isolement de *Staphylococcus aureus*, tandis que la gélose nutritive a servi pour les autres espèces. Par la suite, des colonies bien isolées, homogènes et morphologiquement similaires ont été soigneusement prélevées, puis suspendues dans 9 ml d'eau physiologique stérile à 0.9%.

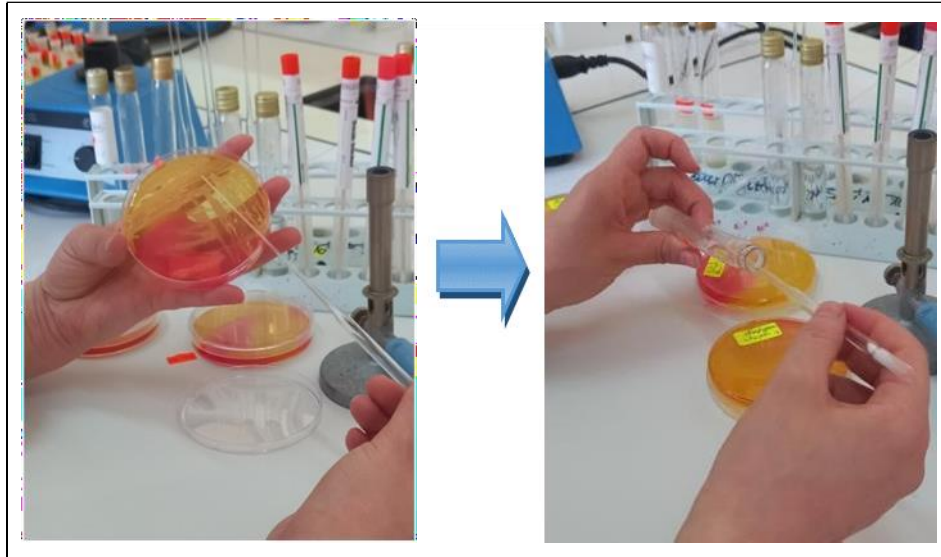


Figure 30 : Préparation l'inoculum.

➤ Ensemencement et dépôt des disques

Le semis est réalisé par écouvillonnage. L'écouvillon est d'abord immergé dans la suspension bactérienne, puis essoré en le pressant fermement contre la paroi interne du tube afin d'éliminer l'excès de liquide. Ensuite, la surface de la gélose estensemencée uniformément en frottant l'écouvillon de haut en bas par des stries parallèles, tout en tournant la boîte de Pétri de 60° à chaque passage pour assurer une répartition homogène des bactéries. Le semis se termine par un dernier passage de l'écouvillon sur l'ensemble de la surface. Il est important de recharger l'écouvillon en suspension bactérienne lors de l'ensemencement de plusieurs boîtes avec la même souche.

Par la suite, et dans des conditions aseptiques, des disques de papier Wattman (six disques par boîte) sont déposés à l'aide d'une pince stérile sur la surface de la gélose MH préalablementensemencée avec les souches bactériennes choisies. Chaque disque est ensuite imbibé de 10 µl de la solution mère ou des différentes dilutions préparées au préalable. Un disque imprégné de DMSO est également déposé et considéré comme témoin négatif afin d'évaluer l'effet spécifique des solutions testées.

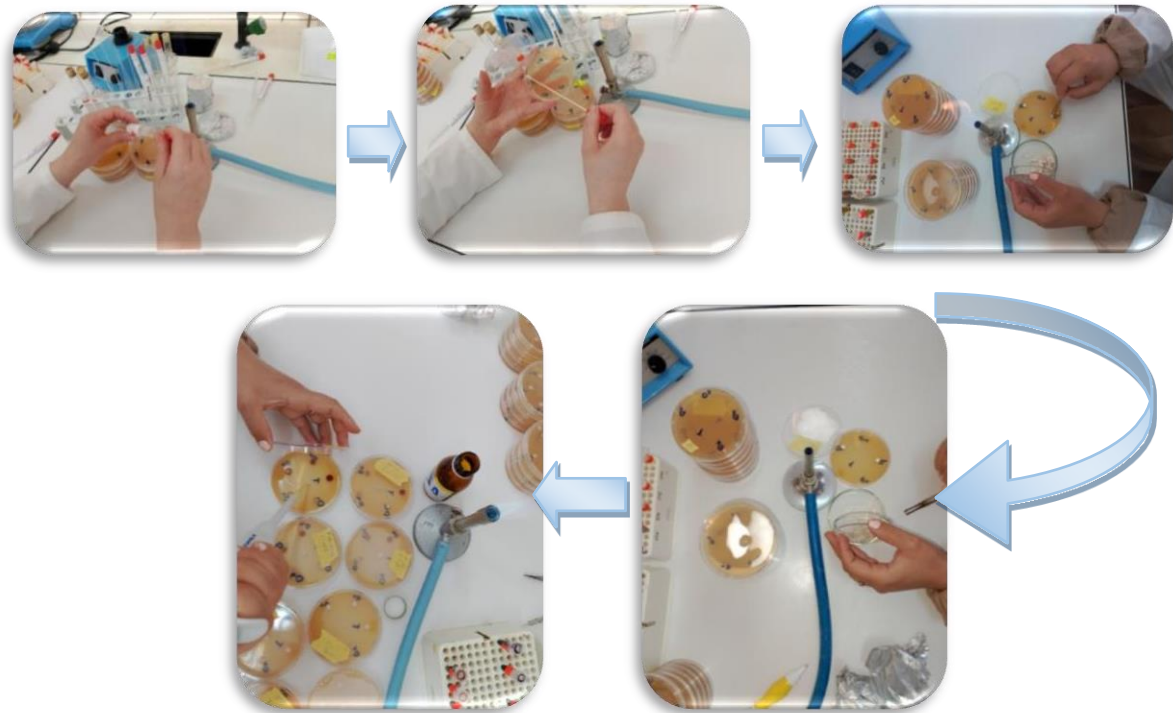


Figure 31 : les étapes Ensemencement et dépôt des disques.

➤ Incubation

Les boîtes de Pétri sont soigneusement fermées, puis placées au réfrigérateur pendant 15 à 30 minutes. Ensuite, elles sont transférées dans l'étuve et incubées à 37°C pendant 24 heures.



Figure 32 : Incubation des boîtes de pétri.

➤ Lecture

À l'issue de la phase d'incubation, une zone circulaire claire est apparue autour du disque, traduisant une inhibition du développement bactérienne, conformément aux observations rapportées par (Najjaa *et al.*, 2007). L'évaluation de cette activité antibactérienne repose sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition, effectuée à l'aide d'un pied de coulisse placée à l'extérieur de la boîte de Pétri, exprimée en millimètres. Une zone d'inhibition plus étendue témoigne d'une sensibilité bactérienne accrue, comme mentionné par (Choi *et al.*, 2006).

Tableau 3 : Mesure de l'activité antibactérienne par le diamètre de la zone d'inhibition.

Observation	Non sensible	Sensible	Très sensible	Extrêmement sensible
Signe	(-)	(+)	(++)	(+++)
Diamètre d'inhibition	<8 mm	8 à 14 mm	15 à 20 mm	>20 mm

Les activités antioxydantes (DPPH et ABTS), l'activité anti-inflammatoire ainsi que l'activité inhibitrice de l'alpha-amylase ont été réalisées au sein du laboratoire d'analyse de la qualité (Laboratoire 06) du Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBT).

➤ Préparation des échantillons

Deux extraits ont été utilisés pour cette étude : un extrait éthanolique et un extrait méthanolique.

Un premier temps, 4 mg de chaque extrait ont été pesés à l'aide d'une balance analytique de précision. Chaque extrait a été ensuite dissous dans 1 ml de son solvant respectif (éthanol pour l'extrait éthanolique et méthanol pour l'extrait méthanolique) dans des Eppendorf séparés. Ces derniers ont été soumis dans un bain à ultrasons jusqu'à homogénéisation complète des solutions. À partir de chaque solution mère obtenue, une série de six dilutions successives a été réalisée, selon l'équation suivante :

Équation 01 :

$$(1/2^n), n: \text{nombre de dilutions}$$

➤ Procédure de dilution

L'Eppendorf 01 contient 1 ml de la solution mère à concentration maximale ($C = 1\text{mg/ml}$).

Dans les six autres Eppendorf, 0.5 ml du solvant correspondant (MeOH ou EtOH) a été introduit.

Ensuite, 0.5 ml de la solution d'Eppendorf précédent est transféré dans l'Eppendorf suivant, déjà contenant 0.5 ml de solvant, afin d'obtenir un volume total de 1 ml avec une concentration divisée par deux à chaque étape. Les concentrations finales dans les tubes de dilution sont donc : 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, et 1/64.

Tableau 4 : Série de dilutions préparées à partir des extraits éthanolique et méthanolique.

Eppendorf	Volume de l'échantillon transféré (ml)	Volume ajouté
01	1 ml (solution mère)	0
02	0.5 ml d'Eppendorf 01	0.5 ml
03	0.5 ml d'Eppendorf02	0.5 ml
04	0.5 ml d'Eppendorf03	0.5 ml
05	0.5 ml d'Eppendorf04	0.5 ml
06	0.5 ml d'Eppendorf05	0.5 ml
07	0.5 ml d'Eppendorf06	0.5 ml

La méthode de préparation des échantillons utilisés dans les activités biologiques a été la même sauf pour l'activité anti-inflammatoire, où : la solution mère a été préparée à une concentration de 16 mg/ml, en dissolvant 16 mg de l'extrait dans 1 ml d'eau distillée. À partir de cette solution, des dilutions successives ont été réalisées selon la même méthode afin d'obtenir les concentrations souhaitées pour le test.

IV.4.3.2. Activité antioxydante

Cette partie a été consacrée à l'étude de l'activité antioxydante *in vitro* de la plante *Papaver rhoeas* L. Pour ce faire, deux méthodes ont été utilisées : le test de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle), et le test ABTS (2,2'-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)). Ces deux approches permettent d'évaluer la capacité des extraits à neutraliser les radicaux libres, reflétant ainsi leur potentiel antioxydant.

IV.4.3.2.1. L'activité de piégeage de radical libre DPPH

➤ Principe

Le test DPPH est utilisé pour évaluer le pouvoir antiradicalaire d'un antioxydant pur ou d'un extrait présentant des propriétés antioxydantes. La solution alcoolique de DPPH se caractérise par sa couleur violette foncée et présente un maximum d'absorption dans l'ultraviolet à une longueur d'onde de 517 nm. En présence d'un antioxydant (AOH), le radical DPPH est réduit en sa forme non radicalaire DPPH, ce qui entraîne une diminution progressive de l'absorbance jusqu'à atteindre un plateau. La cinétique de cette réaction dépend du type d'antioxydant utilisé (**Ito et al., 1986; Blois, 1958**).

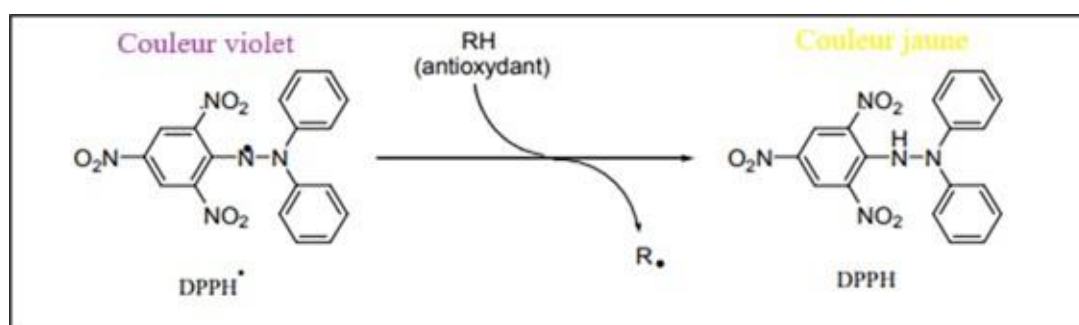


Figure 33 : Réaction entre le DPPH• et l'antioxydant pour former le DPPH (**Sarr et al., 2015**).

➤ Préparation de la solution de DPPH

La solution de (DPPH) a été préparée en dissolvant 6 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol. La solution obtenue a été conservée à une température de 20 °C, à l'abri de la lumière afin d'éviter toute dégradation photochimique. L'absorbance de la solution est mesurée à une longueur d'onde de 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

➤ Evaluation de l'activité antioxydante

Dans le cadre de l'évaluation de l'activité antioxydante par le test de DPPH, l'expérience a été réalisée dans des microplaques selon (**Blois, 1958**). À chaque puits, 160 µl de la solution de DPPH fraîchement préparée ont été ajoutés, suivis de 40 µl de l'extrait végétal à différentes concentrations. Pour les puits témoins (blancs), le volume d'extrait a été remplacé par le méthanol (MeOH) en quantité équivalente. Le mélange réactionnel a été incubé pendant 30 minutes à température ambiante et à l'obscurité afin d'éviter la dégradation des radicaux libres par la lumière.

Dans les puits du témoin négatif, 160 µl de la solution de DPPH ont été ajoutés à 40 µl de solvant sans extrait. La lecture a été ensuite effectuée à une longueur d'onde de 517 nm. L'acide ascorbique et le trolox sont utilisés comme standards.

➤ Pourcentage d'inhibition (PI %)

L'activité antioxydante a été évaluée à l'aide du test de piégeage du radical DPPH, en déterminant le pourcentage d'inhibition (%). Les résultats ont été exprimés en termes de concentration inhibitrice médiane (IC₅₀).

$$\text{PI}(\%) \text{ DPPH} = \frac{(\text{Contrôle}) - A(\text{Echantillon})}{(\text{contrôle})} \times 100$$

A (contrôle) : est l'absorbance de la réaction sans extrait (du blanc)

A (extrait) : est l'absorbance de la réaction après avoir ajouté l'extrait

➤ La valeur IC₅₀

La Valeur IC₅₀ représente la concentration de l'extrait nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux libres DPPH dans la solution réactionnelle. Des valeurs plus faibles d'IC₅₀ indiquent une activité antioxydante plus élevée et une meilleure efficacité biologique de l'extrait.

IV.4.3.2.2. L'activité de piégeage du cation radical ABTS

➤ Principe

Le radical cation de l'acide 2,2'-azinobis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS) est stable sous sa forme libre. Ce radical est facilement formé à partir de l'acide correspondant par oxydation en présence du persulfate de potassium. L'addition d'un antioxydant à une solution de ce radical cation entraîne sa réduction et une diminution de l'absorbance à 734 nm. Cette diminution dépend de l'activité antioxydante du composé testé (Cano et al., 2000).

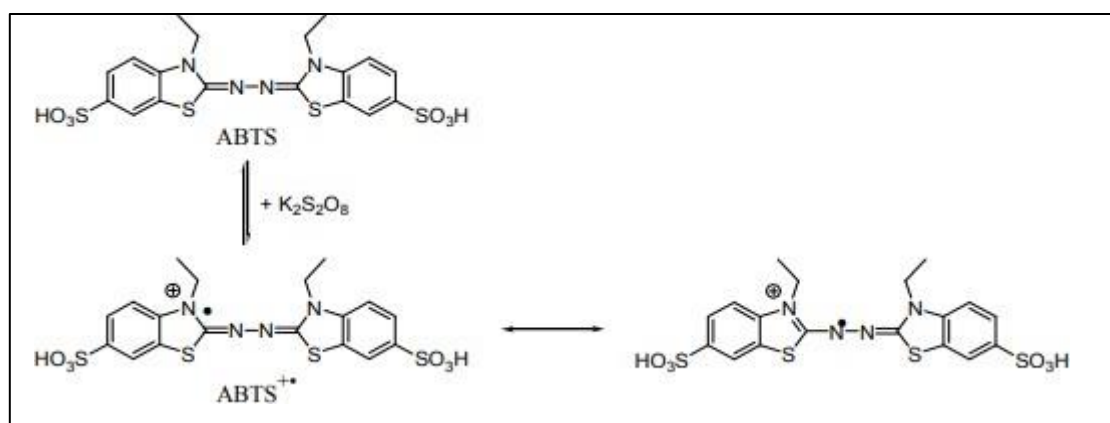


Figure 34 : Formation du radical cation ABTS+• à partir de l'ABTS (Sarr et al., 2015).

➤ Préparation de la solution ABTS

La solution d'ABTS a été préparée en dissolvant 8 mmol de sel d'ABTS avec 3 mmol de persulfate de potassium dans 25 ml d'eau distillée. Le mélange est ensuite incubé à température ambiante et à l'obscurité pendant 16 heures afin d'assurer la formation complète du cation radicalaire. Après cette période, la solution a été diluée avec de l'éthanol à 95 %, en mélangeant environ 600 µl de la solution d'ABTS avec 40 ml d'éthanol, de manière à ajuster l'absorbance entre 0.8 et 0.9 à une longueur d'onde de 734 nm, permettant ainsi son utilisation dans l'évaluation de l'activité antioxydante des échantillons analysés.

➤ Evaluation de l'activité antioxydante ABTS

L'activité antioxydante selon le test ABTS a été évaluée selon la méthode décrite par **Re et al., 1999**).

40 µl d'extrait ont été mélangés avec 160 µl de la solution du cation radicalaire ABTS, puis le mélange a été incubé à 37 °C à l'abri de la lumière pendant 30 minutes afin de permettre la réaction de réduction. Un contrôle a été réalisé en utilisant un mélange de 40 µl de méthanol et 160 µl de la solution d'ABTS, avec la mesure de l'absorbance à 734 nm, pour chaque série d'extraits. Par ailleurs, des puits blancs contenant 40 µl d'extrait et 160 µl d'eau distillée ont été utilisés comme référence. L'acide ascorbique et le trolox ont été utilisés comme standards dans les mêmes conditions réactionnelles.

Toutes les expériences sont reproduites au moins trois fois afin d'assurer la fiabilité et la reproductibilité des résultats. L'activité antioxydante est exprimée par la concentration efficace IC₅₀, correspondant à la concentration d'extrait nécessaire pour neutraliser 50 % des radicaux libres ABTS.

➤ Pourcentage d'inhibition (%)

L'activité antioxydante a été évaluée à l'aide du test de piégeage radicalaire ABTS, en déterminant le pourcentage d'inhibition (%). Les résultats ont été exprimés en termes de concentration inhibitrice médiane (IC₅₀).

$$\text{PI}(\%) \text{ ABTS} = \frac{(\text{Contrôle}) - A(\text{Echantillon})}{(\text{contrôle})} \times 100$$

A (contrôle) : est l'absorbance de la réaction sans extrait (du blanc)

A (extrait) : est l'absorbance de la réaction après avoir ajouté l'extrait

IV.4.3.3. Activité anti inflammatoire

➤ Principe

La dénaturation des protéines est reconnue comme un facteur clé dans le déclenchement de l'inflammation, qui peut conduire à diverses maladies inflammatoires. Ainsi, la capacité d'une substance à inhiber ce processus constitue un indicateur important de son potentiel effet anti-inflammatoire (**Habibur et al., 2015 ; Osman et al., 2016**). Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits végétaux, le test d'inhibition de la dénaturation thermique de la protéine bovine sérum albumine (BSA), tel que décrit par **Karthik et al., (2013)**, a été employé. Ce test repose sur la capacité des extraits à prévenir la dénaturation de la BSA induite par une exposition à la chaleur à 72 °C.

➤ Préparation de la solution de Tris-HCl

Préparation de la solution de Tris-HCl 0.05 M, pH 6.6 : 1.2144 g de Tris HCl ont été dissous dans 200 ml d'eau bidistillée, puis le pH a été ajusté à 6.6 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique (HCl).

➤ Préparation de la solution d'albumine sérique bovine (BSA)

La solution BSA a été préparée en dissolvant 0.2 g de substance dans 50 ml de tampon Tris-HCl.

➤ Protocole de manipulation

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire par la méthode de dénaturation de BSA a été réalisée en microplaque. Les puits destinés aux échantillons ont été préparés en mélangeant 100 µl d'extrait avec 100 µl d'une solution de BSA. Pour le blanc, 100 µl d'extrait ont été associés à 100 µl de tampon Tris-HCl, tandis que le contrôle négatif a été constitué d'un mélange de 100 µl de solution de BSA et de 100 µl d'eau distillée. Toutes les préparations ont été incubées à 37 °C pendant 15 minutes, puis placées dans un bain-marie à 72 °C pendant 5 minutes afin d'induire la dénaturation protéique. Après refroidissement, la turbidité a été mesurée à 660 nm. Le diclofénac a été utilisé comme standard (**Kandikattu, 2013**).

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA) est calculé selon la formule suivante de manière scientifique et académique :

$$PI(\%) = \frac{(DO \text{ control} - DO \text{ blanc}) - (DO \text{ échantillon} - DO \text{ blanc})}{(DO \text{ control} - DO \text{ blanc})} \times 100$$

IV.4.3.4. Activité inhibitrice de l' α amylase

➤ Principe

L'activité inhibitrice de l' α -amylase a été évaluée selon la méthode de (Zengin et al. 2014) avec quelques modifications. Cette méthode repose sur l'incubation de l'extrait avec l'enzyme α -amylase et son substrat, l'amidon, afin d'évaluer la capacité de l'extrait à empêcher l'enzyme de dégrader l'amidon.

➤ Préparation des réactifs

Amidon 0.1% : 0.1 g d'amidon +100ml d'eau distillé, la solution a été chauffée aux micro-ondes par cycles répétés de 15 secondes.

HCl 1M: Un volume de 4.17 ml d'acide chlorhydrique concentré a été ajouté progressivement à 45.83 ml d'eau distillée.

IKI: Dissoudre 3 g d'iodure de potassium (KI) dans 100 ml d'eau distillée, puis ajouter 127 mg d'iode élémentaire (à une concentration de 5 mM).

Tampon phosphate (pH de 6.9) : avec 6 mM de NaCl, ce qui correspond à 35.1 mg de NaCl pour 100 ml de tampon.

➤ Préparation de la plaque

As: 25 μ l extrait + 50 μ l d'enzyme incubation 10min 37 °C + 50 μ l amidon incubation 10 min à 37 °C + 25 μ l HCl +100 μ l IKI.

Ab: 125 μ l tampon+25 μ l extraits+100 μ l IKI.

Ac: 25 μ l méthanol + 50 μ l tampon incubation 10 min 37 °C + 50 μ l amidon incubation 10 min 37 °C+25 μ l HCl +100 μ l IKI.

Ae: 25 μ l méthanol+ 50 μ l enzyme incubation 10 min + 50 μ l amidon incubation 10 min + 25 μ l HCl +100 IKI.

La lecture de l'absorbance est réalisée à 630 nm. L'acarbose est utilisée comme standard.

Le pourcentage d'inhibition de l' α -amylase a été calculé par la formule suivante :

$$\% \text{Inhibition} = 1 - \left[\frac{(Ac - Ae) - (As - Ab)}{(Ac - Ae)} \right]$$

Ac=Absorbance [Amidon+IKI+HCl+Vol de solvant d'extrait+Vol tamponEnzyme]

Ae=Absorbance [Enzyme+Amidon+IKI+HCL+ Vol de solvant d'extrait]

As=Absorbance [Enzyme+Extrait+Amidon+IKI+HCl]

Ab=Absorbance [Extrait+IKI+125 µl de tampon]

IV.5. Tests biologiques *in vivo*

IV.5.1. Toxicité aiguë

L'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux brut de *Papaver rhoeas* L. a été réalisée en administrant une dose limite de 2000 mg/kg par voie orale à cinq souris mâles adultes en bonne santé. Les souris ont été soumises à un jeûne de 12 heures avant l'administration, avec un accès libre à l'eau. Chaque souris a été pesée avec précision afin de déterminer la dose exacte en fonction de son poids corporel. Dans un premier temps, une seule souris a reçu la dose par voie orale, puis a été observée attentivement pour détecter tout signe clinique de toxicité, tel que l'hyperactivité, l'agressivité, la vocalisation, la sédation ou la somnolence, ainsi que toute mortalité éventuelle. Les observations ont été effectuées de manière continue pendant les trois premières heures, puis périodiquement jusqu'à 48 heures. Si la première souris survivait, la même dose était administrée séquentiellement aux quatre autres souris, à des intervalles de 48 heures. L'ensemble des souris a été suivi de près pendant une période de 14 jours après l'administration, et toute mortalité ou manifestation clinique anormale a été consignée. Selon la méthodologie décrite par (Ezeh et al., 2021), une survie de trois souris ou plus indique que la dose létale médiane (DL₅₀) de l'extrait est supérieure à 2000 mg/kg.



Figure 35 : Administration orale de la dose toxique de l'extrait de *Papaver rhoeas* L.

IV.5.2. Test de nage forcée

Avant la réalisation du test de nage forcée, des groupes de cinq souris chacun ont reçu, par voie orale, les doses spécifiques de l'extrait. Les doses ont été réparties comme suit : 100 mg/kg

pour le premier groupe, 200 mg/kg pour le deuxième groupe et 400 mg/kg pour le troisième groupe. Un groupe témoin a également été inclus, recevant uniquement l'eau distillée dans les mêmes conditions. Après l'administration des doses, les souris ont été laissées au repos pendant deux heures afin de permettre l'absorption des composés actifs et l'apparition éventuelle des effets avant le début de l'expérimentation comportementale.

➤ **Evaluation du test**

Lors de cette expérience, un récipient en plastique de 25 cm de hauteur et de 12 cm de diamètre a été utilisé, rempli d'eau jusqu'à une hauteur de 8 cm à une température de 25 °C. Les souris ont été doucement placées dans l'eau depuis une hauteur de 20 cm. L'immobilité, définie comme l'arrêt des mouvements des membres, a été considérée comme un indicateur de désespoir comportemental, conformément à la description de (**Porsolt et al., 1979**). L'expérience a été menée pour tous les groupes entre 10h00 et 15h00, dans des conditions environnementales similaires. La durée totale du test de nage forcée était de 6 minutes. Les deux premières minutes ont été consacrées à l'adaptation des souris à l'environnement, et l'immobilité n'a pas été enregistrée pendant cette période. Au cours des quatre minutes suivantes, le temps d'immobilité a été enregistré, selon le protocole de (**Porsolt et al., 1977**).



Figure 36 : Illustration du comportement de nage d'un rat soumis au test de nage forcée (Forced swimming test).

Résultats et discussions

I. Analyse quantitative

I.1. Rendement des extraits bruts

L'extraction de la partie aérienne de *Papaver rhoeas* L. par macération dans l'éthanol et le méthanol a permis d'obtenir des extraits de couleur bordeaux, qui ont été conservés au frais dans des flacons ambrés jusqu'à leur utilisation.

Les extraits bruts obtenus après évaporation à sec ont été pesés pour déterminer le poids sec. Les résultats ont été exprimés en pourcentage massique. Le rendement de l'extrait brut est déterminé en comparant le poids de l'extrait sec au poids de la matière végétale sèche réduite en poudre. Ce rendement est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$R\% = [(P_1 - P_0)/P] \times 100$$

P : poids la matière végétale initial (g).

P₀ : poids de ballon vide (g).

P₁ : poids de ballon après évaporation totale de l'extrait (g)

Les résultats obtenus ont été représentés dans les tableaux et les figures suivantes :

Extraits	Rendement
Éthanolique	$(192.76 - 192.1) / 5 \times 100 = 13.2 \%$
Méthanolique	$(192.92 - 192.1) / 5 \times 100 = 16.4 \%$

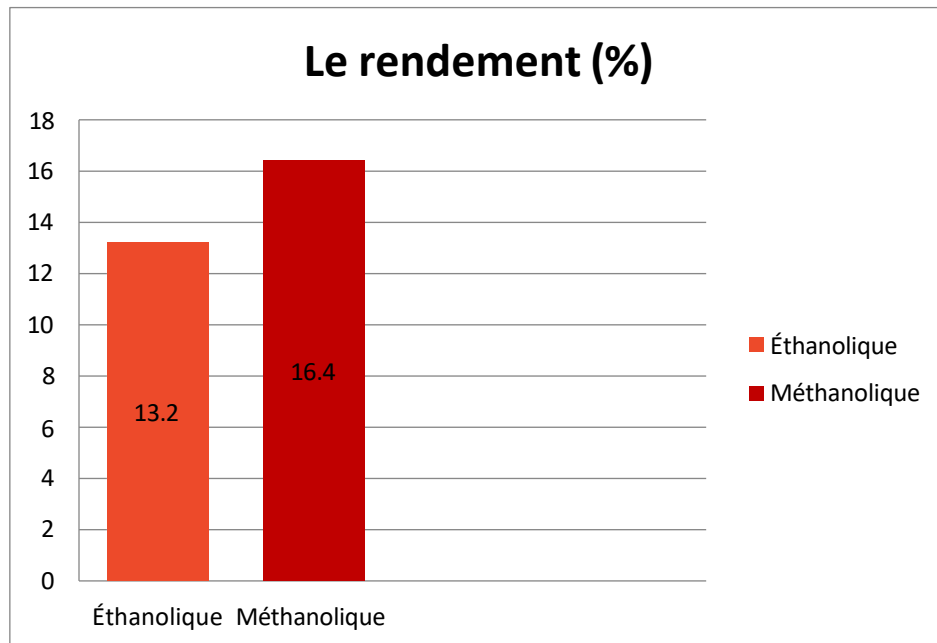


Figure 37 : Le rendement des extraits bruts

Les résultats obtenus, illustrés par l'histogramme, indiquent que le rendement de l'extrait méthanolique (16,4 %) est plus élevé que celui de l'extrait éthanolique (13,2 %). Cette différence pourrait être attribuée à la capacité d'extraction supérieure du méthanol, qui permet une solubilisation plus efficace des composés bioactifs, optimisant ainsi le processus d'extraction.

En revanche, dans l'étude de **(Merikhi et Beldi, 2024)**, c'est l'éthanol qui a donné un rendement plus élevé (19 %) comparé au méthanol (7 %), indiquant que l'éthanol serait plus performant dans ce contexte précis.

La variation du rendement d'extraction peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment la nature du solvant utilisé, la méthode d'extraction adoptée ainsi que le type de matériel végétal employé **(Kouamé et al., 2021 ; Bakli, 2020)**. Par ailleurs, des facteurs intrinsèques tels que les conditions climatiques et la composition du sol peuvent également influencer ces rendements **(Bakli, 2020)**.

II. Analyse qualitative (screening phytochimique) *in vitro*

Les propriétés thérapeutiques des plantes médicinales sont attribuées à la présence de divers composés bioactifs, notamment les alcaloïdes, les flavonoïdes, les polyphénols, les polyterpènes, les saponosides, les stérols et les tanins catéchiques. Ces substances constituent la base scientifique justifiant l'usage traditionnel de ces plantes dans la phytothérapie **(N'Guessan et al., 2009)**.

Le screening phytochimique regroupe un ensemble de méthodes permettant d'identifier les différentes classes de composés présents dans les végétaux. Selon **(Farnsworth, 1966)**, ces

approches sont essentielles pour caractériser le profil chimique des plantes médicinales. La phytochimie représente aujourd'hui un champ de recherche dynamique, en raison de son rôle dans la mise en évidence des constituants responsables des effets biologiques observés (Badiaga, 2011). Une méthode de criblage efficace doit être simple, rapide, peu exigeante en matériel et suffisamment sélective pour le type de composés ciblés (Farnsworth, 1966).

Dans le cadre de notre étude, des tests phytochimiques qualitatifs ont été réalisés sur les extraits bruts de *Papaver rhoeas* L. Ces essais ont permis de détecter la présence de métabolites secondaires à travers des réactions spécifiques, telles que la formation de précipités, des changements de coloration en présence de réactifs appropriés. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau :

- (-) : Absence
- (+/-) : Trace
- (+) : Petite quantité
- (+++) : Importante quantité.

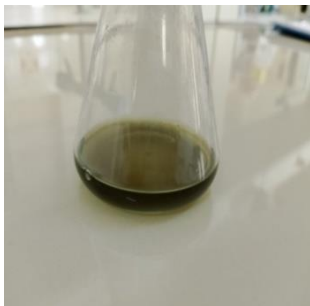
II.1. Métabolites primaires

Tableau 5 : Les résultats de l'étude phytochimique des métabolites primaires

Tests phytochimiques	Apparaître de la couleur	Résultats	
Protéines	L'apparition d'une coloration violette avec une teinte rougeâtre indique la présence des protéines dans <i>Papaver rhoeas</i> L.	(+++)	
Lipides	L'apparition d'une coloration violette indique la présence des lipides en faible quantité.	(+/-)	

II.2. Métabolite secondaire

Tableau 6 : Les résultats de l'étude phytochimique des métabolites secondaires.

Tests phytochimiques	Apparaitre de la couleur	Résultats	
flavonoïdes	L'apparition d'une coloration rouge indique la présence d'une grande quantité de flavonoïdes.	(+++)	
Coumarines	L'absence de formation d'un précipité rouge brun constitue une preuve de l'absence de coumarines dans <i>Papaver rhoeas</i> L.	(-)	
Glycosides	La formation d'un précipité rouge brique indique la présence de glycosides.	(+++)	
Stérols	L'absence d'un anneau rouge brunâtre à la zone de contact entre les deux phases indique que <i>Papaver rhoeas</i> L. ne contient pas de stérols.	(-)	

Tanins	L'absence de coloration bleu-noir indique l'absence de tanins galliques, tandis que l'absence de coloration brun verdâtre indique l'absence de tanins catéchiques.	(-)	
Saponosides	La formation d'une mousse persistante indique la présence confirmée de saponines dans l'échantillon.	(+)	
Stéroïdes	L'absence d'une coloration violet clair évoluant vers le bleu puis le vert indique l'absence de stéroïdes dans <i>Papaver rhoeas</i> L.	(-)	
Anthocyanes	L'apparition de la couleur rouge en milieu acide indique une forte concentration d'anthocyanes	(+)	
Térpenoïdes	L'apparition d'un anneau brun rougeâtre à l'interface indique la présence de terpènes	(+)	

Anthraquinones libre	L'absence d'une coloration rouge indique que <i>Papaver rhoeas</i> est dépourvu d'anthraquinones libres.	(-)	
Quinones	L'apparition de la couleur rouge indique une grande quantité des quinones présentes dans l'échantillon.	(+++)	
Alcaloïdes	La formation d'un précipité rouge-orangé confirme que <i>papaver rhoeas</i> L. contient des alcaloïdes	(+++)	

➤ Discussion

Les tests phytochimiques réalisés sur les extraits de *Papaver rhoeas* L. ont permis de mettre en évidence la présence de plusieurs groupes de composés. Les alcaloïdes, flavonoïdes, quinones, glycosides et protéines ont été détectés en quantités relativement élevées. En revanche, les saponosides, anthocyanes, terpénoïdes et lipides ont été détectés en faibles quantités. Tandis qu'aucune réaction positive n'a été observée pour les stérols, stéroïdes, anthraquinones libres, coumarines et tanins, indiquant leur absence dans les extraits analysés.

En comparaison, l'étude de (Merikhi et Beldi, 2024) signale une richesse en flavonoïdes, glycosides, tanins, anthocyanes et quinones, ce qui concorde avec certaines de nos détections (flavonoïdes, quinones, glycosides). Cependant, une divergence notable réside dans l'absence totale des alcaloïdes et protéines dans leur étude, alors que ces composés sont apparus en quantités élevées dans nos extraits. Ces observations concordent partiellement avec celles de (Akrouf et al., 2010), qui ont également mis en évidence la présence de flavonoïdes et d'alcaloïdes, tout en rapportant l'absence de saponines et d'anthraquinones. Cette similitude renforce la fiabilité de nos résultats concernant ces composés.

Quant à **(OuldMoukhtar, 2020)**, ses résultats indiquent la présence de polyphénols, saponines, stérols, alcaloïdes et flavonoïdes, ce qui corrobore partiellement nos observations. Toutefois, contrairement à ses résultats, les stérols ont été absents dans nos extraits.

Nos résultats présentent des différences avec ceux rapportés par **(Hamouchene et Aoudjit, 2021)**, qui ont identifié la présence des flavonoïdes, tanins (galliques et condensés) et anthocyanes dans divers extraits des feuilles et pétales de la même plante.

III. Dosage des polyphénols totaux

La teneur totale en polyphénols de l'extrait méthanolique de *Papaver rhoeas* L. a été estimée par spectrophotométrie selon le protocole de Folin-Ciocalteu, en utilisant l'acide gallique comme composé étalon pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, conformément à la méthode décrite par **(Dorman et al., 2003)**.

La teneur totale en composés phénoliques de l'extrait a été déterminée à partir de la courbe d'étalonnage représentée dans la figure 41, dont l'équation est : $y = 14,72x$. Cette teneur est exprimée en microgrammes d'équivalent en acide gallique par milligramme d'extrait. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 760 nm. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure suivant :

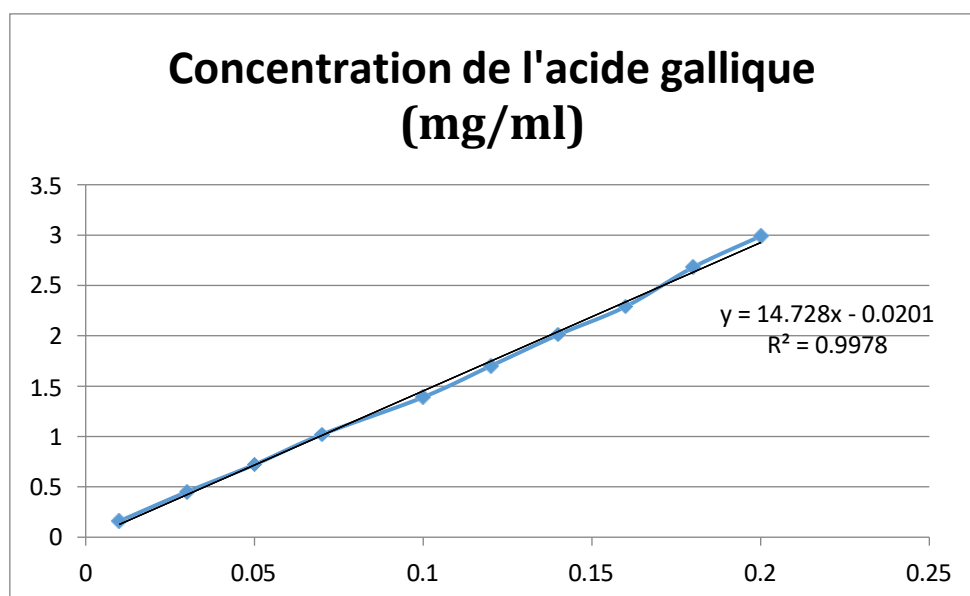


Figure 38 : La courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

Teneur en polyphénols totaux= **10,69 mg EAG/g.**

Les résultats du dosage des composés phénoliques totaux dans l'extrait méthanolique des fleurs de *Papaver rhoeas* L. ont révélé une concentration notable de polyphénols, estimée à **10,69**

mg EAG/g. Bien que cette concentration soit modérée, elle reste conforme à certaines données de la littérature. En effet, une teneur similaire a été rapportée par (**Hamouetal., 2022**) dans les extraits des racines et tiges de la même espèce ($10,229 \pm 0,183$ et $10,585 \pm 0,980$ mg EAG/g respectivement), ainsi que par **Merikhi et Beldi (2024)** $7,98 \pm 0,052$ mg EAG/g dans l'extrait méthanolique.

En revanche, plusieurs études ont rapporté des concentrations significativement plus élevées. (**Afqir et al., 2024**) ont observé des teneurs de $23,67 \pm 0,94$ mg EAG/g dans l'extrait aqueux et $15,86 \pm 0,65$ mg EAG/g dans l'extrait méthanolique de *Papaver rhoeas* L. indiquant une meilleure efficacité de ces solvants dans certaines conditions expérimentales. De même, (**Dif et al., 2015**) ont signalé une teneur remarquable de $31,86 \pm 1,31$ mg EAG/g dans les pétales, tandis que (**Kostic et al., 2010**) ont mentionné une variation de 9,73 à 19,91 mg EAG/g selon le solvant et la partie végétale utilisée.

Notamment, des valeurs exceptionnellement élevées ont été rapportées par (**Marsoul, 2020**) (entre $95,4 \pm 2,42$ et $165,4 \pm 3,84$ mg EAG/g) et (**Ould Moukhtar, 2020**) ($100,88 \pm 8,65$ mg EAG/g pour l'extrait éthanolique), suggérant l'influence considérable des facteurs tels que le type de solvant, la polarité, la méthode d'extraction, la partie de la plante analysée, l'origine géographique, ou encore la période de récolte.

IV. Activités biologiques

IV.1. Activité antibactérienne

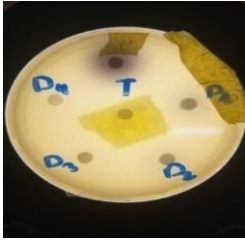
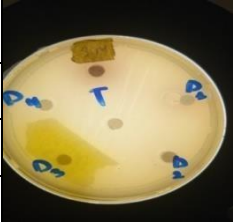
Lors de cette étude, nous avons évalué l'activité antibactérienne des extraits méthanolique et éthanolique de la partie aérienne de *Papaver rhoeas* L. sur différentes souches bactériennes à Gram positif et Gram négatif, en utilisant la méthode de diffusion des disques sur gélose Muller-Hinton. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant

Légende :

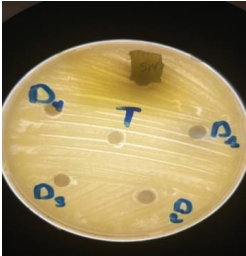
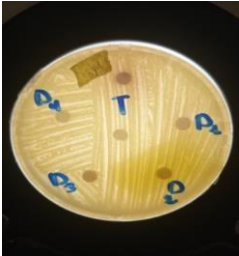
- (-) Non sensible
- (+) Sensible
- (++) Très sensible

Bactéries à gram négatif

E. coli

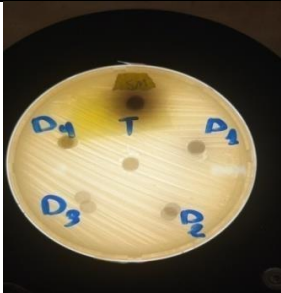
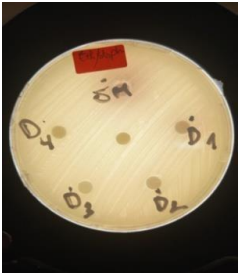
Dilutions	Extrait méthanolique	Observation	Extrait éthanolique	Obsevation
SM	-		-	
D1	-		-	
D2	-		-	
D3	-		-	
D4	-		-	

Pseudomonas aeruginosa

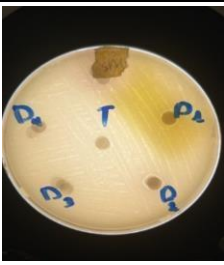
Dilutions	Extrait méthanolique	Observation	Extrait éthanolique	Observation
SM	-		-	
D1	-		-	
D2	-		-	
D3	-		-	
D4	-		-	

Bactéries à gram positif

Staphylocoques aureus

Dilutions	Extrait méthanolique	Observation	Extrait éthanolique	Observation
SM	-		-	
D1	-		-	
D2	-		-	
D3	-		-	
D4	-		-	

Bacillus cereus

Dilutions	Extrait méthanolique	Observation	Extrait éthanolique	Observation
SM	-		-	
D1	-		-	
D2	-		-	
D3	-		-	
D4	-		-	

Nous ne remarquons aucune zone d'inhibition n'a été observée pour les extraits méthanolique et éthanolique de *Papaver rhoeas* L., indiquant une absence totale d'activité antibactérienne vis-à-vis des souches *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa*.

En revanche, plusieurs études antérieures ont rapporté des résultats différents. L'étude de (Kostić et al., 2010) a montré que l'extrait éthanolique était actif contre *S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa*, mais inefficace contre *B. subtilis*, ce qui rejoint partiellement nos résultats. De même, les études de (Ünsal et al., 2009) a mis en évidence une activité notable contre *S. aureus* à l'aide d'extraits végétaux, évaluée par la méthode de dilution en microbouillon, ce qui contraste avec nos résultats n'ayant révélé aucune activité contre cette souche.

(OuldMoukhtar, 2020) a également signalé que l'extrait alcaloïdique de *P. rhoeas* montrait une forte activité contre *S. aureus* (CMI = 1,22 µg/mL), ce qui suggère que l'activité antimicrobienne pourrait être liée à la nature alcaloïdique de l'extrait, qui pourrait ne pas être présente avec la même concentration ou efficacité dans les extraits méthanolique ou éthanolique utilisés dans notre étude.

Par ailleurs, les résultats de (Afkir et al., 2024) sont en accord avec les nôtres, puisqu'aucune activité n'a été détectée contre *S. aureus* et *E. coli*.

L'étude de (Çoban et al., 2017) a révélé une activité significative contre *S. aureus* avec des valeurs de CMI très faibles, renforçant ainsi l'hypothèse de l'influence du type d'extrait utilisé.

Dans l'étude de (Nanaha et al., 2024), une forte activité a été enregistrée contre *S. aureus* (35 mm) et *P. aeruginosa* (22 mm), ce qui contraste avec les résultats négatifs obtenus dans notre étude pour ces deux souches.

(Hmamou et al., 2020) ont rapporté une activité modérée contre *S. aureus* (13,66 mm) et *E. coli* (11,33 mm), alors que notre étude n'a révélé aucune activité contre ces mêmes souches.

L'étude de (Merikhi et Beldi, 2024) a montré des résultats parfaitement similaires aux nôtres, n'indiquant aucune activité antimicrobienne contre l'ensemble des quatre souches testées.

IV.2. Activité antioxydante

IV.2.1. Activité antiradicalaire au DPPH

L'activité antioxydante des différents extraits de *Papaver rhoeas* L. a été évaluée vis-à-vis du radical libre DPPH par spectrophotométrie, en suivant la diminution de l'absorbance accompagnée d'un changement de couleur du radical DPPH, passant du violet au jaune, mesurée à une longueur d'onde de 517 nm. L'efficacité des extraits à piéger les radicaux libres est exprimée par la concentration inhibitrice à 50 % (IC₅₀), une valeur plus faible de l'IC₅₀ indiquant une activité antioxydante plus élevée. Étant donné l'absence d'une méthode absolue pour mesurer la capacité antioxydante d'un composé spécifique, les résultats sont généralement comparés à un antioxydant de référence, tel que l'acide ascorbique (vitamine C), afin d'évaluer de manière plus précise et objective l'efficacité relative des composés étudiés (Alyafi, 2007).

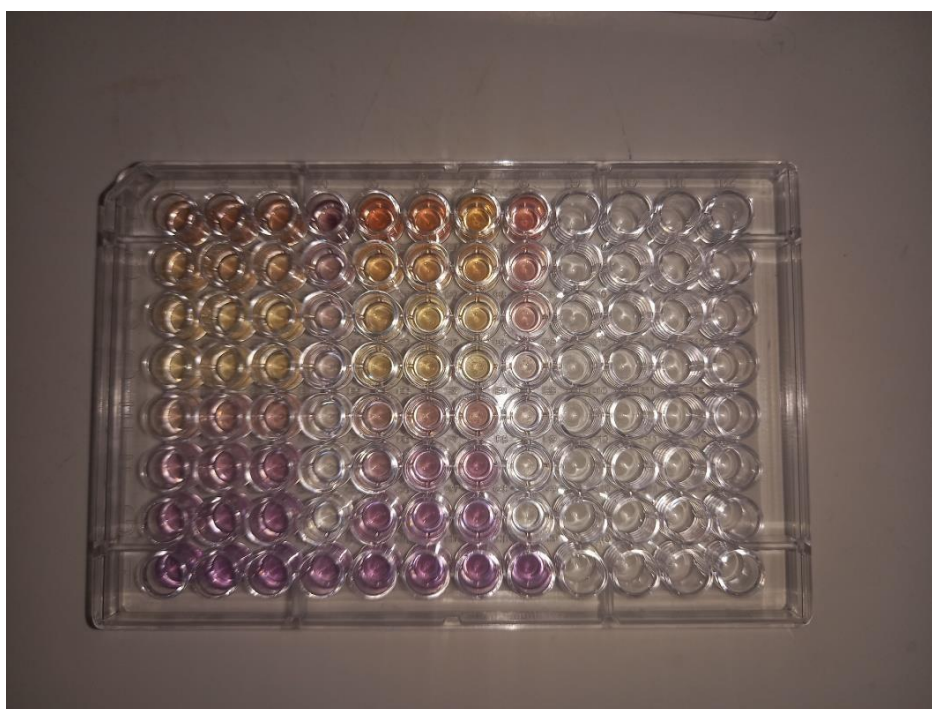


Figure 39 : La plaque de dosage de l'activité anti radicalaire (DPPH) des extraits de *Papaver rhoeas* L.

Tableau 7 : Inhibition du radical DPPH par les extraits de *Papaver rhoeas* L.

Extraits et standards	% d'inhibition							IC ₅₀ (µ/ml)
	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400µg	800µg	
M	9,52±3,49	29,87±6,45	55,06±4,92	78,45±2,81	75,55±2,25	60,41±0,61	Sat	44,88±5,04
E	22,93±3,49	31,13±3,89	54,53±2,56	76,34±2,49	75,81±0,71	60,48±0,61	Sat	45,23±2,48
	0.78125 µg	1.5625 µg	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	IC ₅₀ (µ/ml)
Trolox	6.42±0.91	13.33±2.14	30.19±0.67	61.48±2.98	87.16±0.28	88.46±0.11	87.72±0.47	5.12±0.21
Acide ascorbique	0.31±1.02	12.90±0.28	29.69±0.39	76.67±0.37	84.94±0.84	87.78±0.49	86.36±0.21	4.39±0.01

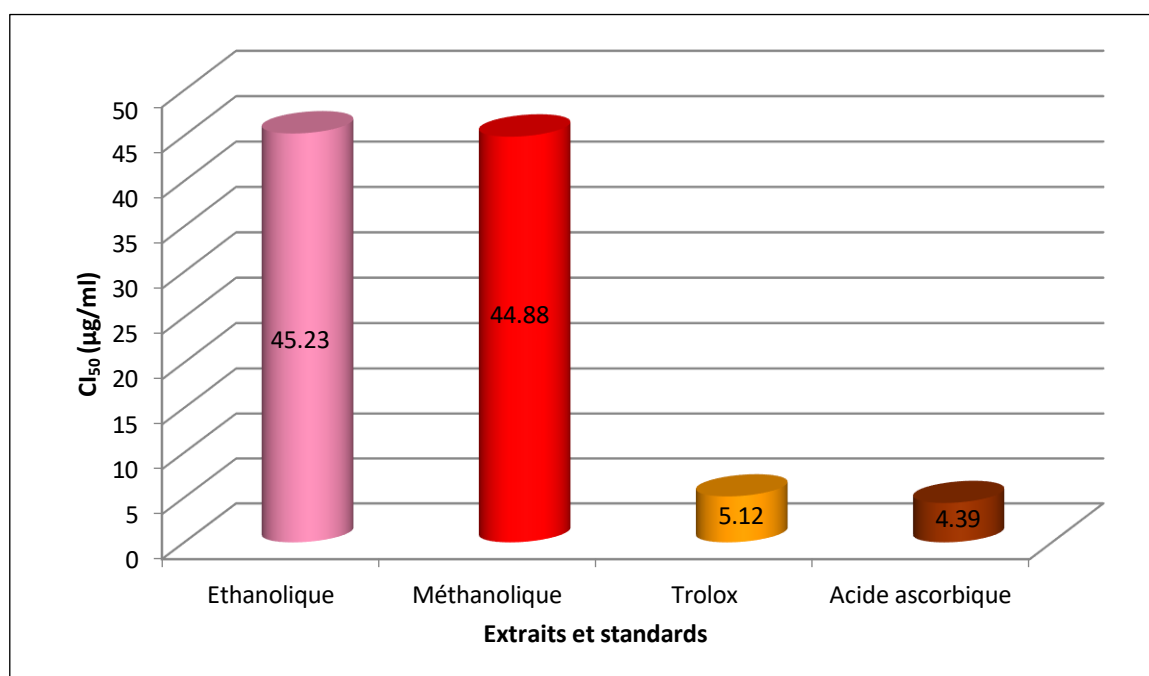


Figure 40 : Valeurs des IC₅₀ du test DPPH pour les extraits de *Papaver rhoeas* L.

Les extraits méthanolique et éthanolique analysés dans notre étude ont présenté des activités antiradicalaires modérées, avec des IC₅₀ respectives de 44,88 ± 5,05 µg/ml et 45,23 ± 2,48 µg/ml. Ces valeurs sont environ dix fois supérieures (donc moins actives) à celle de l'acide ascorbique utilisé comme référence (4,39 ± 0,01 µg/ml), traduisant une faible activité antioxydante.

En comparaison, (Afkir et al., 2024) ont rapporté une IC₅₀ de 26,60 ± 4,80 µg/ml pour l'extrait méthanolique de *Papaver rhoeas* L., ce qui traduit une meilleure activité que nos extraits. Dans la même étude, l'extrait aqueux a montré une IC₅₀ de 54,50 ± 3,45 µg/ml, légèrement moins active que nos extraits méthanolique et éthanolique.

D'après (Isbilir et Şagiroğlu, 2012), l'extrait aqueux avait une IC_{50} de $1390 \pm 540 \mu\text{g/ml}$, l'acétonique $5490 \pm 1350 \mu\text{g/ml}$, et l'éthanolique $3110 \pm 1420 \mu\text{g/ml}$, soit des valeurs bien plus élevées que celles de nos extraits, traduisant une activité nettement plus faible.

Dans l'étude de (Hasplovaetal., 2011), l'extrait méthanolique de *Papaver rhoeas*L. a présenté une IC_{50} de $1400 \pm 525 \mu\text{g/ml}$, ce qui reste également moins performant que les extraits testés dans notre travail.

Enfin, (Marsoul et al., 2020) ont observé une IC_{50} de $3810 \mu\text{g/ml}$ pour un extrait obtenu par macération, soit une activité très faible en comparaison avec nos extraits.

IV.2.2. Activité antioxydante (radical $ABTS^{++}$)

Dans ce test, l'antioxydant réagit avec l' $ABTS^{++}$ de couleur bleu/vert par transfert d'électrons pour redonner l' $ABTS^{++}$ incolore. Cette transformation a été suivie par la mesure de l'absorbance et la détermination de la concentration inhibitrice des différents extraits en comparaison avec les standards acide ascorbique et Trolox. Les résultats obtenus sont illustrés ci-dessous :

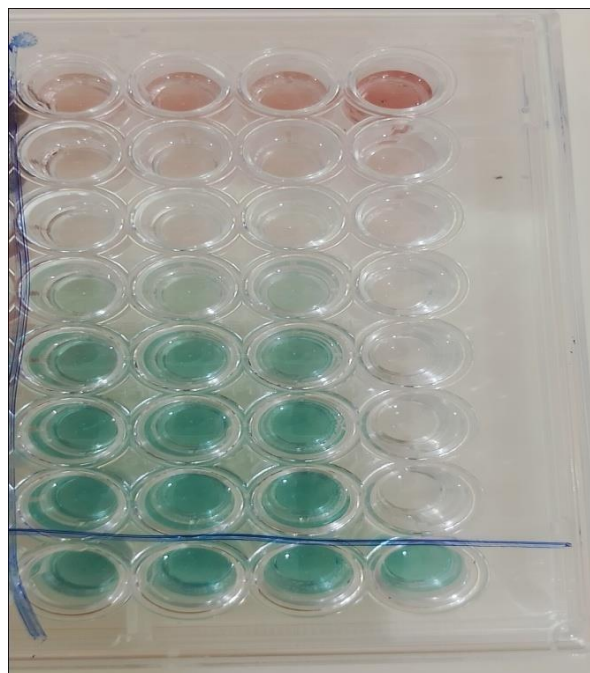


Figure 41 : plaque de dosage de l'activité du piégeage du cation radical $ABTS^{++}$ de l'extrait de *Papaver rhoeas* L.

Tableau 8 : Inhibition du cation radical ABTS^{•+} par les extraits de *Papaver rhoeas* L.

Extraits Et standards	% d'inhibition							IC ₅₀ (µ/ml)
	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400µg	800µg	
M	29,06±0,78	50,74±1,74	83,97±1,42	90,61±0,56	92,51±0,09	92,62±0,64	91,09±0,09	24,04±0,03
E	11,18±1,12	20,52±3,13	33,33±3,66	55,17±1,80	88,87±0,75	93,14±0,75	91,82±0,56	88,13±3,25
	0.78125 µg	1.5625 µg	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	IC ₅₀ (µ/ml)
Trolox	14,74±0,37	26,15±0,65	51,70±1,51	89,72±0,67	92,89±0,19	92,89±0,19	91,84±1,19	3,21±0,06
Acide ascorbique	13,43±0,82	28,76±0,67	52,94±0,94	93,21±0,11	93,08±0,19	92,40±0,88	92,96±0,11	3,04±0,05

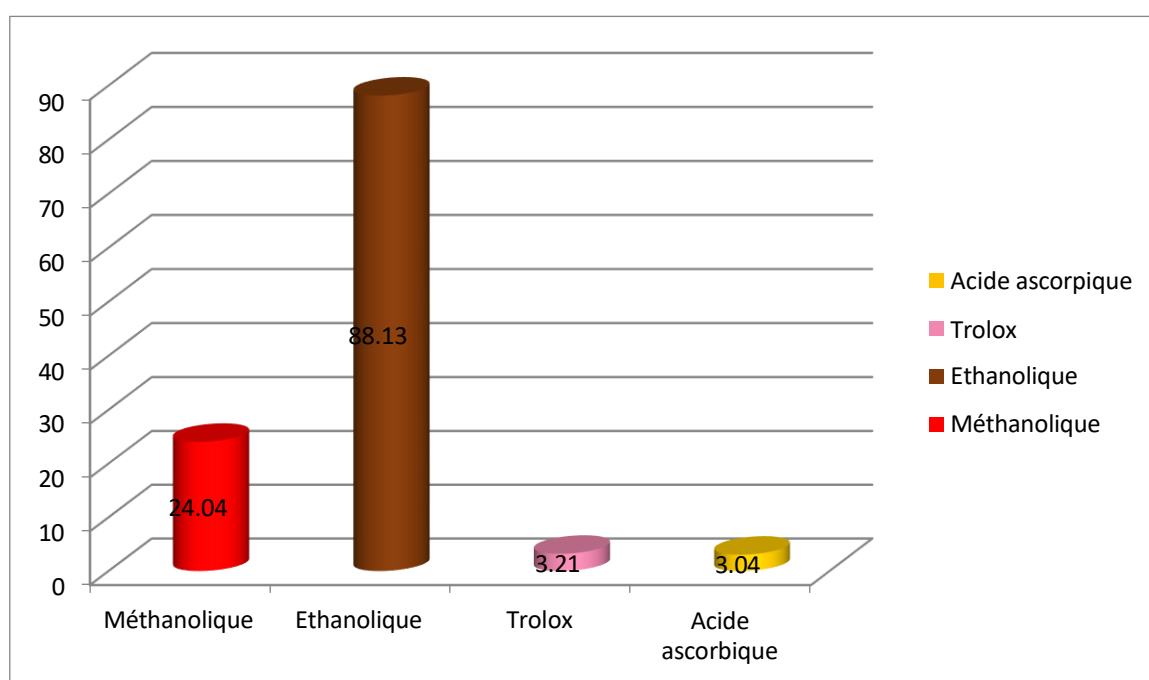


Figure 42 : Valeurs des CI₅₀ du test ABTS pour les extraits de *Papaver rhoeas* L.

Dans ce test, on remarque que la capacité de piégeage des radicaux libres présentée par l'extrait méthanolique (CI₅₀ = 24,04±0,03 µg/ml) est environ huit fois plus faible que celle des standards Trolox (CI₅₀ = 3,21±0,06 µg/ml) et acide ascorbique (CI₅₀ = 3,04±0,05 µg/ml). Toutefois, cette activité antioxydante reste nettement plus élevée que celle de l'extrait éthanologique (CI₅₀ = 88,13±3,25 µg/ml), dont la capacité de piégeage est environ trois fois plus faible que celle de l'extrait méthanolique. Ces résultats suggèrent que l'extrait méthanolique possède une activité antioxydante plus marquée que l'extrait éthanologique, bien qu'inférieure à celle des antioxydants standards utilisés dans ce test.

Selon (Taskin et Bitis, 2016), l'extrait éthanolique des feuilles de *Papaver rhoeas* L. récoltées durant la période comestible a présenté une faible activité antioxydante vis-à-vis du radical ABTS^{•+}, avec une valeur de $90,1 \pm 7,5 \mu\text{g Trolox/mg d'extrait}$. Pour les feuilles récoltées en période non comestible, cette activité a atteint $187,7 \pm 15,0 \mu\text{g Trolox/mg d'extrait}$.

IV.3. Activité anti-inflammatoire *in vitro*

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation thermique des protéines est utilisé comme indicateur pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de *Papaver rhoeas* L. Dans cette étude, le modèle adopté repose sur la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA) afin d'évaluer cette activité. Une solution de diclofénac a été utilisée comme substance de référence (standard) pour la comparaison. Cette expérience vise à estimer la capacité de l'extrait végétal à limiter, voire inhibé complètement, l'altération structurale des protéines. Les résultats obtenus sont illustrés ci-dessous:

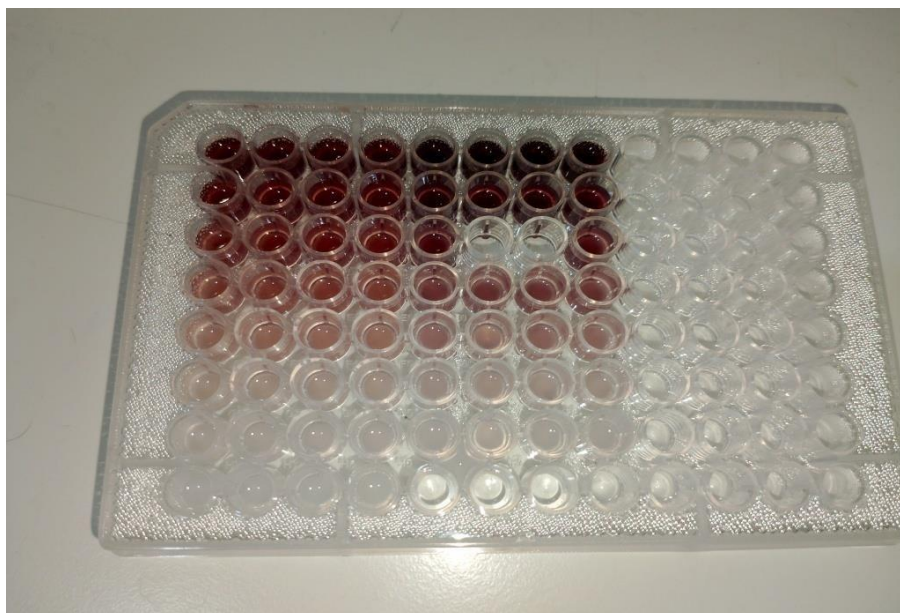


Figure 43 : La plaque de dosage de l'activité anti-inflammatoire des extraits de *Papaver rhoeas* L.

Les résultats obtenus, représentés sur la microplaque ci-contre, montrent une absence d'inhibition significative de la dénaturation des protéines.

En effet, aucune décoloration notable n'a été observée dans les puits, même à des concentrations croissantes de l'extrait. Cette absence de variation d'intensité colorimétrique indique que l'extrait de *Papaver rhoeas* L. ne présente pas d'activité anti-inflammatoire détectable dans les conditions expérimentales de ce test. Ces résultats suggèrent que la plante ne contient pas, ou en très faible quantité, des composés capables de stabiliser les protéines et inhiber leur dénaturation dans ce modèle *in vitro*.

Il s'agit de la première étude ayant évalué l'activité anti-inflammatoire *in vitro* par le test d'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA).sur cette espèce de pavot, *Papaver rhoeas* L.

IV.4. Activité inhibitrice de l' α amylase

Dans cette étude, l'activité inhibitrice de l'enzyme alpha-amylase des différents extraits de *Papaver rhoeas* L.a été évaluée par la détermination des concentrations inhibitrices CI_{50} , en comparaison avec le standard de référence, l'acarbose. Cette évaluation repose sur la capacité des extraits à inhiber l'activité enzymatique de l'alpha-amylase, impliquée dans l'hydrolyse de l'amidon. Les résultats sont présentés ci-dessous :

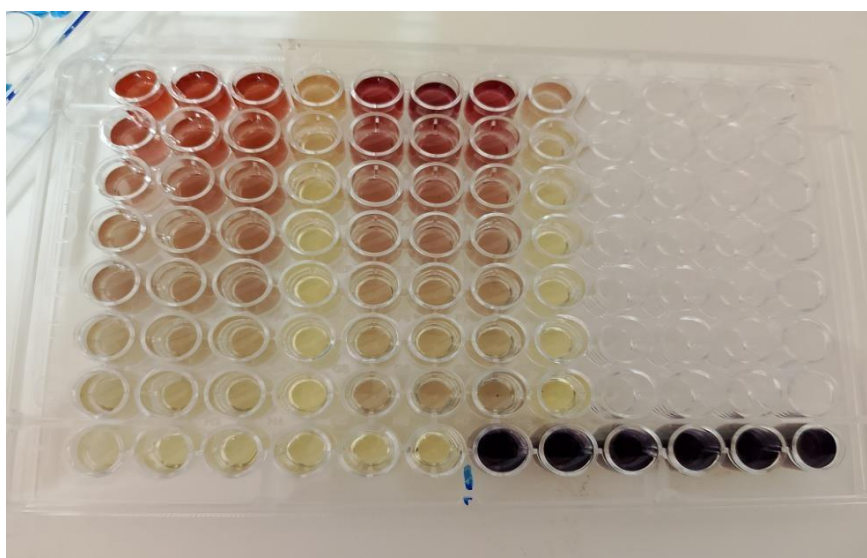


Figure 44 : La plaque de dosage de l'activité inhibitrice de l' α amylase des extraits de *Papaver rhoeas* L.

Tableau 9 : Inhibition de l' α -amylase par les extraits de *Papaver rhoeas* L.

	% d'inhibition							
Extraits	6.25 μ g	12.5 μ g	25 μ g	50 μ g	100 μ g	200 μ g	400 μ g	IC_{50} (μ g/ml)
M	9,99 $\pm$ 1,30	12,60 $\pm$ 1,97	16,79 $\pm$ 1,83	14,93 $\pm$ 1,64	18,60 $\pm$ 0,65	22,16 $\pm$ 1,75	25,27 $\pm$ 2,30	>400
E	NA	7,63 $\pm$ 0,50	10,25 $\pm$ 0,91	14,11 $\pm$ 0,34	15,16 $\pm$ 1,18	19,81 $\pm$ 0,85	29,53 $\pm$ 4,37	>400
	62,5 μ g	125 μ g	250 μ g	500 μ g	1000 μ g	2000 μ g	4000 μ g	IC_{50} (μ g/ml)
Acarbose	7,76 $\pm$ 0,17	8,08 $\pm$ 0,30	9,46 $\pm$ 0,11	10,70 $\pm$ 0,96	31,81 $\pm$ 2,89	37,21 $\pm$ 3,54	53,05 $\pm$ 1,59	3650,93 $\pm$ 10,70

Les extraits de *Papaver rhoeas* L.ont montré une activité inhibitricevis-à-visde l'enzyme alpha-amylase, avec des pourcentages d'inhibition variant selon les concentrations testées. Bien

que cette activité soit présente, elle reste relativement faible, n'atteignant pas le seuil des 50 % requis pour la détermination de la concentration inhibitrice CI_{50} .

Cette étude constitue la première évaluation de l'activité inhibitrice de l'alpha-amylase par l'extrait de *Papaver rhoeas* L. et les résultats ont montré une inhibition significative, suggérant son potentiel en tant qu'agent anti hyperglycémique.

V. Tests biologiques *in vivo*

V.1. Toxicité orale aiguë

Après l'administration de l'extrait à une dose orale de 2000 mg/kg, aucune manifestation de toxicité n'a été observée chez la première souris, qui est restée en bon état de santé tout au long de la période d'observation. Les quatre autres souris ont montré la même réponse, sans changements comportementaux ou physiologiques notables, ni signes cliniques anormaux ou graves pendant les 14 jours de l'expérimentation. Ces résultats indiquent que l'extrait ne provoque pas de toxicité orale aiguë à cette dose.

Tableau 10 : Évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait de *Papaver rhoeas* L. Chez les souris

Nombre de souris	Dose administrée (mg/kg)	Comportement générale	Signes de toxicité observés	État final après 14 jours
5	2000	Normal	Aucun	Vivantes, sans anomalies

D'après nos recherches, aucune étude antérieure n'a évalué la toxicité aiguë de l'extrait aqueux brut de *Papaver rhoeas* L. chez les souris. Ainsi, notre travail constitue une première contribution expérimentale dans ce domaine.

V.2. Effet de l'administration de l'extrait aqueux brut de *Papaver rhoeas* L. sur l'immobilité induite par le stress dans le test de nage forcée (FST)

Le test de nage forcée a été réalisé sur quatre groupes des souris ayant reçu, par voie orale, différentes doses d'un extrait brut de *Papaver rhoeas* L. avant d'être exposés au stress induit par l'immersion dans l'eau froide. Les durées moyennes d'immobilité enregistrées étaient les suivantes :

- Groupe témoin (contrôle) : $32,36 \pm 2,84$ s
- 100 mg/kg : $55,4 \pm 4,89$ s

- 200 mg/kg : $61,4 \pm 6,69$ s
- 400 mg/kg : $186,6 \pm 11,24$ s

Pour l'analyse de la variance (ANOVA) a révélé une différence hautement significative entre les groupes (**P = 0,0000004**). Pour qu'une différence soit considérée comme statistiquement significative, la valeur de p doit être inférieure à 0,05 ($p < 0,05$). Les comparaisons multiples (test post-hoc) ont mis en évidence les différences suivantes :

Groupe témoin vs 400 mg/kg : **P = 0,00000007**

Groupe témoin vs 200 mg/kg : **P = 0,0000672**

Groupe témoin vs 100 mg/kg : **P = 0,00077**

Les résultats obtenus indiquent des différences statistiquement très significatives entre les groupes, ce qui confirme que les variations observées ne sont pas dues au hasard. On observe une augmentation progressive du temps d'immobilité en fonction de la dose administrée, suggérant une relation dose-dépendante. La dose la plus élevée (400 mg/kg) a entraîné une immobilité marquée, traduisant un effet sédatif prononcé, voire un potentiel effet dépressogène, selon les critères du test de Porsolt. Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'extrait de *Papaver rhoeas* L. agit sur le comportement moteur, notamment en réduisant l'activité motrice chez les souris à fortes doses.

Conclusion

La quête d'alternatives naturelles pour le traitement des troubles du sommeil, en particulier l'insomnie, s'est imposée ces dernières années comme une orientation scientifique et médicale majeure. Cet engouement croissant s'explique par les effets indésirables parfois graves associés à l'utilisation prolongée de sédatifs d'origine chimique, incitant ainsi de nombreux chercheurs à s'intéresser au potentiel thérapeutique des plantes médicinales, en raison de leur richesse en composés bioactifs d'origine naturelle présentant des propriétés sédatives et inductrices du sommeil.

De nombreuses études ont mis en évidence que certaines espèces végétales disposent de propriétés pharmacologiques significatives, contribuant à l'amélioration de la qualité du sommeil grâce à la présence de substances actives telles que les alcaloïdes, les flavonoïdes ou encore les huiles essentielles. Ces composés agiraient selon différents mécanismes, notamment par modulation des récepteurs GABAergiques ou en influençant la libération de neurotransmetteurs impliqués dans la régulation des cycles veille-sommeil. Dès lors, les plantes médicinales s'inscrivent comme une voie prometteuse dans le développement d'alternatives thérapeutiques plus sûres, mieux tolérées et potentiellement plus durables. Dans cette optique, la présente étude s'est attachée à explorer les potentialités pharmacologiques de *papaver rhoeas* L. une espèce traditionnellement utilisée en médecine populaire pour ses effets calmants et relaxants.

Les rendements obtenus par macération dans différents solvants montrent une supériorité de l'extrait méthanolique (16,4 %) par rapport à l'extrait éthanolique (13,2 %), ce qui peut être lié à la meilleure capacité d'extraction du méthanol lors de la macération.

Le screening phytochimique effectué sur *papaver rhoeas* L. a révélé la présence notable de plusieurs classes de métabolites secondaires, notamment les glycosides, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les terpénoïdes, les anthocyanes, les saponosides et les quinones, ce qui reflète la diversité chimique de l'espèce. En revanche, les tanins sont absents de notre extrait. Du côté des métabolites primaires, les protéines ont été mises en évidence, tandis que les lipides ne sont présents qu'en traces.

L'analyse quantitative des composés phénoliques totaux, réalisée à l'aide du réactif de Folin-Ciocalteu, a montré que l'extrait méthanolique de *papaver rhoeas* L. présente une teneur élevée en polyphénols, estimée à 10,69 mg EAG/g d'extrait sec.

L'activité antioxydante de l'extrait de *papaver rhoeas* L. a été évaluée par les tests DPPH et ABTS. L'extrait méthanolique a montré une meilleure efficacité, avec des CI_{50} de 44,88 µg/ml.

(DPPH) et 24,04 µg/ml (ABTS), contre 45,23 µg/ml et 88,13 µg/ml respectivement pour l'extrait éthanolique. Cette supériorité pourrait être liée à sa teneur plus élevée en composés phénoliques.

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* de l'extrait de *Papaver rhoeas* L. a été évaluée par le test d'inhibition de la dénaturation des protéines. Les extraits méthanolique et éthanolique n'ont montré aucun effet inhibiteur significatif, indiquant une absence d'activité notable dans les conditions testées.

L'activité inhibitrice de l'enzyme α -amylase a été évaluée *in vitro* pour les extraits méthanolique et éthanolique de *Papaver rhoeas* L. Les deux extraits ont montré une capacité modérée d'inhibition, traduisant un certain potentiel antidiabétique, avec des valeurs d'IC₅₀ supérieure à 400 µg/ml.

Un test de toxicité aiguë a été réalisé *in vivo* chez les souris pour évaluer la sécurité de l'extrait de *Papaver rhoeas* L. Après administration orale d'une dose élevée, aucun signe de toxicité, ni mortalité, n'a été observé durant la période de suivi, suggérant l'innocuité de l'extrait à cette dose.

Le test de nage forcée, réalisé pour évaluer l'effet potentiel de l'extrait de *Papaver rhoeas* sur l'effet sédatif chez les souris, a montré des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$) pour les trois doses testées par rapport au groupe témoin. Les résultats ont été : Groupe témoin vs 400 mg/kg : $P = 0,00000007$ Groupe témoin vs 200 mg/kg : $P = 0,0000672$ Groupe témoin vs 100 mg/kg : $P = 0,00077$.

Les résultats obtenus suggèrent un potentiel intéressant pour *Papaver rhoeas* L., ouvrant la voie à de futures investigations. L'activité antioxydante observée incite à entreprendre des analyses phytochimiques approfondies, notamment à l'aide de techniques telles que la HPLC ou la LC-MS, afin d'identifier les composés responsables, notamment les polyphénols et flavonoïdes. En revanche, l'absence d'activité antimicrobienne et anti-inflammatoire notable appelle à élargir le spectre des tests microbiens et à utiliser des modèles plus sensibles pour détecter d'éventuels effets non révélés dans les conditions actuelles.

Quant à l'inhibition de l' α -amylase, bien que modeste, elle offre une base pour explorer un effet antidiabétique potentiel, avec d'autres concentrations ou méthodes d'extraction, à confirmer par des études *in vivo*. Sur le plan toxicologique, l'absence de toxicité aiguë est encourageante, mais nécessite d'être complétée par des tests chroniques pour garantir un usage sûr à long terme.

L'étude d'autres espèces du même genre ou de la flore médicinale locale permettrait de renforcer les données scientifiques et de favoriser le développement de produits naturels sûrs et efficaces, tout en valorisant la biodiversité en Algérie.

Références bibliographiques

A

Adesokan A. a., AkanjiM.a., and Yakubu M.t. (2007). Antibacterial potentials of aqueous extract of *Enantiachlorantha* stem bark. *African Journal of Biotechnology*, 6(22), pp. 2502–2505.

Afaq, F., Malik, A., Syed, D., Maes, D., Matsui, M. S., & Mukhtar, H. (2005). Pomegranate Fruit Extract Modulates UV-B–mediated Phosphorylation of Mitogen- activated Protein Kinases and Activation of Nuclear Factor Kappa B in Normal Human Epidermal Keratinocytes¶. *Photochemistry and photobiology*, 81(1), 38-45.

Afqir, H., Belmalha, S., Farihi, A., Elbouzidi, A., Bouhrim, M., Elrherabi, A., ... & Ouhssine, M. (2024). Comparative Analysis of Phenolic and Flavonoid content, Antioxidant, Antibacterial Activities, and Functional Groups of Chemicals from *Hypericum perforatum* L., and *Papaver Rhoeas* L. Flower Extracts. *Ecological Engineering & Environmental Technology*, 25.

Akrout, A., El Jani, H., Zammouri, T., Mighri, H., & Neffati, M. (2010). Phytochemical screening and mineral contents of annual plants growing wild in the southern of Tunisia. *Journal of Phytology*, 2(1), 034-040.

Akrout, A., Zammouri, T., Mighri, H., & Neffati, M. (2010). Phytochemical screening and mineral contents of annual plants growing wild in the southern of Tunisia. *Journal of Phytology*, 2, 34–40.

Allen, H. G. (1956). Variations in the common poppy (*Papaverrhoeas*). *Journal of the Northamptonshire Natural History Society*, 33, 82–84.

Alyafi, (2007). Alyafi A.G (2007) Determination of chemical composition of prangos and the possibility to use in the applied field, damascus University .54.

Ames, B. N., Shigenaga, K. & Hagen, T. M. (1993). Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 7915-7922.

Amroun, D. (2021). Effets anti-inflammatoire, toxicologique et analyse phytochimique des extraits de *Erica arborea*. Thèse de doctorat en spécialité : physiologie animale. Université Ferhat Abbas Sétif 1. Algérie. 5-10.

Arisi, A.-C. M., Cornic, G., Jouanin, L. & Foyer, C. H. (1998). Overexpression of iron superoxide dismutase in transformed poplar modifies the regulation of photosynthesis at low CO₂ partial pressures or following exposure to the prooxidant herbicide methyl viologen. *Plant Physiology* 117 (2), 565-574.

Arnulf, I., & Tafti, M. (1996, décembre). La rythmicité du sommeil paradoxal. *Science et Avenir : Le Rêve*. Disponible sur : <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/animal/rythme.php>

B

Badiaga, M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali [PhD Thesis]. **Farnsworth, N. R. (1966).** Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(3), 225–276.

Bakli S, (2020).Activité antimicrobienne, antioxydant et anticoccidienne des extraits phénoliques de quelques plantes médicinales locales. Thèse de doctorat. Harzallah D. Université Ferhat Abbas ,Sétif1 ,p :14-149.

Ban, H.-J., Kim, S. C., Seo, J., Kang, H.-B., & Choi, J. K. (2011). Genetic and metabolic characterization of insomnia. *PLOS ONE*, 6, e18455.

Barry A.I. and Thornsberry C. (1985). Susceptibility test, diffusion test procedure. *American Journal of Clinical Pathology*, 19, pp. 492–500.

Bartha, K. J. (1937). Játék. In *A Magyarorságnéprajza* (pp. 453–498). Királyi Magyar Egyetemi Nyomda.

Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., & McCarley, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 73, 379–396.

Baskin, C. C., & Baskin, J. M. (1998). *Seeds: Ecology, biogeography and evolution of dormancy and germination*. San Diego: Academic.

Baskin, C. C., Milberg, P., Andersson, L., & Baskin, J. M. (2002). Non-deep simple morphophysiological dormancy in seeds of the weedy facultative winter annual *Papaver rhoeas*. *Weed Res.*, 42, 194–202.

- Bauer A.w., Kirby W.m.m., Sherris T.c., and Truck M. (1966).** Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45, pp. 493–496.
- Bédane, C. (2008).** Photodermatologie : Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Edition Wolters Kluwer France, p 20.
- Bekro, Y. A., Mamyrbekova, J. A., Boua, B. B., Bi, F. T., & Ehile, E. E. (2007).** Etude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana* (Baill.) Herend. et Zarucchi (Caesalpinaceae). *Sciences & nature*, 4(2), 217-225.
- Benloucif, S., Guico, M. J., Reid, K. J., Wolfe, L. F., L'hermite-Balériaux, M., & Zee, P. C. (2005).** Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *Journal of Biological Rhythms*, 20, 178–188.
- Berntson, G. G., Shafi, R., & Sarter, M. (2002).** Specific contributions of the basal forebrain corticopetal cholinergic system to electroencephalographic activity and sleep/waking behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 16, 2453–2461.
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Marcus, C. L., Vaughn, B. V., for the American Academy of Sleep Medicine. (2012).** The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.0. Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine.
- Bertran, F., Harand, C., Doidy, F., & Rauchs, G. (2013).** Rôle du sommeil dans la consolidation des souvenirs. *Revue de Neuropsychologie*, 5(4), 273–280.
- Bertrand, M. (2017).** La phytothérapie dans le traitement de l'insomnie [Thèse de doctorat, Université de Lorraine]. HAL. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932092>
- Beuchert, M. (2004).** *Symbolik der Pflanzen*. Frankfurt.
- Bianco, V. V., Santamaria, P., & Elia, A. (1996).** Nutritional value and nitrate content in edible wild species used in southern Italy. *Acta Horticulturae*, 467, 71–87.
- Björk, C. R. (2019).** Taxonomy of *Papaver* sect. *Meconella* (Papaveraceae) in British Columbia. *Phytoneuron*, 6, 1–18.
- Blois, M. S. (1958).** Antioxidant determinations by the use of stable free radical. *Nature*, 181, 1199–1200.

- Boldyrev, A. A. (1993).** Does carnosine possess direct antioxidant activity? *Int. J. Biochem.* 25(8), 1101-1107.
- Bonin, B. (2010).** Troubles du sommeil de l'adulte.
- Bonnier, G., & De Layens, G. (1985).** Flore complète portative de la France, de la Suisse, de la Belgique: Pour trouver facilement les noms des plantes sans mots techniques. Belin.
- Bougandoura, N., & Bendimerad, N. (2013).** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technology*, (9), 14.
- Boursier, B. (2005).** Amidons natifs et amidons modifiés alimentaires. *Techniques de l'Ingénieur*. 33-38.
- Boutroue, B. (n.d.).** Microsoft Word - 5. Boutroue.doc - 5_Boutroue.pdf. http://www.paris-sorbonne.fr/IMG/pdf/5_Boutroue.pdf
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C., (1995).** Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity *LWT.Food Science and Technology* 28, 25–30.
- Brezinova, B., Macak, M., & Eftimova, J. (2009).** The morphological diversity of selected traits of world collection of poppy genotypes (genus *Papaver*). *Journal of Central European Agriculture*, 10(2), 183–192.
- Brower, K. J., Myra Kim, H., Strobbe, S., Karam-Hage, M., & Consens, F. (2008).** A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32(8), 1429–1438.
- Bruneton J, (1993).** Pharmacognosie et phytochimie plantes médicinales. Paris, France: Lavoisier. 278 - 279p.
- Brzezinski, A. (1997).** Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 336(3), 186–195.
- Buscemi, N., et al. (2005).** The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 20(12), 1151–1158.

C

- Cano, A., Acosta, M., Arnaro, M.B. (2000).** A method to measure antioxidant activity in organic media: application to lipophilic vitamins. *Redox Rep.*, 5: 365-370.
- Cano, N., Barnoud, D., Schneider, S. M., Vasson, M.-P., Hasselmann, M. & Leverve, X. (2006).** *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Edition Springer, p 255.
- Cardinali, D. P., & Pévet, P. (1998).** Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine Reviews*, 2, 175–190.
- Carskadon, M. A., Seidel, W. E., Greenblatt, D. J., & Dement, W. C. (1982).** Daytime carry-over of triazolam and flurazepam in elderly insomniacs. *Sleep*, 5, 361–371.
- Chen, J., Shen, Y., Chen, C., & Wan, C. (2019).** Inhibition of key citrus postharvest fungal strains by plant extracts in vitro and in vivo: A review. *Plants*, 8(2), 26.
- Choe, S., Kim, S., Lee, C., Yang, W., Park, Y., Choi, H., Chung, H., Lee, D., & Hwang, B. Y. (2011).** Species identification of Papaver by metabolite profiling. *Forensic Science International*, 211, 51–60.
- Choi, Y. M., Noh, D. O., Cho, S. Y., Suh, H. J., Kim, K. M., & Kim, J. M. (2006).** Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT Food Science and Technology*, 39(7), 756-761.
- Christophe, P. & Christophe S. (2011).** *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Edition Springer, p 84.
- Cirujeda, A., Recasens, J., & Taberner, A. (2006).** Dormancy cycle and viability of buried seeds of *Papaver rhoeas*. *Weed Res.*, 46, 1–8.
- Cirujeda, A., Recasens, J., Torra, J., & Taberner, A. (2007).** A germination study of herbicide-resistant field poppies in Spain. *Agron. Sustain. Dev.*, 28, 207–220.
- Claustrat, B., Brun, J., & Borson-Chazot, F. (2001).** Melatonin and circadian rhythm. *Revue Neurologique (Paris)*, 157(11 Pt 2), S121–S125.

Claustrat, B., Brun, J., &Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *SleepMedicineReviews*, 9, 11–24.

Clay, E., Falissard, B., Moore, N., &Toumi, M. (2013). Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. *European Journal of ClinicalPharmacology*, 69(1), 1–10.

Çoban, I., Toplan, G. G., Özbek, B., Gurer, Ç. U., &Sarıyar, G. (2017). Variation of alkaloid contents and antimicrobial activities of *Papaver rhoeas* L. growing in Turkey and northern Cyprus. *Natural Product Research*, 33(24), 3556–3560.

Çoban, İ., Toplan, G. G., Özbek, B., Gürer, Ç. U., &Sarıyar, G. (2017).Variation of alkaloid contents and antimicrobial activities of *Papaverrhoeas* L. growing in Turkey and Northern Cyprus. *Pharmaceutical Biology*, 55, 1894–1898.

Colbach, N., Dürr, C., Roger-Estrade, J., Chauvel, B., &Caneill, J. (2006).AlomySys: Modelling black-grass (*Alopecurusmyosuroides*Huds.) germination and emergence, in interaction with seed characteristics, tillage and soil climate, I: Construction. *European Journal of Agronomy*, 24, 95–112.

Corbett, L. C., &Mulford, F. L. (1932).Growing annual flowering plants.U.S. Government Printing Office.Chancellor, R. J. (1986).Decline of arable weed seeds during 20 years in soil under grass and the periodicity of seedling emergence after cultivations. *Journal of Applied Ecology*, 23, 631–637.

D

Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. (2003).Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress.*ClinicaChimicaActa*, 329, 23-38.

De Bray, L. (1978). The wild garden. New York: Mayflower Books.

Debue-Barazer, C., Baudouin, G., &Tillequin, F. (2002). Le pavot, l'opium et les objets associés au Musée de matière médicale de la Faculté de pharmacie de Paris. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 90(336), 555–568.

Debue-Barazer, C., Baudouin, G., &Tillequin, F. (2002).Le pavot, l'opium et les objets associés au Musée de matière médicale de la Faculté de pharmacie de Paris. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 90(336), 555–568.

Dellavalle, P. D., Cabrera, A., Alem, D., Larrañaga, P., Ferreira, F., &Rizza, M. D. (2011). Antifungal activity of medicinal plant extracts against phytopathogenic fungus *Alternaria* spp. *Chilean Journal of Agricultural Research*, 71(2), 231-239.

Dement, W. C., Miles, L. E., &Carskadon, M. A. (1982). "White paper" on sleep and aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 30, 25–50.

Diallo, D. (2000). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Mali and phytochemical study of four of them: *Glinus oppositifolius* (Aizoaceae), *Diospyros abyssinica* (Ebenaceae), *Entada africana* (Mimosaceae), *Trichilia emetica* (Meliaceae) (Doctoral dissertation, Université de Lausanne, Faculté des sciences).

Diallo, K. (2014). Recensement des plantes anti-inflammatoire de la flore sénégalaise. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Cheikh ANTA DIOP de Dakar. Sénégal.3-9.

Dif, M. M., Benchiha, H., Mehdadi, Z., Benali-Toumi, F., Benyahia, M., &Bouterfas, K. (2015). Étude quantitative des polyphénols dans les différents organes. *Phytothérapie*, 13, 314-319.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plant extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97(4), 654–660.

Dogan, G., &Bagci, E. (2014).Essential oil composition of *Papaverrhoeas* L. (corn poppy) (Papaveraceae) from Turkey.*Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 42(4), 545-549.

Doğan, G., &Bağcı, E. (2014).Essential oil composition of *Papaverrhoeas* L. (Corn poppy) (Papaveraceae) from Turkey.*Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 42, 545–549.

Dohou, N., Yamni, K., Tahrouch, S., Idrissi Hassani, L. M., Badoc, A., Gmira, N., & Douhou, N. (2003). Phytochemical screening of an Ibero-Moroccan endemic, *thymelaea lythroides*. *Bulletin de la Société de pharmacie de Bordeaux*, 142, 61-78.

Dolphin, R., & Driver, D. (1988). Hidden addictions: The increasing abuse of prescription drugs. *Maclean's*, 2–4.

Donohue, K., Dorn, L., Griffith, C., Kim, E., Aguilera, A., Polisetty, C. R., & Schmitt, J. (2005). Environmental and genetic influences on the germination of *Arabidopsis thaliana* in the field. *Evolution*, 59, 740–757.

Dorman, H. D., Koşar, M., Kahlos, K., Holm, Y., & Hiltunen, R. (2003). Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from *Mentha* species, hybrids, varieties, and cultivars. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(16), 4563–4569.

Doron S., Gorbach S. L. (2010). Bacterial Infections, Overview. Griffiths J, Maguire JH, Heggenhougen HK, Quah SR. Associate editors. *Public Health and Infectious Diseases*. UK. Elsevier Inc, 3–7.

Doughari J. h., Pukuma M. s., and De N. (2007). Antibacterial effects of *Balanites aegyptiaca* L. Drel. and *Moringa oleifera* Lam. on *Salmonella typhi*. *African Journal of Biotechnology*, 6(19), pp. 2212–2215.

Downing, S. S., Lee, Y. T., Farb, D. H., & Gibbs, T. T. (2005). Benzodiazepine modulation of partial agonist efficacy and spontaneously active GABAA receptors supports an allosteric model of modulation. *British Journal of Pharmacology*, 145(7), 894–906.

Droillard, M.-J. & Paulin, A. (1990). Isozymes of Superoxide Dismutase in Mitochondria and Peroxisomes Isolated from Petals of Carnation (*Dianthus caryophyllus*) during Senescence. *Plant Physiology* 94 (3), 1187–1192.

Dudonné, S., Vitrac, X., Coutiere, P., Woillez, M., Merillon, J.M., (2009). Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57, 1768–1774.

Duke, J. A., & Ayensu, E. S. (1985). Medicinal plants of China, Medicinal plants of the world. Reference Publications.

Duke, J. A., & Ayensu, E. S. (1985). Medicinal plants of China. Reference Publications.

Düll, R., & Kutzelnigg, H. (2016). Taschenlexikon der Pflanzen Deutschlands und angrenzender Länder (7th ed.). Wiebelsheim.

E

Earle, F. R., & Jones, Q. (1962). Analyses of seed samples from 113 plant families. *Economic Botany*, 16, 221–250.

Earle, F., & Jones, Q. (1962). Analysis of seed samples from 113 plant families. *Economic Botany*, 16, 221–250.

Edinger, J. D., Bonnet, M. H., Bootzin, R. R., Doghramji, K., Dorsey, C. M., Espie, C. A., et al. (2004). Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: Report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*, 27, 1567–1596.

Ekici, L. (2014). Effects of concentration methods on bioactivity and color properties of poppy (*Papaver rhoeas* L.) sorbet, a traditional Turkish beverage. *Food Science and Technology*, 56, 40–48.

El Hachimi, F., Alfaiz, C., Bendriss, A., Cherrah, Y., & Alaoui, K. (2017). Activité antiinflammatoire de l'huile des graines de *Zizyphus lotus* (L.) Desf. *Phytothérapie*, 15(3), 147–154. <https://doi.org/10.1007/s10298-016-1056-1>

El Hadrami L, Ramos T, El Bellaj M, et al (1997). A sinapic derivative as an induced defense compound of date plam against *Fusarium oxysporum* sp. *albedinis*, the agent bayoud disease. *J Phytopathol* 145 :329–33.

El-Masry, S., El-Ghazooly, M. G., & Omar, A. A. (1981). Alkaloids from Egyptian *Papaverrhoeas*. *Planta Medica*, 41, 61–64.

Ezeh, G. C., Udeh, N. E., Ozioko, C. A., Onoja, S. O., Eze, R. E., Omeh, Y. N., ... Anaga, A. O. (2021). Acute and sub-acute toxicity profile of methanol extract of *Hura crepitans* leaf on Wistar rats. *Notulae Scientia Biologicae*, 13(2), 10939.

F

Fernandez-Quintanilla, C., Barroso, J., Recasens, J., Sans, F. X., Toner, C., & Sánchez del Arco, M. J. (2000). Demography of *Lolium rigidum* in winter barley crops: Analysis of recruitment, survivorships and reproduction. *Weed Res.*, 40, 281–291.

Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H. (2013). Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE*, 8(5), e63773.

Fichten, C. S., & Libman, E. (1991). L'insomnie et son traitement chez les personnes âgées : une nouvelle approche. *Santé mentale au Québec*, 16(1), 99–116.

Fleischhauer, S. G., Guthmann, J., & Spiegelberger, R. (2007). Essbare Wildpflanzen. Baden, München.

Fokunang, C.N., Fokunang, E.A., Frederick, K., Ngameni, B., et Ngadjui, B.T. (2018). Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries.

G

Gaillard, J. M. (1990). Le sommeil : Ses mécanismes et ses troubles. Paris : Doin

Gajraj, N. M. (2007). Pregabalin: Its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*, 105(6), 1805–1815.

Ghuri, M. A., Liaqat, I., Ali, R., Uzma, H., Naveel, A., et Aqeel, J., (2021). In vivo anti-inflammatory, antipyretic, analgesic activity and in vitro anti-proliferative activity of aqueous methanolic extract of *Euphorbia granulata* Forssk. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(34).

Glatz, Z. (2006). Determination of enzymatic activity by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography B*, 841, 23–37.

Goldblatt, P. (1974). Biosystematic studies in *Papaver* section *Oxytona*. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 61, 264–296. 3

Gonullu, H., Karadas, S., Dulger, A. C., & Ebinc, S. (2014). Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Papaver rhoeas*. *JPM: Journal of the Pakistan Medical Association*, 64, 1189–1190.

- Gonzalez-Andujar, J. L., & Fernandez-Quintanilla, C. (1991).**Modelling the population dynamics of *Avenasterilis* under dry-land cereal cropping systems. *J. Appl. Ecol.*, 28, 16–27.
- Goodman, M., Bostick, R. M., Dash, C., Terry, P., & Flanders, W. D. (2011).** Antioxidants and prevention of prostate cancer: A review of current evidence. *Journal of Nutrition*, 141(2), 285–293. <https://doi.org/10.3945/jn.110.131300>
- Gorinstein, S., Haruenkit, R., Poovarodom, S., Vearasilp, S., Ruamsuke, P., Namiesnik, J., Leontowicz, M., Leontowicz, H., Suhaj, M., Sheng, G.P., (2010).** Some analytical assays for the determination of bioactivity of exotic fruits. *Phytochemical Analysis* 21, 355–362.
- Govindappa, M., Naga Sravya, S., Poojashri, M. N., Sadananda, T. S., & Chandrappa, C. P. (2011).** Antimicrobial, antioxidant and in vitro anti-inflammatory activity of ethanol extract and active phytochemical screening of *Wedeliatrilobata* (L.) Hitchc. *Journal of pharmacognosy and phytotherapy*, 3(3), 43–51.
- Grauso, L., de Falco, B., Motti, R., & Lanzotti, V. (2020).** Corn poppy, *Papaverrhoeas* L.: A critical review of its botany, phytochemistry and pharmacology. *Phytochemistry Reviews*, 1-22.
- Grauso, L., de Falco, B., Motti, R., & Lanzotti, V. (2021).** Corn poppy, *Papaverrhoeas* L.: A critical review of its botany, phytochemistry and pharmacology. *Phytochemistry Reviews*, 20, 227–248.
- Grauso, L., Emrick, S., Bonanomi, G., & Lanzotti, V. (2019).** Metabolomics of the alimurgic plants *Taraxacumofficinale*, *Papaverrhoeas* and *Urticadioica* by combined NMR and GC–MS analysis. *Phytochemical Analysis*, 30, 535–546.
- Gronfier, C. (2009).** Le rôle et les effets physiologiques de la lumière : sommeil et horloge biologique dans le travail de nuit et posté. *Archives des Maladies Professionnelles et de l’Environnement*, 70(3), 253–261.
- Gürbüz, I., Üstün, O., Yesilada, E., Sezik, E., & Kutsal, O. (2003).** Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(1), 93–97

Habibur, R., Eswaraiah, M. C., et Dutta, A. M. (2015). In-vitro Anti-inflammatory and Antiarthritic Activity of *Oryza sativa* Var. Joha Rice (An Aromatic Indigenous Rice of Assam). American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci. 15. 115-121.

Habibur, R., Eswaraiah, M. C., et Dutta, A. M. (2015). In-vitro Anti-inflammatory and Antiarthritic Activity of *Oryza sativa* Var. Joha Rice (An Aromatic Indigenous Rice of Assam). American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci. 15. 115-121.

Habouche, H., et Mimoune, S. (2019). Etude in vitro de l'activité antioxydant et antiinflammatoire de l'extrait éthanolique de *Matricaria pubescens*. Mémoire de Master en biologie spécialité: biochimie appliquée. Université Mohamed Boudiaf - M'sila. 9.

Haddouchi, F., Chaouche, T. M., Ksouri, R., Medini, F., Sekkal, F. Z., & Benmansour, A. (2014). Antioxidant activity profiling by spectrophotometric methods of aqueous methanolic extracts of *Helichrysum stoechas* subsp. Rupestre and *Phagnalon saxatile* subsp. Saxatile. Chinese journal of natural medicines, 12(6), 415-422.

Hajak, G., Huether, G., Blanke, J., et al. (1996). Nocturnal melatonin secretion and sleep after doxepin administration in chronic primary insomnia. Pharmacopsychiatry, 29, 187–192.

Hajak, G., Rodenbeck, A., Voderholzer, U., et al. (2001). Doxepin in the treatment of primary insomnia: A placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. Journal of Clinical Psychiatry, 62, 453–463.

Hajjaj, G. (2017). Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *matricaria chamomilla* L. Et de *l'ormenis mixta* L. (asteraceae). Thèse de Doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie. Université Mohammed V. Maroc. 40-45.

Hakim, S. A. E., Mijovic, V., & Walker, J. (1961). Distribution of certain poppy-fumaria alkaloids and a possible link with the incidence of glaucoma. Nature, 1, 198–201.

Halliwell, B., Gutteridge, J.M., (2015). Free radicals in biology and medicine. Oxford university press, USA, 905 pp.

Hamouchene, L., Aoudjit, B. (2021). Extraction des métabolites biologiquement actifs des parties aériennes d'une espèce de la famille Papaveraceae « Le coquelicot rouge », p53.

Hamvai, V. (1968). Játékéspedagógia. Pedagógiai Szemle, 18, 441–450.

Harbone, J.P. (1998). Phytochemical methods, A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis. Chapman & Hall, Londres.

Hasplova et al. (2011). "Biological activity of plant extract isolated from *Papaver rhoeas* on human lymphoblastoid cell line." *Neoplasma*, 58(5), 386.

Haughton, C. L. (1978). Green immigrants. New York: Harcourt Brace Jovanovich.

Heimler, D., Vignolini, P., Dini, M. G., & Romani, A. (2005). Rapid tests to assess the antioxidant activity of *Phaseolus vulgaris* L. dry beans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 3053-3056.

Herring, W. J., Connor, K. M., Snyder, E., et al. (2014). Suvorexant in patients with insomnia: Results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biological Psychiatry*.

Hijazi, M. A., Aboul-Ela, M., Bouhadir, K., Fatfat, M., Khalife, H., Ellakany, A., & Gali-Muhtasib, H. (2017). Cytotoxic activity of alkaloids from *Papaver rhoeas* growing in Lebanon. *Records of Natural Products*, 11, 211–216.

Hillenbrand, M., Zapp, J., & Becker, H. (2004). Depsides from the petals of *Papaver rhoeas*. *Planta Medica*, 70(4), 380-382.

Hillenbrand, M., Zapp, J., & Becker, H. (2004). Depsides from the petals of *Papaver rhoeas*. *Planta Medica*, 70, 380–382.

Hintermeier, H., & Hintermeier, M. (2002). Blütenpflanzen und ihre Gäste. München.

Hmamou, A., Eloutassi, N., Alshawwa, S. Z., Al Kamaly, O., Kara, M., Bendaoud, A., ... & Lahkimi, A. (2022). Total phenolic content and antioxidant and antimicrobial activities of *Papaver rhoeas* L. organ extracts growing in Taounate region, Morocco. *Molecules*, 27(3), 854.

Holm, L., Doll, J., Holm, E., Pancho, J., & Herberger, J. (1997). *Papaver rhoeas* L. In *World Weeds: Natural Histories and Distribution* (pp. 555–561). New York: J. Wiley.

Holsboer-Trachsler, E., & Prieto, R. (2013). Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(4), 925–936.

Hosokawa, K., Shibata, T., Nakamura, I., & Hishida, A. (2004). Discrimination among species of *Papaver* based on the plastid *rpl16* gene and the *rpl16*–*rpl14* spacer sequence. *Forensic Science International*, 139(2–3), 195–199.

I

Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Westchester : American Academy of Sleep Medicine.

Isbilir, S. S., & Sagioglu, A. (2012). An assessment of in vitro antioxidant activities of different extracts from *Papaver rhoeas* L. leaves. *International Journal of Food Properties*, 15(6), 1300–1308.

Ito, N., Hirose, M., Fukushima, S., Tsuda, H., Shirai, T., & Tatematsu, M. (1986). Studies on antioxidants: Their carcinogenic and modifying effects on chemical carcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology*, 24, 1099–1102.

J

Johnson, E. O., Roth, T., Schultz, L., & Breslau, N. (2006). Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: Lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics*, 117, e247–e256.

Johnston, J. D., Messenger, S., Barrett, P., & Hazlerigg, D. G. (2003). Melatonin action in the pituitary: neuroendocrine synchronizer and developmental modulator? *Journal of Neuroendocrinology*, 15(4), 405–408.

Jouvet, M. (1969). Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163, 32–41.

Jouvet, M. (1999). Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology*, 21, 24S–27S.

Judd, W. S., Campbell, C. S., Kellogg, E. A., & Stevens, P. F. (1999). *Plant systematics: A phylogenetic approach* (464 pp.). Sinauer.

K

- Kadereit, J. W. (1990).** Some suggestions on the geographical origin of the central, west and north European synanthropic species of *Papaver* L. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 103, 221–231.
- Kadereit, J. W. (1993).** Flowering plants: Dicotyledons—Magnoliid, Hamamelid and Caryophyllid families (pp. 494–506). In *The Families and Genera of Vascular Plants* (Vol. 2).
- Kalav, Y., & Sariyar, G. (1989).** Alkaloids from Turkish *Papaver rhoeas*. *Planta Medica*, 55, 488.
- Kales, A., Soldator, C. R., & Vela-Bueno, A. (1985).** Clinical comparison of benzodiazepine hypnotics with short and long elimination half-lives. In Smith, D. E., & Wesson, D. R. (Eds.), *The Benzodiazepines: Current Standards for Medical Practice* (pp. 121–148). Lancaster, England : MTP Press Limited.
- Kalinchuk, A. V., McCarley, R. W., Porkka-Heiskanen, T., & Basheer, R. (2010).** Sleep deprivation triggers inducible nitric oxide-dependent nitric oxide production in wake-active basal forebrain neurons. *Journal of Neuroscience*, 30, 13254–13264.
- Kalla, A., & Belkacemi, D. (2017).** Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien.
- Karthik, K.N., Rathna, B., Kumar, P.S., Venupriya, R., Sunilkumar, K.N., et Singh, R. (2013).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Canthium parviflorum* by in-vitro method. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 1(5), 729-730.
- Karthik, K.N., Rathna, B., Kumar, P.S., Venupriya, R., Sunilkumar, K.N., et Singh, R. (2013).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Canthium parviflorum* by in-vitro method. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 1(5), 729-730.
- Katzung, B. G. (2009).** *Basic and Clinical Pharmacology* (11th ed.). McGraw-Hill Medical.
- Kelly, J. M., & Bianchi, M. T. (2012).** Mammalian sleep genetics. *Neurogenetics*, 13, 287–326.
- Khan, M., Alam, A., Khan, K.M., Salar, U., Chigurupati, S., Wadood, A., Ali, F., Mohammad, J.I., Riaz, M., and Perveen, S. (2018).** Flurbiprofen derivatives as novel α -amylase inhibitors: Biology-oriented drug synthesis (BIODS), in vitro, and in silico evaluation. *Bioorganic Chemistry*. 81, 157-167.

- Khealani, B. A. (2006).** Neurobiology of sleep. *Pakistan Journal of Neuroscience*, 1(3), 155–158.
- Khurshid, A. (2015).** A review of changes in DSM-5 sleep-wake disorders. *Psychiatric Times*, 1, 1–4.
- Kim, D.-O., Chun, O.K., Kim, Y.J., Moon, H.Y., Lee, C.Y., (2003).**Quantification of polyphenolics and their antioxidant capacity in fresh plums.*Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51, 6509–6515.
- Kim, D.-O., Lee, K.W., Lee, H.J., Lee, C.Y., (2002).**Vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of phenolic phytochemicals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 3713–3717.
- Klerman, E. B., Gershengorn, H. B., Duffy, J. F., & Kronauer, R. E. (2002).** Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 17, 181–193.
- Kostic, D. A., Mitic, S. S., Mitic, M. N., Zarubica, A. R., Velickovic, J. M., Dordevic, A. S., & Randelovic, S. S. (2010).** Phenolic contents, antioxidant and antimicrobial activity of *Papaver rhoeas* L. extracts from Southeast Serbia. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(17), 1727-1732.
- Kotagal, S., & Pianosi, P. (2006).** Sleep disorders in children and adolescents. *BMJ*, 332, 828–832.
- Kouamé T.K, Siaka S, Benjamin A.B, Kassi A.B.B et Soro Y, (2021).** Détermination des teneurs en polyphénols totaux, flavonoïdes totaux et tanins de jeunes feuilles non encore ouvertes de *Piliostigma thonningii* (Caesalpiniaceae).*Int. J. Biol. Chem. Sci*, v : 15(1),p:102, 97-105.
- Kramer, M., & Schoen, L. S. (1984).** Problems in the use of long acting hypnotics in older persons. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45, 176–177.
- Krausch, H.-D. (2007).** Kaiserkron und Päonien rot... Von der Entdeckung und Einführung unserer Gartenblumen. München.
- Krueger, J. M., Rector, D. M., Roy, S., Van Dongen, H. P. A., Belenky, G., & Panksepp, J. (2008).** Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 910–919.

Kryger, M., Roth, T., Wang-Weigand, S., & Zhang, J. (2009). The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep and Breathing*, 13(1), 79–84.

Kryger, M., Wang-Weigand, S., & Roth, T. (2007). Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 11(3), 159–164.

Krystal, A. D. (2009). A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: The empirical basis for U.S. clinical practice. *SleepMedicineReviews*, 13(4), 265–274.

Krystal, A. D., & Davidson, J. R. (2007). The use of prazosin for the treatment of trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *BiologicalPsychiatry*, 61, 925–927.

Krystal, A. D., et al. (2010). Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia. *Sleep*, 33(11), 1553–1561.

Krystal, A. D., et al. (2011). Efficacy and safety of doxepin 3 mg and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 34(10), 1433–1442.

Krystal, A. D., Richelson, E., & Roth, T. (2013). Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *SleepMedicineReviews*, 17(4), 263–272.

Kültür, Ş. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111, 341–364.

L

La Cabane de Tellus. (2010). Les frères Pavots. Le petit journal de Tellus, n°4. Consulté à l'adresse : <http://cabanedetellus.free.fr>

Ladouceur, R., & Gros-Louis, Y. (1984). L'insomnie : Traitement comportemental. Montréal : Presses de l'Université du Québec.

Landolt, H. P., et al. (2004). Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1933–1939.

Langlande V. (2010). L'Ortie dioïque, *Urticadioica L.*, étude bibliographique en 2010 ; Thèse de docteur en pharmacie ; Université de Nantes ; France.

Lee, M. G., Hassani, O. K., Alonso, A., & Jones, B. E. (2005). Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *Journal of Neuroscience*, 25, 4365–4369.

Léger, D., Guilleminault, C., Dreyfus, J. P., Delahaye, C., & Paillard, M. (2000). Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *Journal of Sleep Research*, 9(1), 35–42. Chan-Chee, C., Bayon, V., Bloch, J., Beck, F., Giordanella, J. P., & Léger, D. (2011). [Epidemiology of insomnia in France]. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 59(6), 409–422.

Levenson, J. C., Kay, D. B., & Buysse, D. J. (2015). The pathophysiology of insomnia. *Chest*, 147, 1179–1192.

Lewy, A. J., & Sack, R. L. (1989). The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiology International*, 6, 93–102.

Lewy, A. J., Cutler, N. L., & Sack, R. L. (1999). The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *Journal of Biological Rhythms*, 14, 227–236.

Lie, J. D., Tu, K. N., Shen, D. D., & Wong, B. M. (2015). Pharmacological treatment of insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(11), 759.

Lindström, J., & Kokko, H. (2002). Cohort effects and population dynamics. *Ecology Letters*, 5, 338–344.

Lintell-Smith, G., Baylis, J. M., & Watkinson, A. R. (1992). The effects of reduced nitrogen and weed competition on the yield of winter wheat. *Aspects of Applied Biology*, 30, 367–372.

Liu, X., Uchiyama, M., Okawa, M., & Kurita, H. (2000). Prevalence and correlates of self-reported sleep problems among Chinese adolescents. *Sleep*, 23, 27–34.

Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, et al (1986). Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 315:997-1003

Lutman, P. W., Cussans, G. W., Wright, K. J., Wilson, B. J., Wright, G. M., & Lawson, H. M. (2002). The persistence of seeds of 16 weed species over six years in two arable fields. *WeedRes.*, 42, 231–241.

Luzuriaga, A. L., Escudero, A., & Perez-Garcia, F. (2006). Environmental maternal effects on seed morphology and germination in *Sinapisarvensis* (Cruciferae). *Weed Res.*, 46, 163–174.

Lykkesfeldt, J., Svendsen, O., (2007). Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *Vet. J.* 173, 502–511.

M

Mabberley, D. J. (2008). Mabberley's Plant-book: A portable dictionary of plants, their classification and uses. Cambridge University Press.

Mabberley, D. J. (2017). Mabberley's plant-book: A portable dictionary of plants, their classification and uses (4th ed.). Cambridge University Press.

Macheix J J., Fleuriet A. Etjay–Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Ed Press poly technologiques et universitaires romandes, 4-5.

Macheix J., Fleuriet A., et Jay-Allemand C., (2005). Les composées phénoliques des végétaux, un exemple de métabolites secondaires d'importance économique, presses polytechniques et universitaires romandes, ISBN 2-88074-625-6 p 1, p 67,p121-216 , p 162.

Mag, P., Liao, H., Dong, W., Shi, X., Liu, H., Yuan, K., (2012). Analysis and comparison of the active components and antioxidant activities of extracts from *Abelmoschus esculentus* L. *Pharmacogn Mag* 8(30):156-61. doi: 10.4103/0973- 1296.96570.

Magnin P (1996a). Le sommeil du 3eme type, [en ligne]. Disponible sur « <https://sommeil.univlyon1.fr/articles/savenir/3type/stade1.php> » (Consulté le 19 Avril 2017).

Magnin P (1996b). Le sommeil du 3eme type, [en ligne]. Disponible sur « <https://sommeil.univlyon1.fr/articles/savenir/3type/stade2.php> » (Consulté le 19 Avril 2017)

- Magnin P (1996c).** Le sommeil du 3eme type, [en ligne] Disponible sur «<https://sommeil.univlyon1.fr/articles/savenir/3type/stade34.php> » (Consulté le 19 Avril 2017).
- Maione, F., Russo, R., Khan, H., & Mascolo, N. (2016).** Medicinal plants with antiinflammatory activities. *Natural Product Research*, 30(12), 1343–1352.
- Malešev D., et Kuntić V., 2007.** *Journal of the Serbian chemical society*, 72 (10): 921 -939.
- Manetto V, Medori R, Cortelli P, Montagna P, Tinuper P, Baruzzi A, Rancurel G, et al (1992).** Fatal familial insomnia: clinical and pathological study of five new cases. *Neurology* 42:312-319
- Marsoul, A., Ijjaali, M., Oumous, I., Bennani, B., & Boukir, A. (2020).** Determination of polyphenol contents in Papaver rhoeas L. flowers extracts (soxhlet, maceration), antioxidant and antibacterial evaluation. *Materials Today: Proceedings*, 31, S183-S189.
- Maruyama, N., Sekimoto, Y., Ishibashi, H., Inouye, S., Oshima, H., Yamaguchi, H., & Abe, S. (2005).** Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil. *Journal of Inflammation*, 2(1), 1.
- Matysik, G., & Benesz, M. (1991).** Thin-layer chromatography and densitometry of anthocyanins in the petals of red poppy during development of the flowers. *Chromatographia*, 32(1-2), 19-22.
- Maurizi, A., De Michele, A., Ranfa, A., Ricci, A., Roscini, V., Coli, R., Bodesmo, M., & Burini, G. (2015).** Bioactive compounds and antioxidant characterization of three edible wild plants traditionally consumed in the Umbria Region (Central Italy): *Bunias erucago* L., *Lactuca perennis* L., and *Papaver rhoeas* L. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 88, 109–114.
- McCloskey, M., Firbank, L. G., Watkinson, A. R., & Webb, D. J. (1998).** Interactions between weeds of winter wheat under different fertilizer, cultivation and weed management treatments. *Weed Res.*, 38, 11–24.
- McGinty, D. J., & Harper, R. M. (1976).** Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Research*, 101, 569–575.
- McNaughton, I. H., & Harper, J. L. (1964).** Biological flora of the British Isles: *Papaver rhoeas* L. *Journal of Ecology*, 52(3), 767–793.

- Médart, J. (2009).** Manuel pratique de nutrition: L'alimentation préventive et curative. Editions De Boeck Supérieur, p 49.
- Médecine Traditionnelle Européenne. Bases théoriques.** <http://www.m-t-e.fr/bases-th%C3%A9oriques/>
- Mellinger, G. D., Balter, M. B., & Uhlenhuth, E. H. (1985).** Insomnia and its treatment. Archives of General Psychiatry, 42, 225–232.
- Mellinger, G. D., Balter, M. B., & Uhlenhuth, E. H. (1985).** Insomnia and its treatment: Prevalence and correlates. Archives of General Psychiatry, 42, 225–232.
- Merikhi, F., Beldi, A. (2024).** Étude phytochimique et activités biologiques des extraits de Papaver rhoeas L. [Mémoire de Master, Centre universitaire Abdelhafid Boussouf Mila.
- Mestanier, S. (2021).** Mélatonine et troubles du sommeil : apports et limites d'une supplémentation exogène [Thèse de doctorat, Université de Bordeaux]. HAL archives ouvertes. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03643148v1>
- Meziti, H. (2018).** Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de Malvaparviflora L. Mémoire de Magister En Biochimie et physiologie expérimentale. Département de Biologie. Université Ferhat Abbas –Setif. 06-26.
- Mibindzou Mouellet, A. (2004).** Screening phytochimique de deux espèces de plantes : crotalaria retusa L (Papilionaceae) et hallea ciliata Aubrev et Pellegr. (Rubiaceae) récoltées au Gabon. Thèse de doctorat, Mali, 58 p.
- Michelson, D., Snyder, E., Paradis, E., et al. (2014).** Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: A phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurology, 13, 461–471.
- Milberg, P., & Andersson, L. (1994).** Effect of emergence date on seed production and seed germinability in Thlaspi arvense. Swed. J. Agric. Res., 24, 143–146.
- Milberg, P., & Andersson, L. (1997).** Seasonal variation in dormancy and light sensitivity in buried seeds of eight annual weed species. Can. J. Botany, 75, 1998–2004.

- Miller, J.K., Brzezinska-Slebodzinska, E., Madsen, F.C., (1993).** Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J. Dairy. Sci.* 76, 2812–2823.
- Mitich, L. W. (2000).** Corn poppy (*Papaverrhoeas L.*). *Weed Technology*, 14, 826–829.
- Mizushima, Y., & Kobayashi, M. (1968).** Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20(3), 169-173. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09718.x>
- Mohammed, F. S., Uysal, I., Yaz, H. H., & Sevindik, M. (2023).** Papaver species: usage areas, essential oil, nutrient and elements contents, biological activities. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(4), 1-9
- Montplaisir, J., & Rouleau, I. (1987).** Le sommeil normal et pathologique. In M. I. Botez (Éd.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement* (pp. 229–237). Montréal : PUM-Masson.
- Moosa, A., Sahi, S. T., Khan, S. A., & Malik, A. U. (2019).** Salicylic acid and jasmonic acid can suppress green and blue moulds of citrus fruit and induce the activity of polyphenol oxidase and peroxidase. *Folia Horticulturae*, 31(1), 195-204.
- Morales, P., Ferreira, I. C. F. R., Carvalho, A. M., Sánchez-Mata, M. C., Cámara, M., Fernández-Ruiz, V., Pardo-de-Santayana, M., & Tardío, J. (2014).** Mediterranean non-cultivated vegetables as dietary sources of compounds with antioxidant and biological activity. *LWT - Food Science and Technology*, 55, 389–396.
- Morgan, P. T., Pace-Schott, E. F., Mason, G. F., Forselius, E., Fasula, M., Valentine, G. W., & Sanacora, G. (2012).** Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep*, 35, 807–814.
- Winkelman, J. W., Buxton, O. M., Jensen, J. E., Benson, K. L., O'Connor, S. P., Wang, W., & Renshaw, P. F. (2008).** Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*, 31, 1499–1506.
- Morin, C. M., & Azrin, N. H. (1988).** Behavioral and cognitive treatments of geriatric insomnia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(5), 748–753.
- Mulugeta, D., & Stoltenberg, D. E. (1998).** Influence of cohorts on *Chenopodium album* demography. *Weed Sci.*, 46, 65–70.

N

N'Guessan, K., Kadja, B., Zirihi, G., Traoré, D., & Aké-Assi, L. (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 6(1).

Naik, S. R., & Sheth, U. K. (1976). Inflammatory process and screening methods for antiinflammatory agents- a review. *Journal of Postgraduate Medicine*, 22(1), 5.

Nair, S.S., Kavrekar, V., and Mishra, A. (2013). In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. *European Journal of Experimental Biology*. 3, 128-132.

Najjaa, H., Neffati, M., Zouari, S., & Ammar, E. (2007). Essential oil composition and antibacterial activity of different extracts of *Allium roseum* L., a North African endemic species. *Comptes Rendus Chimie*, 10(9), 820-826.

Nanaha, H., Bello, A. A., & Tahan, Z. S. (2024). Comparative evaluation of the antibacterial efficacy of *Papaver rhoeas* and *Papaver hybridum* extracts against respiratory tract pathogens. ResearchGate.

Nascimento, G. F., Locatelli, J., Freitas, P. C., & Silva, G. L. (2000). Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, 31(4), 247–256.

Nemeckova, A., Santavy, F., & Walterova, D. (1970). Alkaloids of the Papaveraceae. III. Alkaloids from some plant species of the section *Orthorhoeades*. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 35, 1733–1744.

Nicholls, P. (2012). Classical catalase: Ancient and modern. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 525, 95–101.

Norris, R. F. (1996). Morphological and phenological variation in barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*) in California. *Weed Sci.*, 44, 804–814.

Nuki, G. (2008). Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Current Rheumatology Reports*, 10(3), 218–227.

O

Oh, J. H., Ha, I. J., Lee, M. Y., et al. (2018). Identification and metabolite profiling of alkaloids in aerial parts of *Papaverrhoeas* by liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 41, 2517–2527.

Oh, J. H., Ha, I. J., Lee, M. Y., et al. (2018). Identification and metabolite profiling of alkaloids in aerial parts of *Papaverrhoeas* by liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 41, 2517–2527.

Oh, J. H., Ha, I. J., Lee, M. Y., Kim, E. O., Park, D., Lee, J. H., & Kim, C. K. (2018). Identification and metabolite profiling of alkaloids in aerial parts of *Papaverrhoeas* by liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 41(12), 2517-2527.

Oould Mokhtar, R. (2020). Caractérisation des extraits issus de *Papaver Rhoeas* et valorisation potentielle de ces extraits dans des applications tinctoriales (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret).

Osalou, A. R., Rouyandezagh, S. D., Alizadeh, B., Er, C., &Sevimay, C. S. (2013). A comparison of ice cold water pretreatment and α -bromonaphthalene cytogenetic method for identification of *Papaver* species. *The Scientific World Journal*, 2013, 608650.

Osman, N. I., Sidik, N. J., Awal, A., Adam, N. A., et Rezali, N. I. (2016). In vitro xanthine oxidase and albumin denaturation inhibition assay of *Barringtonia racemosa* L. and total phenolic content analysis for potential anti-inflammatory use in gouty arthritis. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 5(4), 343–349.

Osman, N. I., Sidik, N. J., Awal, A., Adam, N. A., et Rezali, N. I. (2016). In vitro xanthine oxidase and albumin denaturation inhibition assay of *Barringtonia racemosa* L. and total phenolic content analysis for potential anti-inflammatory use in gouty arthritis. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 5(4), 343–349.

Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A.J., Deemer, E.K., (2002). Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity

(ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 3122–3128.

Ouédraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A.-E., Koudou, J., Dijoux, M.-G., & Guissou, I. P. (2012). Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie*, 10(5), 286-292. <https://doi.org/10.1007/s10298-012-0732-z>

Oyedapo, O. O., & Famurewa, A. J. (1995). Antiprotease and Membrane Stabilizing Activities of Extracts of *Fagara Zanthoxyloides*, *Olax Subscorpioides* and *Tetrapleura Tetraptera*. *International Journal of Pharmacognosy*, 33(1), 65-69. <https://doi.org/10.3109/13880209509088150>

P

Packer, L., Kraemer, K. & Rimbach, G. (2001). Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 17(10), 888-895.

Pahlow, M. (1993). Das große Buch der Heilpflanzen. München.

Papazian, L. & Roch, A. (2008). Le syndrome de détresse respiratoire aiguë, Edition Springer, p 153.

Pasdeloup Grenez, E. (2019). Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille. France. 19-20.

Passani, M. B., & Panula, P. (2007). Histamine in the brain: Beyond sleep and memory. *Biochemical Pharmacology*, 73, 1113–1122.

Pellegrini, N., Serafini, M., Colombi, B., Del Rio, D., Salvatore, S., Bianchi, M., Brighenti, F., (2003). Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *The Journal of Nutrition* 133, 2812–2819.

Pelletier, E., Campbell, P. G. C. & Denizeau, F. (2004). Écotoxicologie moléculaire : Principes fondamentaux et perspectives de développement. Edition PUQ, p 182.

- Petramfar, P., Zarshenas, M. M., Moein, M., & Mohagheghzadeh, A. (2014).** Management of insomnia in traditional Persian medicine. *Forschende Komplementärmedizin*, 21(2), 119–125.
- Yeung, W.-F., Chung, K.-F., Poon, M. M.-K., Ho, F. Y.-Y., Zhang, S.-P., Zhang, Z.-J., et al. (2012). Chinese herbal medicine for insomnia: A systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 16(6), 497–507.
- Peyron, C., et al. (2000).** A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6, 991–997.
- Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., & Siegel, J. M. (2005). Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 46, 787–798.
- Pfeifer, S. (1965).** Occurrence of glaudine in opium and *Papaver rhoeas* L. *Pharmazie*, 20, 240.
- Pfeifer, S., & Banerjee, S. K. (1964).** Red-colored alkaloids of the genus *Papaver*. *Pharmazie*, 19, 286–289.
- Pfeifer, S., & Hanus, V. (1965).** On the alkaloids from *Papaver rhoeas* L. *Pharmazie*, 20, 394–396.
- Pietta, P. G. (2000).** Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042.
<https://doi.org/10.1021/np9904509>
- Pinke, G., Kapcsándi, V., & Czúcz, B. (2022).** Iconic arable weeds: The significance of
- Piquet, M.-A. & Hébuterne, X. (2007).** *Nutrition en pathologie digestive*. Edition Wolters Kluwer France, p 93.
- Plante, D. T., Jensen, J. E., Schoerning, L., & Winkelman, J. W. (2012).** Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 6, 1548–1557.
- Poirier, J. (2004).** *L'indispensable pour vivre en santé*, Edition Merlin, p 72.
- Porkka-Heiskanen, T., et al. (1997).** Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, 276, 1265–1268.
- Porsolt, R. D., Deniel, M., & Jalfre, M. L. (1979).** Forced swimming in rats: hypothermia, immobility and the effects of imipramine. *European Journal of Pharmacology*, 57(4), 431–436.

Portas, C. M., Thakkar, M. M., Rainnie, D. G., Greene, R. W., &McCarley, R. W. (1997). Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience*, 79, 225–235.

Pourmotabbed, A., Rostamian, B., Manouchehri, G., Pirzadeh-Jahromi, G., Sahraei, H., Ghoshooni, H., &Kamalnegad, M. (2004). Effects of Papaverrhoeas extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3), 431-435.

Poveda, J. (2020). Use of plant-defense hormones against pathogen-diseases of postharvest fresh produce. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 101521.

Preininger, V. (1985). The chemistry and biology of isoquinoline alkaloids. In J. D. Phillipson, M. F. Roberts, & M. H. Zenk (Eds.), *Proceedings in Life Sciences*. Springer.

R

Rahmani, S., Belboukhari, N., Sekkoum, K., et Cheriti, A. (2016). Evaluation de l'activité antiinflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (plumbaginacea). *Algerian Journal of Arid Environment "AJAE"*.6:1, 80-86.

Rapparini, G. (2001). Diserbo di frumento e cerealiminori in pre e post-emergenzaprecoce. *InformatoreAgrario*, 35, 53–61.

Raskind, M. A., Peskind, E. R., Kanter, E. D., et al. (2007). A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *BiologicalPsychiatry*, 61, 928–934.

Raskind, M. A., Peterson, K., Williams, T., Hoff, D. J., Hart, K., Holmes, H., ...&Peskind, E. R. (2003). Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: A placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 371–373. Taylor, F. B., Martin, P., Thompson, C., Williams, J., Mellman, T. A., Gross, C., ...&Raskind, M. A. (2008). Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: A placebo-controlled study. *BiologicalPsychiatry*, 63(6), 629–632.

Ratnam, D. V., Ankola, D. D., Bhardwaj, V., Sutte, D. K., & Kumar, M. N. V. R. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of Controlled Release*, 113(3), 189–207. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.015>

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10), 1231–1237.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., (1999).Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine* 26, 1231–1237.

Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC : National Institute of Health Publication.

Reeb, C. (2010,).Le coquelicot. Abeilles & Fleurs, (712), 21–22.

Rehel, S. (2019). Modifications du sommeil au cours du vieillissement : impact sur la mémoire prospective et lien avec le style de vie. Normandie Université.

Réseau Morphée. (2018). Rôle de la lumière et de la mélatonine. Réseau Morphée. Consulté le 14 août 2018, à l'adresse : <http://reseau-morphee.fr/lesommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/lumiere-melatonine>

Rey, J. P., Levesque, J., Pousset, J. L., & Roblot, F. (1992). Analytical studies of isorhoeadine and rhoegenine in petal extracts of *Papaverrhoeas* L. using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 596, 276–280.

Riba, F., Recasens, J., & Taberner, A. (1990). Flora arvense de los cereales d'invierno de Catalunya (I). In *Proceedings 1990 Sociedad Española de Malherbología* (pp. 239–246). Madrid, Spain: Spanish Weed Science Society

Richeux, V. (2017). Sommeil : la santé vient en dormant. *Science & Santé*, 35, 24–35.

Riekkinen, P. Jr., Riekkinen, M., Fisher, A., Ekonsalo, T., & Sirviö, J. (1993). Effects of muscarinic receptor agonists and anticholinesterase drugs on high voltage spindles and slow waves. *European Journal of Pharmacology*, 240, 1–7.

Riva, S. C., Opara, U. O., &Fawole, O. A. (2020). Recent developments on postharvest application of edible coatings on stone fruit: A review. *ScientiaHorticulturae*, 262, 109074.

Rivkees, S. A. (2007). The development of circadian rhythms: From animals to humans. *SleepMedicineClinics*, 2, 331–341.

Roberts, R. E., Sul Lee, E., Hernandez, M., & Solari, A. C. (2004). Symptoms of insomnia among adolescents in the Lower Rio Grande Valley of Texas. *Sleep*, 27, 751–760.

Rodenbeck, A., Hajak, G., et al. (2003). The sleep-improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia: A placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study followed by an open treatment over 3 weeks. *Psychopharmacology*, 170, 423–428.

Rodin, H. (1876). Les plantes médicinales et usuelles: Champs, jardins, forêts – Description et usages des plantes comestibles, suspectes, vénéneuses, employées dans la médecine, dans l'industrie et dans l'économie domestique (3^e éd., revue et augmentée). J. Rothschild.

Rodriguez-Amaya, D.B., (2010).Quantitative analysis, in vitro assessment of bio- availability and antioxidant activity of food carotenoids—A review.*Journal of Food Composition and Analysis* 23, 726–740.

Rose, M. A., &Kam, P. C. (2002). Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*, 57(5), 451–462.

Roth, A. J., McCall, W. V., &Liguori, A. (2011). Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *Journal of SleepResearch*, 20, 552–558.

S

Sabrina Krief. (2004). 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 consommée.

Sakai, K. (1985). Executive mechanisms of sleep. In Raven Press (pp. 111–137). New York. Lin, L., et al. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98, 365–376.

Sakai, K. (1988). Executive mechanisms of paradoxical sleep. *Archives Italiennes de Biologie*, 126, 239–257.

Sakat, S., Juvekar, A. R., & Gambhire, M. N. (2010). In vitro antioxidant and antiinflammatory activity of methanolextract of *Oxalis corniculata* Linn. *Int J PharmPharmSci*, 2(1), 146–155.

Saletu-Zyhlarz, G. M., Anderer, P., Gruber, G., et al. (2001). Insomnia related to dysthymia: Polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiology*, 44, 139–149.

Saletu-Zyhlarz, G. M., Anderer, P., Gruber, G., et al. (2002). Insomnia in depression: Differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 249–260.

Samaniego Sanchez, C., Troncoso Gonzalez, A.M., Garcia-Parrilla, M.C., Quesada Granados, J.J., Lopez Garcia de la Serrana, H., Lopez Martinez, M.C., (2007). Different radical scavenging tests in virgin olive oil and their relation to the total phenol content. *Analytica Chimica Acta* 593, 103–107.

Sanner, A. (2008). SCDMED_T_2008_SANNER_ALEXANDRE.pdf. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_SANNER_ALEXANDRE.pdf

Sans, P., Lassaut, B., & Čandek-Potokar, M. (2006). European protection of agricultural products and foodstuffs in the new EU member countries: The example of collaboration between France and Slovenia. *Journal of Central European Agriculture*, 7, 79–90.

Sarin, R. (2003). Enhancement of opium alkaloids production in callus culture of *Papaver rhoeas* Linn. *Indian Journal of Biotechnology*, 2, 271–272.

Sariyar, G., & Baytop, T. (1980). Alkaloids from *Papaver pseudo-orientale* (P. lasiothrix) of Turkish origin. *Planta Medica*, 38(4), 378–380.

Sarr, S. O., Fall, A. D., Gueye, R., Diop, A., Diatta, K., Diop, N., Ndiaye, B., & Diop, Y. M. (2015). Étude de l'activité antioxydante des extraits des feuilles de *Vitex doniana* (Verbenaceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(3), 1263–1269.

- Sarris, J. (2012).** Chinese herbal medicine for sleep disorders: Poor methodology restricts any clear conclusion. *SleepMedicineReviews*, 16(6), 493–495.
- Sawadogo, W. R., Lompo, M., Guissou, I. P., & Nacoulma, O. G. (2008).** Dosage des triterpènes et stéroïdes de *Dicliptera verticillata* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire topique. *Médecine d'Afrique Noire*, 55, 223–229.
- Scharf, M. B., & Brown, L. (1986).** Hypnotic drugs: Use and abuse. *Clinical Psychology Review*, 6, 39–50.
- Schauenberg, P., & Paris, F. (1977).** Guide des plantes médicinales. Delachaux et Niestlé.
- Scherf, G. (2007).** Die geheimnisvolle Welt der Zauberpflanzen und Hexenkräuter. Mythos und Magie heimischer Wild- und Kulturpflanzen. München.
- Schön, M. (2005).** Hajós isváb népi elbeszélések. Cumania Alapítvány.
- Schulz, P., & Steimer, T. (2009).** Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs*, 23(Suppl 2), 3–13.
- SFM (2008),** Société Française de Microbiologie, Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, Janvier 2008, 49p.
- Shafiee, A., Lalezari, I., Assadi, F., & Khalafi, F. (1977).** Alkaloids of *Papaver orientale* L. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 1050–1052.
- Sims, R. E., Wu, H. H. T., & Dale, N. (2013).** Sleep-wake sensitive mechanisms of adenosine release in the basal forebrain of rodents: An in vitro study. *PLOS ONE*, 8, e53814.
- Slavik, J. (1978).** Characterization of alkaloids from the roots of *Papaver rhoeas* L. *Collectanea Medica Legalis et Toxicologica Medica*, 43, 316–319.
- Souèges, R. (1926).** Un mode d'avortement du sac embryonnaire chez le *Papaver rhoeas* L. *Bulletin de la Société Botanique de France*, 73(4), 636–640.
- Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni-Idrissi, S., Boust, D., Khallouki, F., & Laila, A. (2001).** Behavioral and pharmacotoxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 74(3), 265–274.

Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni-Idrissi, S., Bousta, D., Khalouki, F., & Laila, A. (2001). Behavioral and pharmacotoxicological study of Papaverrhoeas L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 74, 265–274.

Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 10, 541–553.

Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 10(4), 541–553.

Stein, E., & Katz, P. O. (2010). GERD: GERD and insomnia—First degree relatives or distant cousins? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(1), 8.

Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R. R., Lopes da Silva, F. H., & Mesulam, M. M. (1990). Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76, 481–508.

Sterman, M. B. (1996). Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback and Self Regulation*, 21, 3–33. Partinen, M., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Putkonen, P., & Langinvainio, H. (1983). Genetic and environmental determination of human sleep. *Sleep*, 6, 179–185.

Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N. & Ames, B. N. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235 (4792), 1043-1046.

Street, R. A., Sidana, J., & Prinsloo, G. (2013). *Cichorium intybus*: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860133/> Wesołowska, A., Nikiforuk, A., Michalska, K., Kisiel, W., & Chojnacka-Wójcik, E. (2006). Analgesic and sedative activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(2), 254–258.

Swain T, Hillis WE (1959). The phenolics constituents of *Prunus domestica* -I- the quantitative analysis of phenolics constituents. *J Sci Food Agric* 10: 63–81.

Sylvie Tribut Astrologue. Paracelse mit au point la Théorie des signatures. <http://www.sylvie-tribut-astrologue.com/tag/paracelse-mit-au-point-la-theorie-des-signatures/>

T

- Takhtajan, A. (2009).** Flowering plants (2nd ed., pp. 96–97). Springer Science & Business Media.
- Taskin, T., & Bitis, L. (2016).** In Vitro Antioxidant Activity of Eight Wild Edible Plants in Bursa Province of Turkey. *Farmacia*, 64(5), 706-711.
- Thaipong, K., Boonprakob, U., Crosby, K., Cisneros-Zevallos, L., Hawkins Byrne, D., (2006).** Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *Journal of Food Composition and Analysis* 19, 669–675.
- The Editorial Committee of Flora of China. (2008).** Flora of China (Vol. 7, pp. 278–280). Science Press; Missouri Botanical Garden Press.
- Théorie des signatures | [Books of] Dante.** <https://booksofdante.wordpress.com/tag/theorie-des-signatures/>
- Torra, J. (2007).** Biology, integrated management and modelling of herbicide resistant Papaverhreas populations in dryland cereal fields (Ph.D dissertation).Lleida, Spain: Universitat de Lleida. 138 p.
- Touitou, Y. (2005).** La mélatonine, pour quoi faire ? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 189(5), 879–891. Séance du 24 mai 2005.
- Trease, E., & WC, E. (1987).** Pharmacognosie, Billiaire Tindall. London 13 Th Edition. P 61-62. Karumi Y, Onyeyili PA and Ogugbuaja, 2004, 179-182.
- Trichopoulou, A., Vasilopoulou, E., Hollman, P., et al. (2000).** Nutritional composition and flavonoid content of edible wild greens and green pies: A potential rich source of antioxidant nutrients in the Mediterranean diet. *Food Chemistry*, 70, 319–323.
- Tsujino, N., & Sakurai, T. (2009).** Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *PharmacologicalReviews*, 61, 162–176.
- Tutin, T. G., Halliday, G., & Beadle, M. (Eds.).(1993).** Flora Europaea.

U

Ünsal, Ç., Özbek, B., Sariyar, G., & Mat, A. (2009). Antimicrobial activity of four annual Papaver species growing in Turkey. *Pharmaceutical biology*, 47(1), 4-6.

V

Van den Berg, R., Haenen, G.R., van den Berg, H., Bast, A., (1999). Applicability of an improved Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay for evaluation of antioxidant capacity measurements of mixtures. *Food Chemistry* 66, 511–517.

van den Berg, R., van Vliet, T., Broekmans, W.M., Cnubben, N.H., Vaes, W.H., Roza, L., Haenen, G.R., Bast, A., van den Berg, H., (2001). A vegetable/fruit concentrate with high antioxidant capacity has no effect on biomarkers of antioxidant status in male smokers. *The Journal of Nutrition* 131, 1714–1722.

Varkevisser, M., Van Dongen, H. P. A., & Kerkhof, G. A. (2005). Physiologic indexes in chronic insomnia during a constant routine: evidence for general hyperarousal? *Sleep*, 28, 1588–1596.

Vecchierini, M.-F. (1997). *Le guide du sommeil*.

Vetter, J. (2004). Poison hemlock (*Conium maculatum* L.). *Food and Chemical Toxicology*, 42(9), 1373–1382.

Vijay, P., Nivedita, B. A., & Bellundagi, A. (2013). Ethanobotany and qualitative phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Int J Chem Pharm Sci*, 4, 59- 63.

W

Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57, 139–166.

Wattez, J. R. (2005). Essai de délimitation des territoires phytogéographiques dans le département de la Somme. *Lejeunia, Nouvelle Série*, 179, 1–41.

Wattez, J. R. (2005). Essai de délimitation des territoires phytogéographiques dans le département de la Somme. *Lejeunia, Nouvelle Série*, 179, 1–41.

Webb, W. B., & Campbell, S. S. (1980). Awakenings and the return to sleep in an older population. *Sleep*, 3, 41–46.

Wilson, B. J., Peters, N. C. B., Wright, K. J., & Atkins, H. A. (1988). The influence of crop competition on the seed production of *Lamium purpureum*, *Viola arvensis* and *Papaver rhoeas* in winter wheat. *Aspects of Applied Biology*, 18, 71–80.

Wilson, B. J., Peters, N. C. B., Wright, K. J., & Atkins, H. A. (1988). The influence of crop competition on the seed production of *Lamium purpureum*, *Viola arvensis* and *Papaver rhoeas* in winter wheat. *Asp. Appl. Biol.*, 18, 71–80.

Wilson, S. J., et al. (2010). British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 24(11), 1577–1601.

Wright, K. J. (1993). Weed seed production as affected by crop density and nitrogen application. In *Proceedings 1993 Brighton Crop Protection Conference—Weeds* (pp. 275–280). Brighton, UK: British Crop Protection Council.

Wright, K. J., Seavers, G. P., & Wilson, B. J. (1997). Competitive effects of multiple weed species on weed biomass and wheat yield. In *Proceedings 1997 Brighton Crop Protection Conference—Weeds* (pp. 497–502). Brighton, UK: British Crop Protection Council.



Xu, Z., & Deng, M. (2017). Identification and control of common weeds (Vol. 2, pp. 415–432).

Yoshimoto, M., Sakamoto, H., Yoshimoto, N., Kuboi, R. & Nakao, K. (2007). Stabilization of quaternary structure and activity of bovine liver : Catalase through encapsulation in liposomes. *Enzyme and Microbial Technology* 41, 849–858.

Yubin, J., Miao, Y., Bing, W., Yao, Z., 2014. The extraction, separation and purification of alkaloids in the natural medicine 8.

Zeitzer, J. M., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., Brown, E. N., & Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: Melatonin phase resetting and suppression. *Journal of Physiology*, 526, 695–702.

Zemanek, A., Zemanek, B., Klepacki, P., & Madeja, J. (2009). The poppy (Papaver) in old Polish botanical literature and culture. *Plants and culture: seeds of the cultural heritage of Europe. Edipuglia, Bari*, 217-226.

Zengin, G., Uysal, A., Gunes, E., Aktumsek, A., & Uren, M. C. (2014). A comprehensive study on phytochemical characterization of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. endemic to Turkey and its inhibitory potential against key enzymes involved in Alzheimer, skin diseases and type II diabetes. *Industrial Crops and Products*, 53, 244–251.

Annexes

Annexe I : Appareillage



Balance de précision



Plaque chauffante



Balance



Étuve



Rotavapeur



Autoclave



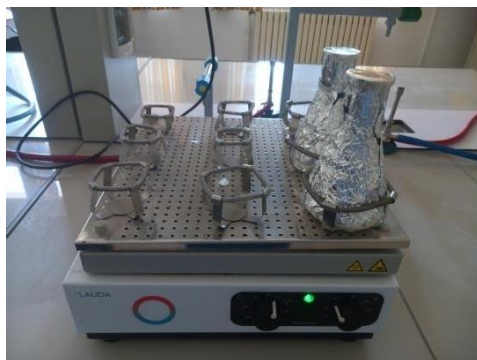
pH-mètre



La haute



Bain marie



Agitateur mécanique



Lecteur de microplaques multimode



Spectrophotomètre



Réfrigérateur



Bain à ultrasons



Pied à coulisse numérique



Compteur de colonies Scan 100



Bec benzène



Vortex

Annexes Réactifs utilisés pour le screening phytochimique

Solutions	Compositions	Quantités
NaOH (20 %)	Eau distillée	50 ml
	NaOH	10 g
CuSO ₄ (2 %)	Eau distillée	10 ml
	CuSO ₄	0.2 g
KOH (10 %)	Eau distillée	50 ml
	KOH	5 g
HCl (10 %)	Eau distillée	45 ml
	HCl 37%	5 ml
FeCl ₃ (1 %)	Eau distillée	10 ml
	FeCl ₃	0.1 g
Na ₂ CO ₃ (7 %)	Eau distillée	50 ml
	Na ₂ CO ₃	3.5 g
Na ₂ CO ₃ (7,5 %)	Eau distillée	10 ml
	Na ₂ CO ₃	0.75 g

Réactif de Folin-Ciocalteu (10 %)	Eau distillée	45 ml
	Folin-Ciocalteu	5 ml
Réactif de Wagner	Eau distillée	50 ml
	Iodure de potassium	1 g
	Iode	0.6 g

Annexe III : Standards

standards	Compositions	Quantités
Acide gallique	Acide gallique	20 mg
	Eau distillée	10 ml
Acide Ascorbique	Acide Ascorbique	4 mg
	Méthanol	1 ml
Trolox	Trolox	4 mg
	Méthanol	1 ml
Declofinac	Declofinac	16 mg
	Eau distillée	1 ml
Acarbose	Acarbose	4 mg
	Méthanol	1 ml

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Titre du projet :

**Activités biologiques de *Papaver rhoeas* L. et évaluation
de ces effets sur le sommeil : vers une alternative
naturelle aux somnifères**

**Projet de fin d'études pour l'obtention du label « Entreprise
économique » dans le cadre de la décision ministérielle n°1275**

Nom commercial
PAPADORM

Image de la marque



Fiche d'information

Concernant l'équipe d'encadrement et l'équipe de travail

1- Équipe d'encadrement

Équipe d'encadrement	
Encadrant principal: Bougueria Hassiba	Spécialité: Chimie inorganique
Encadrant assistant (1): Torche Yacine	Spécialité: Biotechnologie végétale
Encadrant assistant (2): Hebboul Mohamed	Spécialité: Sciences économique
Encadrant assistant (3): Kehili Houssem eddine	Spécialité: Immunologie et oncologie

2- Équipe de travail

Équipe du projet	Spécialité	Institut
Boudieb Darine	Biochimie Appliquée	Sciences de la nature et de la vie
Adjissi Khadidja	Biochimie Appliquée	Sciences de la nature et de la vie

SOMMAIRE :

Introduction	1
Premier axe : Présentation du projet	3
1. L'idée du projet (la solution proposée)	3
2. Propositions de valeur	3
3. L'équipe de travail.....	4
4. Objectifs du projet	5
5. Calendrier de réalisation du projet.....	7
Deuxième axe : Les aspects innovants	9
1- Nature des innovations.....	9
2- Domaines de l'innovation appliqués au projet PAPADORM	9
Troisième axe : Analyse stratégique du marché.....	11
1- Présentation du secteur de marché.....	11
2- Intensité de la concurrence.....	12
3- Stratégies marketing.....	13
Quatrième axe : Plan de production et d'organisation.....	17
1- processus de production.....	17
2- Approvisionnement	17
3- Main-d'œuvre	18
4- Partenariats clés	18
Cinquième axe : Le plan financier.....	21
1- Les coûts et les charges	21
2- Chiffre d'affaires	25
3- COMPTE DE RÉSULTATS PRÉVISIONNEL (Années N à N+4):	27
4- PLAN DE TRÉSORERIE POUR LA PREMIÈRE ANNÉE (N).....	28
Sixième axe : Prototype expérimental	31

Conclusion	37
------------------	----

Introduction

Introduction

Introduction

Face à l'intérêt croissant pour la santé mentale et le sommeil de qualité, le projet PAPADORM propose une solution naturelle sous forme de gélules à base de *Papaver rhoeas* L., plante connue pour ses effets apaisants.

Ce travail retrace les étapes clés de développement du produit, de l'idée à la conception finale, en intégrant les aspects scientifiques et techniques mobilisés. Il vise à offrir une alternative sûre pour améliorer le sommeil, tout en encourageant d'autres initiatives dans le domaine des compléments naturels.

Premier axe

Premier axe : Présentation du projet**1. L'idée du projet (la solution proposée)**

L'idée de notre projet est née d'une observation courante dans notre vie quotidienne : de nombreuses personnes, en particulier les adultes, souffrent de troubles du sommeil tels que l'insomnie ou les réveils nocturnes, que ce soit à cause du stress, du travail ou de l'utilisation excessive du téléphone avant de dormir. Dans mon entourage personnel, j'ai remarqué que certains ont recours directement aux somnifères malgré leurs effets secondaires, tandis que d'autres préfèrent chercher des solutions naturelles et sans danger.

C'est ainsi qu'est née l'idée de produire un complément alimentaire naturel favorisant le sommeil, à base de la plante *Papaver rhoeas* L., connue traditionnellement dans notre région pour ses effets apaisants. Nous avons d'abord expérimenté cette plante de manière artisanale, sous forme d'infusion ou d'extrait, et avons observé des résultats encourageants, sans effets indésirables notables. Avec le temps, et face à la demande croissante pour des produits naturels aidant au sommeil, nous avons pensé à développer cet usage en un produit concret, prêt à être commercialisé.

Le produit sera proposé sous forme de gélules naturelles, faciles à utiliser, 100 % végétales, spécialement conçues pour les adultes. Il sera fabriqué localement, dans une petite unité située dans la commune de Mila, tout en respectant les normes d'hygiène et de sécurité. Notre objectif est de proposer une alternative naturelle et sécurisée, qui aide les gens à retrouver un sommeil paisible, sans risque d'accoutumance ni effets secondaires.

2. Propositions de valeur

- ✓ **Nouveauté:** PAPADORM propose une solution naturelle et innovante aux troubles du sommeil et à l'insomnie, en utilisant *Papaver rhoeas*, une plante rarement exploitée sur le marché local, ce qui en fait un produit original et inédit.
- ✓ **Performance:** Grâce à une formule soigneusement élaborée contenant 195 mg d'extrait de coquelicot rouge, PAPADORM offre une efficacité réelle pour calmer le système nerveux et améliorer la qualité du sommeil, sans effets secondaires — répondant ainsi, voire surpassant, les attentes des clients en quête de solutions naturelles.
- ✓ **Personnalisation:** Le produit peut être adapté à l'avenir sous différentes formes (infusion, spray, etc.) ou doses, selon les besoins spécifiques de diverses catégories (étudiants, personnes âgées, professionnels...), faisant de PAPADORM un produit modulable et polyvalent.

- ✓ **Accomplissement de la tâche:** PAPADORM aide directement le client à accomplir une tâche bien précise : se débarrasser de l'insomnie et retrouver un sommeil naturel et paisible, sans recourir aux médicaments chimiques.
- ✓ **Design:** Le packaging est élégant, pratique, hermétique, facile à transporter, et reflète une image naturelle et saine — le rendant attrayant pour un mode de vie moderne.
- ✓ **Prix:** Comparé aux compléments importés ou aux somnifères chimiques, PAPADORM offre une excellente valeur pour un prix abordable, constituant un choix économique et efficace.
- ✓ **Réduction des coûts:** En utilisant PAPADORM, le client peut éviter des frais médicaux tels que les consultations ou l'achat de médicaments coûteux, réduisant ainsi indirectement ses dépenses de santé.
- ✓ **Réduction des risques:** Produit 100 % naturel, sans additifs chimiques, PAPADORM réduit les risques de dépendance ou d'effets secondaires. Il peut également être accompagné d'une garantie de satisfaction ou d'un service de remboursement.
- ✓ **Accessibilité:** Le produit est disponible via plusieurs canaux (pharmacies, boutiques en ligne, réseaux sociaux), ce qui permet à des clients qui manquaient de solutions efficaces auparavant d'y accéder facilement.
- ✓ **Confort et simplicité d'utilisation:** Présenté sous forme de gélules faciles à avaler, dans un emballage clair et pratique, PAPADORM est extrêmement simple à utiliser au quotidien, sans aucune complexité.

3. L'équipe de travail

Les membres	Les qualifications
Boudieb Darine	Baccalauréat Sciences Expérimentales – 2020 Licence en Biochimie – 2023 Master en Biochimie Appliquée – 2025 Formation sur la méthodologie de rédaction du mémoire dans le cadre du décret ministériel n°1275 Formation sur l'élaboration du Business Model Canvas
Adjissi Khadidja	Baccalauréat Sciences Expérimentales – 2020 Licence en Biochimie – 2023 Master en Biochimie Appliquée – 2025 Formation sur la méthodologie de rédaction du mémoire dans le cadre du décret ministériel n°1275 Formation sur l'élaboration du Business Model Canvas

Répartition des tâches et responsabilités

Aucune répartition rigide des tâches n'a été imposée ; toutes les étapes ont été menées de manière collaborative, avec une complémentarité claire dans les rôles. Les principales missions comprenaient :

- ✓ **Recherche scientifique et documentation** : Collecte d'informations sur les propriétés de *Papaver rhoeas* L., analyse des études sur ses effets sédatifs à partir de sources récentes.
- ✓ **Développement du prototype** : Séchage de la plante, extraction des principes actifs, préparation du produit final sous forme de gélules naturelles.
- ✓ **Analyse de marché et ciblage** : Étude du comportement des consommateurs locaux, évaluation des alternatives disponibles, identification des atouts concurrentiels du produit.
- ✓ **Création de l'identité visuelle** : Conception du logo, de l'étiquette et de l'aspect général du produit, en cohérence avec sa nature et son usage.
- ✓ **Rédaction scientifique et marketing** : Rédaction des différents volets du projet dans un style académique rigoureux, en plus de la création du contenu marketing destiné aux clients (proposition de valeur, mix marketing...).
- ✓ **Organisation de la présentation finale** : Préparation du support PowerPoint, entraînement à l'oral, et élaboration de réponses techniques aux questions liées au projet.

Modes de communication et de collaboration : Le projet a été mené à travers :

Des réunions régulières en présentiel à l'université. Des sessions de travail en groupe en dehors des heures de cours. Une communication continue via des outils numériques (WhatsApp, e-mail, Google Drive) pour le partage de documents et le suivi des avancements. Ce mode collaboratif s'est révélé efficace, favorisant la rapidité d'exécution, la cohésion du groupe, et une amélioration notable de la qualité du travail final.

4. Objectifs du projet

Le projet PAPADORM vise à produire et commercialiser un complément alimentaire 100 % naturel, destiné à améliorer la qualité du sommeil de manière sûre et efficace, en s'appuyant sur la plante *Papaver rhoeas* L., reconnue pour ses propriétés apaisantes. Les objectifs principaux du projet sont les suivants :

Objectifs commerciaux :

- ✓ **Assurer la rentabilité** : Garantir une viabilité financière à travers la production d'un produit de haute qualité, à coûts maîtrisés, et le commercialiser à un prix compétitif adapté au pouvoir d'achat du consommateur local.

- ✓ Augmenter la part de marché : S'implanter progressivement sur le marché local, puis national, en offrant une alternative naturelle aux compléments importés et aux sédatifs chimiques, renforçant ainsi la position du projet sur le long terme.
- ✓ Orienter le consommateur vers des produits naturels : Contribuer à la promotion d'une culture de recours aux solutions végétales sûres face aux troubles du sommeil, via des campagnes de sensibilisation simples et efficaces mettant en valeur les avantages de ce type de compléments.
- ✓ Diversifier les produits : Ouvrir la voie au développement de nouveaux dérivés (tisane apaisante, huile essentielle pour le sommeil, sirop végétal...) afin de répondre à divers besoins et assurer la durabilité du projet.
- ✓ Promouvoir un modèle de production local et durable : Mettre en lumière la capacité à proposer des produits naturels de haute qualité en valorisant des ressources végétales locales, sans recourir aux substances chimiques ou importées.

Part de marché visée :

- ✓ **Court terme (6 mois à 1 an)** : Lancement du produit au niveau local (wilaya de Mila) et ciblage du premier segment de consommateurs (adultes souffrant de troubles du sommeil), avec un objectif de positionnement initial de 10 à 15 % de cette catégorie localement.
- ✓ **Moyen terme (1 à 3 ans)** : Extension de la distribution aux wilayas voisines et augmentation de la visibilité via les plateformes numériques et les magasins spécialisés, en visant une part de marché régionale de 20 à 25 %.
- ✓ **Long terme (plus de 3 ans)** : Développement de nouvelles lignes de production, amélioration de l'identité commerciale du produit et entrée en concurrence au niveau national, avec un objectif de part de marché estimée à 35 à 40 % de la cible nationale.

5. Calendrier de réalisation du projet : Par mois

			1	2	3	4	5	6	7
1		Les études préliminaires, la vérification du site de l'unité de production, et la préparation des documents requis.	✓	✓					
		Commande des équipements de l'étranger.			✓	✓			
		Choix et préparation du site de production (usine)		✓	✓	✓	✓		
		Installation des équipements.			✓	✓	✓		
		Acquisition des matières premières.						✓	
		Lancement de la production du premier produit.							✓

Deuxième axe

Deuxième axe : Les aspects innovants**1- Nature des innovations**

Les aspects innovants du projet PAPADORM résident dans le fait qu'il s'agit d'un complément alimentaire 100 % naturel, extrait de la plante de coquelicot rouge (*Papaver rhoeas* L.), reconnue pour ses propriétés apaisantes. C'est la première fois qu'elle est utilisée sur le marché local dans un complément alimentaire destiné à améliorer la qualité du sommeil. Le projet repose sur des techniques avancées d'extraction des composés actifs de la plante, tout en respectant les normes sanitaires et environnementales. Il s'appuie également sur des méthodes modernes de conditionnement et de commercialisation, contribuant à garantir l'efficacité du produit et son attrait pour le consommateur, en mettant l'accent sur son caractère naturel et sain.

2- Domaines de l'innovation appliqués au projet PAPADORM

Le projet PAPADORM, en tant que complément alimentaire naturel formulé à base de *Papaver rhoeas* L., s'inscrit dans une démarche d'innovation multidimensionnelle. Il mobilise plusieurs formes d'innovation à différents niveaux, que l'on peut résumer comme suit :

- ✓ **Nouvelles opérations** : Mise en place d'un processus de transformation artisanal optimisé, avec extraction à base de plantes locales, permettant de réduire les coûts et d'augmenter l'efficacité de production tout en maintenant la qualité.
- ✓ **Nouvelles expériences** : Proposer un complément naturel du sommeil sous forme de gélules faciles à consommer, offrant une expérience alternative douce et rassurante, loin des traitements chimiques classiques.
- ✓ **Nouvelles fonctionnalités** : Le produit PAPADORM combine efficacité, sécurité, facilité d'usage, et naturalité. Il est sans effets secondaires connus et formulé pour convenir aux végétariens, ce qui renforce sa valeur ajoutée.
- ✓ **Nouveaux clients** : Le projet vise non seulement les personnes souffrant d'insomnie légère, mais aussi les individus cherchant à améliorer la qualité de leur sommeil de manière préventive – ce qui élargit considérablement le public cible.
- ✓ **Nouvelles offres** : Il s'agit d'une offre inédite sur le marché local : un complément alimentaire 100 % naturel, formulé à partir d'une plante sous-exploitée, introduit pour la première fois sous cette forme.
- ✓ **Nouveaux modèles** : économiques PAPADORM adopte un modèle hybride alliant production artisanale locale et distribution semi-directe (vente en ligne, points partenaires), avec une forte valorisation de la ressource locale et un positionnement basé sur la transparence et la durabilité.

Troisième axe

Troisième axe : Analyse stratégique du marché**1- Présentation du secteur de marché****Marché potentiel**

Le marché potentiel du produit PAPADORM regroupe l'ensemble des individus souffrant de troubles du sommeil à divers niveaux, ou cherchant des alternatives naturelles et sûres pour améliorer la qualité de leur sommeil, sans recourir aux médicaments chimiques. Ce marché comprend notamment :

- Les hommes et femmes adultes âgés de 18 à 65 ans
- Les personnes soumises à un stress psychologique, professionnel ou académique
- Les adeptes de la médecine douce et d'un mode de vie sain
- Les individus sensibles ou réticents aux somnifères classiques

Ce marché se caractérise par une prise de conscience croissante des enjeux de la santé mentale et physique, et par une demande en forte hausse pour les produits naturels, non addictifs et respectueux de l'équilibre du corps. Cela en fait un marché prometteur à court et moyen terme.

Malgré les bienfaits potentiels du produit PAPADORM, certaines catégories de la population doivent l'éviter ou l'utiliser avec précaution. Il s'agit notamment de :

- Les femmes enceintes ou allaitantes
- Les enfants de moins de 18 ans
- Les personnes prenant des médicaments agissant sur le système nerveux central
- Les patients atteints de maladies hépatiques ou rénales
- Les personnes allergiques aux plantes
- Les personnes souffrant de troubles respiratoires

Marché cible

Le produit PAPADORM est destiné à une cible bien définie, constituée de :

- Personnes souffrant de troubles du sommeil légers à modérés
- Consommateurs privilégiant les produits d'origine végétale et naturelle
- Jeunes actifs et professionnels confrontés à un rythme de vie stressant
- Individus à la recherche de solutions alternatives sans effets secondaires

Justifications du choix de cette cible :

- Prévalence élevée des troubles du sommeil chez les adultes actifs

- Faible disponibilité de solutions naturelles locales sur le marché algérien Intérêt croissant des consommateurs pour les compléments à base de plantes
- Volonté de cette catégorie de tester des produits innovants et fiables

Opportunités de distribution et partenariats

Le produit PAPADORM présente de réelles opportunités de pénétration du marché grâce à la conclusion de partenariats stratégiques avec :

- Les pharmacies et magasins spécialisés dans les compléments alimentaires
- Les cliniques et centres de médecine alternative ou de phytothérapie Les boutiques bio et points de vente de produits naturels
- Les plateformes de commerce électronique locales

2- Intensité de la concurrence

Le marché algérien des produits naturels favorisant le sommeil reste en pleine émergence. Toutefois, plusieurs acteurs, directs ou indirects, y opèrent avec des approches et des positionnements variés. L'évaluation stratégique de cette concurrence permet de situer le positionnement du produit PAPADORM et de mieux cerner ses opportunités de différenciation.

Concurrents directs

Les concurrents directs de PAPADORM sont principalement des compléments alimentaires à visée somnifère, disponibles sous forme de gélules ou de tisanes. Les marques les plus représentatives sur le marché algérien incluent :

- Somnidor
- Melatonin Vita
- Relaxine

Nombre estimé : entre 3 et 5 marques présentes de manière régulière dans les pharmacies algériennes, pour la plupart importées.

Part de marché : modérée à forte, favorisée par leur accessibilité dans les circuits pharmaceutiques et le soutien de la prescription médicale.

Forces identifiées :

- Disponibilité dans les points de vente spécialisés (pharmacies)
- Communication médicale structurée
- Notoriété acquise grâce à l'expérience client

Faiblesses constatées :

- Formules basées sur des substances chimiques ou synthétiques (ex. : mélatonine industrielle)
- Coûts d'achat élevés dus à l'importation
- Absence d'origine naturelle ou locale, limitant leur attractivité pour une clientèle en quête de produits végétaux

Concurrents indirects

Les concurrents indirects regroupent des produits à base de plantes aux propriétés relaxantes, non spécifiquement développés pour le sommeil, mais souvent utilisés à cette fin par les consommateurs. On y retrouve :

- Les infusions naturelles (camomille, tilleul, verveine, etc.)
- Les huiles essentielles à usage apaisant (lavande, orange douce, etc.)
- Les préparations artisanales issues de la médecine traditionnelle vendues chez les herboristes

Nombre estimé : important, avec une présence étendue dans les marchés, magasins spécialisés, et plateformes locales de vente.

Part de marché : difficile à quantifier mais significative en raison de la tradition de consommation locale des plantes médicinales.

Forces identifiées :

- Accessibilité économique et géographique
- Image de naturalité auprès des consommateurs
- Habitudes culturelles favorables à leur consommation

Faiblesses constatées :

- Absence de contrôle de qualité ou de dosage précis
- Résultats variables et non standardisés
- Manque de fiabilité scientifique ou de validation réglementaire

3- Stratégies marketing

Nous basons la stratégie de commercialisation de notre produit PAPADORM sur la simplicité et l'efficacité, avec l'objectif de proposer un complément alimentaire 100 % naturel à un prix compétitif, adapté au pouvoir d'achat du consommateur local. Nous y parvenons grâce à une gestion rigoureuse des coûts, en utilisant des matières premières locales et des procédés de fabrication simples mais performants, sans recours à des ingrédients importés ou à des technologies industrielles complexes.

Dans le but de renforcer la relation avec nos clients, nous développons une application électronique dédiée à notre produit, permettant de passer des commandes directement, de soumettre des avis, des suggestions ou des réclamations.

Pour nous, l'interaction avec les clients constitue un pilier fondamental pour instaurer une relation de confiance durable et pour améliorer continuellement la qualité de notre service. Notre campagne marketing met également l'accent sur la sensibilisation numérique, à travers la diffusion de contenus informatifs qui mettent en valeur les bienfaits de notre produit, tout en encourageant l'adoption de solutions naturelles pour améliorer le sommeil, en accord avec la tendance croissante vers un mode de vie sain et équilibré.

Analyse SWOT

Forces (Strengths) :

- Produit 100 % naturel, sans additifs ni conservateurs chimiques.
- Utilisation d'une plante locale (*Papaver rhoeas* L.), ce qui permet de réduire la dépendance aux ingrédients importés et de contribuer à l'économie nationale par l'économie de devises.
- Faibles coûts de production grâce à l'exploitation de ressources locales et à des procédés simples.
- Réponse à un besoin réel et croissant de solutions naturelles contre les troubles du sommeil. Identité visuelle apaisante en adéquation avec l'univers du sommeil.
- Prix accessible, en cohérence avec le pouvoir d'achat local.

Faiblesses (Weaknesses) :

- Produit encore peu connu, sans reconnaissance officielle sur le marché.
- Ressources financières et humaines limitées au stade initial.
- Absence de certification ou d'études cliniques poussées au lancement.
- Dépendance à la disponibilité saisonnière de la matière première

Opportunités (Opportunities) :

- Forte tendance vers les produits naturels et les compléments à base de plantes.
- Augmentation des troubles du sommeil dans la population active.
- Possibilité de diversification future (infusions, sprays, huiles essentielles...).
- Potentiel de partenariats avec les centres de bien-être et les professionnels du domaine.
- Accessibilité des outils numériques pour la promotion à faible coût.

- Existence d'un soutien public dédié aux start-ups universitaires, ce qui renforce les chances de succès du projet dans un environnement favorable.

Menaces (Threats) :

- Concurrence de marques importées déjà établies sur le marché.
- Cadre réglementaire encore flou pour les compléments alimentaires en Algérie.
- Risques liés à la fluctuation de la disponibilité des plantes.
- Méfiance initiale des consommateurs vis-à-vis des nouveaux produits locaux

Quatrième axe

Quatrième axe : Plan de production et d'organisation**1- processus de production**

Le processus de production du complément alimentaire PAPADORM repose sur une série d'étapes rigoureuses visant à garantir la qualité et l'efficacité du produit naturel. Les étapes de production se répartissent comme suit :

Acquisition des matières premières

La plante *Papaver rhoeas* L. est obtenue auprès de fournisseurs fiables, en veillant à ce qu'elle soit cultivée de manière naturelle, sans pesticides ni produits chimiques. Des contrôles préliminaires sont effectués sur la plante afin de vérifier sa qualité et sa maturité avant utilisation.

Fabrication

Cette étape comprend les opérations suivantes :

- Nettoyage et séchage des parties utiles de la plante (principalement les pétales) dans des conditions contrôlées afin de préserver les composés actifs.
- Broyage fin de la plante à l'aide de machines spécialisées pour obtenir une poudre homogène.
- Remplissage des gélules : les gélules végétales sont remplies avec une dose précise 130 mg de poudre, à l'aide d'une machine de remplissage semi-automatique ou automatique selon la capacité de production.

Conditionnement du produit

Le produit final est stocké dans des conditions appropriées de température et d'humidité. Une étiquette est apposée sur chaque lot, mentionnant la date de fabrication, la date de péremption, le numéro de lot et les informations nutritionnelles. Cette étape garantit la traçabilité de chaque lot et assure la transparence et la qualité.

Emballage

Les gélules sont conditionnées dans des boîtes en plastique, contenant 60 gélules, et sont emballées de manière à préserver la qualité du produit et à le protéger de la lumière et de l'humidité.

2- Approvisionnement :

Le projet PAPADORM repose principalement sur l'achat de matières premières végétales, en particulier la plante *Papaver rhoeas* L., utilisée dans la fabrication du complément alimentaire. L'approvisionnement s'effectue directement auprès des agriculteurs locaux et des collecteurs de

plantes sauvages dans les zones rurales, ce qui constitue un avantage concurrentiel en assurant la qualité et la traçabilité des sources.

Les autres intrants incluent des gélules végétales vides (HPMC), des emballages (boîtes, étiquettes), ainsi que quelques équipements simples liés à la préparation et au séchage.

La politique de paiement adoptée prévoit un acompte au moment de la commande, suivi du règlement du solde à la livraison. Les délais de réception sont fixés en fonction de la saisonnalité de la plante et de la disponibilité des intrants, avec une planification en amont pour éviter les ruptures.

Cette approche d'approvisionnement direct sans intermédiaires permet de réduire les coûts, de garantir la qualité des matières premières utilisées et de soutenir l'économie locale à travers une chaîne d'approvisionnement durable.

3- Main-d'œuvre

Notre projet contribue à la création d'un nombre significatif d'emplois, en adéquation avec sa taille et sa nature de production. Il est prévu que le projet génère environ 10 emplois directs, répartis entre des ingénieurs spécialisés en chimie et en industries agroalimentaires, des techniciens chargés de l'exploitation et de la maintenance des équipements, des ouvriers de production et de conditionnement, des agents de contrôle qualité, ainsi qu'un personnel administratif et commercial.

En parallèle, le projet engendrera près de 10 emplois indirects, incluant des agriculteurs fournisseurs de la plante *Papaver rhoeas*, des agents de transport et de distribution, des fournisseurs de matériaux d'emballage et de capsules, des distributeurs commerciaux, des graphistes et imprimeries, ainsi que des partenaires chargés des analyses de qualité, faisant ainsi du projet un acteur actif dans le développement économique local.

4- Partenariats clés

Ce projet repose sur plusieurs partenariats stratégiques qui contribuent à son développement au niveau de la production, de la recherche, du financement et de la commercialisation. Les principaux partenaires sont : Fournisseurs locaux de plantes médicinales :

- Une collaboration avec des agriculteurs ou des coopératives agricoles spécialisés dans la culture naturelle du coquelicot rouge (*Papaver rhoeas* L.) afin de garantir la qualité des matières premières.
- L'Incubateur du Centre Universitaire de Mila : Cet incubateur joue un rôle fondamental dans l'accompagnement du projet, en fournissant un encadrement scientifique, un soutien

technique, une aide à l'élaboration du business plan, et en facilitant l'accès aux laboratoires universitaires pour l'analyse et le développement du produit.

- Laboratoires d'analyses universitaires et privés : Des partenariats avec des laboratoires spécialisés en chimie et biologie afin d'assurer la qualité et l'efficacité du complément PAPADORM, et de vérifier sa conformité aux normes sanitaires.
- Organismes publics concernés : Tels que le Ministère de la Santé et l'Agence du Médicament, qui jouent un rôle essentiel dans l'enregistrement du produit et l'obtention des autorisations nécessaires à sa commercialisation en tant que complément alimentaire naturel.
- Banques et institutions de micro-finance : En tant que sources potentielles de financement, que ce soit à travers des prêts sans intérêts ou des programmes de soutien aux jeunes entreprises innovantes.
- Entreprises de conditionnement et de distribution : Pour adapter le produit en termes de design et d'emballage selon les normes du marché, et assurer sa distribution vers les points de vente ciblés (pharmacies, magasins bio, boutiques en ligne, etc.).

Cinquième axe

Cinquième axe : Le plan financier**1- Les coûts et les charges :**

Le projet implique plusieurs types de coûts.

Premièrement : les coûts uniques, qui représentent les frais de création de l'entreprise, parmi lesquels

:

Désignation	Coût estimé (DA)
Analyses et tests de conformité du produit	200. 000
Enregistrement au registre de commerce et démarches administratives	50.000
Aménagement de l'atelier de production	500. 000
Installation et mise en service initiale des équipements	200 .000
Achat des équipements et machines	
Broyeur	100,000
Tamis vibrant	90,000
Capsuleuse semi-automatique	500,000
Balance de précision	25,000
Machine de conditionnement	450,000
Étiqueteuse	250,000
Stérilisateur UV simple (Lampe UV)	100,000
Armoire hermétique	80,000
Etuve	650,000
Coût total	2, 245,000

Deuxièmement : les coûts fixes

Désignation	Coûts mensuels(DA)	Coûts annuels(DA)
Loyer	80,000	960,000
Frais d'assurance du local et des employés	72,000	864,000
Salaires	310,000	3, 720,000
Frais de promotion du produit	12,500	150,000
Entretien périodique des équipements et des machines	8,400	100,000
Total	482,900	5, 794,800

Troisièmement : les coûts variables

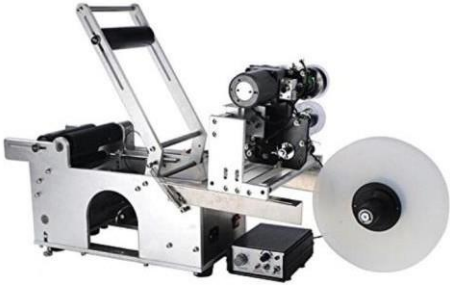
Désignation	Coût estimé (DA)
Factures d'électricité et de gaz	400,000
Coûts totaux des matières premières et de l'emballage	
Matière première	350,000
Emballage	300,000
Total	1,050,000

Remarques : Les chiffres estimatifs peuvent varier en fonction des fournisseurs et de l'emplacement du projet. Il est également possible de réduire les coûts initiaux en louant certains équipements au lieu de les acheter.

Quatrièmement : les coûts des équipements de bureau

Équipements	Quantité	Prix unitaire (DA)	Prix total (DA)
Bureau	1	30000.00	30000.00
Chaise de bureau	1	12000.00	12000.00
Petite table	1	6000.00	6000.00
Chaise d'accueil	2	4500.00	9000.00
Imprimante	1	42000.00	35000.00
Ordinateur	1	60000.00	60000.00
Autre	3	10000	30000
Total	157000.00		

Équipements	Coût	Figure
Broyeur	100,000	
Tamis vibrant	90,000	
Capsuleuse semi-automatique	500,000	

Balance de précision	25,000	
Machine de conditionnement	450,000	
Étiqueteuse	250,000	

Stérilisateur UV simple (Lampe UV)	100,000	
Armoire hermétique	80,000	
Etuve	650,000	

2- Chiffre d'affaires :

Représente la valeur des ventes de biens produits, c'est-à-dire la quantité de biens multipliée par le prix unitaire. Pour ce projet, le volume des ventes a été estimé sur 5 années futures, en fonction de l'évolution de la demande du marché ainsi que de l'augmentation du volume de production, selon deux scénarios possibles :

- Un taux de croissance élevé (**scénario optimiste**)

- Un taux de croissance faible (scénario pessimiste)

1er CAS : SCÉNARIO OPTIMISTE

- **Prix unitaire du produit (la boîte) : 150 DZD**

Produit	N	N+1	N+2	N+3	N+4
Chiffre d'affaires	10 781 250	12 937 500	15 525 000	18 630 000	22 356 000
Taux de croissance	-	20 %	20 %	20 %	20 %

Recettes prévues sur 5 ans :

Année	Quantité vendue	Prix unitaire	Recette annuelle
1	71 875	150	10 781 250
2	86 250	150	12 937 500
3	103 500	150	15 525 000
4	124 200	150	18 630 000
5	149 040	150	22 356 000

2ème CAS : SCÉNARIO PESSIMISTE

- **Prix unitaire du produit (la boîte) : 150 DZD**

Produit	N	N+1	N+2	N+3	N+4
Quantité (boîtes)	71 875	79 062	86 969	95 666	105 232
Chiffre d'affaires	10 781 250	11 859 375	13 045 312,5	14 349 843,7	15 784 828
Taux de croissance	-	10 %	10 %	10 %	10 %

Recettes prévues sur 5 ans :

Année	Quantité vendue	Prix unitaire	Recette annuelle
1	71 875	150	10 781 250
2	79 062	150	11 859 375
3	86 969	150	13 045 312,5
4	95 666	150	14 349 843,7
5	105 232	150	15 784 828

Indicateurs de faisabilité économique :

-Délai de récupération du capital (DR) : Ce critère repose sur le coût initial de l'investissement ainsi que sur les flux de trésorerie annuels nets. Après calcul, la durée de récupération est de : **1,28 an**, c'est-à-dire que le capital investi sera récupéré en environ **1 an et 3-4 mois**. Après cette période,

commence la phase où le projet devient réellement **générateur de bénéfices nets**, et ce, dans un délai court et rapide.

-Valeur actuelle nette (VAN): La VAN représente la différence entre la valeur actuelle des flux de trésorerie entrants et sortants du projet. Pour une durée de vie de **5 ans** du projet, elle s'élève à **10 729 300 DZD**. Cela signifie que le projet générera un revenu supérieur à la rentabilité minimale requise (taux d'actualisation de 10 %) d'environ **10 729 300 DZD**.

-Taux de retour sur investissement (ROI): Ce taux mesure le pourcentage de gains réalisés par rapport à l'investissement initial. Plus ce taux est élevé, plus la rentabilité économique du projet est forte. Ce taux dépend principalement des revenus générés pendant la durée de vie du projet (5 ans, par exemple). Pour notre projet, le ROI est de **289 %**. Ce qui signifie que chaque **100 DZD** investi permet de dégager environ **289 DZD de bénéfice** sur la durée du projet (5 ans), illustrant ainsi une **très forte rentabilité de l'investissement**.

3-COMPTE DE RÉSULTATS PRÉVISIONNEL (Années N à N+4):

Année	N	N+1	N+2	N+3	N+4
Chiffre d'affaires	10 781 250	12 937 500	15 525 000	18 630 000	22 356 000
Charges variables	1 050 000	1 260 000	1 512 000	1 814 400	2 177 300
Charges fixes	5 794 800	5 794 800	5 794 800	5 794 800	5 794 800
Amortissements	350 900	350 900	350 900	350 900	350 900
RBE	3 585 550	5 531 800	7 866 500	10 669 900	14 032 900

Explication :

- Les charges variables augmentent de **20% par an** (même taux que le CA).
- Les charges fixes restent constantes.
- Les amortissements restent constants.

-Besoin en Fonds de Roulement (BFR) pour la première année :

Composantes des charges variables pour la 1ère année

Poste	Montant annuel (DA)
Matière première	350 000
Emballage	300 000
Électricité / Gaz	400 000
Total	1 050 000

Le Besoin en Fonds de Roulement est estimé sur la base de **2 mois** de charges variables (délai nécessaire pour l'achat des matières premières, la production, puis la vente du produit avant l'encaissement).

$$\text{BFR} = (\text{Charges variables annuelles} \div 12) \times 2 = (1\,050\,000 \div 12) \times 2 \approx 175\,000 \text{ DZD}$$

Remarque :

Ce montant permet de couvrir la première phase du cycle d'exploitation (achat des matières premières, production, puis attente du règlement des ventes). Il peut être ajusté par la suite en fonction des délais de paiement, des niveaux de stock, ainsi que du volume des ventes.

4- PLAN DE TRÉSORERIE POUR LA PREMIÈRE ANNÉE (N)

Hypothèses de base

- **Recettes mensuelles estimées** : $10\,781\,250 \div 12 \approx 898\,438 \text{ DZD}$
- **Coûts fixes mensuels** : **482 900 DZD**
- **Coûts variables mensuels** : $1\,050\,000 \div 12 \approx 87\,500 \text{ DZD}$
- **Investissement initial** :
 - Coûts de création de l'entreprise : 3 195 000 DZD
 - Équipements de bureau : 157 000 DZD
 - Besoin en fonds de roulement (BFR) : 175 000 DZD
 - **Total investissement initial** : **3 527 000 DZD**

TABLEAU DE TRÉSORERIE MENSUEL POUR L'ANNÉE N

Mois	Recettes (DZD)	Coûts fixes (DZD)	Coûts variables (DZD)	Flux net (DZD)	Remarques
M0 (Pré-démarrage)	0	0	0	-3 527 000	Paiement des coûts initiaux
M1	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M2	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M3	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M4	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M5	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M6	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M7	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M8	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M9	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M10	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M11	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois
M12	898 438	482 900	87 500	328 038	Ventes du mois

RÉSULTATS

- **Flux net mensuel** (après exploitation) : ~328 038 DZD
- **Flux net cumulé en fin d'année N:** $(328\,038 \times 12) - 3\,527\,000 = 409\,456$ DZD

REMARQUES

- Ce tableau repose sur des ventes régulières tout au long de l'année.
- Il peut facilement s'ajuster pour des ventes saisonnières.

Il souligne que malgré un investissement initial conséquent, l'entreprise devient rapidement excédentaire.

Sixième axe

Sixième axe : Prototype expérimental

Sixième axe : Prototype expérimental

Le prototype expérimental est une version préliminaire du produit ou du service, utilisée comme base de développement pour aboutir à la version finale destinée à être mise sur le marché.



Les étapes principales suivies pour aboutir au prototype sont expliquées à travers les images suivantes :

Etape 01 : Collecte et préparation de la matière première



Les parties aériennes de *Papaver rhoeas* L. ont été récoltées au mois d'avril, période correspondant au pic de croissance de la plante. Après la récolte, les échantillons ont été

Sixième axe : Prototype expérimental

soigneusement lavés à l'eau distillée afin d'éliminer la poussière et les impuretés, assurant ainsi une matière végétale propre et prête pour les analyses.

Etape 02 : séchage



Après le nettoyage, le matériel végétal a été soumis à un séchage dans une étuve à température contrôlée, afin d'éliminer l'humidité sans altérer les composants actifs. Ce séchage facilite par la suite le broyage et permet une conservation adéquate du matériel végétal.

Etape 03 : Broyage



Après le séchage, le matériel végétal sec a été broyé à l'aide d'un broyeur électrique afin d'obtenir une poudre.

Etape 04 : remplissage des gélules

Sixième axe : Prototype expérimental



Une machine de remplissage automatique a été utilisée pour encapsuler la poudre de l'extrait végétal. Cette étape garantit une distribution homogène et précise de la substance active dans chaque gélule, tout en respectant les conditions d'hygiène et de sécurité pharmaceutique.

Partie 05 : Emballage



L'étape de l'emballage a constitué une phase importante réalisée après la préparation des gélules, où elles ont été soigneusement placées dans des emballages appropriés, garantissant ainsi la préservation de leur qualité et de leur efficacité.

Segments de clients : -Adultes (hommes et femmes) âgés de 18 à 65 ans souffrant d'insomnie -Professionnels et étudiants stressés -Chercheurs de solutions naturelles -Consommateurs de phytothérapie	Relations clients : -Communication digitale interactive -Service client via application/site web -Fidélisation + échantillons gratuits -Promotions saisonnières	Proposition de valeur : -Complément alimentaire 100% naturel à base de <i>Papaver rhoeas</i> L. -Sans additifs, non addictif, sans effets secondaires -Prix accessible, produit local -Alternative douce aux somnifères chimiques -Cure initiale : boîte de 60 gélules	Activités clés : Activités à valeur ajoutée : -Approvisionnement et transformation de la matière première (séchage, broyage, encapsulation). -Conservation dans des conditions optimales. -Contrôle qualité et distribution. Activités sans valeur ajoutée : -Salaires et primes. -Publicité et promotions. -Entretien et nettoyage	Partenaires clés : -Fournisseurs locaux de matières premières (<i>Papaver rhoeas</i> L.) -Pharmacies et distributeurs spécialisés -Services de livraison locaux Algérie -Poste (CCP / BaridiMob) pour les paiements -Partenaires académiques dans le cadre du dispositif ministériel 1275
	Canaux de distribution : - pharmacies -Points de vente spécialisés en phytothérapie et produits naturels -Application mobile dédiée à la commande et au suivi		Ressources clés : -Unité de production avec bureau, stockage et espace de fabrication. -Équipements adaptés pour la transformation et le conditionnement.	

Sixième axe : Prototype expérimental

	-Plateformes numériques officielles -Partenariats avec des structures de santé préventive et de bien-être		-Moyen de transport pour la distribution. Équipe pluridisciplinaire -Identité visuelle forte pour appuyer la stratégie de communication.	
Sources de revenus : Vente du produit PAPADORM au prix de 150 DA par boîte unitaire.			Structure des coûts : Coûts uniques : 2 245 000 DA Coûts fixes annuels : 5 794 800 DA Coûts variables annuels : 1 050 000 DA Équipements de bureau : 157 000 DA	

Conclusion

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le projet PAPADORM, en tant que complément alimentaire naturel destiné à améliorer la qualité du sommeil, représente une opportunité prometteuse d'investissement dans le domaine de la santé préventive et des produits naturels. En s'appuyant sur des ressources végétales locales et des techniques simples mais efficaces, le projet offre une alternative saine et sécurisée aux troubles du sommeil.

Son soutien permettrait de promouvoir l'innovation locale, de renforcer les industries pharmaceutiques vertes et de contribuer au bien-être général des consommateurs. Ce projet ouvre également la voie à des partenariats académiques et professionnels, tout en constituant un modèle évolutif à moyen et long terme