

**BULBES D'ANDROCYMBIUM GRAMINEUM (CAV.) J.F.MACBR.
(COLCHICACEAE) : COMPOSITION CHIMIQUE, ÉTUDE
PHARMACOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUE CHEZ LES SOURIS**

***Androcymbium gramineum* (Cav.) J.F.Macbr (Colchicaceae): Phytochemical composition, pharmacological and toxicological studies in mice**

MOUSSAID Mina^{1,2,*}, ELAMRANI Abdel Aziz², BOURHIM Nouredine¹
et BENAÏSSA Mohamed²

¹Laboratoire de Biochimie, Biologie Cellulaire et Moléculaire, Département de Biologie, Faculté des sciences I, Aïn Chock, Université Hassan II, B.P: 5366, Maarif, Casablanca, 20100, Maroc.

²Laboratoire des Synthèses Organiques et Études Biologiques, Département de Chimie, Faculté des sciences I, Aïn Chock, Université Hassan II. B. P : 5366, Maarif, Casablanca, 20100, Maroc.

Résumé

Androcymbium gramineum (Cav.) J.F.Macbr. est une plante de la pharmacopée marocaine dont les bulbes sont couramment utilisés dans le traitement des affections pulmonaires sévères, notamment dans le traitement des troubles respiratoires liés au refroidissement ; cette plante est utilisée au Sud du pays pour contrôler la glycémie chez les diabétiques. Ce travail vise à la valorisation d'*Androcymbium gramineum* par caractérisation chimique, ainsi que par l'étude de l'activité antimicrobienne par la mesure des Concentrations Minimales Inhibitrices et Bactéricides (CMI et CMB) et de toxicité par la détermination de la Dose Létale 50% (DL₅₀), dans le but de fixer une marge de sécurité d'emploi de la plante.

Mots clés : *Androcymbium gramineum* (Cav.) J.F.Macbr, Pharmacopée Marocaine, Composition phytochimique, Activité antimicrobienne, Toxicité.

Abstract

Androcymbium gramineum (Cav.) J.F.Macbr. is a plant of the Moroccan pharmacopoeia whose bulbs are commonly used to treat severe pulmonary diseases, especially in the treatment of respiratory disorders associated with cooling; this plant is utilized in southern Morocco to regulate blood sugar in diabetics. This work aims at the valorization of *Androcymbium gramineum* by chemical characterization, and the study of the antimicrobial activity by measuring the minimum inhibitory concentrations and bactericides (MIC and MBC), and toxicity by determining the lethal dose 50 % (LD₅₀), in order to set a margin of safe use of the plant.

Keywords: *Androcymbium gramineum* (Cav.) J.F.Macbr, Moroccan pharmacopoeia, Phytochemical composition, Antimicrobial activity, Toxicity.

1. INTRODUCTION

Parmi les ressources naturelles, les plantes médicinales et aromatiques jouent un rôle non négligeable dans l'économie du Maroc [1]. Dans le cadre d'une contribution à la valorisation du patrimoine floristique marocain, des recherches sur *Androcymbium gramineum* (Cav.) J.F.Macbr. ont été engagées. C'est une espèce endémique ibéro-marocaine bien connue de la région côtière qui s'étend entre Casablanca et Tan-Tan(Maroc) [2]. La plante a fait l'objet de plusieurs travaux publiés dans des revues spécialisées du point de vue du génotypique et de la répartition spatiale [2,3]

Au Maroc les bulbes d'*A. gramineum* séchés sont incorporés au repas traditionnel pour combattre les effets du refroidissement, alors que l'infusion des bulbes frais est utilisée pour régler la glycémie chez les personnes diabétiques, mais la toxicité de la plante n'y est pas ignorée. Elle peut produire une hématurie, une congestion de la rate et des troubles pulmonaires [4].

Nous avons récemment effectué des études phytochimiques par CPG /SM de l'extrait alcoolique des bulbes d'*A. gramineum* [5], qui ont mis en évidence la richesse de la plante en métabolites secondaires, notamment en saligénine et en sapsaïcine.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1. Matériel végétal

Il est constitué de bulbes récoltés après la saison des pluies en novembre 2009 dans la localité de Tamaris (27 km au sud du Casablanca). Les bulbes récoltés ont été séchés au laboratoire à température ambiante pendant trois mois avant d'être réduits en poudre à l'aide d'un broyeur à lame. L'identification de la plante a été effectuée par une botaniste du département de biologie de la Faculté des sciences I de Casablanca. Un spécimen est déposé au sein du même département.

2.2. Microorganismes étudiés

Les souches de référence sont sous forme de lots "American Type Culture Collection" ATCC et sont : *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Salmonella enteritidis* ATCC13312, *Klebsiella pneumoniae* ATCC23467, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Escherichia coli* ATCC25922 et *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619. Ces souches sont entretenues par repiquage sur gélose nutritive favorable à leur croissance [6]. En plus, d'autres bactéries sont prélevés dans trois services (Service des Urgences, Urologie et Pédiatrie) de l'hôpital *Ibn Senna* de Rabat (Maroc). Après la culture, la sélection et l'identification à

l'Institut National d'Hygiène de Rabat « *Département de bactériologie médicale* » par différents tests d'identification (plaque Api 20E*, ODC*, Mannitol mobilité, Oxydase, Catalase (H₂O₂), Indole, LDC*, ADH*, TSI*, Coagulase etc..., et enfin la coloration de Gram [7,8]), ce matériel est constitué d'une (1) souche de *Salmonella enteritidis*, de deux (2) souches de *Klebsiella pneumoniae*, de deux (2) souches de *Staphylococcus aureus*, d'une (1) souche de *Pseudomonas aeruginosa* et de deux (2) souches d'*Escherichia coli*. Au total ces quatorze (14) souches microbiennes ont été choisies pour leur fréquence de contamination élevée et pour leur pathogénicité dominante.

2.3. Animaux de laboratoire

Ils sont constitués de souris mâles et femelles, élevés dans les conditions de stabulation suivantes : température maintenue à 22° ± 2°C, humidité 70 ± 5%; éclairage naturel du jour entre 6 h et 18 h et obscurité entre 18 h et 6 h, six (6) lots homogènes d'animaux de six (6) souris ont été constitués avec un lot témoin. Les poids des animaux sont compris entre 25 et 28 g.

2.4. Obtention des extraits végétaux

Pour les extraits aqueux, 50 g de bulbes en poudre ont été introduits dans un erlenmeyer contenant 350 ml d'eau. L'ensemble a été porté à ébullition pendant 20 minutes. La suspension a été ensuite filtrée à chaud successivement sur coton hydrophile et sur papier filtre, le filtrat obtenu constitue le décocté. La concentration en matière sèche de décocté est déterminée par évaporation totale de l'eau à 60° C sous vide.

De même, pour l'extrait hydroalcoolique, nous avons pris 50g de bulbes en poudre macérés dans 350 ml d'éthanol à 70% pour analyse ; le tout est laissé dans un endroit obscur à température ambiante pendant 48 h, le macérat a été filtré et concentré au rotavapor pour obtenir un produit brut, qui sera utilisé selon le besoin.

Pour les tests biologiques, le décocté et l'extrait hydroalcoolique, sont ensuite placés à l'étuve à 90 °C pendant 10 minutes afin de prévenir toute contamination due à des cellules végétatives.

*Api 20E Appareils et procédés d'identification de 20 microtubes ; *ODC Transformation de l'ornithine par l'ornithine décarboxylase ; *LDC Transformation de la lysine par la lysine décarboxylase ; *ADH Transformation de l'arginine par l'arginine déshydrolase, ; *TSI Gélose Triple Sugar Iron

2.5. Criblage phytochimique

Il consiste à caractériser ou identifier les principaux groupes chimiques d'une plante à partir d'une méthode d'extraction convenable. Le protocole utilisé pour les extractions et caractérisations est celui préconisé par Harborne [9]. À partir de réactions classiques, nous essayerons de déterminer les familles chimiques présentes dans notre plante.

2. 6. Essai antimicrobien

L'inhibition de la croissance bactérienne a été étudiée par la méthode de diffusion sur gélose Mueller-Hinton, telle qu'elle est pratiquée couramment en bactériologie médicale [10]. Avec un emporte-pièce nous avons creusé des puits de 4 mm de diamètre dans la géloseensemencée par une suspension bactérienne de 18 à 24 heures, ces puits seront préalablement remplies avec 40 μ l à une concentration de 300 μ g/ml de chaque extrait (aqueux et hydroalcoolique). Après une pré-incubation de 45 mn à température ambiante, les boîtes ont été incubées à 37 °C pendant 24 h. L'activité antibactérienne est déterminée en mesurant à l'aide d'une règle transparente le diamètre de la zone d'inhibition autour des puits [11].

La détermination des CMI et des CMB a été réalisée par la technique de dilution en milieu liquide couplée à l'étalement sur milieu solide telle qu'il est décrite par Chabert [10]. Les milieux solide et liquide utilisés sont respectivement l'agar et le bouillon de Müller-Hinton.

2.7. Étude de la toxicité générale aiguë

Nous avons utilisé 6 lots de 6 souris plus un lot témoin. Chaque animal est identifié par un numéro et une marque différente. Les animaux sont préalablement mis à jeun pendant 24 h et regroupés de la façon la plus homogène possible. Chaque lot reçoit par injection intrapéritonéale les doses de 100mg/kg, 300mg/kg, 500mg/kg, 750mg/kg, 1500mg/kg et 2500mg/kg du poids corporel. Le volume de soluté à injecter (poudre de la plante dans l'eau distillée) est de 0,4 ml. Le lot témoin a reçu le même volume en eau distillée. Après administration, l'observation a été faite pendant 2 h avant de leur donner à manger pour observer le cas de mort immédiate [12].

La méthode de calcul de la DL_{50} et de ses limites de confiance est celle décrite en 1944 par Miller et Tainter [13]. Elle consiste à porter directement sur du papier Log. Probit, le pourcentage de mortalité en fonction du logarithme de la dose. La détermination de la DL_{50} permettra de situer la toxicité de l'extrait sur l'échelle de valeur de toxicité des substances chimiques proposé en 1980 par Hodge et Sterner [14].

Pour l'analyse antimicrobienne et la détermination de la toxicité aiguë générale, nous avons choisi l'extrait aqueux et non alcoolique pour rester proche du mode de l'utilisation de la plante par la population auprès de laquelle nous avons effectué l'enquête ethnobotanique [15].

3. RÉSULTATS

3.1. Extraction éthanolique et aqueux

Le calcul des rendements, du produit final par rapport à la matière sèche, montre des masses en extraits sec supérieurs à 1 g/100 g de la plante en poudre. Du point de vue de la rentabilité, l'extrait aqueux a donné la proportion la plus élevée avec 13.5 %, alors que l'extrait hydro-alcoolique a présenté 11.6%.

3.2. Composition chimique de la poudre d'*A. gramineum*

Les résultats de l'analyse chimique en tube de la poudre des bulbes d'*A. gramineum* sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des réactions en tube de la poudre étudiée.

Groupes chimiques	Réactifs	Résultats positifs
Alcaloïdes	Mayer (iodomercurate de potassium)	Précipité jaunâtre
Flavonoïdes	Réaction à la cyanidine	Coloration orangée, rouge ou violette
Tanins	FeCl ₃	Coloration bleu-foncée, verte ou noire
Hétérosides Cardiotoniques	Réactif de Kedde	Coloration rouge violacée
Saponosides	Détermination de l'Indice Mousse (IM*)	Test positif si IM>100
Stéroïdes et terpènes	Anhydride acétique- H ₂ SO ₄ , 50:1	Coloration violette-bleue ou verte
Oses et holosides	H ₂ SO ₄ - alcool saturé avec du thymol	Coloration rouge
Mucilage	Alcool absolu	Précipité floconneux

* IM est le degré de dilution d'un décocté aqueux de la drogue végétale qui, dans les conditions déterminées, donne une mousse persistante.

Les réactions ont été positives avec quasiment tous les composés recherchés (alcaloïdes, flavonoïdes, tanins, saponosides, hétérosides, stérols, triterpènes, mucilages, oses et holosides). Bien qu'on note la richesse de notre plante en saponosides, en tanins et en hétérosides cardiotoniques, la présence de saponosides est illustrée par un indice de mousse

très marqué ; on note également la présence des alcaloïdes et des composés réducteurs et l'absence complète des caroténoïdes et des coumarines.

Cette abondance en principes actifs ayant des propriétés pharmacologiques diverses, confère à la plante des propriétés remarquables, qui pourraient justifier ses multiples indications thérapeutiques et son utilisation en médecine traditionnelle comme diurétique, cardiotonique et hypoglycémique [4,16].

3.3. Activité antimicrobienne

Les résultats de l'activité antimicrobienne de l'extrait hydroalcoolique et aqueux d'*A. gramineum* sont regroupés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Diamètre des zones d'inhibition et les valeurs de CMI et de CMB pour *Androcymbium gramineum* (Cav.) J.F.Macbr.

	Diamètre des zones d'inhibition (mm) ^{a*}		CMI ^{b*} mg/ml	CMB ^{b*} mg/ml	CMB CMI
	Extrait éthanolique	Extrait aqueux			
Souches de référence					
<i>S. aureus</i>	13,0±0,5	11,4 ±0,6	0,625	1,25	2
<i>P. aeruginosa</i>	10,5±0,8	8,7±0,3	0,312	0,312	1
<i>E. coli</i>	15,7±0,4	13,4± 0,5	0,312	0,312	1
<i>K. pneumoniae</i>	11,5±0,3	9,6± 0,2	10	10	1
<i>S. enteritidis</i>	11,4±0,7	9,5±0,6	0,625	2,5	4
<i>S. pneumoniae</i>	12,5±0,9	10,2 ±0,7	0,625	1,25	2
Souches de prélèvement					
<i>E</i> ₁	14,4±0,8	12,3 ±0,5	0,312	0,312	1
<i>E</i> ₂	14,5±0,3	12,2 ±0,2	0,312	0,312	1
<i>Sal</i>	10,5±0,6	8,7 ±0,6	0,625	2,5	4
<i>P</i>	9,6±0,2	7,9 ±0,8	0,312	0,312	1
<i>S</i> ₁	12,6±0,3	10,7 ±0,1	0,625	1,25	2
<i>S</i> ₂	12,4±0,8	10,4 ±0,3	0,625	1,25	2
<i>K</i> ₁	pas d'activité	pas d'activité	>30	>30	>30
<i>K</i> ₂	pas d'activité	pas d'activité	>30	>30	>30

^{a*}: diamètre des zones d'inhibition, il s'agit des moyennes de trois essais ± E. S.

^{b*}: les résultats sont issus d'au moins trois expériences ayant données des valeurs identiques de CMI et de CMB pour l'extrait aqueux vis-à-vis de chaque souche bactérienne.

*E*₁ et *E*₂ = *Escherichia coli* ; *Sal* = *Salmonella enteritidis*, *P* = *Pseudomonas aeruginosa* ;

*S*₁ et *S*₂ = *Staphylococcus aureus* ; *K*₁ et *K*₂ = *Klebsiella pneumoniae*.

Les résultats du test de sensibilité obtenues, nous ont permis de mettre en évidence des activités antibactériennes significatives vis-à-vis de la presque totalité des germes étudiés pour les deux extraits de la plante, bien que l'extrait hydroalcoolique présente une activité

supérieure à celle de l'extrait aqueux. Les diamètres d'inhibition varient de 9 à 16 mm et de 8 à 12 mm respectivement pour l'extrait alcoolique et l'extrait aqueux.

Pour l'évaluation des paramètres d'inhibition, nous nous sommes intéressés particulièrement à l'extrait aqueux pour valider l'usage traditionnel et déterminer l'effet antiseptique de la plante. Le calcul du rapport CMB/CMI, montre bien que l'extrait présente une action principalement bactéricide sur tous les germes à l'exception de *S. enteritidis* pour lequel cette action est de préférence bactériostatique.

Les activités observées sont par ailleurs expliquées par les résultats de l'analyse chimique de la plante (Tableau 1) La présence de tanins et de saponosides dans les extraits de plante peuvent expliquer les propriétés antimicrobiennes.

Plusieurs revues montrent que des composés isolés de plantes appartenant aux différents groupes chimiques caractérisés dans notre plante (principalement alcaloïdes, tanins, flavonoïdes et autres composés phénoliques, terpènes, stéroïdes ou saponosides) possèdent une activité inhibitrice de la croissance *in vitro* de la majorité des souches testées [17].

3.4. Détermination de la toxicité générale aiguë

L'évaluation de la toxicité de la plante n'est déterminée que par la toxicité générale aiguë. La mortalité observée lors de l'administration par voie intrapéritonéale du macéré aqueux des bulbes est présentée au tableau 3.

Tableau 3 : Résultats de l'étude de la toxicité aiguë du macéré aqueux en 72 h.
(Toxicité retardée).

Lot	Dose	Log de dose	Nombre de morts	Probabilité de mortalité
Témoin	-	-	0	0
1	100	2	0	0
2	300	2,47	1	16,66
3	500	2,69	3	50,00
4	750	2,87	4	66,66
5	1.500	3,17	5	83,33
6	2.500	3,39	6	100

Ces données permettent de construire la courbe correspondante. Celle-ci donne des valeurs de DL_{1} , DL_{50} et DL_{99} respectivement de 122 ; 533 et 2.321 mg/kg de poids corporel.

Les caractéristiques de la toxicité aiguë du produit testé sont exprimées à la Figure 1. L'égalité des rapports DL_{50}/DL_1 et DL_{99}/DL_{50} confirme la validité de la droite de mortalité cumulée selon la méthode de Leitchfield et Wilcoxon [18].

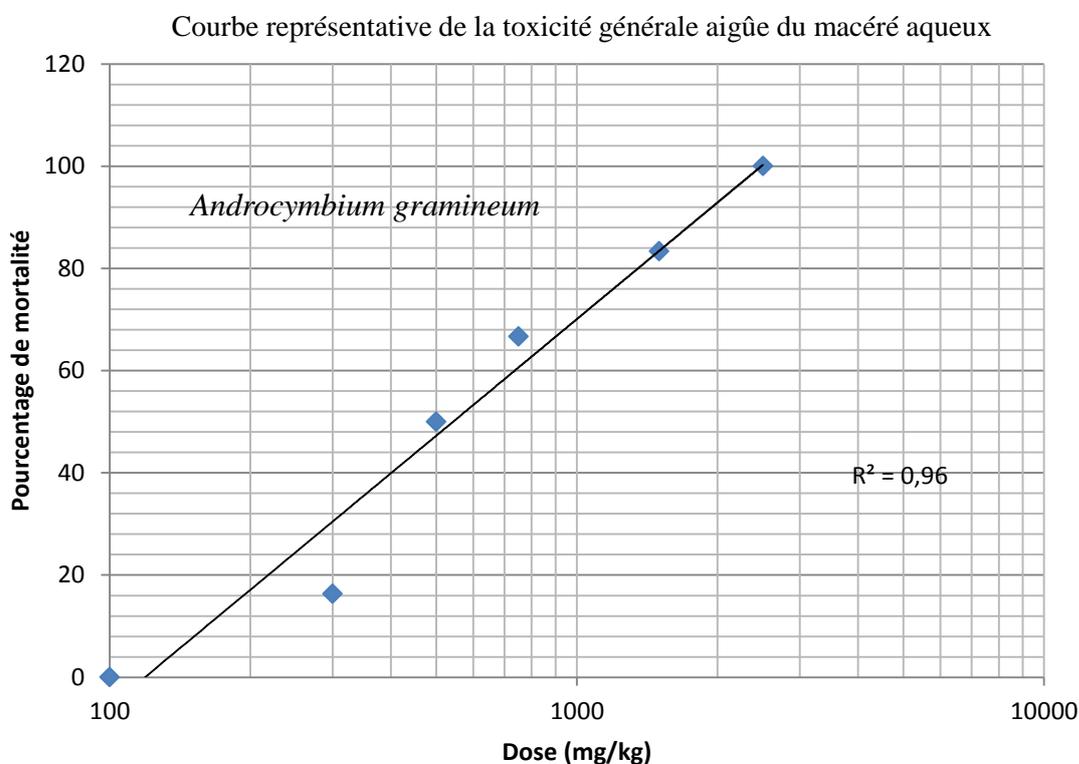


Figure 1 : Taux de mortalité des souris en fonction du logarithme de la dose d'*Androcymbium gramineum*.

$$DL_{50} = 533,79 \text{ mg/kg}$$

$$DL_1 = 122,73 \text{ mg/kg}$$

$$DL_{99} = 2321,57 \text{ mg/kg}$$

$$DL_{99}/DL_{50} = 4,34 \text{ et } DL_{50}/DL_1 = 4,34$$

La valeur de la DL_{50} calculée, permet de classer la plante dans la catégorie des produits moyennement toxiques (classe de toxicité de Hodge et Sterner).

4. CONCLUSION

L'extrait des bulbes d'*Androcymbium gramineum* (Cav.) J.F.Macbr., est riche en saponosides, alcaloïdes, tanins, hétérosides cardiotoniques et composés réducteurs. Les deux extraits de la plante ont présenté une efficacité antiseptique contre toutes les souches de bactéries testées, ce qui explique son usage comme maturatif par la population locale.

L'analyse chimique a montré en particulier une abondance en saponosides : ce groupe de composés, dont l'activité principale est antifongique, antimycosique, anti-inflammatoire et antihelminthique revêt un intérêt particulier dans diverses pathologies [19].

Néanmoins, par leurs propriétés hémolytiques (destruction des globules rouges du sang), l'administration de la plante requiert quelques précautions surtout par voie générale ou parentérale à cause de la présence éventuelle de plaies dans le tractus digestif. Toutefois, la détermination de l'indice hémolytique de l'extrait testé s'avère nécessaire.

Du point de vue chimiotaxonomique, la colchicine fournit une contribution bien marquée dans la famille des *Colchicacées* où elle est bien représentée comme marqueur taxonomique [20].

En effet, l'étude phytochimique d'*Androcymbium gramineum* (genre représentatif de la famille) révèle la présence de deux principaux alcaloïdes, la colchicine et la démécoldine alors que les graines contiennent de la colchicine et de la colchicoside [21].

De même Rodier [22] a dosé la colchicine dans les différentes parties d'*A. gramineum* récoltées aux premières pluies d'automne provenant de *Tadla* (centre du pays) et de *Tafilalt* (désert sud-est du pays), il conclut que les deux variétés sont riches en colchicine avec une richesse plus importante de la variétés saharienne.

Cependant, notre plante ne contient ni colchicine ni ses dérivés, mais elle présente un taux remarquable en capsaïcine [5], c'est pour quoi, il nous semble que l'espèce, étudiée pour la première fois, présente entre autres des propriétés particulières et typiques de la région de la cueillette, d'où la difficulté d'une comparaison bibliographique.

Selon les données que nous avons recueillies lors de notre enquête, l'extrait aqueux provenant de la plante retenue pour l'analyse phytochimique et pharmacologique, a été administré *per os* sous forme d'associations diverses (bien connues par les tradipraticiens), sans tenir compte des problèmes de toxicité et /ou d'interactions. Plusieurs études réalisées sur les traitements traditionnels au Maroc, ont fait état de problèmes similaires [23]. Ceci pourrait éventuellement causer des échecs thérapeutiques voire des accidents.

La toxicité générale aiguë, nous a permis de situer les limites de tolérance de cette plante. La DL_{50} estimée à cet effet (533.79 mg/kg de poids corporel) permet de classer l'extrait aqueux parmi les substances moyennement toxiques.

Il ressort de cette étude l'intérêt d'une standardisation des remèdes traditionnels à base de plantes. Par ailleurs, il existe une nécessité urgente d'études toxicologiques et pharmacologiques sur ces remèdes, d'où l'intérêt d'une étude plus approfondie de la toxicité des bulbes en train de s'accomplir, pour fixer un garde-fou de l'utilisation de cette plante.

RÉFÉRENCES

- [1] HMAMOUCHE M., (2001), Les plantes médicinales et aromatiques marocaines. Utilisations, biologie, écologie, chimie, pharmacologie, toxicologie. Imprimerie de Fédala, Mohammedia, Maroc.
- [2] CAUJAPÉ-CASTELLS J., ROBERT K J., (2003), The influence of the Miocene Mediterranean desiccation on the geographical expansion and genetic variation of *Androcymbium gramineum* (Cav.) McBride (*Colchicaceae*) Molecular Ecology, **12**, 1515–1525.
- [3] HOYO A. DEL., PEDROLA-MONFORT J., (2010), Taxonomic clarification in W. Mediterranean *Androcymbium* (*Colchicaceae*): *A. wyssianum* sunk in the synonymy of *A. gramineum* and *A. europaeum* restored. – Willdenowia, **40**, 47–53.
- [4] BELLAKHDAR J., (2006), Plantes Médicinales au Maghreb et soins de base, précis de la phytothérapie Moderne. Éditions Le Fennec, Rabat, Maroc.
- [5] MOUSSAID M., ELAMRANI A., BOURHIME N., BENAÏSSA M., (2011), Étude phytochimique et biologique d'une plante Marocaine de la famille des *Colchicacées* : *Androcymbium gramineum*, Les Cahiers de la recherche (JDOC 10), Faculté des Sciences, (**Numéro Spécial**) : 1–10.
- [6] BERGOGNE-BEREZIN E., DELLAMONICA P., (1999), Antibiothérapie en pratique clinique, Masson, Paris, France.
- [7] BERCHE P., GAILLARD J. L., SIMONET M., (1991), Les bactéries des infections humaines, Éditions Flammarion, Médecine & Sciences, Paris, France.
- [8] SFM., (2004), Bull. Soc. Fr. Microbiol., **19** (3), 191–193 ; <http://www.sfm.asso.fr>
- [9] HARBORNE JB., (1998), Phytochemical methods: a guide to modern techniques of plant analysis. 3rd edition, Chapman & Hall, London, U K.
- [10] CHABERT Y.A et DAGUET G.L., (1985), Techniques en bactériologie : antibiotiques en bactériologie médicale, Éditions Flammarion, Médecine & Sciences, Sérologie bactérienne, Paris, France.
- [11] VANDEN BERGHE D.A., VLIETINCK A.J., (1991), Screening methods for antibacterial and antiviral agents from higher plants. In: Hostettmann K. Ed., Methods in plant biochemistry, Academic Press, London, UK.
- [12] BRUNETON J., (2009). Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales, 4^e éd., revue et augmentée, Éditions médicales internationales, Tec & Doc, Paris, France.
- [13] MILLER L.C and TAINTER M.L., (1944), Estimation of DL₅₀ and its Error by means of Logarithmic Probit Paper. Proc.Soc.Exp. Biol. Med. **57**, 261–264, in MUHAMMAD A.R., (2009), Calculation Of Ld50 Values From The Method Of Miller And Tainter, 1944, J Ayub Med Coll Abbottabad, **21**(3), 184–185.
- [14] HODGE A.C. et STERNER J.H., (1980), in Études de toxicité: quelques données fondamentales (A.K. DONE) TEMPO MEDICAL Afrique N°7.
- [15] MOUSSAID M., ELAMRANI A., BOURHIME N., BENAÏSSA M., (2011), *In Vivo* Anti-Inflammatory and *In Vitro* Antioxidant Activities of Moroccan Medicinal Plants, Natural Product Communications, **6** (10), 1441–1444.

- [16] BELLAKHDAR J., YOUNOS C., (1993), La diététique médicale arabo-islamique à travers les traités arabes anciens et la pratique actuelle au Maroc, Actes du 2^e Colloque Européen d’Ethnopharmacologie et de la 11^e Conférence internationale d’Ethnomédecine, Heidelberg : 43–51
- [17] COPP B.R., (2003), Antimycobacterial natural products. *Nat Prod Rep*, **20** (6), 535–557.
- [18] LIETCHFIEL J.T., WILCOXON F.A., (1949), A simplified method of evaluating dose effect experiments, *J. pharmacol. Ther*, **95**, 113.
- [19] MACHEIX J.J., FLEURIET A., JAY-ALLEMAND C, (2005), Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique, PPUR presses polytechniques, Paris, France.
- [20] CORDELL G., BUCKINGHAM J., SOUTHON I. W., (1989), *Dictionary of Alkaloids, Chapman & Hall, New York.*
- [21] ELLINGTON E., BASTIDA J., VILADOMAT F., SIMANEK V., CODINA C., (2003), Occurrence of colchicine derivatives in plants of the genus *Androcymbium*, *Biochemical systematics and ecology A*, **31**(7), 715–722.
- [22] RODIER J., (1956), Sur la toxicité de la colchicine *Androcymbium gramineum*. *C.R. Séances Soc. Sc ; Nat. Phys. du Maroc*, **22**(6), 96-98, in BELLAKHDAR, J., (1997), *La pharmacopée marocaine traditionnelle: Médecine arabe ancienne et savoirs populaires*. Ibis presse, Paris, France.
- [23] BNOUHAM M., MEKHFI H., LEGSSYER A., ZIYYAT A., (2002), Ethnopharmacology Forum Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *J Diabetes & Metabolism*, **10**, 33–50.