

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Dr. Moulay Tahar de Saïda
Faculté des Sciences
Département De Biologie
Laboratoire de Biotoxicologie, Pharmacognosie et Valorisation
biologique des Plantes



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE MASTER EN BIOLOGIE

Option : Biochimie

Présenté par :
M^{lle}. HAMLAT Asmaa
M^r. TOUATI Abdelaziz

Sur le thème intitulé :

**Contribution à l'étude des propriétés
cosméceutiques des extraits de *Globularia
alypum***

Soutenu devant le jury :

M. GHELLAI Lotfi	Maître de conférences -A-	U T. M. de Saïda	Président
M. BERROUKCHE Abdelkrim	Maître de conférences -A-	U T. M. de Saïda	Examinateur
M. HALLA Noureddine	Maître de conférences -B-	U T. M. de Saïda	Encadreur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

Avant tout nous remerciant Allah le tout puissant, de nous avoir guidé toutes ces années d'études et de nous avoir donné la volonté, la patience et le courage pour terminer notre travail.

Nous voudrions tout d'abord exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur «Halla nourddine » notre encadreur, qui à dirigé notre travail ; ses conseils et ses commentaires précieux nous ont permis de surmonter nos difficultés et de progresser dans notre mémoire de fin d'étude.

En suite nous tenons à remercier les membres de jury Pr. Abdelkrim BERROUKCHE et Dr. Lotfi GHELLAI qui nous ont fait l'honneur d'accepter de lire ce mémoire et de l'évaluer.

Nous adressons aussi nos vifs remerciements à tous nos enseignants (es).

Merci pour tous les gens qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

A nos collègues de la promotion de master 02 biochimie

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A Ceux qui m'ont donné l'aide sans rien attendre en retour

*A ceux qui m'ont encouragé et soutenu aux moments les
plus difficiles*

*A mes chers parents qui ont toujours veillés à mon bien être,
pour leur soutien et leur sacrifice*

, leur patience, leurs conseils, encouragements

Continus. A mes chers grands parents

A mes frères et mes sœurs

résumé

Dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales, nous nous intéressons à définir et étudier les propriétés cosméceutiques de *Globularia alypum* et l'importance des plantes dans le domaine de la cosmétique en général. *Globularia alypum* est une plante de la famille des Globulariaceae endémique de la région méditerranéenne aux multiples propriétés médicales depuis l'Antiquité. L'évaluation de l'activité anti-oxydante, antibactérienne, anti-inflammatoire et anti-radicalaire de cette classe de plantes est très intéressante car ses feuilles contiennent des phénols et des flavonoïdes, et l'extrait méthanolique s'est avéré efficace pour ces activités. Les composés phénoliques s'avèrent également utiles dans le traitement de maladies inflammatoires en inhibant l'oxyde nitrique. Elle contient également un pourcentage élevé d'acides phénoliques, de flavonoïdes et de tanins.

Summary:

In the context of the valuation of medicinal plants, we are interested in defining and studying the cosmeceutical properties of *Globularia alypum* and the importance of plants in the field of cosmetics in general. *Globularia alypum* is a plant from the Globulariaceae family endemic to the Mediterranean region with multiple medicinal properties since Antiquity. The evaluation of the antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory and anti-free radical activity of this class of plants is very interesting because its leaves contain phenols and flavonoids, and the methanolic extract has been shown to be effective for these activities. Phenolic compounds are also useful in the treatment of inflammatory diseases by inhibiting nitric oxide. It also contains a high percentage of phenolic acids, flavonoids and tannins.

التلخيص :

في سياق تقييم النباتات الطبية ، نحن مهتمون بتحديد ودراسة الخصائص التجميلية لعقار *Globularia alypum* وأهمية النباتات في مجال مستحضرات التجميل بشكل عام. *Globularia alypum* هو نبات من عائلة Globulariaceae المتوطنة في منطقة البحر الأبيض المتوسط مع خصائص طبية متعددة منذ العصور القديمة. يعتبر تقييم النشاط المضاد للأكسدة والمضاد للبكتيريا والالتهابات ومضاد الجذور الحرة لهذه الفئة من النباتات مثيراً للاهتمام للغاية لأن أوراقها تحتوي على الفينولات والفلافونويد ، وقد ثبت أن المستخلص الميثانولي فعال لهذه الأنشطة مركبات الفينول مفيدة أيضاً في علاج الأمراض الالتهابية عن طريق تثبيط أكسيد النيتريك. كما أنه يحتوي على نسبة عالية من الأحماض الفينولية والفلافونويد والعفص.

Tables des matières

Remerciement

Dédicace

Introduction 01

Chapitre I : Généralités sur les produits Cosmétiques

1.1) Définition d'un produit cosmétique	02
1.2) Frontière avec le médicament	02
3) cosmétique biologique et naturel	03
3.1) produit cosmétique biologique	03
3.2) produits cosmétiques naturels	03
3.3) Les différences entre la cosmétique traditionnelle et la cosmétique biologique	04
3.4) Les difficultés de formulation des produits cosmétiques biologiques	06
3.5) Les produits cosmétiques bio pour bébé	06
3.6) Les produits cosmétiques bio pour les peaux matures	07
4) Composition produit cosmétique	08
4.1) Les ingrédients de la phase aqueuse	08
4.1.1) Eau	08
4.1.2) Alcools	08
4.1.3) Agents de texture hydrophiles.....	08
4.2) Les ingrédients de la phase grasse	09
4.2.1) Hydrocarbures	09
4.2.2) Alcools gras	09
4.2.3) Acides gras	09
4.2.4) Esters d'acides gras	10
4.3) Gélifiants de phase grasse	10
4.3.1) les silicones	10
4.3.2) les actifs	10
4.4) Les conservateurs	11
4.5) Les antioxydants	11
4.6) les ingrédients multifonctionnel	12
4.7) Les matières premières utilisées en cosmétique biologique	14
4.7.1) Les matières du règne végétal	14
4.7.2) Autres composants d'origine végétale	15
4.8) Les matières du règne animal	16

4.8.1) Les produits de la ruche	16
5) Evaluation de la qualité du produit cosmétique	17
5.1) Contrôles physico-chimique	17
5.2) Contrôles de toxicité	17
5.3) Contrôles microbiologiques	17
6) Règlementation des ingrédients dans les produits cosmétiques	18
7) Règlementation des produits cosmétiques	19
8) Cosmétovigilance	19
9) Cosmétovigilance et effets indésirables	20

Chapitre II: La plante étudiée *Globularia alypum*

II. La famille <i>Globulariaceae</i>	22
II. 1. Définition	22
II. 2) Description botanique	22
II. 3) Classification botanique	23
II.4) Phytochimie	23
II.5) Activités biologiques de la famille <i>globulaire</i>	24
II.6) Effet toxologique	24

Chapitre III : Compositions Chimiques et Activités Biologique de *Globularia alypum*

II.1. La composition chimique et Activités biologiques	27
II.2.1) Activité anti oxydant	28
II.2.2) Activité anti inflammatoire	29
II.2.3) Anti bactérienne	30
II.2.4) Activité anti diabète	30
II.2.5) Activité anti radicalaire	31
Conclusion	32

Liste Des Tableaux

Tableau I.1 : comparatif produit cosmétique classique/produit cosmétique bio	05
Tableau III .1 : Classification et systématique de <i>Globularia alypum</i>	05
tableau II.1 : Composition chimique de l'huile essentielle de <i>Globulari</i>	13

Liste des figures :

Figure 01 : Composition produit cosmétique... ..	07
Figure 02 : origine des ingrédients cosmétique... ..	13
Figure 03 : composition d'un produit cosmétique.....	16
Figure II .1 : <i>Globularia alypum</i>	22
Figure II .2 : Aspect morphologique de <i>Globularia alypum L</i>	23

Introduction

Introduction :

L'histoire de l'humanité semble indissociable des produits cosmétiques. De tout temps, ceux-ci ont été les alliés des femmes et, souvent aussi, des hommes. Au fil des époques, les mœurs et les habitudes se sont bien sûr montrées très différentes, mais les produits cosmétiques ont toujours été présents.

L'évolution de la cosmétologie est, depuis ces dernières années, considérable, notamment par le nombre de nouvelles substances qui apparaissent et par la pression de plus en plus forte de leur réglementation. Le produit cosmétique n'est plus ce produit qui devait tout à l'artificial, au faux-semblant dans le but de donner l'illusion d'une réalité ou plutôt de cacher cette réalité. La cosmétologie est devenue une science, s'appuyant sur des faits précis d'ordre biologique et physicochimique et cette nouvelle conception s'est définitivement imposée. La première partie de ce manuscrit fait un point sur les produits cosmétiques, leur législation et leur histoire.

Cependant, de plus en plus de consommateurs, inquiets suite aux nombreuses campagnes médiatiques visant à créer un rejet des substances synthétiques, se tournent vers les produits cosmétiques biologiques. Face à cet engouement, les géants de la cosmétique rachètent des entreprises spécialisées dans la bio cosmétique et l'arrivée de grands acteurs du secteur cosmétique sur le marché bio rend compte de la progression de la demande.

En conséquence, la limitation réglementaire du nombre de molécules disponibles, associée aux difficultés de formulation suscitées, entraînent l'utilisation d'un nombre toujours plus restreint de molécules. De ce fait, l'exposition des utilisateurs à celles-ci augmentent. Ce phénomène présente-t-il des risques pour la santé publique ? Quelles sont les perspectives d'avenir pour les conservateurs, au sein des produits cosmétiques ? Est-il possible de s'en passer en faisant appel à des molécules alternatives, ou à l'innovation technologique ? Nous nous intéresserons ici aux conservateurs actuellement utilisés dans les produits cosmétiques et aux problématiques qu'ils engendrent. Une première partie sera consacrée à la formulation et à la législation des produits cosmétiques. Un deuxième temps sera consacré à la peau et aux pathologies cutanées associées aux produits cosmétiques, avant d'explorer le domaine de la conservation des produits et des pathologies qu'ils sont susceptibles d'engendrer. Enfin, nous verrons comment il est possible d'optimiser l'usage de ces molécules, afin de limiter les risques qui leur sont associés.

Chapitre I :
Généralités sur les produits

Cosmétiques

1. Définition d'un produit cosmétique :

Produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles (**Pochetet al., 2006**).

Les produits cosmétiques sont des matériaux combinant plusieurs liquides immiscibles, dans lesquels sont dispersées des macromolécules, tels des surfactants, des gélifiants, ou des épaississants, permettant de modifier leurs structures internes, au travers par exemple des tensions de surfaces, du mécanisme de coalescence, etc. Ceci implique des changements dans leurs propriétés viscoélastiques, à échelles microscopique et macroscopique, mais aussi dans leur stabilité et leur apparence (**Vincent et al., 2020**).

Le produit cosmétique n'est pas soumis à une autorisation de mise sur le marché, l'évaluation du rapport bénéfice-risque étant spécifique au médicament .L'exigence prévue par les textes est l'absence de nocivité pour la santé. Il incombe aux fabricants de garantir que leurs produits satisfont aux exigences législatives, réglementaires et ne présentent aucun danger pour la santé (**Martini et al., 2011**).

2. Frontière avec le médicament :

La frontière entre médicament et produit cosmétique est parfois difficile à définir. LE médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (**LG.,2010**).

On pourrait dire que le médicament présente une efficacité thérapeutique vis-à-vis d'un individu malade, le produit cosmétique présente une efficacité « physiologique » limitée A l'enveloppe cutanée ou muqueuse d'un individu sain ou présumé tel et ne constitue en

Aucun cas un traitement pour un individu malade. et ceci même si l'affection en question relève davantage, pour l'opinion publique, d'une problématique esthétique. Prenons l'exemple des produits dits « anticellulite ». Un produit cosmétique peut être présenté comme ayant une telle action s'il fait référence à un embellissement purement esthétique, à un maintien en bon état de la peau. Il faut que l'action revendiquée du produit ne fasse référence qu'aux signes, effets ou aspects de la cellulite. Ainsi, les allégations telles que « peau plus souple », « peau plus ferme » ou en corelissage sont tolérées (ARPP., 2013).

Une zone d'ombre existe notamment entre les médicaments destinés à être administrés par voie topique et les produits cosmétiques qui peuvent avoir des effets préventifs (produits solaires, dentifrices en prévention des caries...) ou une action sur des fonctions organiques (anti-transpirant, anti-rides...)(Audouard et al., 2004).

3. Cosmétique biologique et naturel :

Les noms prestigieux de la cosmétique classique sont bien obligés de suivre la tendance à grands coups de rachats de marques naturelles et de lancements marketings de gammes « bio » élaborées à « vitesse grand V ». Les demandes de labellisation auprès des organismes certificateurs se comptent désormais en centaines, voire en milliers, chaque année. Des milliers de molécules chimiques industrielles seraient en libre circulation dans nos produits de consommation, incluant les produits cosmétique (Greenpeace., 2021).

3.1. Produit cosmétique biologique :

Il n'existe pas de définition officielle des produits cosmétiques biologiques. Ce que l'on appelle communément les « cosmétiques bio » désigne une famille de produits composés d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle contrairement aux produits cosmétiques « classiques » fabriqués en grande majorité à partir d'ingrédients synthétiques. La cosmétique bio limite ou exclut l'utilisation de substances pouvant entraîner des effets nocifs sur l'utilisateur (allergies, cancer...) ou sur la nature (tests sur les animaux, utilisation de procédés de fabrication polluants...) (Morillon., 2008).

3.2. Produits cosmétiques naturels :

Ils sont très proches des produits « natifs », comme la phytothérapie traditionnelle, qui utilise des matières premières quasiment brutes. Ils subissent essentiellement des

transformations mécaniques et chimiques primaires, telles que distillation, extraction, cuisson ou filtration, fermentation et oxydation, percolation, dessiccation, laissant peu de résidus, qui sont aisément recyclables et biodégradables ; Schématiquement, on trouve dans les produits cosmétiques naturels et bio par extension une majorité d'ingrédients issus du monde végétal (plantes, fruits, fleurs...) exploités sous différentes formes (huiles essentielles, huiles végétales, poudres...). L'agriculture biologique est basée sur la gestion rationnelle de la fraction du sol, dans le respect des cycles biologiques et de l'environnement, tenant compte des connaissances en écologie, pour une production de qualité, équilibrée, plus autonome, plus économe et non polluante (**Morillon.,2008**).

Les fondements théoriques de l'agriculture biologique utilisent les notions de :

- **Système** : il ne s'agit pas de nourrir directement la plante, mais de fonctionner avec tout l'écosystème air-eau-sol-plantes-animaux sans le forcer.
- **Respect des éléments naturels** : nourrir une vache avec de l'herbe, et non avec des concentrés contenant des sous-produits animaux. La terre est un milieu vivant que l'on "nourrit" par la pratique du compostage des matières organiques pour assurer sa fertilité (**LG., 2011**).

3.3. Les différences entre la cosmétique traditionnelle et la cosmétique biologique :

Les différences entre les produits cosmétiques biologiques et les produits cosmétiques conventionnels proviennent :

- De l'origine des ingrédients choisis : la cosmétique bio s'appuie sur l'utilisation de matières premières naturelles comme les huiles végétales, les huiles essentielles, les eaux florales, les cires, les beurres... qui n'ont quasiment pas subi de transformation (distillation, filtration...). Ces ingrédients sont facilement recyclables et biodégradables. La cosmétique conventionnelle, elle, utilise bien souvent des produits d'origine synthétique, qui ont été obtenus selon des procédés chimiques et physiques lourds.
- De la méthode de fabrication du produit : en respectant l'environnement, en interdisant toutes les pratiques polluantes (pesticides, engrais chimiques), en

Limitant les déchets, la cosmétique biologique annonce clairement son objectif de protéger l'Homme et sa planète (**Morillon., 2008**).

Tableau I.1 : Comparaison entre produit cosmétique classique et produit cosmétique bio (Morillon, 2008).

Exemple d'émulsion	Produit cosmétique classique	Produit cosmétique bio
Phase aqueuse de 60 à 90%	-Eau, eau distillée	-Hydrolats chargés de principes actifs provenant des plantes
Phase grasse de 5 à 30%	<ul style="list-style-type: none"> - Esters de synthèse - Paraffine liquide - Substances minérales issues du pétrole - Silicones -Huiles végétales extraites à chaud et par un solvant 	<ul style="list-style-type: none"> - Huiles végétales de première pression à froid - Cire - Cire d'abeille - Cire de carnauba - Triglycérides issus d'huiles végétales (coco, palme) - Insaponifiables d'huiles végétales et oléorésines végétales -Esters et acides gras d'origine végétale
Emulsionnant/tensioactif 2 à 8 %	-Dérivés de PEG	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés de sucre, de matières premières végétales, transformés au moyen de réactions chimiques douces - Glucolipides issus de l'huile de coco, de glucose de maïs et de céréales - Lécithines végétales
Agents de texture lipophiles	-Alcool gras et silicones	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool gras - Cires végétales (carnauba, candelilla) - Cire d'abeille - Beurre végétal (karité, cacao)
Actifs	<ul style="list-style-type: none"> - Molécule isolée par extraction ou synthèse - D'origine synthétique ou Naturelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Actifs naturels : extraits huileux, hydroalcooliques, plantes, hydrolats, huiles essentielles, vitamines
Humectant, adoucissant	<ul style="list-style-type: none"> - PEG - Glycérol synthétique - Silicone 	<ul style="list-style-type: none"> - Glycérol végétal - Gel d'aloévera -Acide hyaluronique
Agents de texture hydrophiles	<ul style="list-style-type: none"> - Polymère acrylique, synthétique - Amidons synthétique Modifié 	<ul style="list-style-type: none"> - Gomme dexanthane, guar - Argile - dérivés cellulose - Amidon naturel (maïs, riz)
Antioxydants	<ul style="list-style-type: none"> - BHT (butylhydroxytoluène) - BHA (butylhydroxyanisole) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tocophérol (vitamine E naturelle) - Insaponifiables d'huiles végétales - Extrait de romarin

3.4. Les difficultés de formulation des produits cosmétiques biologiques :

- Exigence de stabilité dans le temps :

S'il est vrai que la mention « sans parabène » est recherchée par le consommateur, il n'est pas toujours aisé pour les formulateurs de travailler avec de nouveaux systèmes de Conservation (**Stiens, 2006**).

- On se heurte tout d'abord au problème de la compatibilité entre les ingrédients de la Formule et les conservateurs, avec le risque de provoquer des instabilités ou une séparation des phases.

- Ensuite il faut vérifier par des tests très exigeants que le nouveau système de conservation protège bien le produit de la dégradation microbiologique.

- Puis, il faut tester précisément la concentration en conservateurs pour éviter le surdosage (et les irritations qui peuvent l'accompagner), tout en garantissant la sécurité microbiologique.

- En ce qui concerne la tolérance, des tests dermatologiques devront être effectués Les systèmes de conservation des produits cosmétiques naturels impliquent de bien penser le contenu et le contenant, ce qui suppose à la fois :

- De choisir des substances qui ont des propriétés conservatrices (huiles essentielles, alcool).

- De se pencher sur le conditionnement du produit (ex : système de pompe « airless »).

- De travailler sur l'activité de l'eau : la présence d'eau dans le milieu environnant est indispensable pour la multiplication des micro-organismes. Cependant, dans les solutions aqueuses très concentrées, la croissance microbienne est ralentie ou inhibée selon la nature des substances dissoutes (**Fourniat., 2006**).

3.5. Les produits cosmétiques bios pour bébés :

Le marché des produits pour bébés est de nature particulière. Pendant longtemps réservé à la pharmacie il a gagné les hypermarchés mais les produits pour bébé sont étroitement surveillés par l'AFSSAPS et les organismes de cosmétovigilance qui se préoccupent avant

tout de leur qualité et de leur innocuité (Martini, 2011). Si la peau du bébé présente une architecture comparable à celle de l'adulte, elle se différencie par son immaturité. En pratique, la peau du bébé doit bénéficier de traitements spécifiquement adaptés ; le soin doit utiliser des produits différents de ceux de l'adulte (Dubois., 2007).

3.6. Les produits cosmétiques bios pour les peaux matures :

En général, le vieillissement cutané s'accélère et devient manifeste vers l'âge de 50 ans. la peau devient alors plus sèche, plus rugueuse, s'amincit (tous les dix ans, elle perd 6% de son épaisseur), fait apparaître par transparence le réseau veineux superficiel. Les fibres élastiques sont épaissies et fragmentées alors que s'affaiblit cette véritable armature de la peau que sont les fibres de collagène. Le tissu adipeux s'amincit également, les poils se raréfient et les glandes sudorales se tarissent peu à peu (Dubois., 2007).

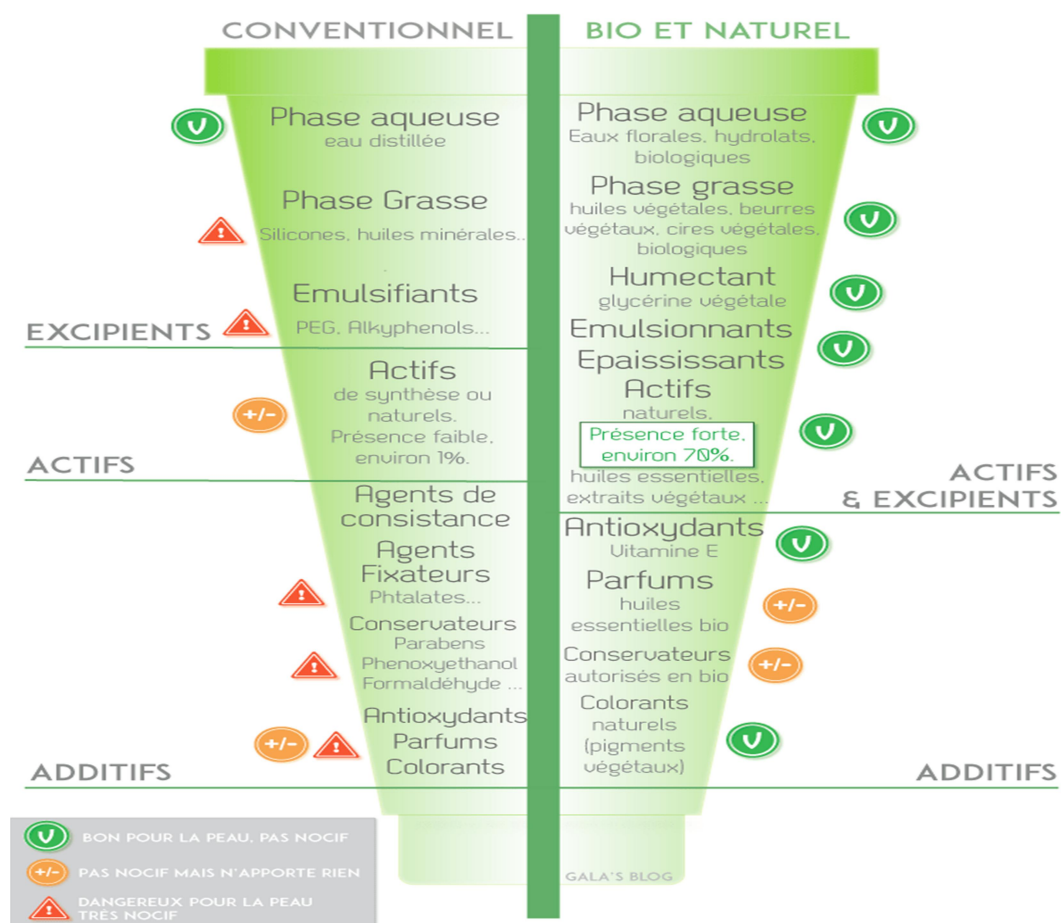


Figure 01 : Composition produit cosmétique (R.W.,2021).

4. Composition des produits cosmétiques :

Les produits cosmétiques sont composés d'un nombre variable d'ingrédients, ayant chacun une fonction spécifique. Un médicament est composé d'un principe actif et d'excipients, ceux n'ayant pour rôle que de favoriser la bonne absorption, distribution, métabolisation et excrétion du principe actif. La formule cosmétique, quant à elle, contient souvent un ou plusieurs agents actifs, mais les excipients y occupent un rôle prépondérant, participant à l'effet lissant d'une crème, ou à sa sensorialité, par exemple. Elle est le plus souvent composée d'une phase aqueuse et d'une phase grasse, en proportions variables, homogénéisées par des molécules ayant des propriétés émulsionnantes (**Lafforgue., 2010**)

4.1. Les ingrédients de la phase aqueuse :

4.1.1. Eau :

L'eau distillée constitue généralement l'ingrédient principal des formules cosmétiques (jusqu'à 85% dans certaines formules de gels douche ou shampooings !). La raison est assez évidente : il s'agit tout simplement de l'ingrédient le moins cher du marché. Si l'eau distillée simple n'est pas d'un grand intérêt pour la peau, d'autres types d'eau beaucoup plus intéressants sont utilisés par certaines marques, pour leurs apports en oligoéléments : eau marine ou physio marine, thermale, eau florale ou encore eau polaire (**Lafforgue.,2010**).

4.1.2. Alcools :

Les alcools sont des molécules organiques, dont l'un des carbones est porteur d'un groupement hydroxyle. Lorsque le composé renferme plusieurs fonctions hydroxyles, il est appelé polyol, Les alcools simples sont des liquides plus ou moins volatiles, miscibles à l'eau, et souvent utilisés comme solvants de produits insolubles dans l'eau. On peut citer, à titre d'exemple, l'éthanol (solvant, agent de pénétration) et l'alcool benzylique (solvant, conservateur)(**Lafforgue., 2010**).

4.1.3. Agents de texture hydrophiles : Les texturants hydrophiles sont des macromolécules qui permettent d'offrir au produit sa consistance finale, en augmentant sa viscosité. Il en existe de deux types, dits épaississants et gélifiants (**Lafforgue.,2010**).

4.2. Les ingrédients de la phase grasse :

4.2.1. Hydrocarbures :

Les hydrocarbures sont constitués de chaînes carbonées et hydrogénées, linéaires, ramifiées ou cycliques, saturées ou non. En formulation cosmétique, ce sont surtout les alcanes qui sont utilisés (hydrocarbures aliphatiques saturés). Ce sont des molécules lipophiles, non miscibles à l'eau, et plus ou moins occlusives. Ceci leur permet de limiter la déshydratation cutanée par perte insensible en eau* (évaporation naturelle de l'eau à travers le derme et l'épiderme) (**Lafforgue.,2010**).

4.2.2. Alcools gras :

Les alcools gras sont composés de longues chaînes hydrocarbonées hydrophobes, saturées ou non, et dont l'un des carbones porte un groupement hydroxyle. En formulation cosmétique, ils offrent deux propriétés principales, en fonction de leurs caractéristiques chimiques. Les alcools gras à longue chaîne saturée ont un point de fusion élevé, et sont donc généralement utilisés comme facteurs de consistance. Ils sont occlusifs et filmogènes, et par conséquent permettent de limiter la déshydratation par perte insensible en eau. Mais cette activité occlusive et filmogène présente aussi un désagrément : ces alcools gras ont tendance à former un film blanc, désagréable à l'étalement (**Martini.,2011**).

4.2.3. Acides gras :

Les acides gras sont composés de chaînes carbonées et hydrogénées, saturées ou non, possédant une ou plusieurs fonctions acides. Ils sont lipophiles et non miscibles à l'eau. Ceux-ci sont des composants naturels des phospholipides des membranes cellulaires, et leur apport sur la peau permet de maintenir l'intégrité de celles-ci, au niveau cutané (**Martini.,2011**).

4.2.4. Esters d'acides gras :

Les esters d'acides gras sont obtenus par estérification d'un acide gras (contenant de 2 à 22 atomes de carbone) par un alcool (contenant de 1 à 32 atomes de carbone) (**Loubat., 2004**). La nature de cet alcool détermine la classe de la molécule finale (glycéride, céri...). Les applications des esters sont extrêmement variables, selon la structure

chimique de leur molécule (longueur des chaînes, point de fusion, viscosité, facilité d'étalement...). Celle-ci leur confère différentes propriétés émulsionnantes, mouillantes, humectantes, émollientes, solubilisantes, ou en coredispersantes. Ils sont sélectionnés en fonction de ces propriétés, mais aussi de leur capacité d'étalement, de pénétration, et leur consistance (qui est liée à leur poids moléculaire, ainsi qu'à la longueur de leur chaîne carbonée). Les esters d'acides gras apportent douceur, velouté et souplesse à la peau (**Lafforgue.,2010**).

4.3. Gélifiants de phase grasse :

Comme pour la phase aqueuse, certains gélifiants peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques. Ils ont pour fonction d'épaissir des formules huileuses, mais également des stabiliser les émulsions. L'exemple le plus représentatif est le silylate de silicium hydraté(Aerosil®), mais l'on peut citer également le Gilugel®, un mélange de stéarates d'aluminium et de magnésium hydratés, associés dans une base huileuse (**Martini.,2011**).

4.3.1. Les silicones :

Les silicones, ou polysiloxanes, sont des molécules composées de chaînes silicium-oxygène, sur laquelle sont fixés d'autres groupements. Ces molécules sont utilisées en formulation cosmétique pour différentes propriétés : douceur au toucher, bonne tolérance de la peau, des muqueuses et des yeux, effet antistatique et substantivité sur la peau et les cheveux (effet adoucissant et démêlant), bonne stabilité chimique et thermique, facilité d'étalement et propriétés lubrifiantes. Ces propriétés expliquent leur présence importante dans les formules de shampooings et après-shampooings (effet démêlant), les sérums et fond de teint effet poudré (douceur, étalement, bonne tolérance). Le fait qu'ils soient utilisés dans de très nombreux produits à leur désavantage, car leur accumulation sur la peau et les cheveux a un effet étouffant et alourdissant, sur le long terme (**Lafforgue., 2010**).

4.3.2. Les actifs :

Même si c'est la formule cosmétique dans son ensemble qui apporte son efficacité au produit, seuls certains ingrédients de la phase grasse ou aqueuse vont être mis en avant par la marque, pour donner du crédit à ses arguments marketing, et une image glamour à la formule. On les appelle les « actifs ». Ils se retrouvent en général en faible proportion dans

la formule (2 à 3 %, voire 0,1 % pour certaines matières premières particulièrement coûteuses). Les actifs hydratants, apaisants, photo-protecteurs et anti-âge sont souvent mis en avant par les Laboratoires. En tout état de cause, l'industriel qui commercialise un produit cosmétique doit prouver les allégations revendiquées par des tests, ou de la littérature existante, appropriés (UE.,2013).

4.4. Les conservateurs :

Afin de protéger les produits des contaminations microbiologiques, mais également les consommateurs de toute infection pouvant en découler, il est souvent nécessaire d'avoir recours à des conservateurs au sein des formules. L'article 2 du règlement cosmétique(1) les définit comme des « substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique ». Ces molécules sont soumises à de nombreuses polémiques actuellement, certains étant décriés pour leur caractère irritant, allergène, hépatotoxique ou encore perturbateur endocrinien (avéré ou suspecté). (Maleysson et al.,2016).

4.5. Les antioxydants :

Les antioxydants sont souvent confondus avec les conservateurs de par leur fonction protectrice de la formule. Leur rôle n'est cependant pas de « défendre » le produit de la contamination microbienne, mais de le prémunir contre les phénomènes d'oxydation. En effet, certaines formules (et notamment celles riches en corps gras) contiennent des molécules portant des doubles liaisons, facilement oxydables par contact avec l'air. L'oxydation de ces molécules induit la formation de peroxydes, avec formation d'espèces intermédiaires : les radicaux libres. Ces radicaux libres portent un électron libre et sont en conséquence hautement instables. Ils ne se stabilisent qu'après arrachage d'un électron à une autre molécule, la transformant elle-même en radical libre. Ces molécules sont souvent associées au sein des formules pour créer des synergies et lutter efficacement contre les phénomènes d'oxydation (Judde., 2004).

Un conservateur est défini comme étant une « substance d'origine naturelle ou synthétique incorporée aux cosmétiques dans le but d'éviter les altérations d'ordre chimique (oxydation) ou microbiologique » (CNCB.,2021)

Le choix d'un agent de conservation en vue de pouvoir éviter la prolifération microbienne est fondamental pour la formulation d'un produit cosmétique et pour l'extension de sa durée de vie. **(Maccioni et al., 2002).**

Les ingrédients constituant un produit cosmétique peuvent soit avoir eux-mêmes une activité antimicrobienne, ou ils peuvent interférer avec la force du système de conservation. Les cosmétiques sont donc sujets à une contamination microbienne, ce qui peut engendrer des menaces vis-à-vis de la santé du consommateur, les conservateurs sont essentiellement présents dans la partie hydrophile d'un cosmétique, partie la plus sujette à la contamination microbienne et fongique. Parmi les conservateurs les plus suspectés en ce moment on peut citer les parabens, le phénoxyéthanol, le triclosan ou encore le couple méthylchloroisothiazolinone / méthylisothiazolinone **(Smaoui et al., 2012).**

4.6) Les ingrédients multifonctionnels :

La fonction principale des antioxydants phénoliques est de retarder l'auto-oxydation des huiles insaturées qui pourraient influencer la couleur et l'odeur du produit. Au-delà de cela, des composés tels que le gallate propylique, l'acide caféique, l'acide coumarique, l'acide férulique, l'acide citrique et l'acide tartrique ont également démontré une activité antimicrobienne. **(Narayanan et al., 2017)**

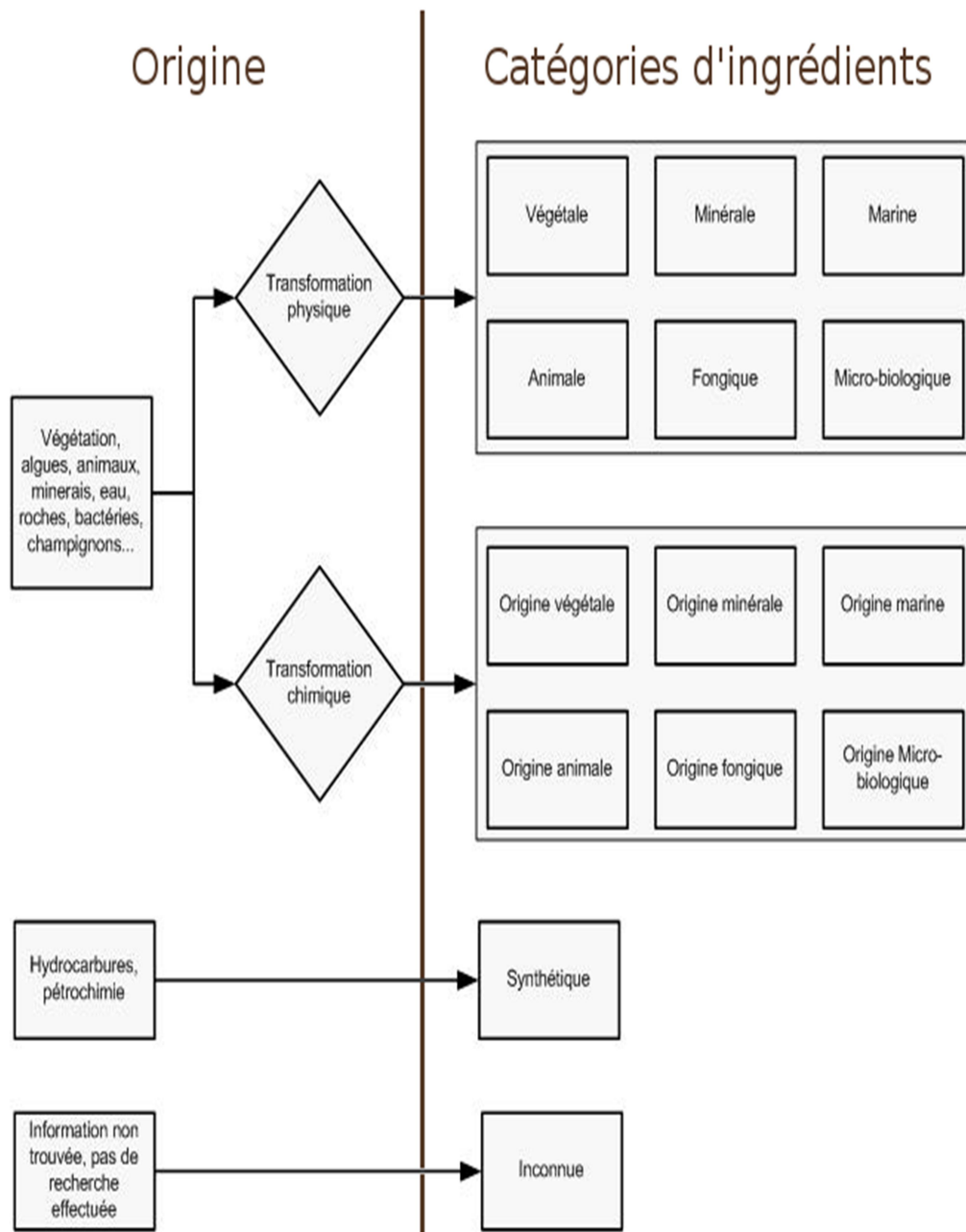


Figure 02:origine des ingrédients cosmétique(Z.S., 2021)

4.7) Les matières premières utilisées en cosmétique biologique :

La principale différence de composition entre les produits cosmétiques « classiques » les produits cosmétiques « biologiques », est l'excipient. Un produit cosmétique conventionnel est majoritairement constitué de cette base, chargée de véhiculer (entre autres) les principes actifs responsables des effets souhaités pour la peau. Dans un produit bio, ce sont des ingrédients naturels comme les huiles végétales d'argan, de noisette, d'amande ou les beurres de karité qui vont jouer ce rôle. Or, ce sont de véritables mines de vitamines et d'acides gras essentiels qui agissent en synergie avec les actifs naturels ajoutés au produit (Demange et al., 2007).

4.7.1. Les matières du règne végétal :

Les plantes sont un réservoir énorme de principes actifs utilisés depuis des millénaires. Ces principes actifs sont bénéfiques pour l'homme et surtout compatibles avec la peau humaine, contrairement aux matériaux chimiques synthétiques retrouvés dans les produits cosmétiques classiques. Les propriétés varient suivant la partie de plante utilisée : tige, feuilles, fleurs bourgeons ... Ces extraits, ou drogues doivent être traités de la manière la plus douce possible pour préserver leurs qualités naturelles. Leur fabrication est tout un art et un savoir-faire hérités de la médecine par les plantes. Les huiles de production industrielle (huiles estérifiées) sont d'origine naturelle mais diffèrent fondamentalement des huiles végétales purement naturelles en ce sens qu'elles résultent de la chimie des acides gras : elles sont le produit d'une réaction entre des acides gras (acide stéarique, acide oléique, acide palmitique) et des polyols (glycérol) (Stiens, 2006).

Il faut distinguer :

- **les huiles** : elles sont constituées en majeure partie de triglycérides, formés par condensation d'acide gras et de glycérol.
- **les beurres** : ce sont des triglycérides de consistance pâteuse parce qu'une partie des acides gras estérifiant est constituée d'acides gras saturés.
- **les cires** : ce sont des substances solides, de caractère lipophile, constituées d'esters gras supérieurs.
- **Les hydrolats** : L'eau d'évaporation recondensée durant la distillation de l'huile

essentielle en alambic constitue l'hydrolat. Cet hydrolat, plus communément appelé « eau florale », contient les mêmes composés volatils présents dans les huiles essentielles mais en quantité moindre (moins de 5%), en plus des composés hydrosolubles.

Selon les plantes, les eaux florales possèdent de nombreuses propriétés : rafraichissante, astringente, anti-inflammatoire, équilibrante, purifiante, apaisante(**Hampikian,2007**).

-Les huiles essentielles : Les huiles essentielles sont des principes aromatiques obtenus par distillation de plantes fraîches à la vapeur d'eau dans un alambic, selon une méthode inventée au début du Moyen Age par les Arabes. On leur associe les essences de zestes d'agrumes, tout aussi actives, qui sont obtenues par simple expression à froid (**Willem, 2007**).

On distingue des variétés botaniques donnant des huiles essentielles dont la composition est différente, bien qu'elles soient extraites des mêmes parties de la plante. On les définit généralement par le chémotype, c'est à dire la molécule présente en plus grande quantité (par exemple thym à thymol, thym à géraniol ...) (**Anton, 2006**).

4.7.2. Autres composants d'origine végétale :

Le gel obtenu à partir de ce suc concentre la plupart des vitamines, notamment les vitamines A, E et B, utiles à la peau et aux cheveux. Il est également riche en polysaccharides, en acides aminés et en minéraux. Le gel d'aloès a une affinité exceptionnelle pour la peau. Il stimule la cicatrisation et le renouvellement cellulaire, en favorisant la synthèse du collagène et de l'élastine. Il est calmant, antiseptique, astringent, exfoliant et très hydratant. Le gel d'aloès convient donc parfaitement à l'entretien quotidien des peaux normales, sèches, grasses et/ou fragiles. Il calme les irritations, les rougeurs dues à l'épilation ou au rasage, les coups de soleil, les démangeaisons (**Hampikian, 2007**).

Les algues marines :

Au total, l'usage régulier de produits cosmétiques à base d'algues marines préserve ou restaure la douceur, la souplesse et la tonicité de la peau, avec pour résultat un ralentissement notable du vieillissement cutané (**Sayouset al.,2009**).

4.8. Les matières du règne animal :

Les produits de la ruche, le lait, les œufs. Ilya a encore une dizaine d'années, de nombreuses matières premières provenaient de vaches, décochons, de baleines... mais les épisodes de vache folle et prions ont eu raison de ces pratiques(Sayous et al.,2009).

4.8.1. Les produits de la ruche :

Parmi les produits de la ruche utilisables en cosmétologie, se trouvent essentiellement un excipient : la cire, susceptible d'entrer dans la composition de nombreuses formules, et des substances considérées comme ayant une action cosmétique : la propolis, la gelée royale, le miel et le pollen (Demange et al., 2007).



Figure 03: composition d'un produit cosmétique (CB,2021)

5. Evaluation de la qualité du produit cosmétique :

5.1. Contrôle physico-chimique : Avant d'entreprendre la production d'un produit cosmétique, il est important de préciser au mieux l'identité de ses constituants. L'identification d'un ingrédient consiste ainsi à recueillir le maximum de données sur sa qualité. Ces données concernent en particulier : l'origine de l'ingrédient (substance chimique de synthèse, ingrédient complexe d'origine végétale ou animale ...) la présence éventuelle d'ingrédients résiduels ainsi que sa stabilité. Pour certains ingrédients complexes d'origine végétale, marine ou animale, toutes ces données de caractérisation peuvent s'avérer difficiles à obtenir (**Rousselle et al.,2006**)

5.2. Contrôles de toxicité :

Certains tests toxicologiques doivent être mis en œuvre pour assurer la sécurité d'un ingrédient. Ainsi, en plus des caractères physico-chimiques de la matière première, le fournisseur devra préciser pour sa substance :

- le potentiel génotoxique
- la toxicité aigue
- la toxicité sub chronique et chronique avec détermination d'un NOAEL (no adverse effect level) et d'une marge de sécurité
- les tests de sensibilisation
- les tests de phototoxicité
- les tests de tolérance locale : oculaire, cutanée, muqueuse (**Fourniat,2006**).

5.3. Contrôles microbiologiques :

Principe général est identique et consiste en la contamination du produit par un inoculum déterminé de micro-organismes tests, et au suivi de l'évolution de la population viable dans le produit contaminé par dénombrement des germes revivifiables dans des échantillons prélevés à intervalles de temps donnés (en général à J2, J7, J14, et J28). Les diverses méthodes diffèrent par les souches préconisées, les temps de prélèvement et les limites de décroissance à observer pour conclure à l'efficacité du système (**Fourniat,2006**).

6) Règlementation des ingrédients dans les produits cosmétiques :

Les ingrédients d'un produit cosmétique (c'est-à-dire les composés qui rentrent ou qui sont susceptibles d'entrer dans sa composition), sont réglementés par la Directive Européenne 76/768/CEE, devenue le règlement (CE) n° 1223/2009. Il est important de noter que certaines substances ne peuvent pas être considérées comme ingrédients (Nohynek et al., 2010).

Ne sont pas considérées comme ingrédients :

- 1° Les impuretés contenues dans les matières premières utilisées ;
- 2° Les substances techniques subsidiaires utilisées lors de la fabrication mais ne se retrouvant pas dans la composition du produit fini ;
- 3° Les substances lorsqu'elles sont utilisées dans des quantités indispensables en tant que solvants ou vecteurs de parfums et compositions parfumantes et aromatiques. »

Dans le règlement (CE) n° 1223/2009 figurent plusieurs annexes, dont certaines concernent directement les ingrédients contenus dans un produit cosmétique. Certaines de ces annexes sont citées dans l'article R5131-3 du *Code de la Santé Publique* : « Sont fixées, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté des ministres chargés de la consommation, de l'industrie et de la santé :

- 1° La liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques
- 2° La liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste
- 3° La liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques
- 4° La liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques
- 5° La liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Les listes mentionnées aux 3°, 4° et 5° précisent, le cas échéant, les restrictions d'utilisation et les conditions dans lesquelles chaque substance peut être employée. » (Nohynek et al.,2010).

7. Réglementation des produits cosmétiques :

7.1) Les autorités compétentes

7.1.1) La directive européenne 76/768/CEE :

Les produits cosmétiques sont réglementés en amont par la directive européenne 76/768/CEE du Conseil, directive cadre plusieurs fois modifiée. La présente directive a été remplacée par le règlement (CE) n° 1223/2009 le 11 juillet 2013L'objectif de ce règlement est d'établir des règles auxquelles les produits cosmétiques mis sur le marché, doivent satisfaire, afin de garantir le bon fonctionnement du marché intérieur et d'assurer la protection de la santé humaine à un niveau élevé. Dans ce règlement, le caractère inoffensif d'un cosmétique est clairement défini. (CE,2009).

a) présentation, y compris la conformité avec la directive 87/357/CEE

b) étiquetage

c) instructions concernant l'utilisation et l'élimination

d) toute autre indication ou information émanant de la personne responsable.

Les produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché, il appartient donc à la personne responsable du produit cosmétique de garantir que les produits satisfont aux exigences du règlement (CE) n°1223/2009.

8. Cosmétovigilance :

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant « la surveillance des effets indésirables et du risque d'effets indésirables attribuables à l'utilisation d'un produit cosmétique mis sur le marché » (Beidl, 2010). Elle consiste en :

- La déclaration de tous les effets indésirables et le recueil des informations les concernant

- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces effets

dans un but de prévention.

- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques .
- La réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité En l'absence de nécessité d'autorisation préalable à la mise sur le marché des produits cosmétiques, la cosmétovigilance représente le principal levier de surveillance de ce marché. (A.S., 2009)

Cosmétovigilance et effets indésirables :

« On entend par effet indésirable grave une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale » (L.G.,2021).

Certains tests ont permis de démontrer que des substances pouvaient être liées à ces effets indésirables, dont certains conservateurs, mais aussi des perturbateurs endocriniens retrouvés dans les filtres solaires, comme la benzophénone-3 [oxybenzone], la benzophénone-4, le 4-méthylbenzylidénecamphor (AFSSPDS,2016).

L'autorité de santé avait demandé aux représentants de l'industrie cosmétique, des informations concernant les ingrédients et les conservateurs utilisés, les doses sans effet retenues, les concentrations utilisées, les données d'exposition et les marges de sécurité.

Ce rapport se présente en 3 parties :

- La première consiste à comparer les concentrations maximales utilisées dans les cosmétiques. Il s'agit de comparer celles qui sont déclarées par l'industrie avec les concentrations qui sont autorisées au niveau européen.
- La deuxième porte sur l'analyse comparative des concentrations utilisées dans les dossiers des produits cosmétiques, par rapport aux concentrations réglementaires autorisées.
- La troisième partie porte sur l'évaluation du risque des ingrédients dits « incriminés », dans les produits destinés aux enfants de moins de trois ans. De façon générale, c'est à la suite d'un tel rapport que l'agence conclut sur la sécurité des ingrédients « incriminés », et statue sur le risque pour le consommateur, ainsi que sur la nécessité d'actualiser l'évaluation du risque de la substance étudiée. (ANSM., 2016).

Chapitre II :
La plante étudiée *Globularia*

alypum

1. La famille *Globulariaceae*:

1.1. Définition:

Globularia alypum L. (G. A.) est un arbuste vivace sauvage, appartenant à la famille des Plantaginacées qui se trouve dans toute la région méditerranéenne. La plante, appelée localement "Ain Larnab " ou "Tasselgha", est connue pour une variété d'usages dans la médecine traditionnelle marocaine (**Hmmiche et al., 2013**).



Figure II .1): *Globularia alypum* L ((**W.O.,2021**))

2. Description botanique :

La plante *Globularia alypum*, autrement appelée Globulaire, est une plante classique appartenant à la famille des Globulariacées comprend deux genres dont *Globularia* et *Poskea* et d'environ trente espèces répartis en Europe et en Afrique du nord. Son nom *Globularia* fait référence à la forme globuleuse de l'inflorescence et le terme *alypum* vient du grec *alypon* qui signifie calmer la douleur (**Quezel et Santa,1963**), Les espèces de *Globularia* sont des arbustes, à feuilles alternes et fleurs groupées en capitules plus ou moins globuleux entourés de bractées (**Leporatti et al.,2009**). La famille des Globulariacées est un petit taxon avec seulement 2 genres et environ 25 espèces (**Erdtman et al., 1991**). Le biotope de l'espèce est, par ailleurs, caractérisé par un milieu à bilan hydrique généralement déficitaire (régions subhumides à arides) et par des sols rocalieux, marneux (rarement siliceux) et pauvres en matière organique (**Rameau et al.,2008; Goodall et Perry.,2009**).

3. Classification botanique :

La classification de la plante "*Globularia alypum L.*" dans la systématique, selon **Bock 2009** est donnée dans le tableau I.1

Tableau II.3 .1) Classification et systématique de *Globularia alypum*.

Règne	Plantae
Sous_Règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Scrophulariales
Famille	Globulariaceae
Genre	Globularia
Espèce	<i>Globularia Alypum</i>



Figure II .2): Aspect morphologique de *Globularia alypum L* -(C.O.,2021)

4. Photochimie :

Plusieurs composés ont été isolés des fractions de l'extrait méthanolique du genre *Globularia*. Ces composés sont essentiellement des phényléthanoides glucosides, des iridoïdes (catalpol, acide mussaenosidique, acide (epi) loganique) et des secoiridoïdes, connues pour leurs diverses activités biologiques (**Es-safi et al., 2005; Amessiss-Ouchemoukh et al., 2014**). Cinq flavonoïdes sont identifiés comme des flavones glycosylés (hydroxyluteonine-7-laminaribioside, deux isomères du luteolin discharides,

cynaroside et nepitrine). Trois flavonol glycosilés (quercetin glucoside, amurnsin, hydroxycinnamic acide) ont été isolés à partir des feuilles. La présence du *globularine*, résine, mucilages, tanins, choline, chlorophylle, acide-cinnamique, acide globularique a été démontrées (Chograni et al., 2012 ; Khlifi et al., 2011).

5. Activités biologiques de la famille *globulaire* :

Cette famille comprend de nombreuses activités biologiques comme les activités anti-hypertensives et anti-diabétique qui ont été mise en évidence par plusieurs travaux (Lazrek et al., 1994; Jouad et al., 2002).

Certains glycosides d'éricoïdes sont connus pour leur activités anti-inflammatoire par voie locale, ce qui pourrait expliquer certaines propriétés attribuées la globulaire. Les extraits de parties aérienne de plantes de la famille *globulaire* réduisent de manière considerable les contractions induites par la sérotonine de l'histamine sur l'iléon de l'uérus et cobaye de rate; cette activité antihistaminique est dose-dépendante (Bello et al., 2002)

Les extraits de tiges feuillées ont manifesté des effets antioxydants significatifs et la majorité des auteurs suggèrent et prétendent le rôle possible des polyphénols dans cette activité antioxydante (Es-Safi et al., 2005) D'autre part, il y'a plusieurs travaux ont concerne les activités anticancéreuses (Graham et al., 2000), Et anti leucémique (Caldes et al., 1975).

6. Effet toxicologique :

Effets toxicologiques Selon certains auteurs, la consommation prolongée et à forte dose de la Globulaire serait à même de provoquer une oligurie, des diarrhées, des coliques, des vertiges, des céphalées, des frissons, des douleurs des membres, une hypothermie et un ralentissement du pouls (Hmiche et al., 2013).L'estimation de dose létale médiane (DL50) à 10 g/kg ainsi que les données de la toxicité chronique (paramètres biochimiques, hématologiques et examen anatomo-histopathologique) laissent à conclure l'absence d'effets sur toxicologiques induits par la consommation d'un infusé préparé à partir de la partie aérienne de *Globularia alypum L*(Skim et al.,1998) Pareillement, la DL50 de

l'extrait aqueux des feuilles à été estimée à 14,5 g/kg, suggérant ainsi, une toxicité aigue pratiquement absente (**Jouad et al.,2002;Hodge et sterner,1949**). Toutefois, les auteurs d'une étude sur le potentiel fœto toxique de la plante rapportent une tition toxique sur la reproduction l'administration orale de l'extrait éthanolique de feuilles, à raison de 800 mg/kg pendant 30 jours, s'est traduite par une résorption embryonnaire et par une réduction notable du nombre de foetus viables (**Hmmiche et al., 2013,Elbetieha et al., 2000**)

Chapitre III :

Compositions Chimiques et Activités

Biologique de *Globularia alypum*

III.1. Composition chimique et Activités biologiques :

La littérature mentionne l'isolement et la caractérisation de plusieurs composés de genre *Globularia*. Ce sont essentiellement des flavonoïdes, des polyphénols, des tannins, des anthocyanines (**Khelifi et al., 2011**), glucoside (globularine), résine, mucilages, tanin, choline, chlorophylle, acide-cinnamique, acide globularique(**Chograni et al., 2011**). Les iridoides glycosides constituent également des métabolites secondaires du genre *Globularia*. Ils comprennent un cyclopentane et des cycles pyranique. Ces structures sont connues pour leurs diverses activités biologiques (**Es-safi et al.,2006**).

Dans toute la région méditerranéenne, la *Globulariaalypum* est connue pour ses utilisations dans le système indigène de la médecine pour sa variété de fins. (**Sezik et al., 1991**). Ses feuilles sont traditionnellement utilisées comme des agents : laxatif, hypoglycémique. Cholagogue., Stomachique, purgatif et sudorifique (**Bellakhdar et al., 1991**). Elle réduisant l'histamine et la sérotonine in vitro(**Bello et al., 2002**).*Globularia L* est également utilisée pour le traitement des maladies cardiovasculaires et rénales comme l'a démontré un sondage récent qui montre qu' elle est l'une des plantes les plus adoptées à des fins médicales en Algérie (**Jaouhari et al., 1999**).

Les études montrent que la Globulaire est indiquée comme purgative, sudorifique, dépurative, antiseptique, antimycosique, cicatrisante, astringente et diurétique (**Bellakhdar et al.,1991; Fehri et al, 2012**). Des études bibliographiques confirment que les espèces du genre *Globularia*présentent des activités : anti tuberculose, cytotoxiques, antioxydants et antidiabétique (**Skim et al., 1999 ; Jouad et al, 2002; Es-safi et al, 2006 ; Harzallah et al., 2010**). Anti inflammatoire (**Khelifi et al., 2013**). Anti bactérien (**Mehenni et al., 2017**) et anti-radicalaire (**Gulçin et al., 2012**).

Tableau III.1 : Composition chimique de l'huile essentielle de *Globularia alypum* (Amri., 2018).

Nom des composé	R-tmin	RT	Concentration en %
Eugérol	12.28	1364	18.57
Terpinéne	10.04	1209	10.45
Acétophénone	07.99	1078	08.68
1-Océtone 3 ol	06.39	981	05.46
Pentacosane	23.96	2502	04.94
PhénacyclidèneDicétatz	06.27	974	04.61
Comphre	08.42	1104	3.17
2-méthoxy4-vinylphénol	11.72	1325	03.15
Hexacosane	24.74	2603	03.10
Octacosane	26.22	2795	03.00
Phtolate-debis2-éthylhexyle	24.32	2548	05.00
Phtolate de diéthyle	19.28	1971	02.56
Tetracosane	23.16	2403	2.24

III.2. Activité anti -oxydant :

Les antioxydants sont des substances qui inhibent ou ralentissent l'oxydation d'un substrat. Ils sont présents sous de nombreuses formes et peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination (antioxydants primaires et secondaires). Il existe deux classes d'antioxydants: les endogènes et les exogènes. Les antioxydants endogènes sont principalement les enzymes superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase dont les mécanismes sont développés plus haut. La deuxième partie permet d'appréhender les antioxydants exogènes qui sont, par définition, apportés de l'extérieur par exemple par l'alimentation (**Guillouty, 2016**). Les extraits de *G. alypum* semblent contenir des composés Propriétés de protection antioxydants et chimiques. Malgré ça, Nous avons besoin d'études complémentaires pour fractionner les extraits actifs, identifier les composés actifs et les identifier leur mécanisme d'action exact (**Harzallah et al., 2010**).

Les feuilles et les fleurs de *Globularia alypum* ont été analysées pour leur contenu en phénols et en flavonoïdes et pour leur action antioxydante. Le contenu en phénols (15.5–22.30 mg GAE g⁻¹ DW) et en flavonoïdes (3.63–4.72 mg RE g⁻¹ DW) variait selon la partie de la plante. C'étaient les feuilles de *G. alypum* qui avaient le contenu le plus élevé en phénols et en flavonoïdes et qui présentaient la plus forte activité antioxydant. Les résultats de Chograni et de son équipe ont montré que certains composants isolés jouent un rôle important dans l'activité antioxydant de *G. alypum* et fournissent une base scientifique pour l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle. L'extrait méthanoïque de *G. alypum* pourrait être considéré comme une source d'antioxydants potentiels et encouragerait l'utilisation raisonnable de cette plante dans la technologie et la transformation alimentaires, ainsi qu'en médecine (**Chograni et al., 2012**). Ces résultats ont confirmé que l'extrait hydroéthanolique de *G. alypum* contient des quantités importantes de polyphénol, composés de flavonoïdes et d'anthocyanes qui expliquent l'activité antioxydant significative déterminée par des produits chimiques et analyses

biologiques. Les feuilles de *G. alypum* pourraient être utilisées comme source potentielle d'antioxydants naturels et molécules bioactives dans les domaines pharmaceutiques et alimentaire industries en raison du faible comportement cytotoxique de cet extrait (**Ben Mansour et al., 2012**).

III.3. Activité anti- inflammatoire :

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Ce processus comprend des phénomènes généraux, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement par de la fièvre et une altération de l'état général du tissu (**Das et al., 2011**).

Il a été rapporté que les composés phénoliques sont bénéfiques dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques associées à la surproduction d'oxyde nitrique (NO). Dans le processus d'inflammation, le NO est produit à partir de la L-arginine par la NO synthase inductible (iNOS). Le peroxyde nitrite, formé par la réaction rapide entre le superoxyde et le NO, est une substance toxique qui contribue aux lésions tissulaires dans les maladies inflammatoires. L'inhibition de la production de NO entraîne une activité anti inflammatoire et a été étudiée in vitro en analysant l'effet de l'extrait de *Globularia alypum* sur les médiateurs chimiques libérés par les macrophages. Une fois activés par un stimulus pro-inflammatoire, les macrophages produisent un grand nombre de molécules cytotoxiques (Khlifi et al., 2013).

III.4. Activités Anti-bactériennes :

Grâce à la teneur élevée en Acides phénoliques, les flavonoïdes et tanins qui possèdent une activité anti bactérienne importante dans les extraits des feuilles de *Globularia alypum*, et l'avis général d'un groupe d'experts de l'OMS qui confirme que les produits hydro-alcoolique selon les formulations recommandées par cette dernière sont utilisés pour l'asepsie hygiénique des mains. *Globularia alypum* possède une activité anti microbienne excellente vis-à-vis sa teneur élevé en antioxydants (Mehenni et al., 2017).

III.5. Activité anti -diabétique :

Globularia alypum est une plante connue et utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète sucré. L'étude de la composition chimique des feuilles de *Globularia alypum* a révélé la richesse de cette plante en métabolites secondaires (Zerriouh., 2008).

Enquêtes antérieures de patients souffrant de diabète, ont démontré que *Globularia alypum* représentait le deuxième pourcentage le plus élevé d'utilisation des plantes médicinales (9.9%) (Merghache et al., 2013). Des études expérimentales réalisées in vivo ont confirmées la capacité de la plante a contrôler la glycémie des diabétiques (Skim et al., 1999).

L'extrait de feuilles de *Globularia alypum* possède un effet hypoglycémiant significatif en normo glycémie et rats hyper glycémiques après administration orale et intra péritonéale administration l'extrait méthanolique de *globularia alypum* diminue hyperglycémie chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine. L'extrait aqueux de *Globularia alypum* a

un effet bénéfique sur les triglycérides plasmatiques et donne un effet prometteur perspective du traitement de l'hypertriglycéridémie (**Merghache et al., 2013**).

III.6. Activité anti radicalaire :

L'activité anti-radicalaire est très importante du au rôle délétère des radicaux libres dans le domaine alimentaire et dans les systèmes biologiques (**Gulçin et al, 2012**).

Les résultats ont montré que l'extrait éthanolique de la partie aérienne de *Globularia alypum* a une activité anti-radicalaire de 79,75%. , Il semble que L'extrait éthanolique de *Globularia alypum L.* possède de grandes capacités de libération Les atomes d'hydrogène agissent comme de puissants antioxydants, selon (**Mehenni et al., 2017**).

Conclusion

Conclusion :

Les plantes médicinales sont très efficaces dans le traitement de nombreuses maladies et sont importantes dans le domaine des cosmétiques sous formes d'extraits ou d'huiles essentielles. Nous avons aussi proposé d'appliquer les extraits de la plante *Globularia alypum* en cosmétiques pour ses propriétés anti-oxydante, anti-radicalaire, anti-inflammatoire et antibactérienne, car c'est une plante qui contient des composés chimiques qui ont prouvé leur efficacité dans le traitement des maladies.

Référence bibliographique

Référence bibliographique :

ANSM., 2016) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cosmétovigilance[Internet]. ANSM. 2016 [cité 14 oct 2016]. Disponible sur:[http://ansm.sante.fr/Declareruneffetindesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/](http://ansm.sante.fr/Declareruneffetindesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/)

AFSSPDS.,2016) : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Glossaire des vigilances[Internet]. 2011 [cité 14 oct 2016]. Disponible sur:http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/669b2151e254e27ff9b48ba1cdabf78f.pdf

Aït Youssef, M., Brette, J. P., & médicinales de Kabylie, P. Pascal and Francis BibliographicDatabases.(2006),349p.

Amessis-Ouchemoukh, N., Abu-Reidah, I. M., Quirantes-Piné, R., Rodríguez-Pérez, C., Madani, K., Fernández-Gutiérrez, A., & Segura-Carretero, A. (2014). Tentative characterisation of iridoids, phenylethanoid glycosides and flavonoid derivatives from *Globularia alypum*L.(Globulariaceae) leaves by LC-ESI-QTOF-MS. *PhytochemicalAnalysis*, 25(5), 389-398.

Amri H. 2018. Extraction de l'huile essentielle de *Globulariaalypum* L. En vue de l'obtention du diplôme de doctorat en chimie, Département de chimie, Université Ahmed Ben Bella de Oran.

ANTON J-C, WENIGER B, ANTON R. Huiles essentielles,*In* : MARTINI M-C, SEILLER M. *Actifs et additifs en cosmétologie*, 3ème édition,Lavoisier, Paris, 2006 : 189-233

L.g ., 2010):(1) Article L5131-1 du Code de la santé publique, site Légifrance, consulté le 13/12/10URL:<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT00006072665&idArticle=LEGIARTI000023385246&dateTexte=2011013>

-(L.g.,2010) : (2) Article L5111-1 du Code de la santé publique, site Légifrance, consulté le

13/12/10URL:http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C94B8EFA6156F0906C505258B5F679E7.tpdjo07v_1?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090625

ARPP (2013) : Autorité de régulation professionnelle de la publicité. Recommandation ARPP ProduitsCosmétiques. 2013.

Baytop T. 1984. Therapy with medicinal plants in Turkey (Past and present). Istanbul U_ Beauquesne B., Pinkas M., Torik M. et Tortin F. 1980. plante médicinales des régions tempérées ,éd .Maloine

Bellakhdar, J., Claisse, R., Fleurentin, J., &Younos, C. (1991). Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. *Journal of ethnopharmacology*, 35(2), 123-143.

Bello, R., Moreno, L., Primo-Yúfera, E., &Esplugues, J. (2002). Globularia alypum L. extracts reduced histamine and serotonin contraction in vitro. *Phytotherapy Research*, 16(4), 389-392.

Ben Mansour R., Gargouri B2., Gargouri B1., Elloumil N., Ben haj Jilani I., GhrabiGammar Z., and Lassoued S. 2012. Investigation of antioxidant activity of alcoholic extract of Globularia alypum L. *Journal of Medicinal Plants Research*. 6(25): 4193-4199.

Bock, B. (2009). Base de données nomenclaturale de la flore de France, BDNF-V3. 02. *Tela Botanica, Montpellier. Available via* < <http://tela-botanica.org/eflore>>. Accessed, 14.

Boulos L. 1983. Médicinal plants of North Africa. Reference Pubns. Pp :92.

Caldes, G., Prescott, B., & King, J. R. (1975). A potential antileukemic substance present in Globularia alypum. *Planta medica*, 27(01), 72-76.

Chograni, H., Riahi, L., Zaouali, Y., &Boussaid, M. (2013). Polyphenols, flavonoids, antioxidant activity in leaves and flowers of T unisian G lobulariaalypumL.(G lobulariaceae). *African journal of ecology*, 51(2), 343-347.

R.W.2021) :Figure 01 : Composition produitcosmétique(<https://referencesbio.wordpress>).

CB.,2021) :Figure 04 : composition d'un produit cosmétique :<https://cosmoz.bio/les-cosmetiques-biologiques.,2021>

BEIDL.,2010) :Cosmétovigilance : Bilan des effets indésirables déclarés à l'Afssaps en 2010 :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa503bb200488080274cd39f9f1dcbab.pdf

Couplan, F. (2012). *Les plantes et leurs noms: Histoires insolites.* Quae.

Das NU. 2011. Inflammation. Chapitre 3. Dans: *Molecular Basis of Health and Disease.* New Work. Dordrecht: Springer. pp. 15-100.

DEMANGE E, GHESQUIERE A, *Achetons de la cosmétique bio*, Minerva, Genève,2007 : « Définition et composition », 17-22

DEMANGE E, -GHESQUIERE A, *Achetons de la cosmétique bio*, Minerva, Genève,2007 : « Les ingrédients utilisés en cosmétique bio et naturelle », 45-59

DUBOIS J, *La Peau De la santé à la beauté*, Privat, 2007, Toulouse : Chapitre 1, « Lapeau », 17-43.

Elbetieha, A., Oran, S. A., Alkofahi, A., Darmani, H., & Raies, A. M. (2000). Fetotoxic potentials of *Globularia arabica* and *Globularia alypum* (Globulariaceae) in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 215-219.

Erdtman.,Kuprianova.,Alyoshina.,Praglowski.,Gyllander.,Tarnavski.,and Radulescu.1991.Review of palaeobotany and palynology. Elsevier science publishers B.V.

Es-Safi, N. E., Khlifi, S., Kerhoas, L., Kollmann, A., El Abbouyi, A., & Ducrot, P. H. (2005). Antioxidant constituents of the aerial parts of *Globularia a Lypum* growing in Morocco. *Journal of natural products*, 68(8), 1293-1296

Es-Safi, N. E., Kollmann, A., Khlifi, S., & Ducrot, P. H. (2007). Antioxidative effect of compounds isolated from *Globularia alypum* L. structure–activity relationship. *LWT-Food science and technology*, 40(7), 1246-1252

Fehri, B., Aiache, J. M., & Ahmed, K. M. (2012). Active spermatogenesis induced by a

reiterated administration of *Globularia alypum* L. aqueous leaf extract. *Pharmacognosyresearch*, 4(3), 138.

Fournier, P. V. (2010). *Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France*. Omnibus.

Greenpeace (2021):) Etude Greenpeace : « Toxiques en héritage, des substances chimiques dangereuses dans le sang du cordon ombilical », septembre 2005 URL: <http://www.greenpeace.org/raw/content/france/presse/dossiers-documents/toxique-enheritage.pdf>

MORILLON F.,2008) :-(16) **Techno-science**, site consulté le 2/06/11 URL: [http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=1046\(60\)](http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=1046(60))

_MORILLON F, *Le livre vert de la Cosmétique Bio*, le Courrier du Livre, Paris, 2008 :Chapitre 2, 23-56.

L.G., 2011) : -(17) Décret n°81-227 du 10 mars 1981 relatif à l'homologation des cahiers des charges définissant les conditions de production de l'agriculture n'utilisant pas de produits chimiques de synthèse, site Légifrance, consulté le 15/09/11 URL: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=6D502D8101CC67658523B1CBFC513C15.tpdjo14v_3?cidTexte=JORFTEXT000000310810&dateTexte=19960313

A.S.,2021) : <http://ansm.sante.fr/>

Tableau comparatif produit cosmétique classique/produit cosmétique bio : (60)

MORILLON F, *Le livre vert de la Cosmétique Bio*, le Courrier du Livre, Paris, 2008 :Chapitre 2, 23-56.

Goodall, D. W., Perry, R. A., & Howes, K. M. W. (Eds.). (2009). *Arid land ecosystems: volume 2, structure, functioning and management* (Vol. 2). Cambridge University Press.

Graham, J. G., Quinn, M. L., Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2000). Plants used against cancer—an extension of the work of Jonathan Hartwell. *Journal of ethnopharmacology*, 73(3), 347-377.

Guillouty, A. (2016). *Plantes médicinales et antioxydants* (Doctoral dissertation,

Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Gülçin, İ., Elmastaş, M., &Aboul-Enein, H. Y. (2012). Antioxidant activity of clove oil–A powerful antioxidant source. *Arabian Journal of chemistry*, 5(4), 489-499.

Harzallah, H. J., Neffati, A., Sk, I., Maaloul, E., Chekir-Ghedira, L., &Mahjoub, T. (2010). Antioxidant and antigenotoxic activities of *Globularia alypum* leaves extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(19), 2048-2053.

Hamliche, V., Merad, R., &Azzouz, M. (2013). *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen* (pp. 171-174). Paris: Springer.

HAMPIKIAN S, *Créez vos cosmétiques BIO*, Terre vivante, Mens, 2007 : «D'autres bases indispensables», 37-46.

Hodge, H. C., & Sterner, J. H. (1949). Tabulation of toxicity classes. *American Industrial Hygiene Association Quarterly*, 10(4), 93-96.

CNCB.,2021) :http://www.ecocentric.fr/blog/index/billet/5811_conservateurs-naturels-cosmetique-bio

L.g.,2021) : Code de la Santé Publique, <http://www.legifrance.gouv.fr/>

A.S.,2021) :<http://ansm.sante.fr/>

S.g.,2021): <http://www.social-sante.gouv.fr>

C.O.,2021) : Figure III .2:(<https://www.camptocamp.org/images/156187/fr/buisson-de-globulaire-alypon-globularia-alypum>)

A.S.,2009) :Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le Comité pour le développement durable en santé, C2DS, 2009 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9c9005c3e4124e61633455da06a64a07.pdf

Jaouhari, J. T., Lazrek, H. B., & Jana, M. (2000). The hypoglycemic activity of *Zygophyllumgaetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 69(1), 17-20.

Jouad, H., Maghrani, M., &Eddouks, M. (2002). Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(3), 351-356.

Judde, A. (2004). Prévention de l'oxydation des acides gras dans un produit cosmétique: mécanismes, conséquences, moyens de mesure, quels antioxydants pour quelles applications?. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 11(6), 414-418.

Khelifi, D., Hamdi, M., Hayouni, A. E., Cazaux, S., Souchard, J. P., Couderc, F., &Bouajila, J. (2011). Global chemical composition and antioxidant and anti-tuberculosis activities of various extracts of *Globularia alypum*L.(Globulariaceae) leaves. *Molecules*, 16(12), 10592-10603

Khelifia, D., Sghaierc, R. M., Laounic, D., Hayounid, A. A., Hamdib, M., &Bouajilaa, J. (2013). Anti-inflammatory and acetylcholinesterase inhibition activities of *Globularia Alypum*. *Journal of Medical and Bioengineering Vol*, 2(4).

Lafforgue C. Matières premières et produits cosmétiques. Cours de Master 2 Formulation et valorisation des produits cosmétiques présenté à; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Châtenay-Malabry, 2010.

Lazrek, H. B., Jaouhari, J. T., Seddik, A., & Jana, M. (1994). Évaluation de l'effet hypoglycémiant de dix plantes réputées antidiabétiques dans la wilaya de Marrakech (Maroc). In *Société d'Ethnopharmacologie, Actes du 1er colloque International La Pharmacopée Arabo-Islamique, Hier et Aujourd'hui* (pp. 231-245).

vpc.,2007) : La vie d'un produit cosmétique, 2007 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c501e8dc1fe95a63c57bc291c2310887

LEPORATTI,M.,GHEDIRA,K.,2009.Comparativeanalysisofmedicinalplantsusedintraditional.Journalofethnobiologyandethnomedicine,5(1),31.

- Maccioni**, A. M., Anchisi, C., Sanna, A., Sardu, C., & Dessi, S. (2002). Preservative systems containing essential oils in cosmetic products. *International journal of cosmetic science*, 24(1), 53-59.
- Madhuri V**, Darshan SK, Kent LE. 2008. Health Effects of Foods Rich in Polyphenols. chapitre 27. Dans: *Wild-Type Food in Health Promotion and Disease Prevention*. Humana Press Inc., Totowa. pp. 393-412
- Maleysson F**, Landry G. Cosmétiques : Pistez les ingrédients indésirables. Que Choisir. 2016;(545):16-22.
- MARTINI M-C**, *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*, 3^{ème} édition, Lavoisier, Paris, 2011 : Chapitre 1, « Législation », 1-12.
- Martini**, M. C. (2011). *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. Lavoisier.
- Martini M-C**. Matières premières utilisées dans la formulation cosmétique des topiques cutanés. In: *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. 3^{ème} édition. Paris: Lavoisier; 2011. p. 278-313
- Mehenni R.**, and Rahmouni M. 2017. Propriétés anti oxydantes d'extraits d'une plante médicinale: *Globularia alypum*. Application pharmaceutique : solution hydro alcoolique. Mémoire de fin de cycle Pour l'obtention du diplôme de Master, Département de Génie des Procédés, Université A.MIRA, BEJAIA.
- Rahmouni**, M., Mehenni, R., & Belhamel, K. (2017). *Propriétés antioxydantes d'extraits d'une plante médicinale: Globularia alypum*. Application pharmaceutique: solution hydro alcoolique (Doctoral dissertation, Université Abderrahmane Mira).
- Merghache**, S., Zerriouh, M., Merghache, D., Tabti, B., Djaziri, R., & Ghalem, S. (2013). Evaluation of hypoglycaemic and hypolipidemic activities of Globularin isolated from *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(4), 1.
- Narayanan**, M., Sekar, P., Pasupathi, M., & Mukhopadhyay, T. (2017). Self-preserving personal care products. *International journal of cosmetic science*, 39(3), 301-309.
- Neyestani**, T. R. (2008). Polyphenols and immunity. In *Wild-Type Food in Health*

Promotion and Disease Prevention (pp. 413-434). Humana Press.

Nohynek, G. J., Antignac, E., Re, T., & Toutain, H. (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and applied pharmacology*, 243(2), 239-259.

Z.S.,2021) :Figure03:origine des ingrédients cosmétique(<https://www.zenziscope.net>)

Poche, T. A., &Reynier, J. P. (2006). Réglementation européenne des produits cosmétiques, In. *Actifs et additifs en cosmétologie (Lavoisier, ed) Paris*, 1-33.

Quezel, P., & Santa, S. (1963). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales* (No. 581.965 Q8).

Rameau, J.C.,Mansion, D.,Dumé,G., "Flore forestière française :Région méditerranéenne",Foret privée française,(2008),2426p.

CPdd.,2021) :Rapport du groupe de travail, propositions pour une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/snpe_projetconsultationpublique.pdf

CE.,2009) :Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques : <http://eur-lex.europa.eu>

C.O.,2021) : **Figure III .2:**(<https://www.camptocamp.org/images/156187/fr/buisson-de-globulaire-alypon-globularia-alypum>)

W.O.,2021):https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/77/Globularia_alypum.jpg

ROUSSELLE C, POCHET A. Evaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique,*In: MARTINI M-C, SEILLER M. Actifs et additifs en cosmétologie*, 3ème édition,Lavoisier, Paris, 2006 : 35-48.

UE) : Règlement (UE) n° 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées [Internet]. JOUE, n°L190 du 11 juillet 2013, p.

31-4.Disponible sur:
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:fr:PDF>

SAYOUS D-J, CHEVALLIER J, *La cosmétique bio*, Eyrolles, Paris, 2009 : 9-10.

Sezik, E. Yeşilada, E, Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (1999). Traditional medicine in Turkey IX:: Folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*, 64(3), 195-210.

Skim, F., Lazrek, B. H., El Amri, H., Kaaya, A., & Jana, M. (1998). Toxicological studies on *Globularia alypum* and *Zygophyllumgaetulum* in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 12(8), 592-594.

Skim, F., Lazrek, H. B., Kaaya, A., El Amri, H., & Jana, M. (1999). Pharmacological studies of two antidiabetic plants: *Globularia alypum* and *Zygophyllumgaetulum*. *Thérapie*, 54(6), 711-715.

Smaoui, S., &Hlima, H. B. (2012). Effects of parabens and isothiazolinone on the microbiological quality of baby shampoo: The challenge test. *Biocontrol science*, 17(3), 135-142.

STIENS R, *La vérité sur les cosmétiques naturels*, Leduc.S, Paris, 2006 : Chapitre 1,« Pour le bien de la peau et des cheveux », 143-210.

WILLEM J-P, *Les huiles essentielles médecine d'avenir*, Dauphin, Paris, 2007 :Chapitre 2, « Les huiles essentielles à travers le temps et les civilisations », 15-32.

Zerriouh, M. (2008). *Contribution à l'étude de l'activité antidiabétique de la globularine, un iridoïde isolé des feuilles de Globulariaalypum L. chez le rat Wistar* (Doctoral dissertation).