UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1993

THESE N° 307

# DEUX GENEVRIERS TOXIQUES :

## *JUNIPERUS SABINA* L. ET *JUNIPERUS PHOENICEA* L.

Bibliothèque Universitaire de Limoges - Section Médecine Pharmacie

# THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 22 Mars 1993

PAR

**Catherine JARRY épouse RUIZ**

**née le 20 Mars 1968 à Saint-Yrieix la Perche (Haute-Vienne)**

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CHULIA.....PRESIDENT
Monsieur le Professeur RABY.....JUGE
Monsieur MORERE Pharmacien.....JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**

ASSESSEURS : Monsieur leProfesseur **GHESTEM** (1er Assesseur)
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

*PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---|---|
| BENEYTOUT Jean-Louis | Biochimie |
| BERNARD Michel | Physique-Biophysique |
| BOSGIRAUD Claudine | Microbiologie |
| BROSSARD Claude | Pharmacotechnie |
| BUXERAUD Jacques | Chimie Organique,Chimie Thérapeutique |
| CHULIA Albert | Pharmacognosie |
| CHULIA Dominique | Pharmacotechnie |
| DELAGE Christiane | Chimie Générale et Minérale |
| GALEN François Xavier | Physiologie |
| GHESTEM Axel | Botanique et Cryptogamie |
| GUICHARD Claude | Toxicologie |
| HABRIOUX Gérard | Biochimie |
| LEFORT DES YLOUSES Daniel | Pharmacie galénique |
| NICOLAS Albert | Bactériologie, Virologie et Parasitologie |
| OUDART Nicole | Pharmacodynamie |
| PENICAUT Bernard | Chimie analytique et Bromatologie |
| RABY Claude | Pharmacie Chimique et Chimie Organique |
| TIXIER Marie | Biochimie |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

A Christophe,

A Jean-Pierre,

A ma famille,

A mes amis,

Votre confiance et votre amitié sont un soutien permanent.
Pour votre gentillesse et pour tous les bons moments
passés ensemble , recevez à travers ce travail toute ma gratitude.

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CHULIA
Professeur des Universités de Pharmacognosie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.
Votre disponibilité et votre compétence nous ont marqué profondément.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre très grand respect.

## A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur RABY
Doyen de la faculté de Pharmacie
Professeur des Universités de Chimie Organique

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Pour la valeur de l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au long de nos études,veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre très haute estime.

Monsieur MORERE
Pharmacien

Vous nous avez fait la gentillesse de bien vouloir juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

# PLAN

# INTRODUCTION - HISTORIQUE

# ETUDE BOTANIQUE

## I. PLACE DE *J. SABINA L.* ET DE *J. PHOENICEA L* DANS LA SYSTEMATIQUE

1. EMBRANCHEMENT DES SPERMAPHYTES
2. SOUS-EMBRANCHEMENT DES GYMNOSPERMES
3. CLASSE DES CONIFEROPHYTES
4. ORDRE DES CONIFERALES
5. SOUS-ORDRE DES PINOIDINES
6. FAMILLE DES CUPRESSACEES
7. LE GENRE *JUNIPERUS*
   - 7.1. Origine du nom
   - 7.2. Description du genre
   - 7.3. Les principales espèces

## II. DESCRIPTION DES DEUX ESPECES : *J. SABINA* L. (SABINE VRAIE) ET *J. PHOENICEA* L. (FAUSSE SABINE = GENEVRIER DE PHENICIE).

1. CARACTERES MACROSCOPIQUES

   1.1. *Juniperus sabina* L.

   1.1.1. Dénomination et synonymes
   1.1.2. Noms vernaculaires
   1.1.3. Description botanique
   * Les feuilles

* L'écorce
* La fleur
* Le fruit
* La graine
1.1.4. Les variétés

**1.2. *Juniperus phoenicea*. L.**

1.2.1. Dénomination et Synonymes
1.2.2. Noms vernaculaires
1.2.3. Description botanique
* Les feuilles
* L' écorce
* La fleur
* Le fruit
* La graine
1.2.4. Les variétés

**1.3. Tableau comparatif**

**2. CARACTERES MICROSCOPIQUES**

**2.1. *Juniperus sabina* L.**

2.1.1. La feuille
2.1.2. Le fruit

**2.2. *Juniperus phoenicea* L.**

2.2.1. La feuille
2.2.2. Le fruit

**2.3. Comparaison des deux espèces**

**III. REPARTITION GEOGRAPHIQUE. HABITAT. RECOLTE**

**1. REPARTITION GEOGRAPHIQUE**

**1.1. *Juniperus sabina L.***

**1.2. *Juniperus phoenicea L.***

**2. HABITAT RECOLTE**

2.1. Habitat Culture

2.2. Récolte

## IV. FALSIFICATIONS

# ETUDE CHIMIQUE

## I.TERPENOIDES

### 1. MONOTERPENES

#### 1.1. Terpènes acycliques

#### 1.2. Terpènes monocycliques

1.2.1. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{20}$.

1.2.2. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{18}$: une double liaison.

1.2.3. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{16}$ : deux doubles liaisons.

1.2.4. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{14}$: trois doubles liaisons.

#### 1.3. Terpènes bicycliques

#### 1.4. Conclusion: Tableau récapitulatif

### 2. SESQUITERPENES

2.1. Les sesquiterpènes retrouvés dans les baies, les feuilles et l'huile essentielle.

2.2. Les sesquiterpènes retrouvés dans les huiles de bois pyrolysé de *J. phoenicea* L.

2.3. Conclusion:Tableau récapitulatif

3. DITERPENES

**3.1. Diterpènes bicycliques**

3.1.1. Etude de la fraction neutre
3.1.2. Etude de la fraction acide

**3.2. Diterpènes tricycliques**

3.2.1. Squelette abiétane
* Etude de la fraction neutre
* Etude de la fraction acide

3.2.2. Squelette pimarane
* Etude de la fraction neutre
* Etude de la fraction acide

**3.3. Conclusion:Tableau récapitulatif**

**II. LES COMPOSES PHENOLIQUES**

1. LIGNANES

**1.1.** ***Juniperus phoenicea*** **L.**

**1.2.** ***Juniperus sabina*** **L.**

**1.3. Conclusion**

2. FLAVONOIDES

3. COUMARINES

4. AUTRES POLYPHENOLS

**III. CONCLUSION**

# ETUDE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE

## I. ACTION LOCALE ET DEVENIR DANS L'ORGANISME DE *J.SABINA* L. ET *J. PHOENICEA* L.

1. ACTION CAUSTIQUE LOCALE

2. ABSORPTION

3. ELIMINATION

## II. TOXICITE CHEZ L' ANIMAL

1. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE

1.1. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J.phoenicea* L.

1.2. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. sabina* L.

1.2.1. Etude de l'huile essentielle
1.2.2. Etude d'un extrait

1.3. Conclusion

2. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION CHRONIQUE

2.1. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. phoenicea* L.

2.1.1. Etude de l' huile essentielle
2.1.2. Etude d'extraits

2.2. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. sabina* L.

2.2.1. Etude de l'huile essentielle
2.2.2. Etude de l' infusion
2.2.3. Etude des extraits

2.3. Conclusion

III. TOXICITE CHEZ L'HOMME

1. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION

1.1. Intoxication par infusion ou décoction de Sabine

1.2. Intoxication par l'huile essentielle

1.3. Conclusion

2. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

IV. MECANISME ABORTIF

1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

1.1. Mise en jeu des contractions utérines

1.1.1. Base chimique de la contraction
1.1.2. L'ocytocine: stimulation de la contraction

1.2. Avortement spontané

2. ACTION SUR LES FIBRES LISSES

2.1. *Juniperus phoenicea* L.

2.2. *Juniperus sabina* L.

2.2.1. Etude de l'action de l'huile essentielle
2.2.2. Etude de l'effet de quelques terpènes
2.2.3. Etude de l' action des extraits

3. ETUDE DE LA TERATOGENICITE

3.1. *Juniperus phoenicea* L.

3.2. *Juniperus sabina* L.

3.2.1. Expérience de PAGES (1989)
3.2.2. Comparaison avec une autre huile essentielle contenant de l'acétate de sabinyle

3.3. Conclusion

4. EFFET ANTI-IMPLANTATION

5. CONCLUSION

V. CYTOTOXICITE

1. METHODES D'ETUDE ET MESURES DE LA CYTOTOXICITE

2. CYTOTOXICITE DE *J. PHOENICEA* L.

3. CYTOTOXICITE DE *J. SABINA* L.

4. CONCLUSION

VI. AUTRES PROPRIETES PARTICULIERES

1. ACTION STIMULATRICE

2. ACTION BACTERICIDE ET ACARICIDE

2.1. Action bactéricide

2.2. Action acaricide

VII. CONCLUSION

# EMPLOI THERAPEUTIQUE

## I. MEDECINE VETERINAIRE

1. POSOLOGIES

2. UTILISATION

3. QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS

## II. MEDECINE HUMAINE

1. POSOLOGIES

2. UTILISATION

2.1. Usage interne

2.2. Usage externe

3. QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS

## III. HOMEOPATHIE

## IV. CONCLUSION

# CONCLUSION

# INTRODUCTION.HISTORIQUE

L'antiquité grecque et romaine connaissait la Sabine et ses utilisations. Les Romains l'employaient en médecine humaine et vétérinaire. C'est dans les écrits de Dioscoride et de Pline qu'on la rencontre pour la première fois. Dioscoride, dans son traité *De Materia Medica* écrit à la suite de ses nombreux voyages, traite particulièrement des produits minéraux, végétaux et animaux utilisés en thérapeutique, ainsi que des manières de les préparer et de les administrer. Ses prescriptions seront suivies à la lettre, copiées ou adaptées, de l'Empereur Néron jusqu'au milieu du XIX° siècle. Cet auteur décrit la Sabine comme un arbuste se présentant sous deux formes: l'une à feuille de cyprés, et l'autre à feuille de tamarix. Cette plante est abortive "appliquée sur le ventre", mais "bue avec vin", elle constitue un remède souverain contre ulcère, charbon et taches de la peau. Pline l'Ancien (23-79), dans son *Naturalis Historiae Libri,* rappelle lui aussi les mêmes usages.

A leur suite, les autres auteurs ne réécrivent pas les textes de leurs prédécesseurs, mais se contentent de les commenter; à l'occasion, chacun d'eux, apporte un nouvel élément en ajoutant des plantes inconnues à l'herbier de Pline, ou en complétant la Pharmacopée de Dioscoride, par une nouvelle composition apprise en Perse ou en Inde. Ainsi les médecins de langue Arabe (XI°-XIII° siècle), dans leurs traités de matière médicale, ajoutent de nombreux détails à la description de la Sabine.
Avicenne (980 - 1037), qui a passé la majeure partie de sa vie en Perse, et a rédigé plus d'une quinzaine d'ouvrages médicaux, dit qu'on doit employer les fruits de la Sabine qui sont très noirs. Ibn-Al-Baïtar (1197 - 1248), insiste sur une confusion qui règne entre diverses espèces de genévriers. Un autre médecin de la même époque Ishak-Ibn-Amam, décrit *J.sabina* L. avec de gros fruits rouges qu'il confond sans doute avec ceux de *J.phoenicea* L.

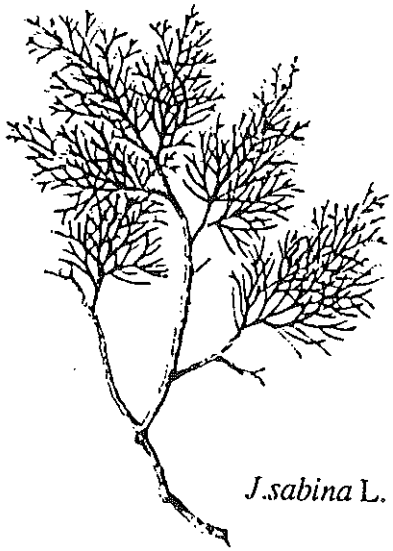
A plusieurs reprises *J. sabina* L. suscite diverses confusions, la plus fréquente étant celle avec *J. phoenicea* L. Au début du siècle, plusieurs auteurs signalaient que l'on falsifiait la Sabine par le genévrier de Phénicie. En effet, ce dernier était considéré comme dépourvu d'activité, car, il ne contenait pas de sabinol, élément caractéristique et actif de la Sabine. Ensuite, d'autres études ont montré qu'il possédait en fait une certaine toxicité, et qu'il n'y avait pas substitution, mais méprise entre les deux espèces.

C'est dans le but de déterminer les caractéristiques de ces deux plantes, que ce travail a été entrepris. A cette fin, nous avons étudié et mis en parallèle les divers aspects de ces deux genévriers.
Nous commencerons par comparer les caractères botaniques de *J. sabina* L. (Sabine vraie), et de *J. phoenicea* L. (Fausse Sabine, ou Genévrier de Phénicie), afin de voir s'il existe une différence entre ces deux espèces, visible de tous. Ensuite, nous étudierons leur composition chimique, puis leurs propriétés pharmaco - toxicologiques pour mieux rapprocher ou différencier ces deux plantes. Nous terminerons ce travail par une étude des propriétés thérapeutiques et des utilisations actuelles de ces *Juniperus*.

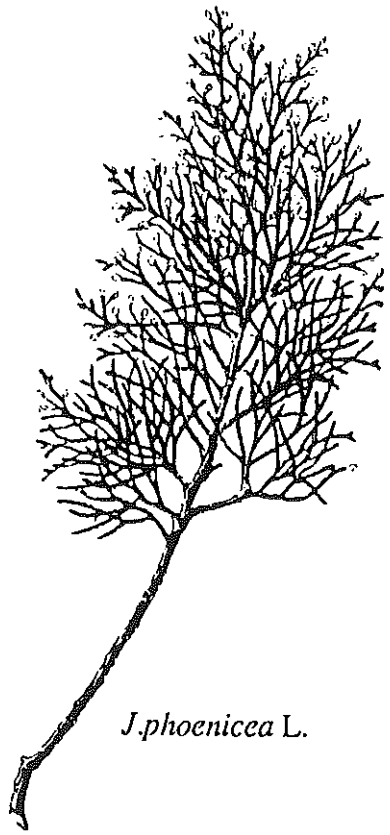
# ETUDE BOTANIQUE

**Fig.1** : Comparaison des deux espèces (BONNIER, 1934)

Rameaux feuillés

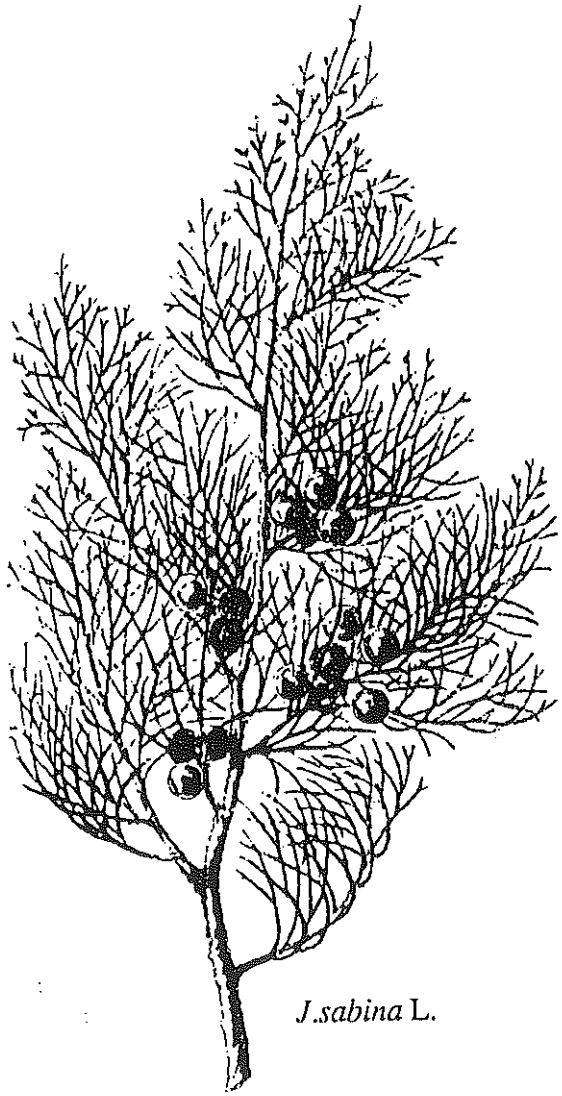


*J.sabina* L.



*J.phoenicea* L.

Rameaux feuillés avec fruits



*J.sabina* L.

*J. phoenicea* L.

## I. PLACE DE *JUNIPERUS SABINA L.* ( SABINE VRAIE) ET DE *JUNIPERUS PHOENICEA* L. ( FAUSSE SABINE) DANS LA SYSTEMATIQUE.( ABBAYE (des) H. 1963 ; GAUSSEN H, 1982.)

### EMBRANCHEMENT DES SPERMAPHYTES

Sous-embranchement
**ANGIOSPERMES**

**Ovules enfermés dans un ovaire clos**

Sous-embranchement
**GYMNOSPERMES**

**Ovules nus**

Classe
**CONIFEROPHYTES**

CYCADOPHYTES
GNETOPHYTES

Ordre
**CONIFERALES**

CORDAITALES
GINGKOALES

Sous-ordre
**PINOIDINES**

PODOCARPINES
TAXINES

Famille
**CUPRESSACEES**

ARAUCARIACEES
TAXODIACEES
CEPHALOTAXACEES
ABIETACEES

Genre
***JUNIPERUS***

THUYA
*CUPRESSUS*

Espèce
*J. PHOENICEA* L.
*J. SABINA* L.

AUTRES

## 1. SOUS-EMBRANCHEMENT DES SPERMAPHYTES

Les spermaphytes sont essentiellement caractérisés par la production de graines.
L'organe reproducteur mâle élémentaire, ou étamines, renferme des sacs polliniques qui libèrent des grains de pollen.
L'organe reproducteur femelle élémentaire, ou ovule, est constitué d'une ou deux enveloppes tégumentaires entourant un nucelle dans lequel se différencie un sac embryonnaire qui donnera la graine. (BONNIER, 1934; CRETE, 1968)

## 2. SOUS-EMBRACHEMENT DES GYMNOSPERMES

Les gymnospermes ont des ovules nus portés par une écaille, ce qui les différencie des angiospermes.
Les fleurs mâles et femelles n'ont ni calice ni corolle; elles sont réduites aux étamines (mâles), et aux carpelles (femelles).
Il est à noter que dans le bois, la sève passe par des vaisseaux imparfaits (trachéides), à ponctuations aréolées.(BONNIER , 1934; CRETE, 1968)

## 3. CLASSE DES CONIFEROPHYTES

Ce sont généralement des plantes de grande taille, à tronc ramifié, à feuilles simples, souvent en forme d'aiguilles, petites par rapport à la tige. (ABBAYES des H. 1963)

## 4. CLASSE DES CONIFERALES

Les conifères sont des arbres (sapins), ou arbrisseaux (genévriers), toujours verts, à tige ligneuse, et souvent contenant de la résine. Les feuilles sont en forme d'aiguilles, le plus souvent, ou d'écailles.
La fructification est ici un cône ( TUTIN, 1964; CRETE, 1968; GUINOCHET, 1973).
Les organes femelles sont constitués d'écailles ovulifères soudées ou non à des bractées stériles, disposées en hélice sur un axe plus ou moins allongé. L'ensemble de ces bractées qui se recouvrent les unes les autres, donnent à l'appareil femelle une forme de cône.
Les organes mâles ont la même forme, on les appelle aussi des châtons.
Il est à noter que les organes reproducteurs sont portés par des rameaux séparés. Le pollen est donc apporté par le vent, et la fécondation s'effectue au moyen d'un tube pollinique. (BONNIER, 1934; TUTIN, 1964).

## 5. SOUS-ORDRE DES PINOIDINES

Ce groupe est caractérisé par un cône femelle, dont les pièces ovulifères portent un ou plusieurs ovules, et n'ont pas d'excroissance charnue.
Les cotylédons sont en nombre variable. (ABBAYE des, 1963)

## 6. FAMILLE DES CUPRESSACEES (BONNIER, 1963;TUTIN, 1964; CRETE, 1968; GAUSSEN,1982)

Les cupressacées constituent la famille la plus évoluée des conifères, formée de 12 genres et d'environ 120 espèces, surtout réparties dans l'hémisphère Nord.

Les feuilles sont opposées ou verticillées, mais jamais isolées. Les plantules portent des feuilles aciculaires trés différentes des feuilles adultes qui varient selon trois types:

-Type thuyoïde : Les feuilles sont en écailles de forme différente d'une paire sur l'autre (Thuya et certains *cupressus ).*
-Type cupressoïde : Les feuilles en écailles, sont presque toujours opposées et décussées, c'est à dire, opposées en deux plans successifs à angle droit : une paire gauche-droite, et la suivante avant-arrière.
On trouve ici la plupart des cupressacées (cyprés), et quelques *Juniperus* (*Juniperus sabina* L.). *Juniperus phoenicea* L. est aussi classé ici bien qu' il porte des écailles qui sont verticillées.
-Type juniperoïde : Les feuilles en forme d'aiguilles sont verticillées, par trois ou par cinq *(Juniperus communis L.- Juniperus oxycedrus. L. )*

Les fruits sont des cônes plus ou moins ligneux dans le genre *Juniperus;* ils sont formés d'écailles qui deviennent charnues et donnent "une baie " indéhiscente; dans le genre *cupressus* les écailles sont ligneuses.
Les écailles des cônes mâles (microsporophylles), portent trois à cinq sacs polliniques sur la face inférieure.
Les écailles des cônes femelles (mégasporophylles), portent deux principaux ovules dressés sur la face supérieure et soudés à une bractée stérile.

## 7. LE GENRE *JUNIPERUS* ( BONNIER, 1934; TUTIN,1964)

On a décrit environ trente espèces de ce genre qui se trouvent dans l'hémisphère Nord, dans les régions froides et tempérées et dans les montagnes des régions chaudes.

### 7.1 Origine du nom *JUNIPERUS*. ( MONGIN, 1902; GARNIER, 1961)

Il existe plusieurs versions quant à l'origine de ce nom. La plus fréquente est celle qui remonte à *"Juniperus"*, qui signifie "âpre".
"Apre", à cause de la saveur amère âcre et brûlante du fruit qui est l'explication la plus retrouvée.
"Apre", car les feuilles froissées entre les doigts dégagent un odeur forte aromatique térébenthinée.

Une autre hypothèse s'appuie sur la fusion de deux mots *"Junio et Pario"*, l'arbre possèdant à la fois des fruits jeunes et des fruits prêts à tomber.

Enfin, *"Genévrier"* peut trouver ses racines dans l'ancien Français, geneivre, genoivre qui aurait donné genièvre, par une altération inexpliquée.

En ce qui concerne les deux noms d'espèces étudiées ici, ils voient leur origine dans le lieu où on les a trouvés.

*Juniperus sabina L.*

*"Sabina"* vient des Sabins qui occupaient la colline Nord-Est de Rome, et fait référence à la plante ainsi nommée par les Romains. (BONNIER, 1934).

*Juniperus phoenicea:L.*

*"Phoenicea"* signifie de la Phénicie : ancienne contrée s'étendant le long de la Méditérannée, au niveau de l'actuelle Syrie.

### 7.2. Description

L'originalité de ce genre réside dans la structure du fruit.Le fruit est un cône dont les écailles vont se souder, et devenir charnues, prenant alors l'aspect d'une baie. Contrairement aux autres conifères dont les fruits se détachent du cône à maturité, chez *Juniperus,* les fruits entiers tombent sur le sol, et les graines ne sont mises en liberté que par la décomposition de la pulpe.

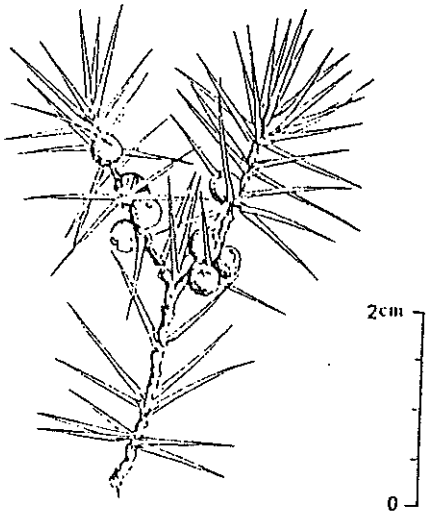
Les cônes staminés, et les cônes pistillés peuvent se trouver sur le même pied (plante monoïque), ou sur des pieds différents (plante dioïque).

On trouve dans ce genre des arbres ou arbrisseaux dont les feuilles sont de type juniperoïde (*J. communis L.*) ou cupressoïde .(*J. sabina L.)*

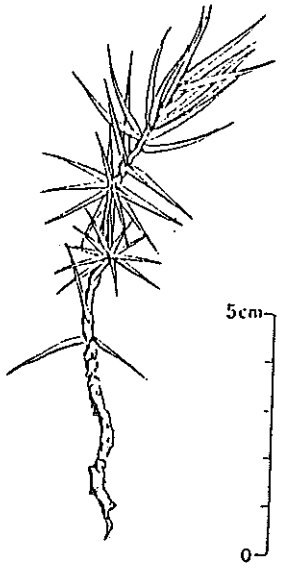
**7.3 Les principales espèces retrouvées en Europe** (TUTIN, 1964).

| | FEUILLES | FRUITS |
|---|---|---|
| ***Juniperus drupacea. L.***<br>Arbre<br>Grèce | Aiguilles | Ovoïde 20 - 25 mm .<br>mûrs la 2° année<br>bruns - noir bleuté<br>recouvert de pruine |
| ***J. communis L.***<br>Arbre ou Arbuste<br>Europe | Aiguilles | Globuleux 6 - 9 mm<br>1° année : vert<br>2° année : noir et<br>recouvert de pruine |
| ***J.oxycedrus L.***<br>Arbre<br>Europe | Aiguilles | 1° année : jaunâtre<br>2° année : rougeâtre<br>(mûr) |
| ***J. brevifolia L.***<br>Petit arbre<br>Buisson<br>Açores | Aiguilles<br>courtes | 1°année: vert avec de<br>la pruine<br>2° année : mûr brun-<br>rouge-foncé |
| ***J.phoenicea L.***<br>Petit arbre<br>Méditerannée<br>Portugal | Feuilles adultes<br>en écailles<br>Feuilles des plantules<br>en aiguilles. | très jeune : noirâtre<br>puis vert-jaunâtre<br>2° année:mûr, rouge<br>-sombre<br>Cône 8 à 14 mm glo-<br>buleux à ovoïde |
| ***J. thurifera L.***<br>Arbre 20 m.<br>Alpes françaises<br>Montagnes d'Espagne | décussées<br>en écailles | jeune : recouvert de<br>pruine<br>2° année: mûr rouge-<br>sombre<br>Cône de 7 à 8 mm. |
| ***J. foetidissima Willd.***<br>Arbre 17 m. | décussées<br>en écailles | jeune : globuleux re-<br>couvert de pruine<br>2° année :mûr,brun<br>rouge foncé presque<br>noire<br>Cône de 7 à 12 mm. |
| ***J. excelsa Bieb.***<br>Arbre 20m.<br>Péninsule Balkans | écailles | 2° année: mûr,brun<br>pourpre foncé avec<br>une légère pruine<br>Cône de 8mm globu-<br>leux |

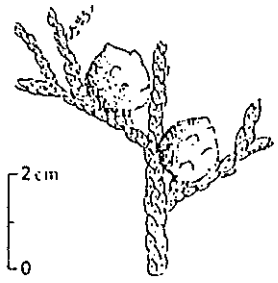
| | | |
|---|---|---|
| ***J. sabina L.***<br>Arbrisseau<br>Montagne d'Europe<br>(1.000 à 2.300 m)<br>U.R.S.S. | décussées | mûr fin de la 1°année<br>noir bleuté avec une pruine<br>Cône de 4 à 6 mm. |
| ***J. virginiana L.***<br>plante d'Europe | décussées | mûr dès la 1°année<br>petit fruit de 4 mm,<br>violet-brun |



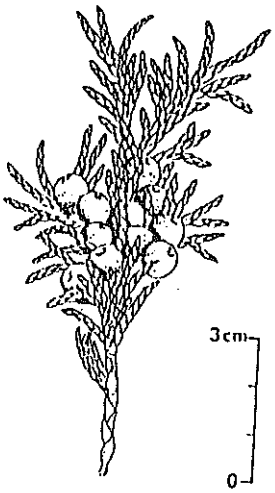

*J. communis* L.




*J. oxycedrus* L.




*J. phoenicea* L.




*J. sabina* L.

**Fig.2** : Représentation de quelques espèces fréquemment retrouvées en France (GUINOCHET, 1973)

# II. DESCRIPTION DES 2 ESPECES : *JUNIPERUS SABINA L.* ET *JUNIPERUS PHOENICEA L.*

## 1. CARACTERES MACROSCOPIQUES

### 1.1. *Juniperus sabina* L.

#### 1.1.1. Dénominations et synonymes.

D'aprés l'index KEWENSIS (1895) et ses suppléments, l'espèce *J. sabina L.* compte quinze synonymes .

*J.alpina,* Lodd.
*J.chinensis*, Hort.
*J.excelsa*, Willd.
*J.hudsonica,* Forb.
*J.humilis,* Salisb.
*J.lusitanica,* Mill.
*J.lycia,* Pall.
*J.prostrata,* Pers.
*J.repens,* Nutt.
*J.tamariscifolia*, Hort.

*Sabina cupressifolia*, Antoine
*S.officinalis*, Garcke
*S.prostrata,* Antoine
*S.tamariscifolia, Hort.*
*S.vulgaris*, Hort.

#### 1.1.2. Noms vernaculaires ( BONNIER, 1934 )

France: Sabine , Savinier , Sabinier , Genévrier Sabine.
Allemagne: Sadebaum , Savenbaum , Sade wachholder , Stinkwachholder.
Angleterre : Sabin , Savin , Saviing-tree , Kill - bastard.
Italie : Sabina.
Flamand : Sevenboom , Savelboom , Sadeboom
Espagnol : Sabina medicinal , Rastrera , Chaparra ( PERROT, 1943)

### 1.1.3. Description botanique (cf. Fig.3)

De nombreux auteurs se sont attachés à décrire la sabine,parmi eux nous citerons: MONGIN, 1902; BONNIER, 1934; BEILLE, 1935; PERROT, 1943; TUTIN, 1964; CRETE, 1968, GUINOCHET, 1973.

La Sabine est un abrisseau très touffu vert sombre, généralement de petite taille, un à quatre mètres. Il est le plus souvent rampant avec de nombreuses ramifications irrégulières et retombantes, mais il peut aussi avoir des branches dressées et même devenir de la taille d'un petit arbre,huit à dix mètres.

#### * LES FEUILLES

Les feuilles sont persistantes, vert clair quand elles sont jeunes,puis vert sombre par la suite. Elles sont habituellement opposées deux à deux, et décussées.

Les feuilles des ramules de l'année sont en forme de petites écailles ovales convexes et imbriquées "comme les tuiles d'un toit", (BONNIER, 1934 ), elles sont munies sur le dos d'une glande résinifère allongée, jaune et brillante. Leur taille varie de 0,6 à 0,8 mm de large.
Elles sont serrées les unes contre les autres de manière à couvrir totalement les axes et à leur donner une forme quadrangulaire.

Les feuilles des rameaux plus âgés sont lancéolées, piquantes, étalées au sommet seulement. Elles font 1, à 1,25 mm de large.

#### * L'ECORCE

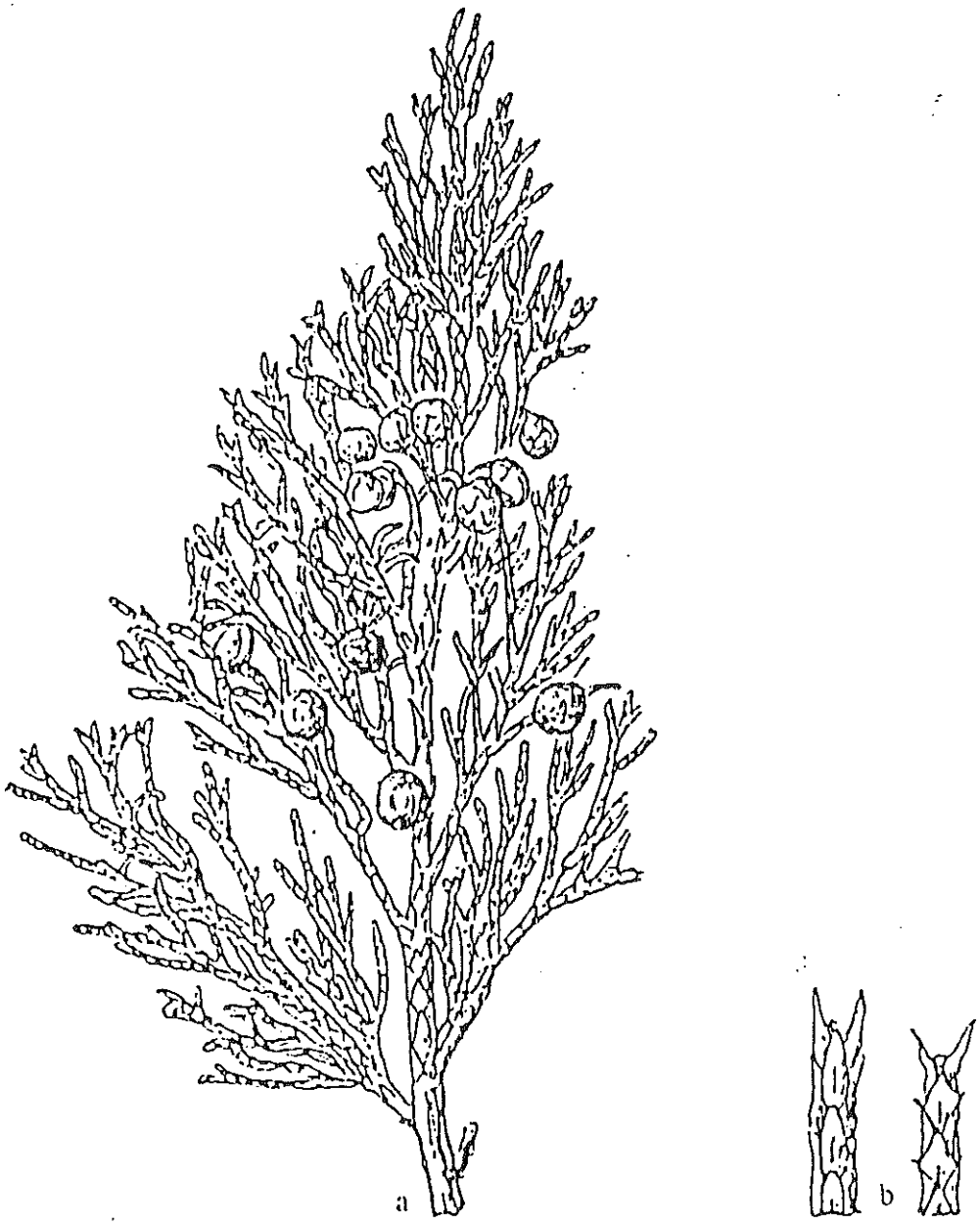
De couleur grise, l'écorce peut aussi être plus ou moins brune. Son aspect est crevassé et gerçuré.(BONNIER, 1934)

#### * LA FLEUR

L'arbrisseau fleurit d'Avril à Mai voire Juin.Les cônes staminés et pistillés séparés se développent le plus souvent sur le même arbre (plante monoïque), mais il peut arriver de les trouver sur des pieds différents (plante dïoque).

Les inflorescences mâles sont de petits châtons ovoïdes terminaux, formés d'écailles brunâtres munies à leur partie inférieure de 3 à 6 étamines contenant un pollen jaune soufré.

Les inflorescences femelles sont des cônes globuleux et pendants (4 à 5 mm), comprenant deux à trois verticilles d'écailles biovulées courtement pédonculées.




a : rameau avec fruits

b : fragment de rameau montrant les feuilles opposées,décussées

**Fig.3** : *J. sabina* L. ( PERROT, 1943)

*** LE FRUIT**

A l'automne , aprés fécondation par le pollen, le cône femelle se transforme :4 à 6 écailles devenues charnues se soudent entre elles, pour former un fruit appelé improprement "baie". Ces cônes de consistance charnue mûrissent à l'automne de la première année, ou au printemps suivant. Ils sont bleuâtres, recouverts d'une pruine qui est un enduit cireux. A maturité, il deviennent glauques. Ils mesurent de 4 à 5 mm de diamètre et sont soutenus par une courte tige incurvée et écailleuse.

*** LA GRAINE**

Chaque fruit renferme généralement 2 graines, mais leur nombre peut varier de 1 à 4. Celles-ci sont petites (3 à 4 mm de long), ovoïdes et lisses.

### 1.1.4. Les variétés (MONGIN, 1902; PERROT, 1943)

Les formes botaniques du *J. sabina L.*sont trés nombreuses, d'où les confusions dans la description de certains auteurs. La culture, la transplantation dans des régions différentes entraînent des changements notables dans la forme des feuilles, et par conséquent dans le port général. On distingue donc deux variétés.(cf. Fig.4)

*-var. cupressifolia* : *Juniperus* à feuilles de Cyprés (improprement nommé: Sabine mâle).Elle est cacactérisée par son tronc droit, et par ses branches flexibles ascendantes et fortement rameuses. Les feuilles lâchement imbriquées à pointe supérieure se déjetant en dehors, donnent aux rameaux un aspect hérissé.

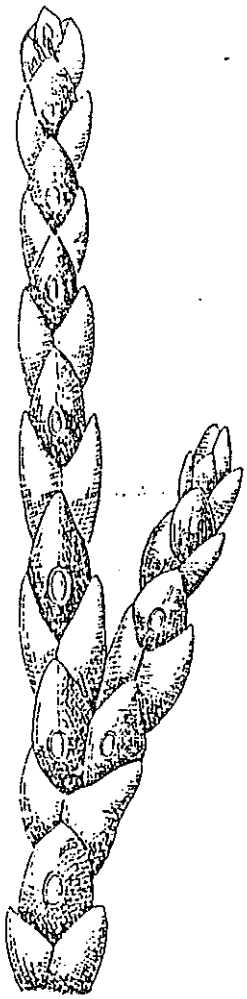
*- var. tamariscifolia : Juniperus* à feuilles de tamarix (appelé aussi Sabine femelle). De taille moins élevée, cette variété porte des feuilles étroitement appliquées, épaisses et un peu aiguës.

## 1.2 *Juniperus phoenicea L.*

### 1.2.1. Dénomination et synonymes

Selon l'index KEWENSIS (1895) on note 19 synonymes de *J.phoenicea L.*

*J.bacciformis*, Carr.
*J.divaricata*, Hort.
*J.formosa*, Hort.
*J.langoldiana*, Hort.



forme *tamariscifolia*

forme *cupressifolia*

**Fig.4** : Les deux formes de *J.sabina* L. (MONGIN, 1902)

*J.lycia,* Linn.
*J.malacocarpa,*Carr.
*J.myosuros,*Hort.
*J.oblongata,* Guss.
*J.oophora,* Kunze
*J.pyramidalis,*Hort.
*J.terminalis,*Salisb.
*J.tetragona,*Moench.
*J.thurifera,*Hort.
*J.turbinata,*Guss.
*J.myurus,*Hort.

*Sabina bacciformis,*Antoine
*S.lycia,* Antoine
*S.phoenicea,* Antoine
*S.turbinata,* Antoine

1.2.2 . Noms vernaculaires (BONNIER, 1934)

Français : Genévrier de Phénicie, Fausse sabine
Anglais : Phoenician-cedar , Berry-bearing-cedar
Allemand : Cypressenwachholder, Rotbeeringer - Wachholder, Criechischer-Wachholder
Italien: Cedrolicio.
Flammand: Orientaalsche - Geneverboom, Ootersche - Ceder.

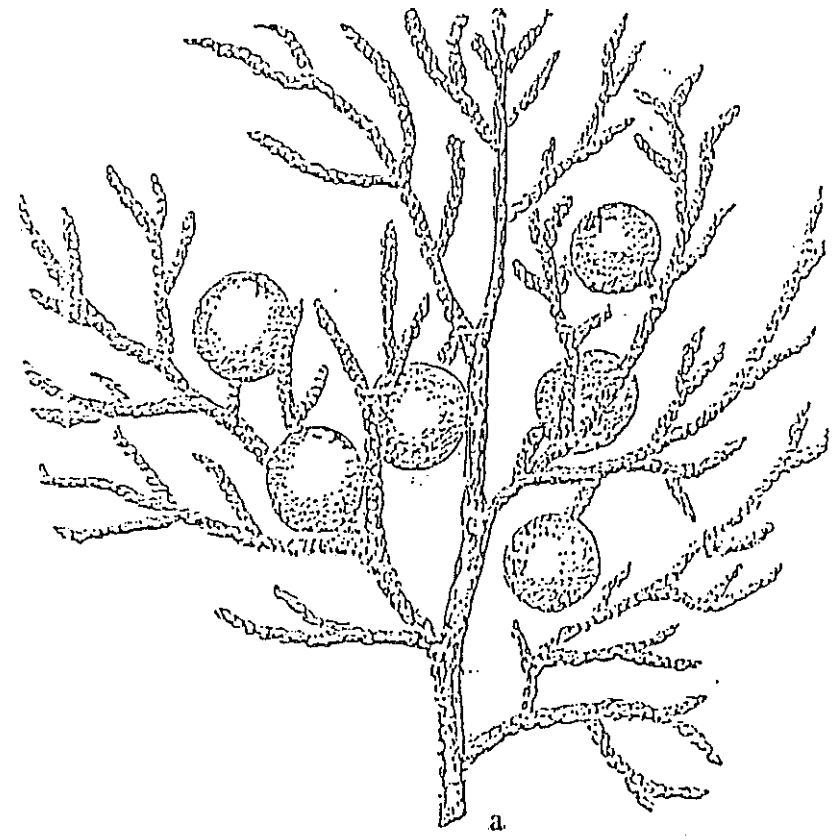
1.2.3. Description botanique ( BONNIER, 1934; TUTIN, 1964; CRETE, 1968; PERROT, 1943 )

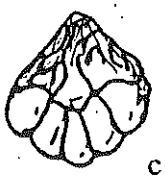
C'est un arbrisseau ou un petit arbre dressé, rameux dès la base, et touffu avec des rameaux étalés formant une cime allongée. Il peut avoir un à huit mètres de hauteur, et atteindre plus de deux mètres de pourtour.

*** LES FEUILLES**

Elles sont souvent toutes en forme de petites écailles losangiques, presque obtuses, creusées d'un sillon, et pourvues d'une petite glande à résine arrondie sur le dos qui se prolonge sur le rameau. Elles font de 0,7 à 1 mm de large.Elles paraissent disposées par trois, et sont trés étroitement imbriquées ordinairement sur six rangs, selon Gaston BONNIER (1934).

D'autres auteurs pensent qu'en fait, les feuilles sont insérées en spirales par trois ou quatre (DORVAULT,1982) et le plus souvent par cinq (GARNIER, 1961; BEZANGER-BEAUQUESNE, 1990). En effet la cassure d'un rameau montre deux à trois feuilles à différentes hauteurs.Les rameaux ont une forme cylindrique.(cf. Fig.5)





a : rameau avec fruits
b : rameau grossi montrant la disposition spiralée des feuilles
c : écaille mâle
d : écaille femelle avec ses deux ovules

**Fig.5** : *J. phoenicea* L. (PERROT, 1943)

D'autres feuilles d'environ un centimètre de longueur , aciculaires, ne se développent en général que pendant les premières années de la plante. (BONNIER, 1934; TUTIN, 1964)

* L'ECORCE

Elle est d'un brun rougeâtre ou grisâtre, assez épaisse et gerçurée (BONNIER, 1934)

* LA FLEUR

Les cônes staminés et les cônes pistillés se montrent pendant le mois de Mai, ordinairement sur le même pied, et parfois sur des pieds différents.

L'inflorescence mâle est portée par un court rameau. Elle est de forme allongée composée de nombreuses étamines peltées.
L'inflorescence femelle est constituée de trois écailles ovulifères opposées, ou verticillées.

* LE FRUIT

Les cônes fructifères formés de six à huit écailles charnues sont globuleux (GUINOCHET,1973).

Ils sont dressés sur un court pédoncule. Ils n'arrivent à maturité qu'à l'automne de l'année suivante. D'abord noirâtres quand ils sont jeunes, puis verts ou jaunâtres avec un peu de pruine, ils deviennent rouges luisants quand ils sont mûrs. Les fruits sont plus gros que ceux de la Sabine .Ils mesurent généralement 6 à 10 mm, et même 14 mm selon la flore européenne. (TUTIN, 1964)

* LA GRAINE

Chaque fruit contient 3 à 9 graines anguleuses creusées de sillons profonds. (BONNIER, 1934; TUTIN, 1964)
Une des particularitésdu fruit est la consistance fibreuse et résineuse de sa chair, qui rend difficile la séparation des graines.

### 1.2.4 . Les variétés (BONNIER, 1934)

On a décrit deux variétés de cette espèce:
-var. *Lycia* Car.et Saint-Lag (de Lycie) ayant pour synonyme *Juniperus Lycia L.*
Les fruits sont ici plus gros, environ 20 mm de diamètre, et ne renferment que 2 à 4 graines. Il s'agit d'un petit arbre dressé du littoral de la Provence.
-*var. prostrata* Wilk
C'est un arbre couché à rameaux étalés sur le sol du littoral de la Provence.

### 1.3. Tableau comparatif

| | *J.sabina L.* | *J.phoenicea L.* |
|---|---|---|
| port | arbrisseau le plus souvent rampant | arbrisseau toujours dressé |
| taille | 1 à 4 m. | 1 à 8 m. |
| écorce | gris brun gerçurée | brun rougeâtre, grisâtre gerçurée |
| jeunes feuilles | petites écailles avec une glande résinifère allongée sur le dos | piquante aciculaire |
| feuilles adultes | lancéolées, piquantes | petites écailles avec une glande elliptique sur le dos |
| insertion | opposées - décussées | spiralées par 5 |
| tige | quadrangulaire | cylindrique |
| floraison | Avril à Juin | Mai |
| fruit = cône charnu | bleuâtre (mûr)<br>réfléchi<br>4 à 5 mm | rouge luisant<br>dressé<br>8 à 10 mm |
| graines | 1 à 4 | 3 à 9 |

## 2. CARACTERES MICROSCOPIQUES

La drogue fournie par *Juniperus sabina L.*est formée de jeunes rameaux feuillés .Ceux-ci sont inscrits à la Pharmacopée française de 1949. La drogue est au tableau A (Liste I), en raison de sa toxicité, et notamment de ses propriétés abortives.La VII° édition de la pharmacopée fût la dernière où figurait une monographie consacrée à la Sabine.Du fait de leur toxicité, la drogue et son huile essentielle ne sont presque plus utilisées aujourd'hui en thérapeutique(FOURNIER, 1989).
A l'état sec, les rameaux de un à deux millimètres de circonférence , sont d'un vert jaunâtre, leur odeur est fortement arômatique, leur saveur térébenthinée et amère. (PARIS,1976).
Afin de distinguer les deux espèces *Juniperus sabina L.*, et *Juniperus phoenicea L.*, nous allons voir leurs particularités au microscope.

### 2.1 *Juniperus sabina.* L.(MONGIN, 1902; PERROT, 1943; GARNIER, 1961; PARIS, 1976)

#### 2.1.1. La feuille (cf. Fig.6)

La coupe transversale d'une rameau feuillé montre deux feuilles opposées entourant la tige.

L'épiderme est formé de cellules ovales à parois épaisses et fortement cutinisées.

Les stomates sont répartis symétriquement de chaque côté du renflement de la face supérieure, et sont entourés de quatre ou cinq cellules annexes.

L'hypoderme est constitué d'une ou deux assises de cellules allongées et lignifiées. Ce tissu scléreux et mince est localisé dans la partie dorsale et sur les côtés de chaque feuille. Il est interrompu au niveau de la poche sécrétrice contenant la résine.

Le mésophylle est nettement différencié en :

* parenchyme palissadique formé de deux assises de cellules vers l'extérieur

* parenchyme lacuneux formé de cellules irrégulières avec des méats aérifères vers l'intérieur

Au centre du rameau on trouve deux faisceaux libéro-ligneux si la coupe passe par le limbe détaché, un seul si elle a été faite dans la partie concrescente avec la tige. (PERROT,1943)

De plus, deux îlots de tissu dit de "transfusion" à fibres à ponctuations aréolées sont disposés latéralement.

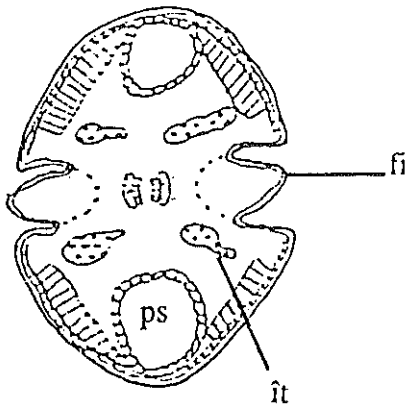
Remarque:le mésophylle ne contient pas de sclérites, ce qui le différencie de celui de *Juniperus phoenicea.L.*

**Fig.6** : Coupe transversale schématique de deux feuilles de *J.sabina* L. (PERROT, 1943)

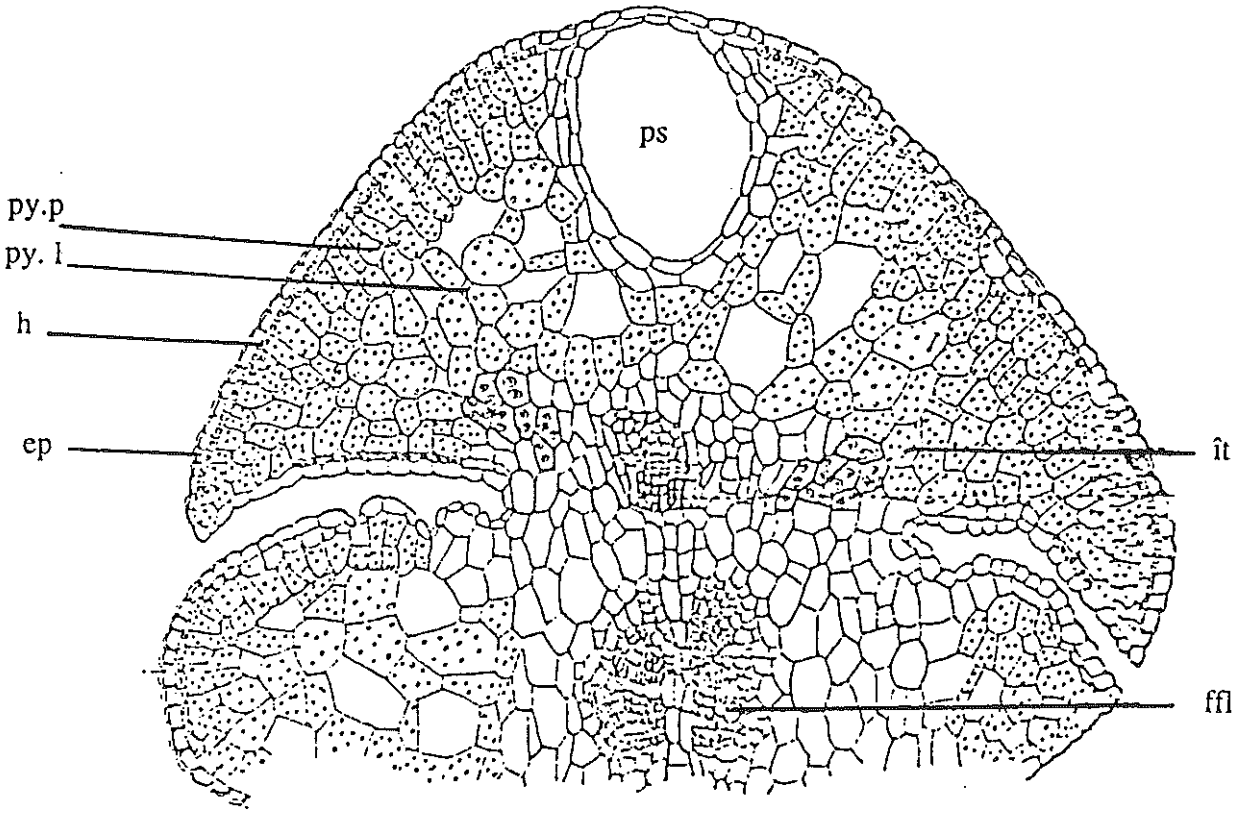
ps : poche sécrétrice

ît : îlot de tissu de transfusion

fi : naissance des feuilles inférieures




Coupe histologique (MONGIN, 1902)




ep : épiderme

h : hypoderme

py.p : parenchyme palissadique

py.l : parenchyme lacuneux

ps : poche sécrétrice

ît : îlot de transfusion

ffl : faisceaux libero-ligneux

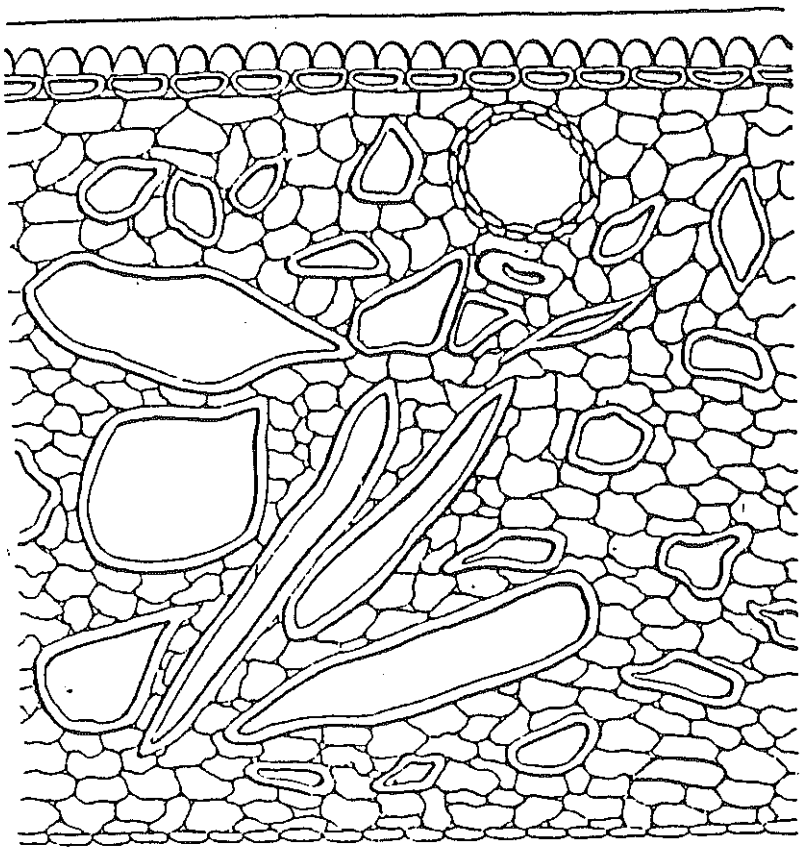


**Fig.7** : *J. sabina* L. : section du péricarpe montrant de nombreuses sclérites (FOURCADE, 1955)

La poche sécrétrice est trés grosse, légèrement ovale. Elle se situe sur la partie dorsale à la base de chaque feuille. Elle repose sur l'épiderme.

### 2.1.2. Le fruit (cf. Fig.7)

Le péricarpe comporte, dans un vaste parenchyme, de nombreuses sclérites à tous les niveaux ainsi que des poches sécrétrices dans la région externe.(FOURCADE ,1955)

## 2.2. *Juniperus phoenicea L.*
(MONGIN, 1902; VERNET, 1935; WALLIS, 1960 PARIS, 1976)

### 2.2.1. La feuille (cf.Fig.8)

L'épiderme fortement cutinisé est formé de grosses cellules ovales à parois relativement épaisses. Dans la cuticule, on remarque de petits cristaux prismatiques d'oxalate de calcium.

Les stomates se répartissent sur les faces latérales de la feuille.

L'hypoderme fibreux et lignifié s'organise en deux assises de cellules allongées. A la base des feuilles, il est réduit à une seule rangée à cause de la proximité des canaux sécréteurs.

Le mésophylle est constitué de deux types de tissus:

* type pallisadique (extérieur), à deux assises de cellules. Il se caractérise par la présence d'énormes cellules scléreuses arrondies ou polygonales, isolées ou agglomérées (3 à 4) situées au voisinage de la poche sécrétrice d'essence. Les cellules mesurent 60 à 64 microns sur 112 à 114 microns (HALLER, 1946).

Ceci est une différence notable avec *Juniperus Sabina* L. qui ne contient pas d'éléments scléreux.

* type lacuneux (intérieur). Ce tissu entoure trois faisceaux libéro-ligneux, situés au centre du rameau. De part et d'autre de chaque faisceau, sont disposés deux îlots dits de "transfusion "non munis d'aréoles, mais pourvus d'épaississements et de replis internes dirigés dans tous les sens.

La poche sécrétrice repose sur l'hypoderme. Elle est située au niveau du renflement de la face dorsale de chaque feuille. C'est une grosse poche ovale sécrétrice d'oléorésine.

**Fig.8 :** Coupe transversale schématique montrant trois feuilles de *J. phoenicea* L. (MONGIN, 1902)

ffl : faisceaux libero-ligneux

St : stomates

ît : îlot de tissu de transfusion

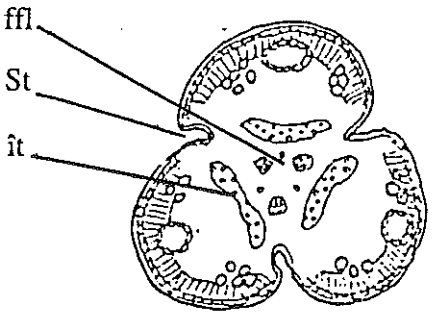
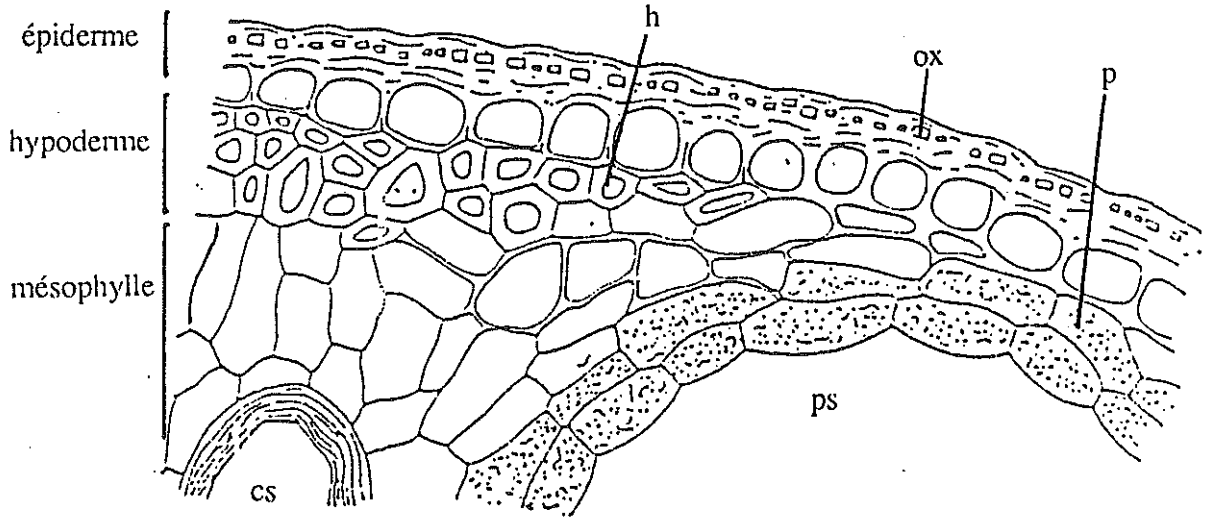



Schéma histologique




h : cellules de l'hypoderme scléreux

ox : cristaux d'oxalate de calcium

p : cellules entourant la poche sécrétrice

ps : poche sécrétrice

cs : cellules scléreuses du mésophylle

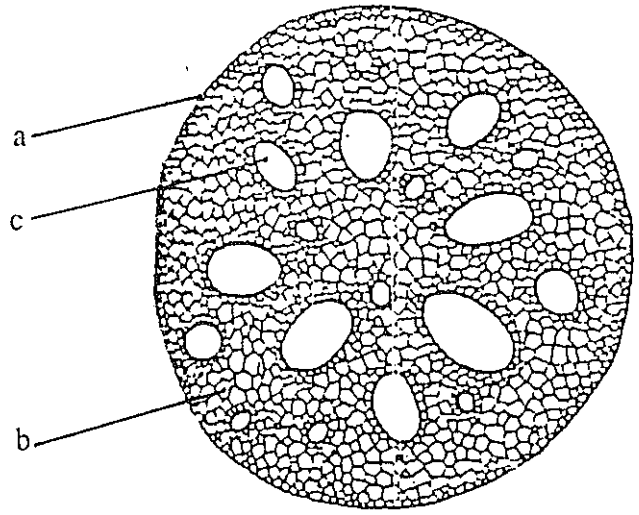
2.2.2. Le fruit (cf. Fig.9)

La section d'un fruit à maturité présente les caractéristiques suivantes:
-tégument externe à cellules irrégulières scléreuses
-hypoderme bi-stratifié à cellules cubiques ponctiformes
-parenchyme à glandes oléifères provenant du schizome.
Sur certaines coupes il est possible de visualiser des dépressions dans lesquelles se logent les canaux oléifères.

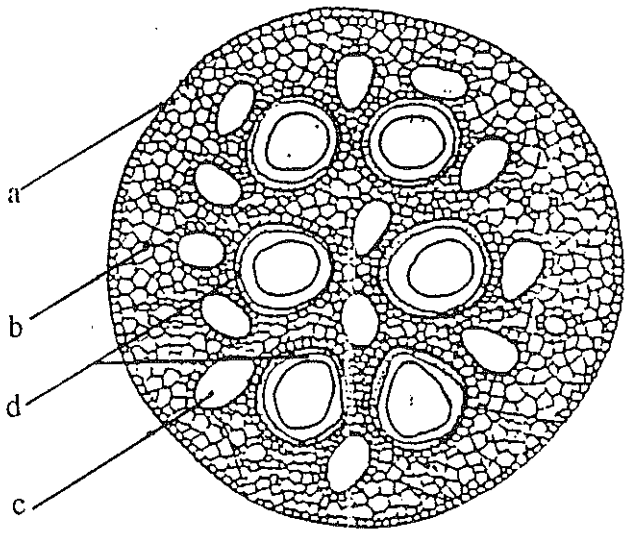
### 2.3. Comparaison des deux espèces : récapitulation des éléments caractéristiques de la poudre

| | *Juniperus sabina L.* | *Juniperus phoenicea L.* |
|---|---|---|
| Epiderme | ------- | présence dans la cuticule de petits cristaux prismatiques d'oxalate de calcium |
| Stomates | toujours présents, ils sont entourés de 4 ou 5 cellules annexes épaissies | -------- |
| Hypoderme | cellules allongées fibreuses et lignifiées | idem |
| Mésophylle | pas de cellule scléreuse | énormes cellules scléreuses dans la parenchyme palissadique au voisinage de la poche sécrétrice. |
| | 1 ou 2 faisceaux libéro-ligneux | 3 faisceaux libéro-ligneux |
| Tissu de transfusion | fibres à ponctuations aréolées | non munis de fibres à ponctuations aréolées |
| Poche sécrétrice | repose sur l'épiderme | repose sur l'hypoderme |

fruit vert




fruit mûr




a : cellule épidermique
b : cellule parenchymateuse
c : glande oleifère
d : cellule scléreuse

**Fig.9** : *J. phoenicea* L. : coupe microscopique du fruit (FALCHI DELITALA, 1980)

# III. REPARTITION GEOGRAPHIQUE. HABITAT. CULTURE et RECOLTE.

## 1. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

D'après les travaux de MONGIN, 1902; BONNIER, 1934; GARNIER, 1961; TUTIN, 1964, CRETE, 1968; GUINOCHET, 1973; et PARIS, 1976.

### 1.1. *Juniperus sabina L.*

C'est un abrisseau touffu de l'Europe centrale et méridionale.

En France :

On le trouve dans les Alpes entre 1.400 et 2.500 mètres d'altitude (Basses-Alpes), région de Briançon, et dans les Pyrénées entre 1.400 et 1.800 mètres. On peut aussi le rencontrer en Savoie, dans le Dauphiné et la Provence.

En Europe:

On rencontre la Sabine dans les montagnes du Sud de l'Europe, surtout le Sud de l'Autriche, les Alpes Suisses, et dans les montagnes du centre de l'Europe de 1.000 à 3.000 mètres.
On en trouve beaucoup dans le Sud-Est de la Russie, et dans l'Ouest du Kazakstan.

Le *J.sabina* L. pousse aussi dans les régions subalpines de l'Europe : Tyrol, Lombardie, Grèce... (cf. Fig.10)

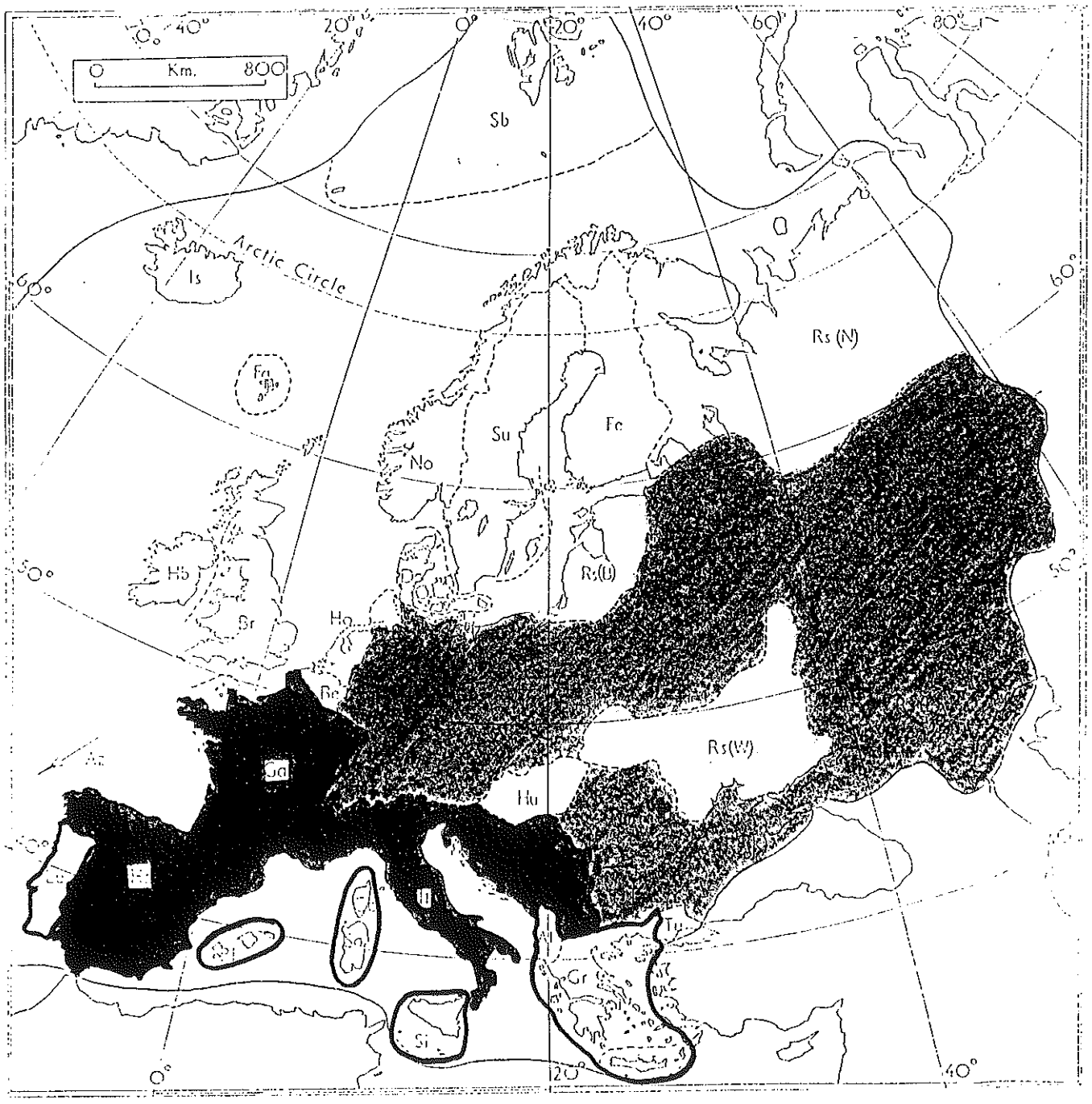
Hors de l'Europe:

La Sabine pousse spontanément dans le nord de l'Afrique, au nord et centre de l'Asie, en allant jusqu'au Japon,et dans la partie nord-est de l'Amérique du Nord.

### 1.2. *Juniperus phoenicea L.*

Le Genévrier de Phénicie appartient à la région méditerranéenne.

**Fig.10 :** Répartition en Europe de *J. sabina* L. et *J. phoenicea* L. (TUTIN,1964)




*J. phoenicea* L.

*J. sabina* L.

*J. sabina* L. et *J. phoenicea* L.

En France:

On le rencontre principalement dans le Midi. Il est assez commun dans la région méditerranéenne où il s'étend jusque dans le Dauphiné, les Causses et les Cévennes.
Il peut s'élever jusqu'à 1.200 mètres d'altitude dans les Alpes.

En Europe :

Le *Juniperus phoenicea* L.est un arbrisseau du Sud de l'Europe, principalement des régions méditerranéennes et du Portugal. On le trouve généralement près des côtes. (cf. Fig.10)

Hors Europe:

Il pousse dans le Nord de l'Afrique,en Asie mineure et dans le Caucase.

## 2. HABITAT - RECOLTE

### 2.1. Habitat - Culture

En ce qui concerne l'habitat de *J. sabina* L., il se situe dans les terrains calcaires. Cet abrisseau pousse spontanément dans les clairières et sur les pentes abruptes de l'étage montagnard.

On peut par ailleurs cultiver assez facilement cette espèce ; GARNIER (1961), en décrit les modalités : la Sabine peut être propagée par semis faits au printemps dans un lieu ombragé avec repiquage et transplantation ultérieure. On la multiplie également en automne par bouturage ou marcotage.

Le *J.phoenicea L.*se rencontre dans la région méditérranéenne. Il est situé sur les rochers et les coteaux arides.

### 2.2. Récolte

La récolte des jeunes rameaux de Sabine peut aussi s'appliquer aux genévrier de Phénicie.Elle s'effectue en toute saison, sur des sujets de 5 à 6 ans au moins.Les jeunes rameaux les plus longs sont sectionnés à 30 - 40 cm de leur extrémité.

On les fait sécher à l'abri sur un sol bien propre, et on les conserve en flacons soigneusement bouchés et paraffinés, à l'obscurité de préférence.

## IV. FALSIFICATIONS

La drogue commerciale comme nous l'avons vu, est constituée des jeunes rameaux feuillés de *Juniperus sabina L.*

Cependant parmi ceux-ci, on a retrouvé différentes espèces qui ont fait l'objet de substitutions plus ou moins partielles. On cite le *J . communis* L.(Genévrier commun), *J. oxycedrus L.* (Genévrier oxycèdre) *Cupressus sempervirens* (Cyprés), *Thuya occidentalis* (Thuya), *Taxus baccata* (If).... mais les plus couramment rencontrées sont *Juniperus phoenicea* L.(Genévrier de Phénicie), et *Juniperus thurifera* L.(Genévier porte-encens; Genévrier d'Espagne ou Sabine en arbre). (GARNIER, 1961)

Le mélange de *J. thurifera var. gallica* à la Sabine est toléré par le Codex, car leurs feuilles renferment une essence composée des mêmes principes actifs en particulier de sabinol (GOLSE, 1955).

En ce qui concerne *J. phoenicea* , L. COLLIN signalait déjà en 1901 que depuis plus de 20 ans on substituait à tort le genévrier de Phénicie à la véritable Sabine (PERROT, 1933). En effet, celui-ci était considéré comme inactif, car il ne contenait pas de sabinol, mais il devenait dangereux lorsqu'on augmentait les doses afin d'obtenir l'effet recherché de la Sabine.Dans l'espèce *J.phoenicea* L. plusieurs sous-espèces ou variétés ont été décrites, leur composition chimique est-elle voisine ou présente-t-elle des variations? Aucune étude ne permet actuellement de le préciser.Par ailleurs, une certaine confusion peut naître à l'occasion de l'emploi de synonymes pour désigner *J. phoenicea* L., cette espèce nous l' avons vu est quelquefois appelée *Sabina phoenicea*,Ant.

Les substitutions rencontrées portent essentiellement sur la poudre et l'essence.Il faut savoir que l'essence de *J. Sabina* L.provient en théorie, uniquement des rameaux feuillés, mais les récolteurs distillent en même temps un mélange de baies, de rameaux et de branches. De même en ce qui concerne l'essence faite à partir de *J. phoenicea* L. toutes les parties de la plante peuvent être distillées.

Afin de comparer les activités respectives des deux espèces, il convient d'étudier leurs compositions chimiques, et de les mettre en parallèle.

# ETUDE CHIMIQUE

Nous allons maintenant analyser la composition chimique des baies des rameaux feuillés et de l'huile essentielle de *J. sabina* L. et de *J. phoenicea* L. Pour cela, nous commencerons par étudier les terpénoïdes, nous terminerons cette approche chimique par l'examen des polyphénols.

Les rameaux feuillés de *J. sabina* L. et de *J. phoenicea* L. contiennent de la résine, du tanin, (acide gallique) et de la cire. Cette dernière est constituée dans le cas de la Sabine d'étholides, ceux-ci sont des esters d'acide 16-oxypalmitique (junipérique), d'acide 12-oxylaurique (sabinique) et d'acide thapsique(GARNIER, 1961). Dans les feuilles de *J. Phoenicea* L. sont retrouvés sous forme d'esters méthyliques, les acides gras suivants: acides laurique, linoléique, linolénique, myristique, oléique, palmitique, stéarique. (TABACIK, 1971).
La Sabine contient un glucoside de nature hétérosidique, la pinicrine, et de l'acide ascorbique à raison de 70 mg pour 100 grammes de feuilles fraîches en hiver. (GARNIER, 1961).

Des genévriers Sabine et de Phénicie est extraite une huile essentielle . Le rendement pour l'une et l'autre espèce est respectivement de 1 à 5% pour *J. sabina* L. et de 0,45 à 0,80% pour *J. phoenicea* L. (GARNIER, 1961).

## I . TERPENOIDES

Les terpènes sont des molécules dont la formule est basée sur le nombre d'unités d'isoprène qu'ils contiennent.

La formule de l'isoprène est la suivante: $CH_2 = \underset{\underset{CH_3}{|}}{C} - CH = CH_2$

Il est à noter que cette molécule n'existe pas sous cette forme dans la nature.
Nous verrons dans cette partie :

- Les monoterpènes en $C_{10}$ (2 unités d'isoprène )
- Les sesquiterpènes en $C_{15}$ (3 unités d'isoprène)
- Les diterpènes en $C_{20}$ (4 unités d'isoprènes)

### 1. MONOTERPENES

L'huile essentielle qui contient la majorité des monoterpènes, a été particulièrement étudiée. De nombreux auteurs dans les années 30-40 , se sont intéressés à sa composition, parmi eux, VERNET (1935), et MANCEAU (1936). Ils ont récolté des rameaux des deux espèces, puis ont analysé simultanément les compositions des huiles essentielles de *J. sabina* L. et *J. phoenicea* L.

L'essence est extraite des organes végétaux (feuilles et rameaux feuillés), par distillation avec entraînement par la vapeur d'eau. Théoriquement, l'essence recueillie à partir des rameaux est la seule qui est officinale, mais les essences du commerce sont souvent obtenues à partir de mélange de baies, de rameaux et de branches, d'où les différences de compositions relevées.

L'essence de jeunes rameaux de ***J. phoenicea*** **L.** récoltés dans la Drôme, s'est révélée être un liquide jaune pâle, d'odeur térébenthinée et agréable mais de saveur piquante.

| | | |
|---|---|---|
| densité: | d | = 0,872 |
| angle de rotation: | (α)D | = +2,5° |
| indice de réfraction: | n | = 1,472 |

Elle distille au dessous de 180°, cette fraction représente 92%.
MANCEAU en 1936 confirme ceci, et précise que cette partie est constituée de terpènes, et plus particulièrement de pinène dont le point d'ébullition (155 ° - 156°), marque un palier important lors de la distillation fractionnée.

Des travaux plus récents (FORD, 1992), donnent des résultats semblables.

| | |
|---|---|
| d | = 0,864 - 0,873 (20°/20°) |
| (α)D | = -1° . +4° |
| n | = 1,4700 - 1,4720 (20°) |

Le fractionnement de l'huile essentielle de jeunes rameaux de ***J. sabina*** **L.** récoltés dans le Briançonnais montre qu'il existe différents paliers.

- en dessous de 170° passe 24% de l'essence, on note un palier à 165° qui correspond au sabinène (PE = 162 - 166°).
- de 170 à 195° passe une fraction indéterminée.
- de 195 à 235°, la fraction représente 27,10%. Elle est formée principalement du sabinol (PE = 210 - 213°), et de son ester l'acétate de sabinyle (PE = 220 - 235°).

Cette huile essentielle est un liquide incolore ou un peu jaune de parfum camphré pénétrant , à saveur brûlante.

| | |
|---|---|
| d | = 0,881 |
| (α)D | = +28° |
| n | = 1,477 |

Le moyen de différentiation de ces deux huiles essentielles est donné par MANCEAU (1936). Si la fraction qui distille à une température inférieure à 170 - 180° est supérieure à 25 - 30%, l'essence n'est pas extraite de Sabine vraie, mais a été adultérée par celle de *J. phoenicea* L. ou par de la térébenthine. La densité est alors inférieure, et son angle de rotation est dévié vers la gauche par rapport à celui de la Sabine.

Les monoterpènes sont des constituants odorants des essences végétales. Ils sont dérivés de carbures en $C_{10}$. Nous allons voir quels monoterpènes contiennent les genévriers Sabine et de Phénicie. Pour cela, nous étudierons les trois groupes de monoterpènes suivants:

- Terpènes acycliques
- Terpènes monocycliques
- Terpènes bicycliques

## 1.1. Terpènes acycliques (cf. Fig.11)

Le géraniol et le citronellol (0,2%) sont retrouvés dans l'huile essentielle de feuilles de *J.sabina* L.(GARNIER, 1961; FOURNIER, 1990).

Le myrcène forme: - 3,4% de l'huile essentielle de fruit de *J.phoenicea* L. (LAURENCE, 1987).

-3,5% de l'huile essentielle de feuilles de *J.sabina* L. (FOURNIER, 1989).

-1,1% de l'huile essentielle de baies de *J.sabina* L. (PASCUAL TERESA de , 1978).

## 1.2. Terpènes monocycliques

### 1.2.1. Terpènes monocycliques sans double liaison: dérivés de carbures en $C_{10}H_{20}$ (cf. Fig.13)

Le 1,8 cinéol représente 0,2% de l'huile essentielle de feuilles de *J. sabina* L. cultivé (FOURNIER , 1990). On le retrouve aussi dans celle de *J. phoenicea* L.(FORD, 1992)

### 1.2.2. Terpènes monocycliques comprenant une double liaison: dérivés de carbures en $C_{10}H_{18}$ (cf. Fig.13)

*L'*α–terpinéol forme 1,4% de l'huile essentielle de feuilles de *J. sabina* L. (GOLSE, 1955) Pour *J. phoenicea* L. la teneur n'est pas mentionnée (CHARARAS, 1978).

1.2.3. Terpènes monocycliques comprenant deux doubles liaisons : dérivés de carbures en $C_{10}H_{16}$ (cf. Fig.13)

| | HE de baies *J.phoenicea L.* I | HE de baies *J. phoenicea L.* II | HE de feuilles *J. sabina L.* III | HE de feuilles *J. sabina L.* IV | HE de baies *J. sabina L.* V |
|---|---|---|---|---|---|
| limonène | 0,03 | | | 1,5 | 2,34 |
| α -phellandrène | | 1,1 | 0,2 | 0,2 | |
| β-phellandrène | | | 0,7 | 0,2 | |
| limonène+ β-phellandrène | | 8,3 | | | |
| α -terpinène | | 0,2 | | 0,5 | |
| γ-terpinène | 0,21 | 0,05 | | 1,1 | 0,7 |
| terpinène-4-ol | | | | 2,7 | |
| terpinolène | | 0,4 | | 0,8 | 0,62 |
| α -p-diméthyl styrène | | traces | | | |

I : FALCHI DELITALA, 1980
II : LAURENCE, 1987
III : FOURNIER,1989
IV : FOURNIER, 1990
V : PASCUAL TERESA, 1978

HE=Huile Essentielle- Résultats sont en pourcentage

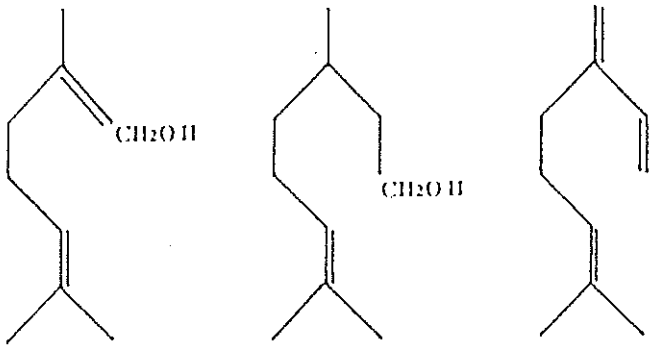
1.2.4. Terpènes monocycliques comprenant trois doubles liaisons (cf. Fig.13)

**p - cymène**
Il a été retrouvé dans l'huile essentielle de baies. Son taux est de 0,04% dans l'essence de *J. phoenicea* L. (FALCHI DELITALA, 1980), et de 0,42% dans celle de *J. sabina* L. (PASCUAL TERESA de, 1978). FORD (1992) note la présence de cette molécule dans l'huile essentielle de rameaux feuillés du genévrier de Phénicie.

**carvacrol**
DUKE en 1988 signale sa présence dans l'huile essentielle de *J. sabina* L. et RUNEBERG en retrouve dans le bois de coeur de *J. phoenicea* L.

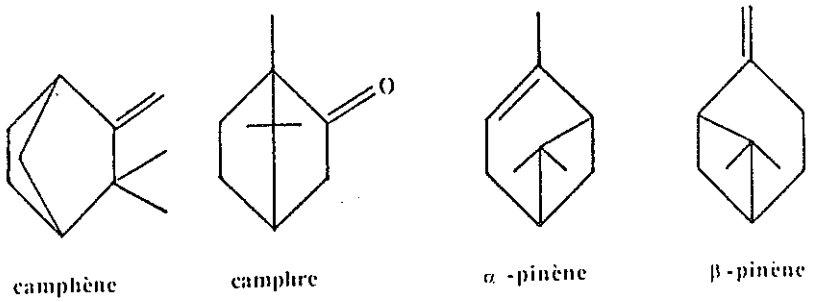
**cuminol** 0,3% (FOURNIER, 1989) et **alcool dihydrocuminique** (GARNIER, 1961).
Ces alcools aromatiques ont été décelés dans l'huile essentielle de feuilles de Sabine.

**Fig.11** : Monoterpènes acycliques

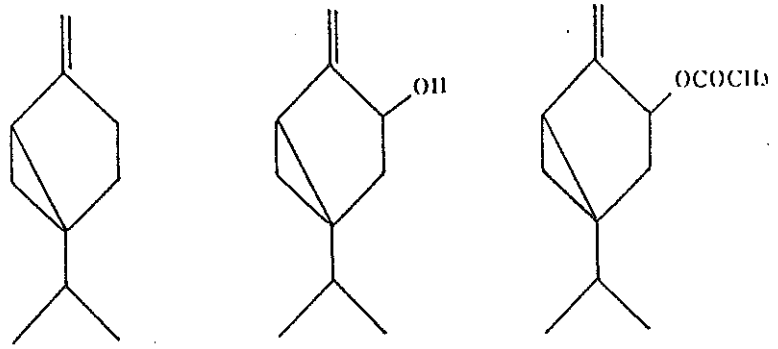



géraniol citronellol β-myrcène

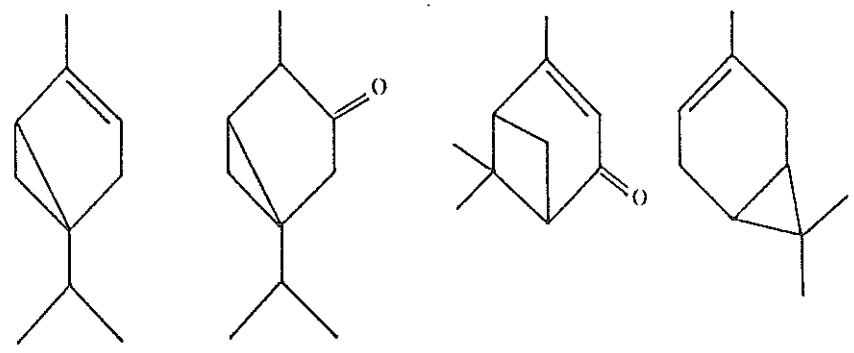
**Fig.12** : Monoterpènes bicycliques




camphène camphre α -pinène β -pinène



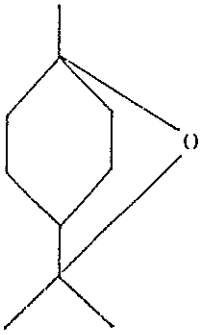

4-sabinène sabinol acétate de sabinyle




α -thuyène thuyone verbénone Δ3-carène

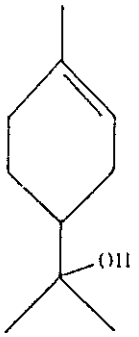
**Fig.13 :** Monoterpènes monocycliques

Pas de double liaison



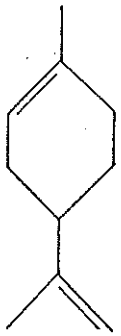

cinéol

1 double liaison

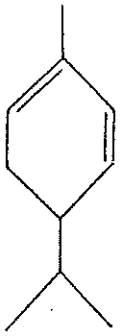



α -terpinéol

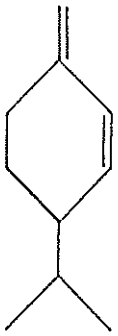
2 doubles liaisons



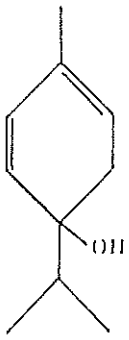
limonène



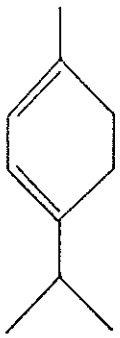
α -phellandrène



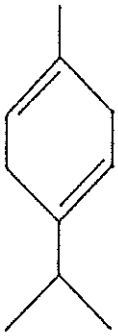
β -phellandrène



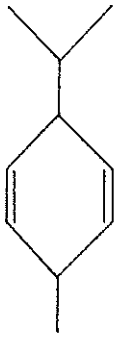

terpinène-4-ol



α -terpinène

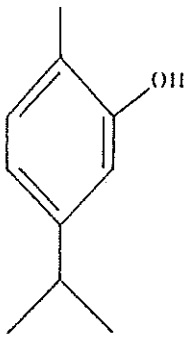


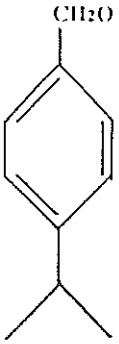
γ -terpinène

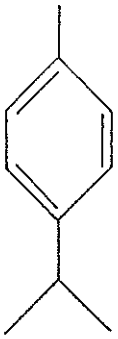


α -p-diméthylstyrène

3 doubles liaisons



### 1.3. Terpènes bicycliques (cf. Fig.12)

| | HE de baies *J.phoenicea* L. I | HE de rameaux *J.phoenicea* L. II | HE de baies J. sabina L. III | HE de feuilles *J.sabina* L. IV | HE de feuilles *J.sabina* L. V |
|---|---|---|---|---|---|
| camphène | 2,80 | | traces | 0,1 | 0,1 |
| camphre | | | | 0,2 | |
| ^3 carène | 1,05 | | 1,19 | | |
| α -pinène | **93,8** | **88** | 1,16 | 0,2 | 1,7 |
| β -pinène | 2,07 | traces | traces | 1,4 | |
| sabinène | | -1 | **61,0** | | **22,1** |
| sabinol | | -0,1 | 1,0 | 0 | 0,3 |
| acétate de sabinyle | | -0,1 | | 75,7 | **47,4** |
| α -thuyène | | | 1,43 | | 0,9 |
| thuyone et isothuyone | | | | 1,0 | |
| verbénone | | | | 0,1 | |

I :FALCHI DELITALA, 1980 (% par rapport à la fraction terpénique)
II :BANTHORPE, 1973
III:PASCUAL TERESA, 1978
IV:FOURNIER, 1989
V :FOURNIER, 1990 (Feuilles de Sabine ornementale)

Les résultats sont donnés en pourcentage, HE signifie huile essentielle.

Un autre auteur (FORD, 1992) remarque la présence de camphre, α–pinène, β–pinène dans les feuilles de *J. phoenicea* L.

De nombreux auteurs (RODIE, 1907; MANCEAU, 1936) l'ont déja montré, l'α-pinène forme la majorité de la fraction terpénique issue de l'huile essentielle du genévrier de Phénicie.

FALCHI DELITALA en 1980 pour extraire l'huile essentielle procède comme suit . Les fruits verts sont traités par l'éther de pétrole , puis l'extrait est soumis à un entraînement à la vapeur d'eau. La fraction contenant des hydrocarbures est séparée en retenant par fixation sur l'acide silicique les composés oxygénés présents dans l'essence. Les hydrocarbures terpéniques forment 76,95% de l'essence distillée. On note que l'huile essentielle de *J. phoenicea* L. de feuilles comme de baies, ne contient qu'une infime quantité de sabinol, sabinène et d'acétate de sabinyle (inférieure à 1%) .

A la différence de l'essence du genévrier de Phénécie, celle de Sabine est composée majoritairement de dérivés du sabinane , c'est à dire de sabinène, d'acétate de sabinyle accompagnée ou non de sabinol selon les auteurs.

**Variation de la composition en dérivés du sabinane dans l'huile essentielle de *J. sabina* L.**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| sabinène | | 30 à 40 | | | | 22,1 |
| sabinol | 10 | 1 | majoritaire | absent | absent | 0,3 |
| acétate de sabinyle | 40 | 40 | majoritaire | 50 | 75,7 | 47,4 |
| | I | II | III | IV | V | VI |

I :VERNET, 1935
II :KOEDAM, 1980
III :GUENTHER, 1882
IV :FOURNIER, 1988
V :FOURNIER, 1989
VI :FOURNIER, 1990

En ce qui concerne le sabinol, les avis diffèrent: certains le considèrent comme l'un des principaux composés, d'autres au contraire ne le retrouvent pas. Les dernières recherches de FOURNIER (1989), sur une essence authentique de Sabine vont dans ce sens, et présentent l'acétate de sabinyle comme le vrai responsable de l'effet toxique tératogène de cette plante.
L'extraction de l'huile essentielle a été faite par entraînement à la vapeur d'eau selon la technique décrite dans la X° Edition de la Pharmacopée française.
Par la même méthode FOURNIER (1990), a extrait des variétés ornementales l'huile essentielle qu'elle contiennent. Trois variétés *J. sabina Arcadia*, *J. sabina Blue Danube*, et *J. sabina Mascula*, ont été étudiées.
Elles révèlent une forte teneur en sabinène et acétate de sabinyle.Leurs taux respectifs sont de 18,3 et 29,3% de sabinène pour *J. sabina Arcadia* et *J. sabina Mascula*, et de 53,1 et 38,0% d'acétate de sabinyle. Les pourcentages pour *J. sabina Blue Danube* sont inversés puisqu'elle contient 40,8% de sabinène, et 19,1% d'acétate de sabinyle.

Par ailleurs PASCUAL TERESA (1978), dans une étude sur l'huile essentielle de baies de Sabine , révèle une teneur en monoterpènes de 73% comprenant 61% de sabinène qui est le plus fort taux retrouvé. On peut s'interroger sur ce résultat qui ne prend pas en compte l'analyse de l'acétate de sabinyle. Il faut toutefois considérer qu'il existe de nombreuses variétés en outre ornementales de l'espèces *J. Sabina* L. Contiennent-telles les mêmes composés, et surtout sont-ils dans les mêmes proportions ? Il sera donc intéressant de voir dans quelle mesure ces plantes peuvent être toxiques, et s'il y a lieu de s'inquiéter de leur place dans nos jardins.

## 1.4 Conclusion: tableau récapitulatif

| | *J. phoenicea* L. | *J. sabina* L. |
|---|---|---|
| TERPENES ACYCLIQUES | | |
| citronellol | | + |
| géraniol | | + |
| myrcène | 3,4 | 1,5 à 3,5 |
| TERPENES MONOCYCLIQUES | | |
| p-cymène | + | + |
| carvacrol | + | + |
| cuminol | | + |
| alcool dihydrocuminique | | + |
| limonène | + | 1,5 à 2,5 |
| α-phellandrène | + | + |
| β -phellandrène | + | + |
| α-terpinène | + | + |
| γ -terpinène | + | 1,1 |
| terpinène-4-ol | | + |
| terpinolène | | 2,7 |
| α-p-diméthylstyrène | traces | |
| α-terpinéol | + | 1,4 |
| 1,8 cinéol | + | + |
| TERPENES BICYCLIQUES | | |
| camphène | 2,8 | + |
| camphre | + | + |
| ^3 carène | 1,0 | 1,2 |
| α-pinène | 88 à 93,8 | 1 à 4 |
| β -pinène | 2 | 1,4 |
| sabinène | + | 22 à 61 |
| sabinol | + | 1 |
| acétate de sabinyle | + | 38 à 75 |
| α-thuyène | 0 | 1 |
| thuyone | 0 | 1 |
| verbénone | 0 | + |

Aux vues de ce tableau, il est clair que ce sont les terpènes bicycliques qui représentent la majeure partie de l'huile essentielle qu'elle soit extraite de l'une ou l'autre espèce; de baies ou de feuilles.L'essence de *J. phoenicea* L. est constituée principalement d'α -pinène (88 à 94 %).

Celle de *J.sabina* L. contient essentiellement de l'acétate de sabinyle (38 à75 %) et du sabinène (22 à 61 %).Nous verrons par la suite que ce sont ces composés qui sont la plupart du temps mis en cause dans l'effet pharmaco-toxique des deux plantes.

## 2. SESQUITERPENES

La plupart des sesquiterpènes sont retrouvés dans l'huile de bois pyrolysé de *J.phoenicea* L. car ce sont des produits de dégradation. Il en existe une petite part dans l'huile essentielle de baies (2,8% selon PASCUAL TERESA, 1978), et un peu aussi, moins de 1%, dans l'essence de feuilles de *J. sabina* L. (FOURNIER, 1990).

### 2.1. Sesquiterpènes retrouvés dans les baies, les feuilles et l'huile essentielle. (cf. Fig.14)

| | Feuilles de *J. phoenicea L.* I | Baies de *J.phoenicea L.* II | Feuilles de *J.sabina L.* III | HE de feuilles *J. sabina L.* IV | HE de baies *J. sabina L.* V |
|---|---|---|---|---|---|
| cadinène | | | | 0,1 | |
| β 1-cadinène | | | | | 1,0 |
| δ-cadinène | | + | | | 3,6 |
| γ-cadinène | | + | | | 1,7 |
| α-cadinol | | | + | | |
| α-cadinol-méthyl-éther | | + | | | |
| α-caryophyllène= | + | | | | |
| α-humulène | | | | | |
| β -caryophyllène | + | + | | **1,8** | 2,3 |
| β -elemène | | | | | traces |
| δ-elemène | | | | | 1,5 |
| γ-elemène | | | | | 2,0 |
| elemol | | + | | 0,2 | |
| germacrène | + | | majoritaire | | **45,0** |
| γ-muurolène | | | | | 3,8 |
| oplopanone | | | + | | |
| β -selinène | | | | | 1,6 |
| γ -selinène | | | | | 9,0 |

I :DAWIDARD, 1991
II :PASCUAL TERESA, 1978
III:SAN FELICIANO, 1991
IV:FOURNIER, 1989; en caractères gras: VERNET,1935
V :PASCUAL TERESA, 1978;

les pourcentages sont exprimés par rapport à la fraction étudiée ce qui revient pour le plus important taux 45%,à un pourcentage dans l'huile essentielle de 0,88%.

DUKE en 1988 signale la présence dans l'essence de δ -cadinol et de cédrol non révélée par d'autres auteurs.

DAWIDARD (1991), étudie les *Juniperus* poussant en Arabie Saoudite. Les feuilles de *J. Phoenicea* L. sont traitées avec de l'éther de pétrole à température ambiante puis avec du méthanol froid. Cette solution est séparée en trois fractions sur gel de silice. C'est la fraction la moins polaire qui contient les sesquiterpènes qui sont répertoriés dans le tableau, la plus polaire est formée de lignanes et de diterpènes, qui seront dévoloppés par la suite.

La méthode d'extraction de l'huile essentielle de baies de *J. sabina* L. par PASCUAL TERESA 1978, sera décrite plus en détail, car elle met l'accent sur les sesquiterpènes et diterpènes. Les baies récoltées dans la région de Lastra (Espagne), ont été triturées, et soumises à distillation par la vapeur d'eau. L'huile essentielle est séparée avec un rendement de 2,53%, puis elle est fractionnée en deux parties par distillation :

- Fraction I = 73% : distille entre 40 et 60 degrés.
- Fraction II = 24,5% : ce qui reste aprés distilllation.

De la fraction I, ont détermine par chromatographie Gaz/Liquide et méthode spectroscopique les pourcentages de monoterpènes qui la forment (vu précédemment). La fraction II est soumise à une percolation rapide sur gel de silice qui permet de séparer la fraction d'hydrocarbures (3,94%), qui est étudiée ici par chromatographie Gaz/Liquide. C'est elle qui contient essentiellement les sesquiterpènes et les diterpènes qui sont en quantité trés faible. (les chiffres sont donnés par rapport à la fraction d'hydrocarbures)

Les travaux de PASCUAL TERESA (1978), sont les seuls qui donnent une idée des proportions des différents constituants de l'huile essentielle. Les quantités de sesquiterpènes retrouvées sont infimes comparées à celles des monoterpènes, aussi, il ne seront pas davantage détaillés ici.

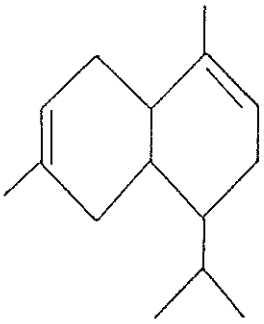
### 2.2. Sesquiterpènes de l'huile de bois pyrolisé de *J.phoenicea* L. (cf. Fig.14)

L'étude présentée ici, a été réalisée par CHALCHAT en 1988.

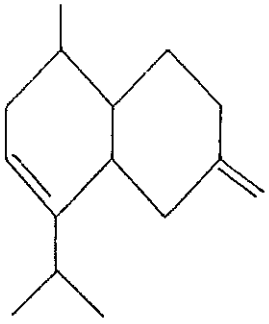
Les huiles de bois pyrolisé utilisées proviennent de Séville (Espagne).Il est fait une chromatographie de 100 grammes d'huile brute sur colonne de silice utilisant 2 litres d'hexane comme éluant. Aprés évaporation du solvant, l'extrait d'hexane a été analysé. Les constituants ont été identifiés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse.

Une autre étude datant de 1990 menée par la même équipe, révèle des taux peu différents de ceux notés dans le tableau suivant.

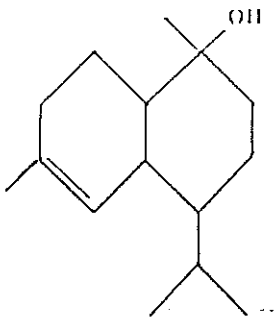
Fig.14 : Sesquiterpènes



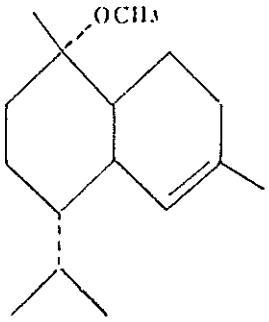
α -cadinène



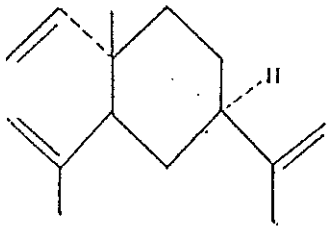
γ-cadinène



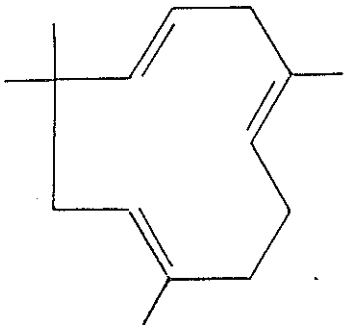

α -cadinol



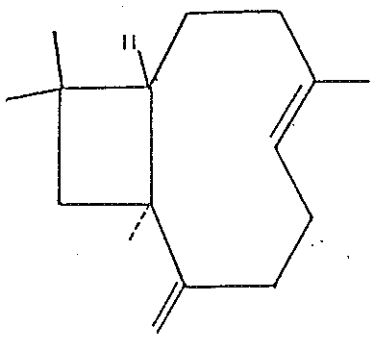

α –cadinol méthyl éther



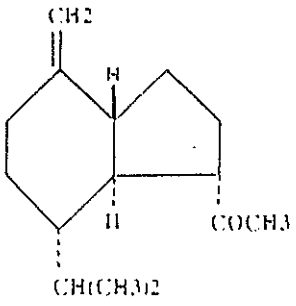

β-élemène



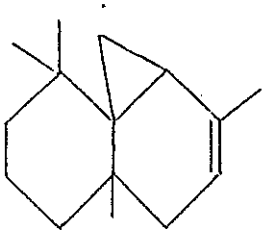
α -caryophyllène



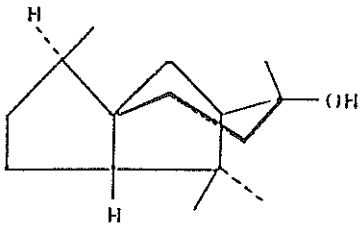

β-caryophyllène




oplopanone



widdrène




cédrol

| | *J. phoenicea L.* | *J. oxycedrus L.* |
|---|---|---|
| aromadendrène | 3,3 | - |
| α-cadinol | - | 0,7 |
| δ-cadinène | 1,1 | **27,3** |
| γ1-cadinène | - | 1,3 |
| γ2-cadinène | traces | 5,3 |
| calacorène | 0,5 | 1,0 |
| calamenène | 1,7 | **15,6** |
| β -caryophyllène | 5,7 | 0,4 |
| α- cedrène | **44,2** | 1,6 |
| β - cedrène | 0,7 | - |
| cubenène | traces | 2,0 |
| cuparène | 4,1 | 0,3 |
| curcumène | 3,0 | traces |
| dihydro-curcumène | 1,7 | 3,6 |
| β -elemène | 0,9 | - |
| γ -gurjuyène | - | 4,9 |
| β -himachalène | 0,5 | - |
| β -maaliène | 3,0 | - |
| α-muurolène | - | 3,9 |
| γ 1-muurolène | - | 5,7 |
| T-muurolol | - | 1,2 |
| 1,6-diméthyl-4-iso-propylnaphathalène | - | 2,7 |
| δ-selinène | 3,3 | - |
| γ -selinène | 1,8 | - |
| thuyopsène | 1,7 | |
| widdrène | 3,9 | |

L'huile de *J. phoenicea* L. comme celle de *J. oxycedrus* L. contient une forte proportion de sesquiterpènes. Cependant chacune est caractérisée par différents composés. L'huile de *J. phoenicea* L. est formée de 44% de α -cedrène alors que celle de *J. oxycedrus* L. est composée de δ-cadinène (27,3% ) ainsi que de calamène (15,6%).

RUNEBERG a aussi montré qu'il existait dans le bois de coeur de *J.phoenicea* L. les composés suivants: cédrol, widdrène et widdrol.

## 2.3. Conclusion:tableau récapitulatif

Nous rappellerons pour mémoire que l'huile de bois pyrolisé de génévrier de Phénicie contient comme sesquiterpène principal de l'α-cedrène (44%). Cette forme étant peu courante, nous retiendrons surtout les composés présents dans l'huile essentielle, les baies ou les feuilles de *Juniperus* .

| | *J.phoenicea L.* | *J. sabina L.* |
|---|---|---|
| cadinène | | + |
| β1-cadinène | | + |
| γ-cadinène | + | + |
| γ-cadinène | + | |
| α -cadinol | | + |
| α -cadinol-méthyl-éther | + | |
| α -caryophyllène | + | |
| β -caryophyllène | + | + |
| β -elemène | traces | |
| δ -elemène | + | |
| γ-elemène | + | |
| elemol | + | |
| germacrène | | + |
| γ-muurolène | | + |
| oplopanone | | + |

On retrouve de faibles pourcentages de β-caryophyllène dans les feuilles et baies de *J. phoenicea* L. ainsi que dans l'huile essentielle de baies et de feuilles de *J.sabina* L. Le germacrène 0,88% est le principal composé de l'essence de Sabine.

## 3. DITERPENES

*Etudes menées sur *J.phoenicea* L.

Les diterpènes de *J. phoenicea* L. ont été étudiés par l'équipe de TABACIK en 1971.Les feuilles et rameaux ont été récoltés dans la garrigue à 5 kilomètres de Montpellier au mois de Mai. Aprés séchage, ils sont broyés. Par extraction à l'éther de pétrole (24 heures dans un Soxhlet), de 800 grammes de poudre, on obtient environ 60 grammes d'extrait brut. Les fractions neutres (45%) et acides (55%), sont séparées ensuite.
Une solution de 100 grammes d'extrait brut dans 1,5 litre d'éther de pétrole, est lavée plusieurs fois avec une solution de carbonate de sodium à 5%, jusqu'à obtention d'une liqueur de lavage incolore. La solution éthéro-pétrolique, séchée sur carbonate de sodium, fournit aprés concentration la fraction neutre. La solution aqueuse de carbonate de sodium est acidifiée par l'acide chlorhydrique à 10% puis extraite par l'éther, on isole ainsi l'extrait acide.Les deux groupes de composés obtenus ont été chromatographiés sur silicagel. L'extrait ne contient pratiquement pas de phénol. Les constituants pondéralement les plus importants sont les diterpènes.

PASCUAL TERESA (1978), s'est intéressé à la composition des fractions neutres et acides des baies de *J. phoenicea* L. La fraction neutre est obtenue à partir d'un extrait d'hexane, aprés avoir séparé les composants acides par des extractions successives avec des solutions alcalines. La caractérisation des composés se fait par chromatographie sur gel de silice.

*Etudes menées sur *J. sabina* L.

PASCUAL TERESA a extrait en 1978 l'huile essentielle des baies qui contient 0,85% de diterpènes(méthode vue lors de l'extraction des sesquiterpènes).

SAN FELICIANO en 1989 porte ses recherches sur les feuilles de Sabine.
Celles-ci sont collectées en Cardano de Abajo (Espagne) en Octobre 1986. L'extraction se fait aprés séchage sur 7 kilogrammes de feuilles avec du n-hexane dans un Soxhlet durant 9 heures. Aprés refroidissement à - 20° durant une nuit, l'extrait présente une partie insoluble enrichie en lignanes qui sera successivement déféquée avec du méthanol et du méthanol saturé d'urée. Plus tard, l'extraction se fera avec de la soude en solution aqueuse à 4%, ce qui conduira à la fraction acide 1,3% de l'extrait total, et à la fraction neutre.

BARRERO en 1987 travaille sur le bois de Sabine. Le bois sec est trituré et extrait avec de l'hexane dans un Soxhlet. Aprés avoir été élué avec du méthanol à froid, il reste un extrait de 2,93%. Celui-ci est fractionné en solution aqueuse d'hydroxyde sodique, ce travail porte sur la fraction acide.

Il faut signaler que le manque de cohésion des différentes études rapportées ici ne permet pas de conclure de façon définitive sur la composition des deux genévriers étudiés. De plus les pourcentages de composés analysés sont souvent faibles par rapport à la fraction étudiée, et donc, ils se retrouvent en proportion minime dans la plante elle-même (moins de 1%).
L'exposé suivant a pour but de répertorier les molécules qui ont été décelées dans les diverses fractions extraites à partir des feuilles, baies, bois, huile essentielle de Sabine et de genévrier de Phénicie.

## 3.1. Diterpènes bicycliques

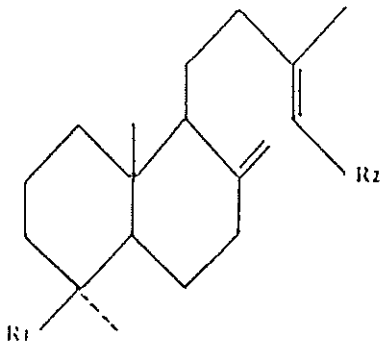
Les diterpènes bicycliques sont essentiellement représentés par des composés à squelette labdane.

### 3.1.1. Composés de la fraction neutre (cf. Fig.15)

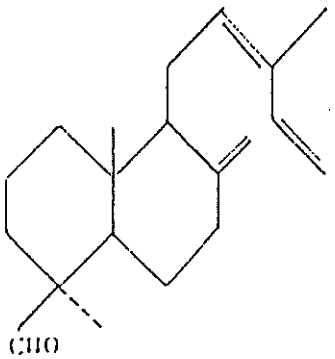
| | Rameaux feuillés *J.phoenicea L.* I | Baies *J.phoenicea L.* II | Feuilles *J. sabina L.* III |
|---|---|---|---|
| agatadiol | | + | |
| agatolal | | + | |
| cis-communal | | + | |
| trans-communal | | + | |
| épéruène-diol | 12 | | + |
| oxyde de manoyle | 4 | + | |

I :TABACIK, 1971.Les chiffres sont donnés en pourcentage par rapport à la fraction neutre,pour le composé le plus important l'épéruène-diol il ne représente dans les feuilles que 0,09% .
II :PASCUAL TERESA, 1978.
III:SAN FELICIANO, 1991.

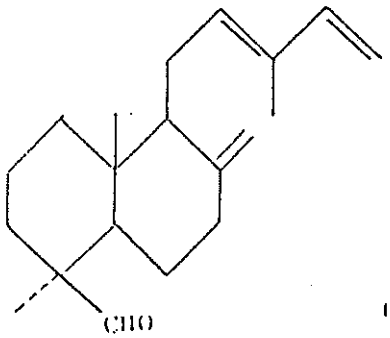
Fig.15 :Diterpènes bicycliques à squelette labdane extraits de la fraction neutre.



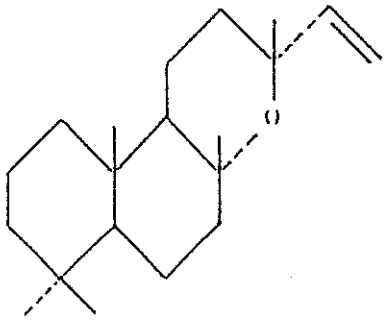

| | R1 | R2 |
|---|---|---|
| agatolal | CHO | $CH_2OH$ |
| agatadiol | $CH_2OH$ | $CH_2OH$ |



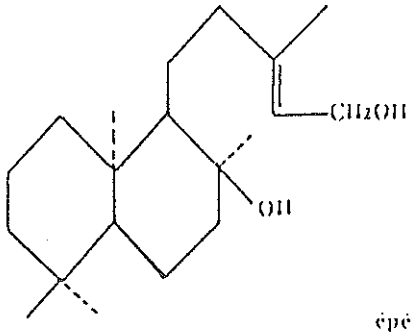

cis-communal




trans-communal




oxyde de manoyle




épéru-13(14)ène-8β,15 diol

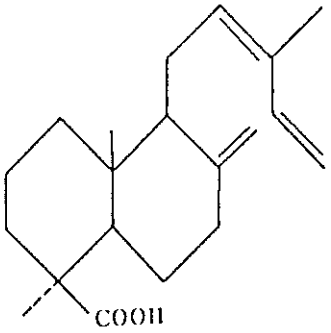
3.1.2. Composés de la fraction acide. (cf. Fig.16)

| | Rameaux feuillés *J.phoenicea L.* I | Baies *J.phoenicea L.* II | Bois *J.sabina L.* III |
|---|---|---|---|
| acide agatique | | | + |
| acide cis-communique | 0,07 à | + | + |
| acide trans-communique | 0,14% | + | 0,05% |
| acide imbricatalique | | + | |
| acide 15-méthyl-imbricatalique | | + | |
| acide imbricatolique | | + | |
| acide isocupressique | | + | + |
| acide 15-*O*-méthyl-isocupressique | | | + |
| acide junicédrique | | + | |
| acide myrcéocommunique | | + | |
| acide 12-hydroxy-myrcéocommunique | 0,28% | + | |
| acide 13-oxo-14,15-dinor-labd-8(17)-ène19-oïque | | + | + |

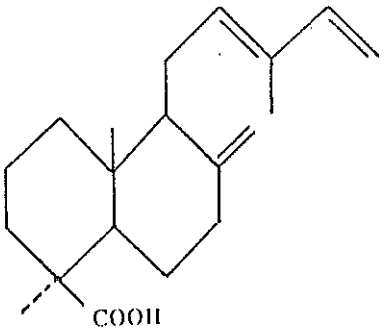
I :TABACIK,1971.
II :PASCUAL TERESA, 1978.
III:BARRERO,1987.

En conclusion, les diterpènes à squelette labdane constituent un faible pourcentage des extraits étudiés. On soulignera que les plus fréquemment retrouvés sont l'acide cis-communique et l'acide trans-communique pour *J. phoenicea* L.Ces deux acides sont présents dans le bois et les feuilles de Sabine.FANG SHENDING (1989) leur attribue une activité cytotoxique.

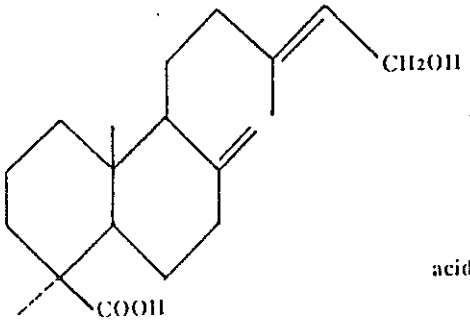
**Fig.16 :** Diterpènes bicycliques à squelette labdane extraits de la fraction acide (TABACIK, 1971)



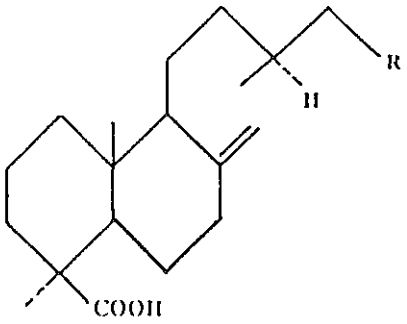

acide cis-communique




acide trans-communique




acide isocupressique




| | R |
|---|---|
| acide imbricatalique | CHO |
| acide imbricatolique | $CH_2OH$ |

## 3.2. Diterpènes tricycliques.

### 3.2.1. Squelette abietane

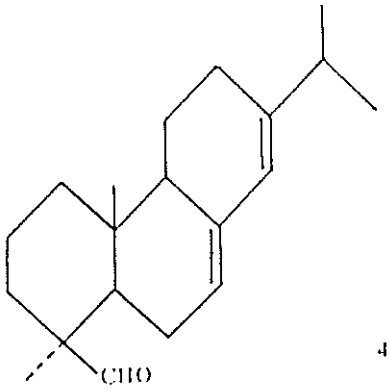
* Extrait de la fraction neutre. (cf. Fig. 17)

| | Rameaux feuillés *J.phoenicea L.* I | Baies *J.phoenicea L.* II | Feuilles *J.phoenicea L.* III | HE de baies *J. sabina L.* IV | Feuilles *J.sabinaL.* V |
|---|---|---|---|---|---|
| abiétinal= 4-épi-abiétinal | + | + | + | | + |
| 4-épi-abiétal | | + | | | |
| 4-épi-déhydroabiétal | | | | | |
| 7 α -hydroxy-4-épi-déhydroabiétal | | + | | | |
| abiétinol= 4-épi-abiétinol | + | + | + | | |
| 4-épi-abiétol | | + | | | |
| 4-épi-déhydroabiétol | | | | | |
| abiéta 7,13-diéne | | | | + | |
| abiéta 7,13-diène-3-one | | + | | | + |
| abiéta-8,13-diène= palustridiène | | | | + | |
| l'endoperoxyde | | | | + | |
| abiéta-8,11,13-triène | | + | | + | |

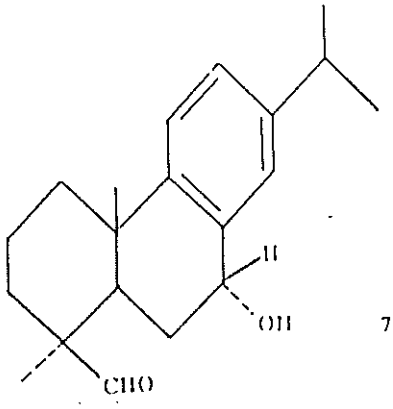
I :TABACIK, 1971.
II : PASCUAL TERESA, 1978.
III:DAWIDARD, 1991
IV:PASCUAL TERESA,1978.
V :SAN FELICIANO, 1991

D'aprés les recherches de PASCUAL TERESA en 1978 sur les baies de *J. phoenicea* L, les rapports entre le 4-épi-abiétal et le 4-épi-déhydro-abiétal, sont respectivement de 20 et 80%. Cet auteur signale que les fonctions oxygénées en C4 sont toutes axiales dans la fraction neutre.
Un composé non volatil, le sugiol, a été recueilli par FANG SHENDING (1989), dans un extrait de *J. sabina* L.

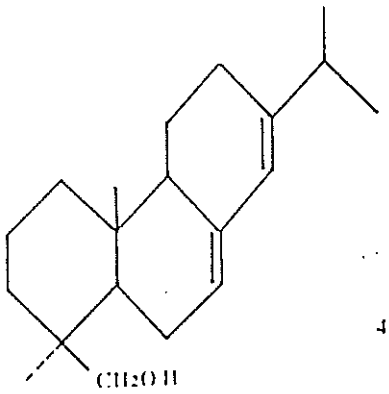
**Fig.17** :Diterpènes tricycliques à squelette abiétane extraits de la fraction neutre (PASCUAL TERESA,1978)



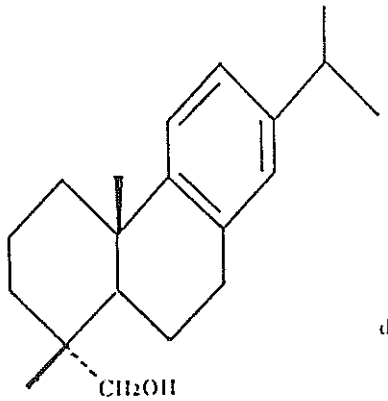

4-épi-abiétal



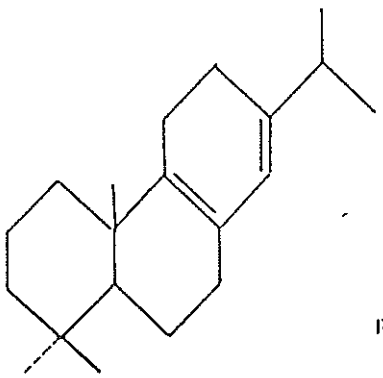

7-hydroxy-déhydroabiétal



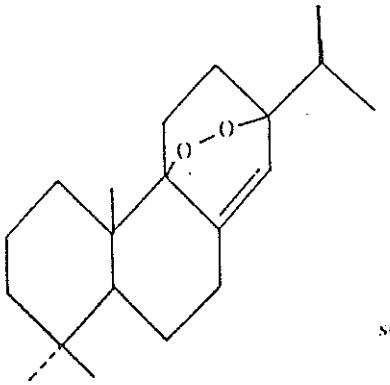

4-épi-abiétol



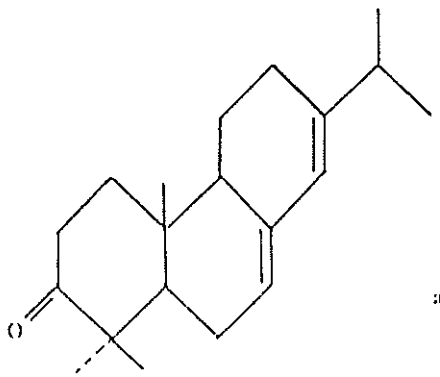

déhydroabiétol



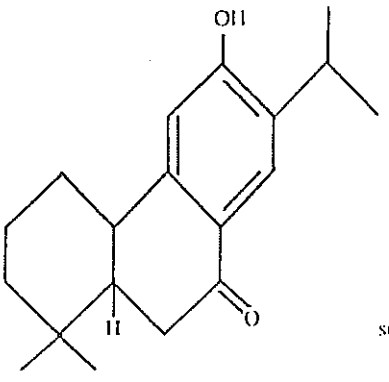
palustridiène




son endoperoxyde




abiéta-7,13-diène-3-one




sugiol

* Extrait de la fraction acide (cf. Fig.18)

| | Rameaux feuillés J.phoenicea L. I | Baies J. phoenicea L. II | Bois J.sabina L. III | Feuilles J.sabina L. IV |
|---|---|---|---|---|
| acide abiétique | 2% | + | + | + |
| acide déhydroabiétique | 0,2% | + | + | |
| acide callitrisique | | + | | |
| acide 7α-hydroxy-call. | | + | | |
| acide 7-oxo-call. | | + | | |
| acide 4-épi-palustrique | 0,2% | | + | |
| endoperoxyde | | | | + |

I :TABACIK,1971
II :PASCUAL TERESA, 1978
III:BARRERO, 1987
IV:SAN FELICIANO, 1991

TABACIK (1971) remarque que l' acide callitrisique, l'acide 4-épi-palustrique, le 4-épi-abiétinal et le 4-épi-abiétinol sont une nouvelle série, isomère en $C_4$, des composés résiniques.
Il est à noter que l'acide 4-épi-déhydroabiétique tout d'abord confondu avec l'acide callitrisique par TABACIK est en fait différent du second par la position du groupement carboxylique. La fonction COOH est équatoriale pour l'acide déhydroabiétique et axiale dans l'acide callitrisique ( PASCUAL TERESA, 1978).

### 3.2.2. Squelette pimarane

* Etude de la fraction neutre

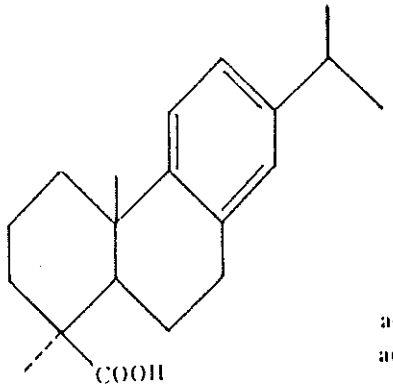
PASCUAL TERESA en 1978 isole des baies de *J. phoenicea* L. du sandaracopimaral. La même année, elle isole de l'huile essentielle de baies de *J. sabina* L. du sandaracopimaradiène.

* Etude de la fraction acide (cf. Fig.19)

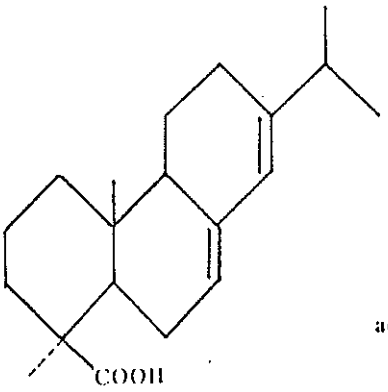
TABACIK en 1971 extrait des feuilles des jeunes rameaux de *J. phoenicea* L. de l'acide sandaracopimarique qui représente 20% de l'extrait, soit 0,82% de la poudre, il est accompagné d'acide hydroxy-6α-sandaracopimarique, lui aussi en forte proportion.
L'acide sandaracopimarique est retrouvé dans le bois de la Sabine (BARRERO, 1987) et dans les feuilles (SAN FELICIANO, 1991). FANG SHENDING (1989) lui prête des propriétés cytotoxiques envers les cellules leucémiques P388.

Conclusion, les deux genévriers contiennent des composés semblables dérivés de l'acide sandaracopimarique qui sont en faible quantité ; ils représentent moins de 1%.

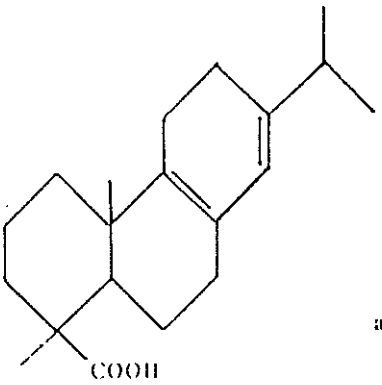
Fig. 18 : Diterpénes tricycliques à squelette abiétane extraits de la fraction acide ( PASCUAL TERESA, 1978 )



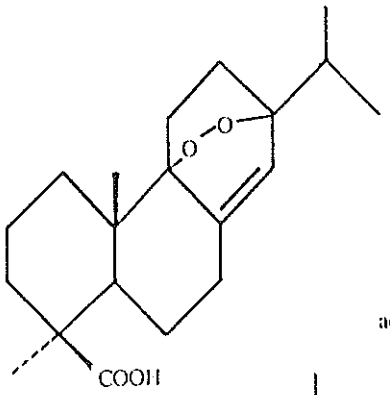

acide callitrisique — COOH axial
acide-4 épi-déhydroabiétique — COOH équatorial



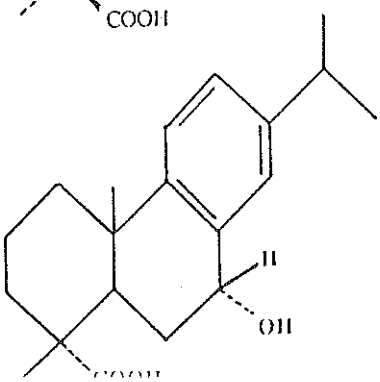

acide 4-épi-abiétique




acide 4-épi-palustrique

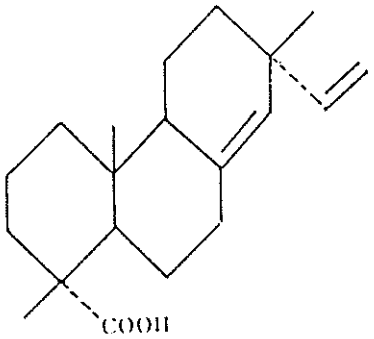



acide 4 épi-palustrique 9α,13α-endoperoxyde

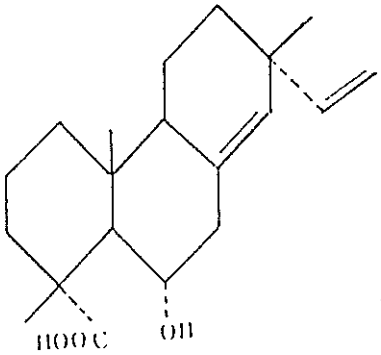



acide 7-hydroxy-déhydroabiétique

**Fig.19** :Diterpènes tricyclique à squelette pimarane ( TABACIK, 1971 )




acide sandaracopimarique




acide hydroxy-6α -sandaracopimarique

### 3.3. Conclusion:tableau récapitulatif

Les diterpènes retrouvés dans les deux espèces étudiées sont collectés dans le tableau suivant.Il faut rappeler qu'ils sont en faible proportion. S'ils semblent plus répandus dans *J.phoenicea* L., ceci est dû au fait qu'ils n'ont pas toujours été analysés dans la Sabine.

| | *J.phoenicea* L. | *J.sabina* L. |
|---|---|---|
| **DITERPENES BICYCLIQUES (Squelette LABDANE)** | | |
| agatadiol | + | |
| acide agatique | | + |
| agatolal | + | |
| cis-communal | + | |
| acide cis-communique | + | + |
| trans-communal | + | |
| acide trans-communique | + | + |
| acide imbricatalique | + | |
| acide 15-méthyl-imbricatalique | + | |
| acide imbricatolique | + | |
| acide isocupressique | + | + |
| acide 15-méthyl-isocupressique | | + |
| acide junicédrique | + | |
| épéruène-diol | + | + |
| oxyde de manoyle | + | |
| acide myrcéocommunique | + | |
| acide 12-hydroxy-myrcéocommunique | + | |
| **DITERPENES TRICYCLIQUES (Squelette ABIETANE)** | | |
| 4-épi-abiétinal | + | + |
| 4-épi-déhydroabiétinal | + | |
| 4-épi-abiétinol | + | + |
| 4-épi-déhydroabiétinol | + | |
| acide 4-épi-abiétique | + | + |
| acide déhydroabiétique | + | + |
| abiéta-7,13-diène-3-one | | + |
| abiéta-8,11,13-triène | + | + |
| acide callitrisique | + | |
| acide 7α-hydroxycallitrisique | + | |
| acide 7-oxo-callitrisique | + | + |
| palustriène | | + |
| acide 4-épi-palustrique | + | |
| **DITERPENES TRICYCLIQUES (Squelette PIMARANE)** | | |
| sandaracopimaral | + | |
| sandaracopimaradiène | | + |
| acide sandaracopimarique | + | + |
| acide hydroxy-6α -sandaracopimarique | + | |

# II. COMPOSES PHENOLIQUES

## 1. LIGNANES

Les lignanes sont trés répandus dans les végétaux.Ce sont des dimères de composés en $C_6$-$C_3$ (phénylpropane) réunis par une liaison C - C.
Deux principaux lignanes sont retrouvés dans les espèces de *Juniperus* étudiées ici: la déoxypodophyllotoxine et la β-peltatine-A-méthyl-éther.

### 1.1. *Juniperus phoenicea* L.

CAIRNES en 1980 se penche sur la composition d'un extrait éthanolique de *J. phoenicea* L. et particulièrement sur les composés cytotoxiques et antileucémiques.

L'étude se fait sur des rameaux et des feuilles de genévrier de Phénicie (2 Kg collectés en Israel). Un échantillon de jeunes rameaux feuillés a été extrait avec suffisamment d'éthanol . Aprés évaporation, cet extrait est partagé dans du chloroforme et de l'eau. La fraction chloroformique est divisée entre de l'hexane et du méthanol aqueux à 10%, ce qui conduit à 112 grammes de matériel brut soluble dans le méthanol. La chromatographie de cette fraction sur silicagel, élué par du chloroforme et du chloroforme-méthanol, donne une fraction active dans ce dernier. De nouvelles chromatographies fournissent un mélange de deux composés actifs liés trés étroitement.

Leur séparation a été effectuée par chromatrographie liquide haute pression (HPLC),et a conduit à deux composés purs et cytotoxiques. La déoxy-podophyllotoxine et la β -peltatine-A-méthyl-éther ont été identidifées grâce à leurs propriétés spectroscopiques, comparées à celles d'échantillons authentiques.
D'autres fractions issues de la séparation initiale ont montré des activités cytotoxiques, mais l'examen de celles-ci par HPLC a indiqué qu'elles contenaient toutes de forts pourcentages des deux composés identifiés plus haut. (cf. Fig.20)

En 1991, DAWIDARD dans une étude sur les feuilles sèches de *J. phoenicea* L. récoltées en Arabie Saoudite, retrouve lui aussi la déoxypodophyllotoxine. L'extraction se fait avec de l'éther de pétrole, du méthanol, et de l'éthanal en parties égales. L'extrait est déféqué avec du méthanol, puis séparé sur silicagel en trois parties. De l'une d'elles on isole par HPLC la déoxypodophyllotoxine.

## 1.2. *Juniperus sabina* L.

La podophyllotoxine (0,2%) isolée à partir des feuilles est reconnue comme antitumorale par HARTWELL en 1953, alors que la savinine (sabinine) se montre inactive envers les cellules cancéreuses.

Des études plus récentes (1989, 1990, 1991), menées par SAN FELICIANO ne retrouvent pas la savinine premièrement décrite.
Les feuilles sèches ont été collectées en Cardano de Abajo (Espagne). L'extraction se fait par du n-hexane dans un Soxhlet durant 9 heures. Aprés refroidissement pendant une nuit, l'extrait présente une partie insoluble traitée par du méthanol et du méthanol saturé d'urée. Ensuite, l'extraction avec de la soude à 4% a conduit à une fraction neutre d'où ont été isolés les lignanes. (cf. Fig.20)

**LIGNANES MAJORITAIRES**

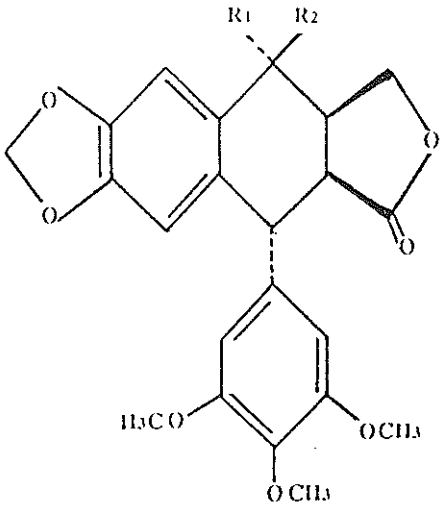
| | |
|---|---|
| -déoxypodophyllotoxine | 580 mg |
| -déoxypicropodophyllotoxine | 211 mg |
| -acétyl-épipodophyllotoxine | 190 mg |
| -épipicropodophyllotoxine | 135 mg |
| -β-peltatine-A-méthyl-éther | 115 mg |
| -picropodophyllotoxine | 100 mg |
| -podorrhizol | 70 mg |
| -acétyl-épipicropodophyllotoxine | 40 mg |
| -(-)-déoxypodorrhizone | 1,4mg |

**LIGNANES MINORITAIRES**

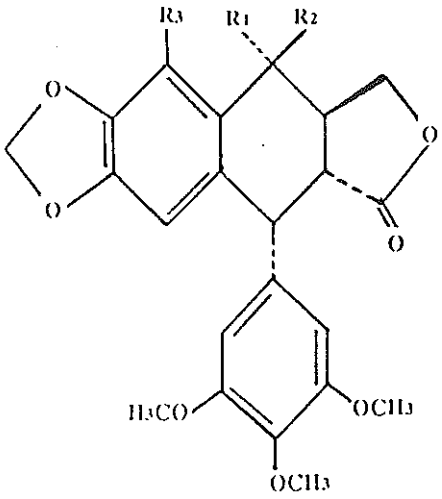
| | |
|---|---|
| -2'-méthoxypodophyllotoxine | 60 mg |
| -picropodophyllotoxone | 30 mg |
| -(+)-dihydrosesamine | 28 mg |
| -épipodophyllotoxine | 19 mg |
| -anhydropodorrhizol | 18 mg |
| -acétate de podorrhizone | 18 mg |
| -β- peltatine-B-méthyl-éther | 16 mg |
| -2'-méthoxypicropodophyllotoxine | 10 mg |
| -2'-méthoxyépipicropodophyllotoxine | 9mg |

Rq:Les quatre derniers composés de cette liste sont identifiés comme de nouveaux composés naturels.

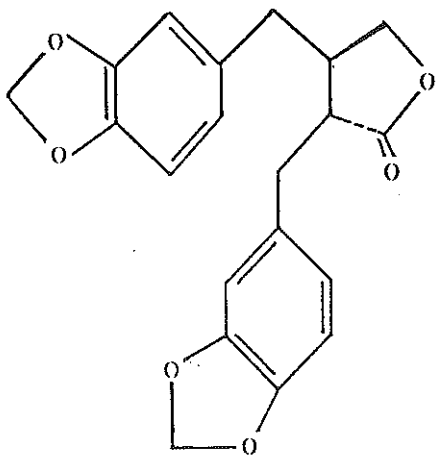
**Fig.20 :** Lignanes (SAN FELICIANO, 1989, 1990, 1991)



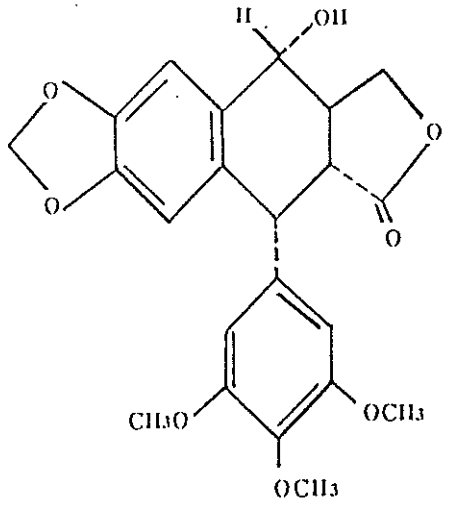

| | R1 | R2 |
|---|---|---|
| déoxypicropodophyllotoxine | H | H |
| acétyl-épipicropodophyllotoxine | H | OAc |
| picropodophyllotoxine | OH | H |
| épipicropodophyllotoxine | H | OH |



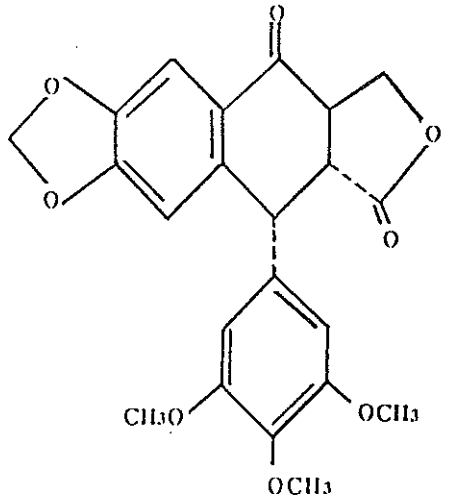

| | R1 | R2 | R3 |
|---|---|---|---|
| deoxypodophyllotoxine | H | H | H |
| β-peltatine-A-méthyl-éther | H | H | OCH3 |
| acétyl-épipodophyllotoxine | H | OCOCH3 | H |
| épipodophyllotoxine | H | OH | H |



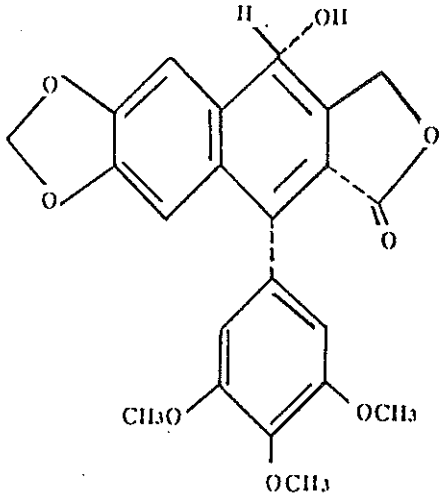

(-)deoxypodorhizone



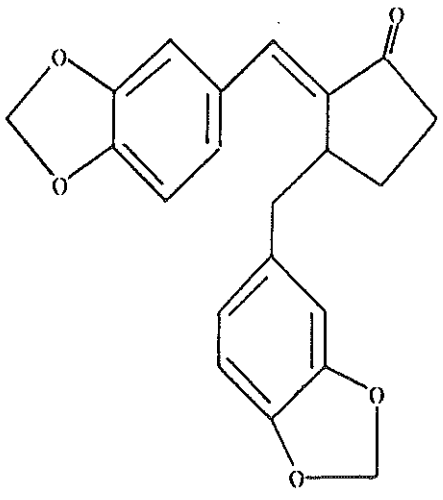
podophyllotoxine



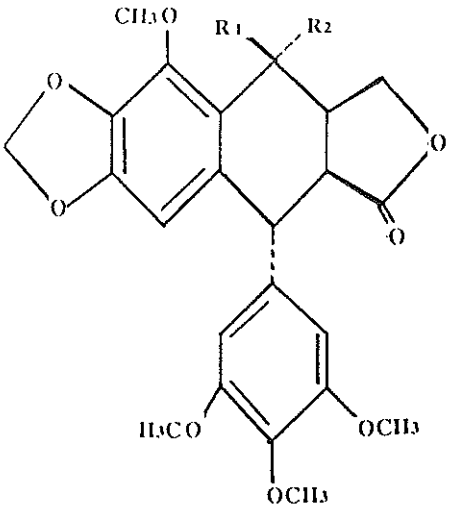
podophyllotoxone



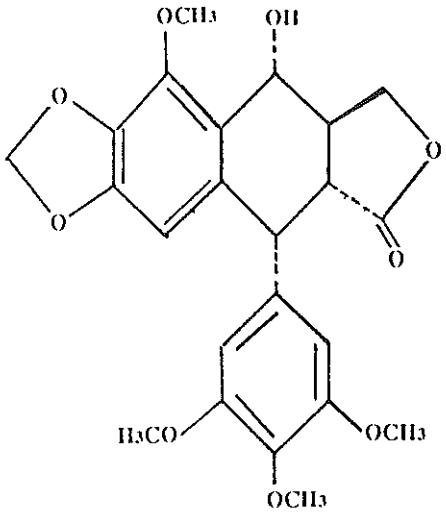
dehydropodophyllotoxine



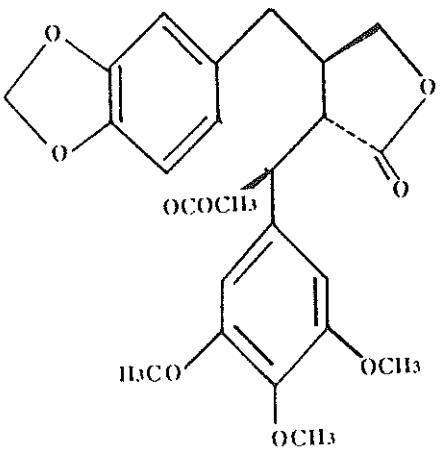
sabinine=savinine



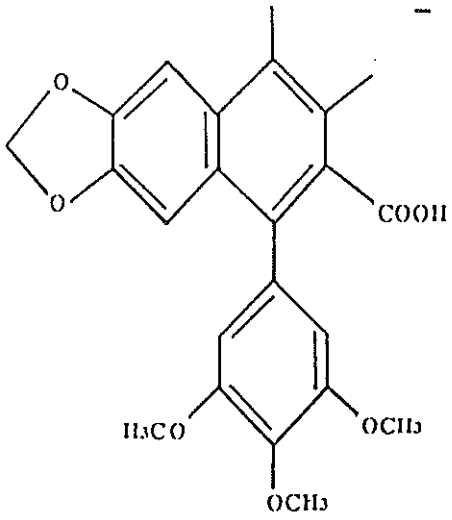

| | R1 | R2 |
|---|---|---|
| β-peltatine B méthyl éther | H | H |
| 2'-méthoxyépipicropodophyllotoxine | OH | H |
| 2'-méthoxypicropodophyllotoxine | H | OH |



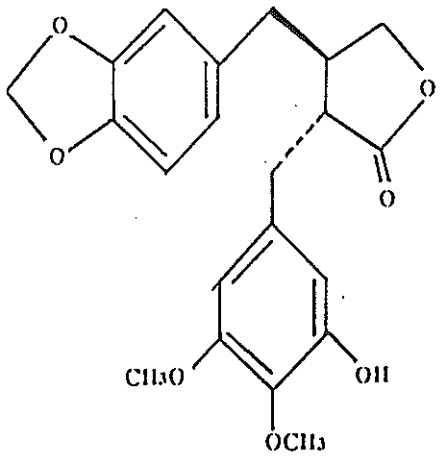

2'méthoxypodophyllotoxine



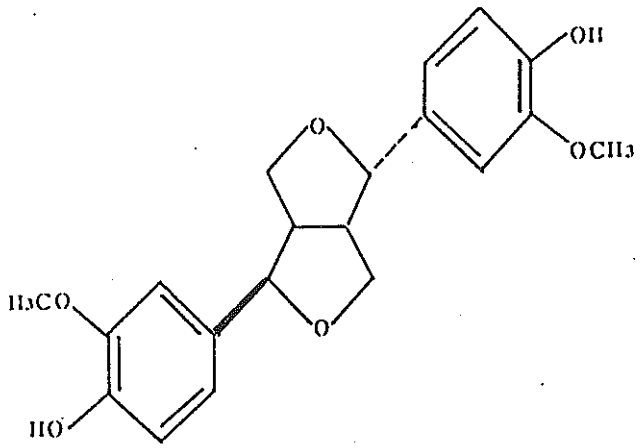

acétate de podorhizone



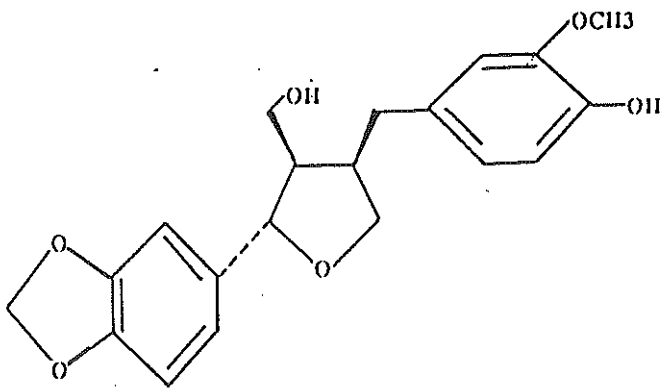

acide jumaphtoïque




3-O-déméthylyatéine




(+)-épipinorésinol




époxylignane

Les mêmes feuilles sont de nouveau étudiées en 1991. La fraction extraite avec de la soude à 4% a été reprise par de l'éthanal puis refractionnée par une extraction avec des solutions aqueuses saturées en bicarbonate de sodium et en carbonate de sodium (5%). On obtient alors trois fractions acides : forte, moyenne et faible.

Les lignanes suivants sont isolés des différentes fractions:

-fraction $NaHCO_3$ : acide junaphtoïque(320 mg)
déhydropodophyllotoxine (200 mg)

-fraction $Na_2CO_3$ : (+)-épipinorésinol (108mg)

-fraction NaOH : 3-*O*-déméthylyatéine (59 mg)
époxylignane (58 mg)

Rq :L'acide junaphtoïque et le 3-*O*- déméthylyatéine sont reconnus comme étant de nouveaux composés naturels.

Des lignanes, nous retiendrons particulièrement la déoxypodophyllotoxine et la β-peltatine-A-éther. Ces deux molécules présentes dans la Sabine et le genévrier de Phénicie ont montré des propriétés cytotoxiques que nous verrons plus en détail .

## 2. FLAVONOIDES

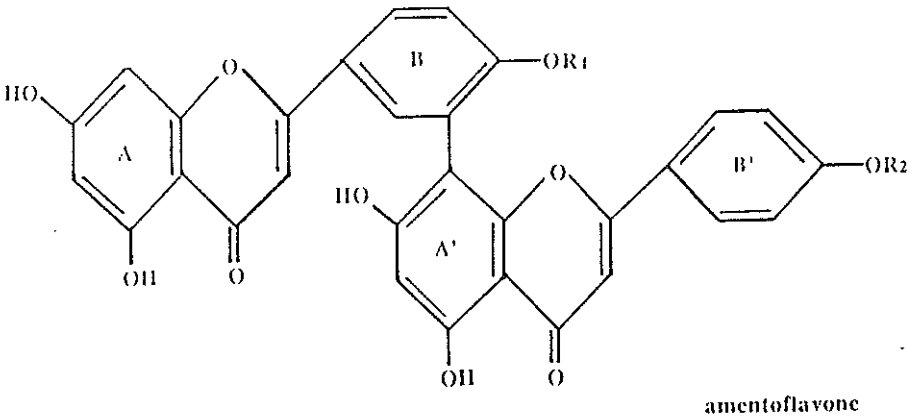
Peu d'auteurs rapportent la présence de flavonoïdes dans *J. sabina* L. et *J. phoenicea* L. Cependant on en a retrouvé dans les deux espèces. (cf. Fig.21)

FATMA en 1979 isole les biflavonoïdes à partir d'un extrait de feuilles de *J. phoenicea* L :

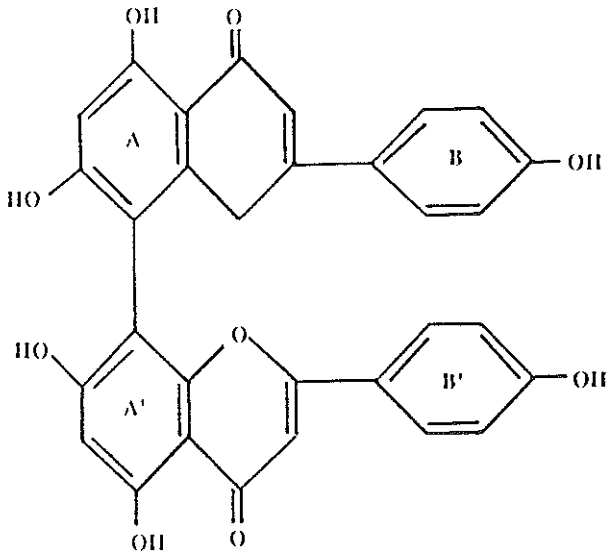
- amentoflavone
- cupressoflavone
- hinokiflavone
- mono-*O* - méthyl-hinokiflavone
- robustaflavone

En ce qui concerne les feuilles de *J. sabina* L, c'est ABIL'KAEVA qui étudie en 1981 un extrait dans le méthanol. Aprés des extractions par de l'éthanol et du buthanol , quatre flavones ont été isolées par chromonatographie d'absorption et chromatographie sur silica gel.

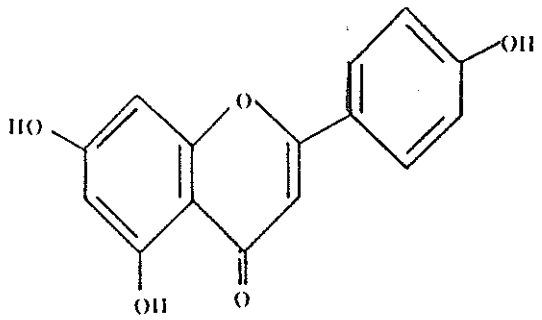
- apigenine
- isoquercitrine
- quercetine 3-α -L-rhamnofuranoside
- quercetine 3-*O*-β-L-rhamnofuranosyl-6-*O*-β-D-glucopyranoside



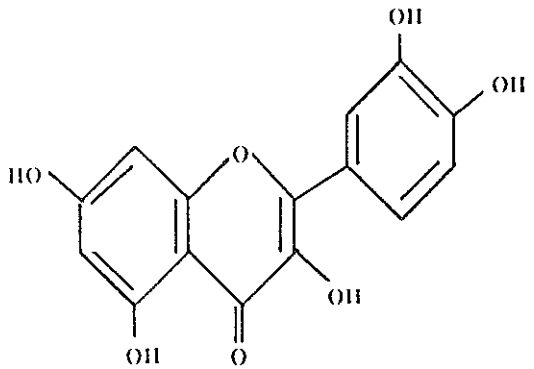

amentoflavone




cupressoflavone




apigenine




quercetine

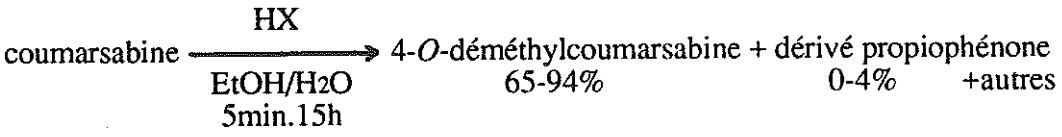
Fig.21 : Flavonoïdes

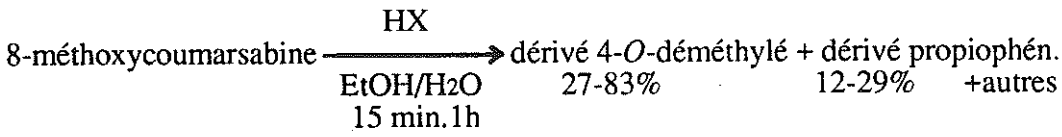
## 3. COUMARINES

SAN FALICIANO (1991) à partir de la fraction neutre obtenue avec *J. sabina* L. a isolé 4 coumarines. (cf Fig.22)

- coumarsabine : 2,7 g soit 4,90% (1)
- 8 méthoxycoumarsabine : 290 mg soit 0,5% (2)
- sidérine : 240 mg
- 4-méthoxy-5-méthyl-coumarine : 8mg

Les composés 1 et 2 qui représentent la plus forte proportion (4,9% et 0,5%), ont été étudiés plus particulièrement . Dans le but d'obtenir des dérivés ayant un groupement 4 -hydroxy libre, ce qui est souvent le cas dans les agents anti-coagulants efficaces, la déméthylation des constituants 1 et 2, a donc été observée.
Les résultats de leur hydrolyse sous reflux d'éthanol /eau, avec une concentration d' acide chlorhydrique, bromique ou iodhydrique , sont similaires.

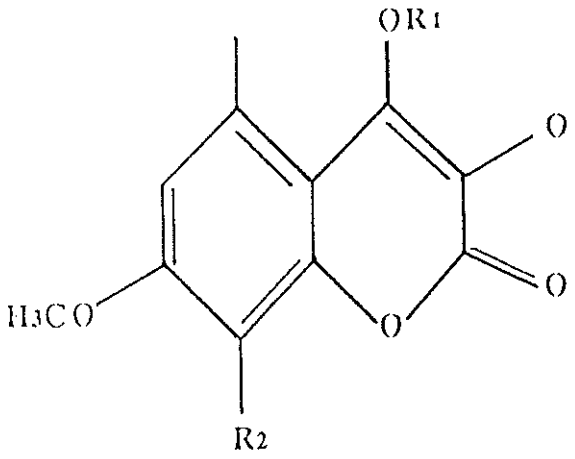



Dans les deux cas,le dérivé attendu 4-*O*-déméthyl est le composé majoritaire mais il y a aussi formation de dérivés propiophénones et phénols.

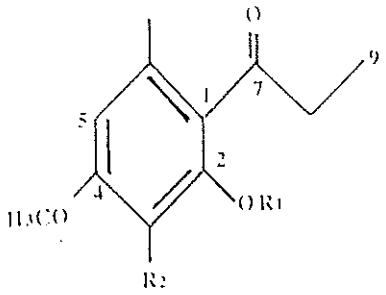
## 4. AUTRES POLYPHENOLS

Une étude datant de 1991 effectuée par SAN FELICIANO à partir de la fraction acide issue de *J. sabina* L. montre la présence de deux dérivés propiophénones, le 2-hydroxy 4-méthoxy 6-méthyl propiophénone et le 2-hydroxy 3,4-diméthoxy 6-méthyl propiophénone, d'une chromone, l'eugénine et d'acide 2'-hydroxy 2,6'-diméthyl 3,3',4'-triméthoxy cinnamique. (cf. Fig.23)

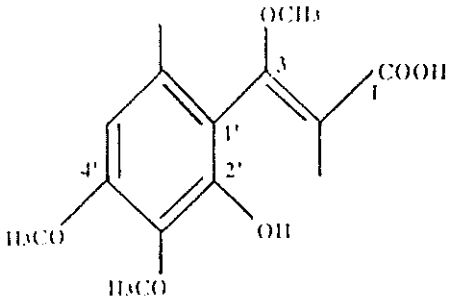



| | R1 | R2 |
|---|---|---|
| coumarsabine | $CH_3$ | H |
| 8-méthoxycoumarsabine | $CH_3$ | $OCH_3$ |
| 4-*O*-déméthylcoumarsabine | H | H |
| 4-*O*-déméthyl-8-méthoxycoumarsabine | H | $OCH_3$ |

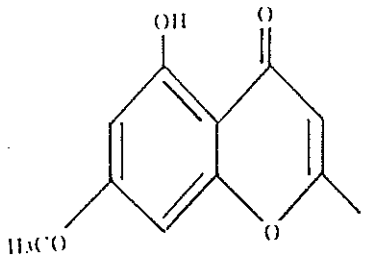
Fig.22 : Coumarines (SAN FELICIANO, 1991)




| | R1 | R2 |
|---|---|---|
| 2-hydroxy 4-méthoxy 6-méthyl propiophénone | H | H |
| 2-hydroxy 3,4-diméthoxy 6-méthyl propiophenone | H | OCH3 |




acide 2'-hydroxy 2,6'-diméthyl
3,3',4'-triméthoxy cinnamique




chromone (eugénine)

**Fig.23** : Autres polyphénols ( SAN FELICIANO, 1991)

En conclusion, les polyphénols sont en pourcentage les plus faibles, mais ils sont par leurs propriétés les plus remarquables.On retrouve ici des composés cytotoxiques (lignanes)et anti-coagulants (coumarines).

## III. CONCLUSION

Nous retiendrons que la composition des deux espèces est surtout basée sur un fort pourcentage de terpènes bicycliques. D'après les études les plus récentes, il s'agit pour *J. phoenicea* L. de l'α-pinène et pour *J. sabina* L. de l'acétate de sabinyle. Ce sont ces composés qui entrent le plus souvent en jeu lors des propriétés pharmaco-toxiques. Nous soulignerons aussi la présence dans ces plantes de dérivés cytotoxiques qui ont fait l'objet de diverses recherches axées sur l'élimination de cellules cancéreuses.

# ETUDE PHARMACOTOXICOLOGIQUE

# INTRODUCTION

Tous les auteurs s'accordent pour dire que l'huile essentielle de Sabine est douée d'un pouvoir toxique assez élévé, alors qu'elle ne représente qu'un à trois pour cent de la drogue.On peut se demander si la Sabine ne contient pas d'autres éléments toxiques, mise à part son essence. Le genévrier de Phénicie qui, nous l'avons vu, remplace souvent la Sabine serait -il doué des mêmes propriétés ? Qu'elles seraient les parties de plantes à mettre en cause?

Afin de tenter de répondre à ces questions, nous verrons dans ce chapitre l'activité toxique et ses différentes manifestations, tout d'abord chez l'animal, puis ensuite, chez l'homme. Ceci nous amèra à considérer le mécanisme abortif puisque c'est à cette fin que la Sabine a longtemps été utilisée.
Enfin nous nous arrêterons sur l'activité cytotoxique que possèdent les deux espèces étudiées.

# I. ACTION LOCALE ET DEVENIR DANS L'ORGANISME DE *J. SABINA* L. ET *J. PHOENICEA* L.

## 1. ACTION CAUSTIQUE LOCALE

En usage externe, les feuilles et la poudre de Sabine, en contact prolongé avec la peau, exercent une action particulièrement irritante: il y a rubéfaction,vésication intense pouvant aller même jusqu'à l'ulcération. Ce sont ces propriétés qui font employer *J. sabina* L. contre les verrues et les végétations vénériennes. Sur une surface ulcérée, la poudre est véritablement un caustique local ( PERROT, 1933; FOURNIER,1948). A son tour, l'huile essentielle possède une action très irritante pour la peau et les muqueuses dont elle détermine parfois l'ulcération (GARNIER, 1961).

En ce qui concerne l'essence de *J.phoenicea* L., il faut noter que celle-ci présente aussi des propriétés irritantes et rubéfiantes (VERNET, 1935).Elles seraient dûes aux hydrocarbures terpéniques, principalement a-pinène et b-pinène, qu'elle contient (FOURNIER, 1989).

## 2. ABSORPTION

L'action cautisque se retrouve lors de l'ingestion de l'essence de l'une ou l'autre espèce de genévrier. Elle provoque une violente irritation gastro-intestinale. De même par voie sous-cutanée , l'huile essentielle est très irritante puisqu'elle induit la formation d'un escarre au point d'injection (VERNET, 1935) ainsi qu'une importante inflammation locale : le volume de la cuisse piquée est multiplié par deux.

## 3. ELIMINATION

L'essence de *J.sabina* L. est éliminée par deux voies qui seront plus ou moins altérées lors des intoxications.
**La voie rénale** est prépondérante (FROMM, 19O2; VERNET,1935). Elle entre en jeu lors de l'excrétion des constituants hydrosolubles soit en nature, moyen d'élimination principal selon VERNET (1935), soit sous forme de dérivés glycurono-conjugués (FROMM, 19O2). Ce dernier précise que les terpènes (sabinène, pinène, camphène et phellandrène) sont conjugués après transformation en dérivés hydroxylés et sont rejetés à l'état d'acides terpino-glycuroniques. Il en est de même pour le sabinol.
**La voie pulmonaire** qui selon VERNET (1935) représente une très faible part de l'élimination totale, laisse échapper les composés volatiles de l'essence en nature.
L'huile essentielle de *J.phoenicea* L. suit les mêmes voies d'élimination.

# II. TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

L'étude de la toxicité chez l'animal se fera au travers des symptômes liés à l'intoxication aiguë et à l'intoxicitation chronique. Nous verrons simultanément les deux espèces en cause et surtout les différentes parties responsables de l'intoxication : huile essentielle, extraits et infusion.

## 1. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE

### 1.1. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. phoenicea* L.

L'expérience réalisée par VERNET (1935) se fait sur des cobayes . Au bout de deux jours , la mort survient à la suite de diarrhées profuses après absorption d'une dose de 2,5g / kg d'essence.

Les expérimentateurs sont frappés par un amaigrissement important des animaux, par les diarrhées et quelques rares phénomènes nerveux.

A l'autopsie, les organes sont congestifs et hémorragiques, les poumons sont diminués de volume. L'absence d'odeur d'essence, pendant l'examen, signe une métabolisation rapide du toxique.

### 1.2 Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. sabina* L.

#### 1.2.1. Etude de l'huile essentielle

VERNET (1935) rapporte les symptômes provoqués par l'essence de Sabine sur des cobayes. Ceux-ci, après ingestion d'une dose de 3g d'essence / kg, ont présenté les signes suivants:
- des désordres nerveux
- des tremblements violents qui s'amendent secondairement mais réapparaissent à la moindre stimulation sonore
- une paralysie de l'arrière-train, l'animal est prostré et " reste en boule"
- enfin la mort s'accompagne de convulsions intenses.

Pour une dose plus importante , une perte d'appétit précéde les désordres nerveux.

L'autopsie révèle quelques particularités:
- une odeur violente de Sabine s'échappe des poumons congestionnés.
- le foie est peu hypertrophié, et il peut être piqueté de taches claires.
- une congestion intense de tous les organes ( reins, poumons, surrénales) est frappante.

1.2.2.Etude d'extraits

REVOL (1936) étudie la toxicité d'un extrait éthéré obtenu à partir de rameaux feuillés de Sabine sur le cobaye et le lapin. Celui-ci est administré par ingestion à des doses variant de 1 à 10 cm3 pour le cobaye et de 5 à 20 cm3 pour le lapin.
Après une ingestion de petites quantités d'extrait éthéré, l'animal cesse de manger . Il est abattu, tête pendante, en boule et il traîne péniblement son arrière-train. Sa température passe en moins d'une heure de 39° à 35°. La mort survient parfois rapidement .L'animal émet fréquemment des selles diarrhéiques et sanguinolentes. Son urine est albumineuse, quelquefois sanglante.L'urémie s'élève rapidement de 0,2 à 1,5 g/ l . Le cadavre accuse une perte de poids conséquente : 25% en 24 heures.

L'autopsie révèle :
- une congestion intense de l'appareil digestif et des organes génito-urinaires.
- des parois transparentes semées de taches hémorragiques pour l'intestin grêle et l'estomac .
-Les trompes, les reins et même l'utérus qui peut être gravide sont gorgés de sang.

## 1.3. Conclusion

L'étude parallèle des deux espèces de genévriers montre qu'elles semblent produire des symptômes similaires . L'animal présente rapidement des phénomènes nerveux même s'ils sont rares avec *J.phoenicea* L. On constate fréquemment une diarrhée, profuse , suivie d'un amaigrissement important . Enfin l'autopsie révèle une congestion intense de tous les organes d'excrétion (poumons et reins) ainsi que des appareils digestifs et génitaux .

On remarquera toutefois que les doses administrées sont très importantes: 2,5 g /kg d'huile essentielle de *J. phoenicea* L. et 3 g /kg de celle de *J. sabina* L. Ce surdosage pourrait expliquer en partie les symptômes retrouvés et particulièrement ceux liés à la congestion qui se produit à tous les niveaux.

## 2. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION CHRONIQUE

### 2.1. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. phoenicea* L.

#### 2.1.1. Etude de l'huile essentielle

Les cobayes étudiés meurent au bout de 30 jours après absorption de quantités d'essence très variables (8 g et 24 g ).
On remarque qu'il n'y a pas de phénomènes nerveux .
Au bout de 10 jours l'animal maigrit , il présente une diarrhée abondante. La diurèse est exagérée et l'urine contient peu d'albumine .Par la suite l'animal est abattu, il reste en boule et présente une photophobie. Son pelage se hérisse puis tombe.

L'autopsie montre que tous les viscères sont hémorragiques ( en particulier le foie et les poumons). L'estomac et la vessie présentent une muqueuse interne décolorée. On note une vive irritation des reins et de l'appareil digestif.L' urine présente une forte odeur de térébenthine ainsi qu'une pyurie et une hématurie. Les poumons sont altérés mais aucune odeur ne s'en échappe. Ils sont gorgés de sang et tachés de plaques brunes.

Il est à noter qu'une des cobayes testées était gravide , cependant la mise bas s'est déroulée normalement.

Les symptômes précédemment décrits sont proches de ceux liés à l'intoxication par l'essence de térébenthine qui contient comme l'huile essentielle de *J. phoenicea* L., 90% de monoterpènes avec l'α -pinène comme composé principal.

#### 2.1.2. Etude d'extraits

Il faut rappeler ici les travaux de REVOL (1936) sur des extraits éthérés, alcooliques et aqueux. Ceux-ci se sont montrés totalement dénués d'activité lorsqu'ils étaient administrés *per os* à des cobayes.

En conclusion , il existe une grande disparité entre les résultats de ces deux expériences, ce qui amène à penser que la toxicité de *J. phoenicea* L. ne réside que dans son huile essentielle.Le fort pourcentage de monoterpènes contenus dans celle-ci semble être à l'origine des intoxications décrites.

## 2.2. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. sabina* L.

### 2.2.1. Etude de l'huile essentielle

L'administration d'une dose moyenne de 0,2 g par jour d'essence pendant plus de cinquante jours chez un cobaye n'a pas été léthale. On peut imaginer qu'il est possible d'habituer celui-ci à l'essence de Sabine en lui donnant des doses bien graduées réparties sur un temps suffisant.(VERNET, 1935)

Lors des premières injections , seuls des tremblements plus ou moins prononcés apparaissent. Plus tard, se greffent des phénomènes de gastro-entérite . Mais aussi, une diarrhée accompagnée d'une perte d'appétit . Il s'en suit un amaigrissement intense.
La diurèse est accrue . On mesure des traces d'albumine dans les urines.L'animal reste en boule , le poil hérissé comme enduit de colle.Des tremblements intenses accompagnent la mort .

A l'autopsie, on observe une congestion marquée des organes génitaux et des poumons. Les reins et le foie présentent des taches blanches, l'estomac est décoloré. Il n'y a pas d'odeur . ( VERNET, 1935).

Afin d'affiner l'étude de l'huile essentielle de Sabine, FROMM ET HAEMAELAEINEN rapportés par VERNET (1935) ont testé différents constituants de celle-ci. L'administration à des lapins d'essence ou de divers composés (sabinère, pinène, camphène phellandrène et sabinol) s'est faite *per os*.

Les terpènes (sabinère, pinène, phellandrène,camphène) se sont montrés peu toxiques. Une absorption de 2 à 3 g / jour pendant plusieurs semaines n'est pas à l'origine de troubles graves apparrents.

D' autre part, l'ingestion d'huile essentielle et de sabinol provoquent les troubles que nous avons décrits auparavant. On a donc imputé au sabinol , constituant majoritaire de l'huile essentielle , l'action et la toxicité de celle-ci.

### 2.2.2. Etude de l'infusion

KAGAYA (1928) a étudié sur des chiens l'action de l'infusion de Sabine ( à raison de 1 à 2 ml ) et du sabinol pendant trois semaines. Il n'a remarqué aucune dégénérescence adipeuse, seulement quelques pertubations de l'état général. A forte dose, il a remarqué une inflammation locale de l'intestin après que le chien soit mort au bout de deux jours .

SANTESSON rapporté par VERNET (1935) dit que pour le lapin l'ingestion de 10 cc/ jour d'infusion entraîne un amaigrissement important, une baisse de température de 39° à 35°7 et la mort au bout de deux jours . La veille l'animal respire difficilement , il est atteint de diarrhée. L'urine est albumineuse et sanglante.

En conclusion, ces deux expériences prouvent que l'infusion contient des composés au moins aussi toxiques que ceux de l'huile essentielle puisque les symptômes provoqués sont semblables.

### 2.2.3. Etude des extraits

REVOL( 1936 ) a étudié sur les cobayes l'activité de différents extraits de rameaux feuillés de Sabine.

- extrait éthéré : résidu de l'évaporation de l'éther repris par de l'huile d'olive.
- extrait fluide : obtenu avec de l'alcool à 30° .
- extrait aqueux: résulte de l'épuisement par l'eau du résidu de l'extraction par l'éther.

A la première ingestion, ne succèdent que des troubles passagers, analogues à ceux décrits auparavant lors de l'intoxication aiguë mais d'intensité réduite.
L'animal continue à s'alimenter mais présente une hypothermie à 37° , celle ci se corrige rapidement. Si l'on répète les doses à un ou deux jours d'intervalle et surtout si on les augmente , les troubles s'accentuent . L'animal perd ses poils autour de la bouche , ce qui prouve la causticité particulière de l'extrait éthéré , puis il maigrit.
L'urine devient albumineuse , l'urée sanguine passe à 0,6 et même à 0,9 pour mille. Il continue à manger mais une diarrhée continuelle le fait dépérir.(Il peut perdre 50% de son poids en quelques jours)

L'autopsie montre une congestion des organes moindre que celle retrouvée lors de l'intoxication brutale.

L'étude, menée par REVOL, montre que c'est l'extrait éthéré qui est le plus toxique (doses employées comprises entre 5 et 10 g / kg ), viennent ensuite l'extrait fluide et enfin l'extrait aqueux qui est totalement dénué d'action toxique. Il conclut que les composants toxiques sont solubles dans l'éther et l'alcool de titre faible . Il est cependant à déplorer ,qu'une étude plus précise de cet extrait n'ait pas été mise en oeuvre, afin de déterminer de façon plus probante la mise en cause de tels ou tels composés.

## 2.3. Conclusion

La Sabine présente un fort pouvoir toxique, en effet ,tous les auteurs qui ont étudié l'huile essentielle , l'infusion ou les extraits rapportent des résultats à peu près semblables.

1°. Amaigrissement des animaux avec perte d'appétit et désordres gastro-intestinaux .

2°. Désordres d'origine nerveuse dûs vraisemblablement au sabinol .

3°. Après la mort qui survient de manière assez irrégulière avec les divers animaux on observe à l'autopsie:
- des lésions de tous les viscères et une congestion intense.
- une néphrite plus ou moins grave provoquée par l'essence sur les organes d'élimination.

Il est à souligner que les doses employées sont très variables.

- 0,2 g/ jour d'huile essentielle ( VERNET, 1935) .
- 1à 2ml d'infusion (KAGAYA, 1928) alors que SANTESSON utilise 10ml / jour .
- 5à10 g/kg d'extrait éthéré (REVOL, 1936).

Ces quantités sont à rapprocher de celles de *J. phoenicea* L., qui se sont montrées léthales à des doses cumulées allant de 8 à 24 g d'essence, ce qui est considérable. Il faut rappeler pour mémoire, que les symptômes étaient alors semblables à ceux décrits auparavant sauf en ce qui concerne les désordres nerveux.

On peut cependant regretter ,qu'aucune étude récente ne fasse état des symptômes d'intoxication liés aux deux espèces étudiées . En effet, seuls des travaux datant d'avant 1950 ont été retrouvés pour illustrer cette partie. Serait-ce parce-que les intoxications décrites ont fait tomber en désuétude l'utilisation de cette drogue jugée trop dangereuse par rapport à ces effets thérapeutiques ?

# III. TOXICITE CHEZ L'HOMME.

La Sabine est bien connue pour ces propriétés emmenagogues , anti-hémorroïdaires et diurétiques. Les doses thérapeutiques sont pour la poudre 0,5g par prise et de 1g par 24 h , pour l'essence 2 à 5 gouttes dans une potion de 100 à 200 g et pour l'infusé 1 à 5% ( DORVAULT, 1982) . Nous verrons que c'est une drogue dangereuse qui ne doit jamais être prescrite pendant la grossesse .

Des accidents sont connus pour des emplois médicamenteux intempestifs de la Sabine, en raison de sa renommée abortive.

## 1. SYMPTOMES DE l'INTOXICATION

### 1.1. Intoxication par infusion ou décoction de Sabine.

FOURNIER (1948) a décrit les suites d'une administration importante d'infusion ou de décoction de Sabine chez la femme . Il note des vomissements de bile, des hoquets , coliques, selles diarrhériques souvent sanguinolentes et une gastroentérite accompagnée de vives douleurs abdominales.De plus, apparaissent des congestions viscèrales et une irritation de nombreux organes:poumons, utérus, reins.

Les intoxiquées ont présenté une hypersialorrhée, une hyperthermie et une accélération du pouls et de la respiration. Puis,se sont installés progressivement une insensibilité et une paralysie évoluant vers un coma. La mort survient de manière variable de 10 heures à 8 jours après la prise, accompagnée de convulsions; un collapsus n'est pas rare.

### 1.2. Intoxication par l'huile essentielle.

Deux cas d'intoxication par l'huile essentielle de Sabine ont été étudiés par PAPAVASSILIOU ( 1935) à Athènes, au Laboratoire de toxicologie et de médecine légale.

Dans les deux cas, la mort de la femme est intervenue après perte de connaissance. Il est important de signaler que l'avortement ne s'était pas produit .

Il ressort de cette étude que l'huile essentielle se fixe sur les poumons , le foie , l'utérus et les reins.De plus, le placenta est perméable à l'essence, ce qui permet la recherche par le médecin légiste et le toxicologue dans les viscères du foetus lorsque la mère ne survit pas. Cette propriété a été mise à profit par la loi à l'époque où l'avortement était illégal, dans le but de prouver si celui-ci était conséquent à une prise de substance abortive.

### 1.3. Conclusion

Malgré l'action congestive de la Sabine qui s'exerce entre autres sur l'utérus, les propriétés abortives de l'essence ou de l'infusion restent douteuses et leur emploi des plus dangereux. En effet, il est nécessaire d'employer dans ce but , de fortes doses susceptibles de fins mortelles. Certains auteurs avancent quelques doses capables de provoquer de graves empoisonnement. Selon DORVAULT (1982) 2g de poudre seraient à mettre en cause, alors que DUKE annonce un chiffre de 6 gouttes d'huile essentielle capable de graves effets toxiques. Cet auteur va même jusqu'à dire que des frictions pourraient aussi être à l'origine d'intoxications.

## 2. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

Aucun antidote n'est connu. Le traitement doit être fait dès l'apparition des symptômes . Il s'agit de vomitifs , sudorifiques et purgatifs, ou mieux de lavages d'estomac , pour éliminer le toxique. Contre les convulsions , on se servait de l'hydrate de chloral et des mucilagineux, aujourd'hui on utilise du VALIUM* (diazepam). On lutte contre la paralysie circulatoire et respiratoire par administration d'analeptiques . Les boissons et diurétiques salins (bicarbonate de potassium) permettent de réduire l'inflammation urinaire (FOURCADE, 1955). Les auteurs précisent, qu'il ne faut en aucun cas, utiliser l'alcool ou les corps gras qui favoriseraient l'absorption de la substance.

# IV. MECANISME ABORTIF

Nous avons vu, précédemment,combien la Sabine pouvait être toxique pour l'espèce humaine . Nous allons maintenant regarder,de plus près, l'action abortive pour laquelle cette plante était employée de façon illicite. De même,nous observerons quels peuvent être les effets du genévrier de Phénicie dans ce domaine. Pour ce faire, nous étudierons plus particulièrement l'action sur les fibres lisses utérines , nous poursuivrons par l'approche de la tératogénicité et nous terminerons par une découverte récente sur l'activité "anti-implantation" de la Sabine sur l'oeuf. Avant de commencer cette étude, nous allons faire quelques rappels physiologiques afin de mieux expliquer ce qui suivra.

## 1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Les phénomènes qui conduisent à l'avortement sont de différents ordres.Nous nous attacherons ici, à en décrire seulement quelques uns qui permettent d'impliquer l'action des plantes que nous étudions.

### 1.1. Mise en jeu des contractions utérines.

#### 1.1.1. Base chimique de la contraction

Le muscle lisse contient exactement les mêmes substances chimiques que le muscle squelettique, y compris l'actine et la myosine , cependant ces filaments n'ont pas la même disposition spatiale.
Le processus contractile se déroule de la même manière : il est activé par des ions calcium , l'ATP (Adénosine TriPhosphate) est converti en ADP (Adénosine DiPhosphate) , la contraction se produit après la dépolarisation de la membrane et cesse une fraction de seconde à quelques secondes après la repolarisation.
La principale différence serait la durée de la contraction qui est 4 fois moins rapide dans les muscles lisses que dans les muscles squelettiques.
Nous verrons que certains terpènes agissent sur la contraction par l'intermédiaire du calcium.

#### 1.1.2. L'ocytocine: stimulateur de la contraction utérine.

Hormone post-hypophysaire , l'ocytocine possède la propriété de déclencher des contractions utérines par action directe sur la fibre myométriale;l'augmentation du rapport estrogène sur progestérone entraîne l'apparition de nombreux récepteurs à l'ocytocine dans les cellules du myomètre; d'autre part la dilatation du col provoque la libération d'ocytocine (réflèxe de Ferguson); il semble donc que l'ocytocine maternelle ait un rôle dans l'auto-entretien des contractions quand le travail a débuté mais pas de rôle dans l'initiation du travail. L'ocytocine foetale très augmentée pendant le travail, pourrait avoir un rôle inducteur sur ce dernier.(BAUDET, 1990)

### 1.2. L'avortement spontané

L'avortement précoce est dû dans l'immense majorité des cas à une aberration chromosomique. On note en plus de ce phénomène, une expulsion habituelle de tous les foetus morts par infection ou par intoxication.

On rattachera à ces avortements , ceux causés par une atteinte très précoce de l'oeuf:inhibition de l'implantation, intoxication des cellules de l'embryon en formation.

## 2. ACTION SUR LES FIBRES LISSES

### 2.1. *Juniperus phoenicea* L.

Le pouvoir toxique du genévrier de Phénicie a été peu étudié.Seule VERNET(1935) a observé l'activité de l'huile essentielle de *J.phoenicea* L. sur l'utérus et l'intestin de cobaye. Celle-ci s'est alors révélée dénuée de toute action à ce niveau.

### 2.2. *Juniperus sabina* L.

L'action la plus importante de *J.sabina* L. s'exerce sur les fibres musculaires lisses et surtout sur celles de l'utérus et de l'intestin. De très nombreuses études ont été réalisées à ce sujet sur organes isolés ou *in vivo*.

#### 2.2.1. Etude de l' action de l'huile essentielle

PROCHNOW (1911) obtient les résultats suivants après immersion d'utérus isolés de chattes et de cobayes, dans des solutions de titres variables d'essence. L'amplitude des contractions est considérablement augmentée et celles-ci sont très accélérées . Quelquefois elles peuvent aller jusqu'à l'arrêt.Cet effet ressemble à celui induit par des extraits hypophysaires ocytociques. Suivant les doses, le tonus augmente de plus en plus et les contractions sont de plus en plus rapides.Ce sont elles qui amèneraient l'expulsion du foetus lors des avortements.

RENAUX (1941) s'est demandé si l'huile essentielle de Sabine employée à dose insuffisante pour être toxique, pouvait entraîner des modifications contractiles de la muqueuse utérine pouvant expliquer l'effet abortif. Après des expériences *in vitro* sur cornes utérines de cobayes vierges et *in vivo* sur chattes pubères ou gravides, il indique que la Sabine peut stimuler la muqueuse utérine à dose relativement faible. L'action contracturante et hypertonique observée lui permet de penser que l'effet abortif est dû aux propriétés ocytociques de la Sabine et n'est pas uniquement la conséquence d'une intoxication générale.

Pour conclure l'huile essentielle a un effet stimulant sur les fibres musculaires lisses en particulier sur celles de l'utérus. Cette action ocytocique semble être la cause de l'avortement . L'activité de l'essence de Sabine a longtemps été attribuée au sabinol, composé majoritaire de celle-ci . Mais plus récemment d'autres ont montré qu'il s'agissait en fait de l'acétate de sabinyle (BANTHORPE, 1973).

### 2.2.2. Etude de l'effet de quelques terpènes

Dans ce travail GUERRA HERNANDEZ (1987) présente les résultats d'une étude *in vitro* de l'activité de trois composés majoritaires de l'huile essentielle de Sabine : le sabinène , le limonène , l'α -pinène (terpènes non oxygénés) et du linanol (terpène oxygéné).

L'expérience se déroule sur utérus isolé de rate Winstar . On provoque des contractions par l'administration d'ocytocine à des doses comprises entre 1,9. $10^{-10}$M et 9,8. $10^{-8}$M .On observe alors les phénomènes qui se produisent en absence et présence des différentes concentrations de terpènes . Celles-ci s'échelonnent de $10^{-6}$ à $10^{-2}$M.Une courbe dose-réponse est établie, on obtient les résultats suivants.

Le sabinène

Au fur et à mesure que la concentration en sabinène augmente de $10^{-6}$ à $10^{-2}$ M la courbe dose-réponse s'applatit progressivement, il existe donc une relation entre la réponse obtenue et la molécule étudiée . La différence par rapport au témoin est significative à partir des concentrations $10^{-4}$. $10^{-2}$ M .

L'α-pinène

Les concentrations testées sont comprises entre $10^{-7}$ et $5.10^{-3}$M, et de même qu'avec le sabinène lorsque la concentration atteint $5.10^{-4}$M, la courbe s'aplanit de façon significative.

Le linalol

Les concentrations varient de $10^{-7}$M à $10^{-3}$M et l'augmentation de la concentration en linanol n'est sensible qu'à la dose de 2,5. $10^{-2}$ M

Le limonène

Les concentrations utilisées vont de $10^{-7}$ à $10^{-4}$ M . La différence entre la courbe témoin et celle du limonène se remarque à partir d'une concentration de $2,5.10^{-4}$ M.

Discussion

Les résultats indiquent que tous les terpènes étudiés qu'ils soient oxygénés (linalol) ou non (sabinène, α-pinène, limonène) produisent une inhibition dose-dépendante des contractions de l'utérus isolé de rate excité par des doses croissantes d'ocytocine. Cette inhibition apparaît à partir de $2,5.10^{-4}$ M pour le limonène et le linalol et à partir de $5.10^{-4}$ M pour la sabinène et α -pinène.
Le mécanisme de l'effet relaxant s'explique par l'existence d'un antagonisme non compétitif envers l'ocytocine et c'est pourquoi il n'est pas médié par des récepteurs. Il est donc suggéré que la conduction s'effectue par des échanges ioniques transmembranaires qui se feraient à la faveur de calcium, dans la fibre musculaire lisse, durant les processus de contraction / relaxation.
Ce phénomène a déjà été décrit pour le thymol et pour le terpinène-4-ol .

Pour finir le fait que d'autres auteurs aient décrit une stimulation de la contraction utérine dûe en partie à l'huile essentielle de *Juniperus*, fait penser à plusieurs choses.

1°. Les doses employées ici sont moins élévées que celles employées par les autres auteurs

2°. Le fait d'appliquer directement dans la cavité utérine les extraits de *Juniperus* soulève la possibilité de l'existence d'autres substances distinctes des terpènes étudiés ici. Celles-ci pourraient avoir des effets aussi différents que l'irritation de la muqueuse utérine et la contraction des muscles lisses . On pourrait alors penser à l'acétate de sabinyle .

3°. Le fait que l'α-pinène n'excite pas la muqueuse utérine est en faveur de l'absence d'activité à ce niveau de l'huile essentielle de *J. phoenicea* L. qui en contient 90%

4°. Les résultats obtenus avec le pinène et la sabinène seraient à rapprocher de ceux rapportés par VERNET 1935. Ces derniers avaient montré que ces deux terpènes étaient peu toxiques car ils pouvaient être absorbés à des doses de 2-3g/ jour sans causer de troubles graves.

### 2.2.3. Etude de l'action des extraits

ROHRIG, selon PIC et BONNAMOUR (1923) a injecté 1g d'extrait de Sabine dans la veine jugulaire d'une lapine . L'injection est suivie après quelques minutes et pendant environ deux heures de contractions tétaniques utérines qui deviennent péristaltiques. On regrettera que la nature de l'extrait ne soit pas précisé mais nous allons voir que d'autres études vont dans le même sens que celle-ci.

FOUCARDE (1955) a réalisé une étude détaillée de l'action physiologique de différents extraits obtenus par lixiviation à froid, sur utérus isolé de cobaye.

- L'extrait éthéré a été préparé en épuisant la drogue fraîche par l'éther sulfurique. Cet extrait , à doses comprises entre 1/5000 et 1/2000 en poids de plante fraîche , produit une élévation du tonus de l'utérus isolé.

- L'extrait alcoolique de résidu de l'extraction éthérée fait réagir l'organe à une concentration de l'ordre de 1/500. Ces deux extraits ont même action physiologique à faible dose . A forte dose, il y a disparition des contractions et relâchement de l'organe isolé.

- L'extrait aqueux a présenté une action semblable à celle décrite précédemment avec l'huile essentielle : apparition de mouvements périodiques auxquels succéde une contracture soutenue.

En conclusion , on peut dire que la Sabine est active autant par son huile essentielle que par ses extraits qui provoquent un accroissement des contractions utérines. Ceci pose la problème de savoir si les phénomènes observés sont dûs à une seule molécule ou à des composés chimiques différents.

## 3. ETUDE DE LA TERATOGENICITE

Les huiles essentielles de *J. sabina* L. et de *J. phoenicea* L. ont été administrées à des femelles gravides afin de déterminer le potentiel foetotoxique de chacune d'elle.

### 3.1. *Juniperus phoenicea* L.

Dans cette étude PAGES (1989) veut voir si les échantillons qui contiennent peu ou pas d'acétate de sabinyle ( ce qui est le cas de *J. phoenicea* L.) possèdent malgré tout un effet tératogène.

#### Le matèriel végétal

Deux types d'huiles sont testés ici :

1) Une huile de Sabine extraite (HESE)à partir de rameaux feuillés. Il est à noter que les caractères botaniques macroscopiques et microscopiques des rameaux ne correspondent pas à ceux de J. Sabine L. mais plutôt à ceux de *J. phoenicea* L.. Ceci est vérifié par comparaison avec un spécimen authentique. De plus l'étude chromatographique de l'huile essentielle obtenue confirme aussi la falsification.

2) Une huile essentielle de Sabine commerciale (HESC) .De même la composition chimique de cette huile rappelle d'avantage celle de *J.phoenicea* L. que celle de la Sabine car elle se compose en majorité d'hydrocarbures monoterpéniques et ne contient pas d'acétate de sabinyle.

Nous considérons que la première huile est extraite de *J. phoenicea* L. (HESE) et que la deuxième est une huile dite"de Sabine" (HESC) mais qu'elle ne contient pas l'élément qui la caractérise , l'acétate de sabinyle.
L'étude est réalisée sur des souris gravides OF1 pesant de 18 à 20 g, maintenues dans des locaux à ambiance contrôlée.
L'administration de l'huile essentielle se fait par voie sous-cutanée sous un volume constant de 2,5ml/kg entre le 6° et le 15° jour de gestation c'est à dire pendant l'organogénèse.

Trois groupes sont formés:
- groupe témoin : il reçoit de l'huile de maïs
- groupe HESE : il reçoit 135 mg/kg d'huile essentielle de *J. phoenicea* L.
- groupe HESC : il reçoit 135mg/kg d'huile essentielle commerciale de "Sabine"

Les femelles sont pesées aux jours : $j_0$, $j_6$, $j_{15}$, $j_{17}$ du sacrifice .
Les foetus sont récupérés par césarienne , dénombrés et pesés puis soumis à un examen minutieux afin de déceler d'éventuelles anomalies externes et internes.

Rq : La dose de 135mg/kg a été choisie dans cette expérience car c'est elle qui avait produit avec une huile essentielle de Sabine vraie le plus fort pourcentage d'avortements.

## Résultats

En ce qui concerne les paramètres maternels, les différents traitements n'ont pas ralenti la croissance pondérale des souris pendant la gestation par rapport au groupe témoin. En outre, ces traitements n'ont modifié ni le poids , ni l'aspect du foie et des reins des femelles traitées. (cf. Tableau 2)

Quant à la foetotoxicité, l'injection d'HESC et d'HESE n'a modifié ni le nombre moyen d'implatation , ni celui des foetus par femelle gestante. Le pourcentage de foetus non affectés dans les trois groupes sont comparables. Il en est de même pour les poids foetaux et placentaires moyens . Les nombres de foetus résorbés ou malformés dans les groupes traités et témoins sont voisins (10% environ).
(cf. Tableaux 1 et 3)

## Conclusion

L'échantillon commercial dit de Sabine et l'huile essentielle de *J.phoenicea* L.administrés par voie sous cutanée à des souris gestantes pendant la durée de l'organogénèse (j6- j15 ) à la dose de 135mg /kg ne provoquent ni embryotoxicité ni foetotoxicité. L'effet tératogène connue de la Sabine vraie n'a pas été retrouvé. Cela confirme le fait que les échantillons ne contenant pas d'acétate de sabinyle malgré leur fort pourcentage d'hydrocarbures terpéniques, ne sont pas abortifs.

Tableau 1:
Incidence des malformations observées chez les foetus de femelles traitées pendant l'organogénèse (J6-J15) par les huiles essentielles HESE et HESC.

| Observations | Témoins | HESE | HESC |
|---|---|---|---|
| **Examen externe** | | | |
| Pied bot | 7 | 9 | 2 |
| Phocomélie | 1 | 0 | 1 |
| Aplasie palpébrale | 9 | 13 | 13 |
| **Altération des tissus mous** | | | |
| Exencéphalie | 1 | 1 | 0 |
| Fente palatine | 0 | 3 | 0 |
| **Anomalies osseuses** | | | |
| Côtes | | | |
| malformées | 1 | 1 | 0 |
| soudées | 0 | 1 | 0 |



Tableau 2 :
Moyenne(m+/-σ) de l'augmentation pondérale de souris témoins ou traitées par 135 mg/kg d'huiles essentielles HESE ou HESC.

| Groupe | Nombre de femelles gestantes | Augmentation pondérale des mères (g) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | J 0 - J 6 | J 6 - J 15 | J 15 - J 17 |
| Témoins | 20 | 2,40+/-1,00 | 13,40+/-2,90 | 6,50+/-1,60 |
| HESE | 22 | 2,90+/-1,10 | 15,60+/-1,90* | 7,10+/-1,20 |
| HESC | 22 | 2,90+/-1,00 | 14,90+/-2,20 | 6,80+/-1,20 |

*: différence significative par rapport aux témoins ($p < 0,05$ ).

Tableau 3 :
Effets des huiles essentielles HESE et HESC, injectées par voie cutanée, durant l'organogenèse, sur des souris gestantes et leurs foetus.

| | Témoins | HESE | HESC |
|---|---|---|---|
| **Paramètres maternels** | | | |
| . gravides | 20 | 22 | 22 |
| . non affectées | 7 | 3 | 6 |
| . affectées par des | | | |
| - résorptions (e) | 8 | 12 | 12 |
| - foetus mal formés (e) | 3 | 2 | 1 |
| - & anormaux (s) | 2 | 5 | 3 |
| - poids du foie (g) | 2,56+/-0,25 | 2,66+/-0,26 | 2,68+/-0,20 |
| - poids des reins (g) | 0,489+/-0,065 | 0,486+/-0,066 | 0,486+/-0,031 |
| **Paramètres foetaux** | | | |
| . implantations | 248 | 296 | 282 |
| moyenne+/- σfemelle | 12,4+/-3,4 | 13,5+/-1,7 | 13,4+/-2,2 |
| .foetus vivants | 225 | 268 | 249 |
| moyenne+/- σfemelle | 11,2+/-3,2 | 12,1+/-1,7 | 11,9+/-2,2 |
| . foetus non affectés | 206 (83,1 %) | 240 (81,1 %) | 233 (83,6 %) |
| . foetus affectés par | | | |
| -résorption ou mort | 23 (9,3 %) | 28 (9,5 %) | 33 (11,7 %) |
| - malformations | 19 (8,5 %) | 28 (10,4 %) | 16 (6,4 %) |
| . poids foetal (g) | 0,88+/-0,15 | 0,89+/-0,10 | 0,88+/-0,11 |
| . poids placentaire (g) | 0,122+/-0,014 | 0,129+/-0,013 | 0,124+/-0,013 |

Significatif pour * $p < 0,05$
e = exclusivement
s = simultanément

## 3.2. *Juniperus sabina* L.

### 3.2.1. Expérience de PAGES (1989)

Le but ici est d'étudier si les propriétés abortives de l'huile essentielle des feuilles de Sabine pouvaient être le résultat d'un effet foetotoxique indépendant des autres effets bien connus.

#### Matériel végétal

L'huile essentielle est extraite par entrainement à la vapeur d'eau sur d'authentiques échantillons de *J. sabina* L.

#### Protocole

L'expérience est réalisée sur des souris gravides Swiss 0F1 pesant 18 à 20g .On fait des injections sous-cutanées avec 0.15.45 et 135mg/kg/jour d'une solution d'huile essentielle de Sabine diluée dans l'huile de maïs sous un volume constant (25ml/Kg) du jour 6 au jour 15 de la gestation.

Les femelles sont pesées aux jours :j0, j6,j15,j17 du sacrifice .
Après laparotomie, les cornes utérines ont été sorties et le nombre de foetus vivants et morts a été dénombré . Les foetus vivants sont pesés individuellement et examinés pour déceler de grosses altérations externes. Les altérations du tissu ont été analysées plus tard sur 3 foetus.

#### Résultat

Observation maternelle

La dose de 15mg/kg ne cause pas de toxicité maternelle apparente en comparaison avec le lot témoin . Inversement , le gain de poids est significativement réduit pendant la période de l'organogénèse (j6-j15) dans les groupes traités par 45 et 135mg/kg et même pendant la période tardive de gestation (j15-j17) pour le lot traité par 135mg/kg.
Ces effets peuvent être attribués à l'embryoléthalité.

Foetotoxicité

Les doses 15;45 et 135mg/kg sont responsables d'une augmentation significatives du nombre de mères affectées essentiellement par la résorption embryologique . En corrélation, ces doses affectent un nombre signifiant de foetus qui sont essentiellement résorbés (cf. Tableau 4)

A l'examen externe , quelques hématomes sont observés ainsi que quelques rares anom squelette mais dans les cas la fréquence des anomalies a été mince et sans signification s
Aucune altération des tissus n'a été observée.(cf. Tableau 5)

Tableau 4 : Moyenne de l'augmentation pondérale des souris traitées par l'huile essentielle de Sabine (HE)

| Dose d'HE mg/Kg | Nombre de femelles gestantes | Gain de poids des mères j0-j6 | j6-j15 | j15-j17 |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 19 | 3,42+/-0,76 | 15,98+/-2,92 | 6,94+/-1,22 |
| 15 | 20 | 3,45+/-1,08 | 12,92+/-6,77 | 5,71+/-5,10 |
| 45 | 20 | 2,90+/-1,23 | 11,51+/-7,16* | 5,60+/-3,49 |
| 135 | 22 | 2,85+/-0,72 | 10,91+/-6,57* | 5,11+/-2,82 |

Tableau 5 : Effet sur des souris gestantes et leur descendance de l'huile essentielle de Sabine (HE) administrée, par voie sous-cutanée, pendant l'organogénèse.

| | Dose d'HE de Sabine | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 15 | 45 | 135 |
| **Paramètres maternels** | | | | |
| accouplées | 22 | 22 | 22 | 22 |
| gestantes | 19 | 20 | 20 | 22 |
| non affectées | 12 | 5* | 3* | 1* |
| affectées par: | 7 | 15* | 17* | 21* |
| -foetus résorbés(e) | 6 | 12 | 16 | 18 |
| -foetus anormaux(e) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -foetus anormaux et résorbés | 1 | 3 | 1 | 3 |
| poids du foie(g) | 2,68+/-0,36 | 2,53+/-0,39 | 2,46+/-0,53 | 2,43+/-0,49 |
| **Paramètres foetaux** | | | | |
| implantations | 241 | 283 | 266 | 296 |
| moyenne/mère | 13,4+/-1,4 | 14,2+/-2,7 | 13,3+/-3,1 | 13,5+/-1,9 |
| foetus | 227 | 208 | 173 | 181 |
| moyenne/mère | 12,2+/-2,5 | 10,4+/-6,3 | 8,8+/-6,5* | 8,2+/-5,7* |
| foetus non affectés | 212 | 180* | 79* | 63* |
| foetus affectés: | 15 | 78* | 94* | 118* |
| -résorptions | 14 | 75* | 93* | 115* |
| -anomalies | 1 | 3 | 1 | 3 |
| poids foetal | 1,04+/-0,17 | 0,93+/-0,06* | 0,96+/-0,15 | 0,97+/-0,09 |
| poids du placenta | 1,114+/-0,015 | 0,113+/-0,011 | 0,109+/-0,014 | 0,117+/-0,033 |

résultat significatif * pour $p<0,05$
(e) : exclusivement
(s) : simultanément

## Conclusion

L'huile essentielle de *J.sabina* L. injectée en sous-cutanée à des souris gestantes pendant l'organogénèse (j6-j15) à des doses de 15,45 et 135mg/kg est responsable d'effets embryotoxiques mais n'a pas d'activité foetotoxique.
L'effet abortif est par conséquent évident chez la souris.

### 3.2.2. Comparaison avec une autre huile essentielle contenant de l'acétate de sabinyle.

Récemment, l'acétate de sabinyle a été caractérisé dans l'huile essentielle de Plectranthus fruticosus L'Hérit. (LABIEES) pour laquelle elle est le composant majoritaire (<50%)

Des essais montrent que cette huile quand elle est donnée oralement à la dose de 20mg/kg induit dans la gestation des rats, non seulement une résorption (25%) mais aussi un important pourcentage de foetus anormaux (82%). La plus fréquente malformation fut oculaire ;mono ou bilatérale de type microphtalmie ou anophtalmie.

Les mêmes résultats ont été obtenus sur des souris auxquelles on a injecté en sous-cutané 15,45 ou 135mg/kg de cette huile essentielle .

Ces résultats montrent que ni l'espèce animale, ni le déroulement du protocole ne changent l'issue de l'expérience.
L'acétate de sabinyle est donc bien responsable de l'effet tératogène.

### 3.3. Conclusion.

L'expérience réalisée sur l'huile essentielle du genévrier de Phénicie prouve qu'elle ne possède ni embryotoxicité ni foetotoxicité.
Inversement l'essence de Sabine s'est montrée fortement embryotoxique pour les souris mais elle ne possède pas d'action foetotoxique.L'effet abortif a donc pu être attribué à l'huile essentielle et plus précisément au composant majeur de celle-ci l'acétate de sabinyle.
D'autres études ont fait état de phénomènes abortifs qui ne seraient pas causés par l'huile essentielle mais par d'autres composés extraits des rameaux feuillés.

## 4. EFFET ANTI-IMPLANTATION

CHAMORO (1990) a étudié les extraits éthérés et d'acétate d'éthyle obtenus après extraction de l'huile essentielle de Sabine. Ceci afin de voir si en dehors de l'huile essentielle d'autres substances ont des effets sur le déroulement de la gestation.

### Matériel végétal

Les extraits sont préparés selon le protocole suivant. 100g de rameaux feuillés sont soumis pendant 4h à un entraînement par la vapeur d'eau de l'huile essentielle. Les eaux résiduaires sont filtrées puis traitées par l'éther sulfurique .Les phases éthérées sont réunies et le solvant est évaporé, on obtient alors l'extrait éthéré. D'autre part la phase aqueuse est alors traitée par l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques , on évapore le solvant et on obtient l'extrait acétate d'éthyle . Chaque extrait est remis en suspension dans une solution de gomme arabique à 3%.

### Protocole

L'expérience se pratique sur des rates gravides qui reçoivent *per os* du jour 1 au jour 4 de la gestation soit 50 ou 150mg/kg des différents extraits (lot traité) soit la solution de gomme arabique (lot témoin). Le 9ème jour, elles sont sacrifiées . Après laparotomie, on détermine le nombre de corps jaunes et sites d'implantation dans les cornes utérines. Le pourcentage d'anti-implantation est calculé en divisant le nombre manquant d'implantation par le nombre de corps jaunes x 100.

### Résultats

L'administration orale de l'extrait éthéré de Sabine aux doses de 50 et 150 mg/kg inhibe respectivement 39,9% et 77,6% des implantations .Deux rates ont même présenté une absence complète d'implantation. Par contre l'extrait d'acétate d'éthyle n'est responsable d'aucun effet toxique sur la gestation.(cf. Tableau 6)

### Conclusion

L'extrait éthéré de Sabine possède une activité anti-fertilité significative par inhibition des implantations. Les résultats obtenus font apparaître un effet dose-dépendant . Il n'a pas été observé de congestion des cornes utérines ce qui indique que l'extrait n'agit pas sur l'utérus mais sur l'oeuf , directement ou indirectement. Le mécanisme d'action de cet extrait éthéré peut faire intervenir une ou plusieurs des actions pharmacologiques suivantes: élimination des zygotes hors des trompes de Fallope, obstruction tubaire ou inhibition de l'implantation elle-même.

Tableau 6 : Effets sur des rates gestantes des "extraits éthérés" et "acétate d'éthyle"de Sabine administrés par sonde gastrique (50 ou 150 mg/Kg) du jour 1 au jour 4 de la gestation.

| Extrait | dose mg/ kg | femelles gestantes | corps jaunes | sites d'implantation | rates sans implantation | % d'anti-implantation |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins | 0 | 7 | 11.8+/-1.69 | 11.0+/-1.51 | 0 | 7.3 |
| Ether | 50 | 7 | 12.0+/-1.51 | 6.8+/-1.8 | 0 | 39.9* |
| | 150 | 8 | 11.2+/-1.78 | 3.5+/-2.5 | 2 | 77.6* |
| Acétate d'Ethyle | 50 | 7 | 11.8+/-1.64 | 10.0+/-0.75 | 0 | 15.7 |
| | 150 | 8 | 11.6+/-1.32 | 10.1+/-1.36 | 0 | 12.9 |

Il convient de rapprocher ces résultats d'une étude antérieure effectuée sur le cobaye avec divers extraits de Sabine (REVOL, 1936) . Celle-ci avait alors montré un effet particulièrement toxique avec l'extrait éthéré se traduisant à l'autopsie par des signes d'irritation extrême du tube digestif et de l'appareil génito-urinaire.
Cet extrait éthéré avait été préparé directement à partir des rameaux feuillés de sabine et contenait donc les constituants de l'huile essentielle.
Dans cette étude , l'extrait résulte d'un traitement de l'eau résiduelle après distillation . Par de protocole , l'huile essentielle a donc été éliminée . il semble ainsi que l'essence ne soit pas seule responsable de l'effet abortif classiquement attribué à la Sabine.

## 5. CONCLUSION

Dans les études que nous avons vues, le genévrier de Phénicie n'a présenté aucune activité capable d'accentuer la contraction utérine, de plus cette plante ne s'est pas montrée tératogène . Nous pouvons donc penser que cette espèce n'est pas à mettre en cause lors des avortements.

Par ailleurs le genévrier Sabine a lui longtemps été utilisé comme abortif.Son huile essentielle ainsi que ses extraits provoquent une contraction soutenue de l'utérus pouvant entraîner l'expulsion du foetus . Ensuite il a été montré que cette espèce pouvait induire une embryotoxicité capable d'amener un avortement . Enfin l'activité "anti-implantation " dont à fait preuve le *J.sabina* L. est aussi en faveur d'un pouvoir abortif de cette plante.

Il faut ajouter que les deux espèces possèdent communément une activité cytotoxique qui jusqu'à présent a été peu mise en avant, cependant celle-ci pourrait agir sur l'oeuf en formation et entraîner sa mort puis son expulsion.
Aucune étude portant particulièrement sur cette analyse n'a été faite mais il faut souligner ce fait ici afin de montrer tous les moyens par lesquels les espèces en cause peuvent être impliquées.

Nous allons voir maintenant cette dernière facette et plus particulièrement son application sur les cellules cancéreuses.

# V. LA CYTOTOXICITE

Les lignanes que l'on trouve dans les deux espèces de genévriers étudiés seraient responsables de l'action cytotoxique. On retient comme dérivés particulièrement actifs la désoxypodophyllotoxine et la β-peltatine-A-méthyl-éther.

## 1.METHODE D'ETUDE ET MESURE DE LA CYTOTOXICITE

La cytotoxicité dévellopée par la désoxypodophyllotoxine a été observée par BAHMAN TAMMANI en 1977. Dans ses recherches sur les composés actifs des plantes, il a découvert la présence de cette molécule dans une autre espèce de genévrier *J. bermudiana* L.

Un extrait éthanolique de feuilles a montré une activité inhibitrice envers les cellules lymphocytiques leucémiques P 388 (notées PS) et une activité cytotoxique envers le carcinone épidermoïde du nasopharynx humain (noté KB).
Ce système-test a été établi par la "Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, NIH Bethesda,MD "

Le composé actif identifié dans cet extrait est la désoxypodophyllotoxine . Ce lignane a montré une activité PS de 194% à la dose de 12,5mg/kg et de 161% à celle de 0,25mg/kg . Les pourcentages sont calculés entre un lot test (T) et un lot de contrôle (C). L'activité dans le système test PS est définie comme une augmentation des survivants parmi les animaux traités . Celle-ci doit être supérieure aux contrôles résultants d'un rapport T/C supérieur à 125% . Dans le système test KB,la déoxypodophyllotoxine présente une activité de 0,00024mg/ML. L'activité dans le système test KB est définie comme étant la $DE_{50}$<20mg /mg.( $DE_{50}$ : Dose efficace 50=dose de substance donnant l'effet pharmacologique choisi sur 50% des animaux en expérience.)

## 2. CYTOTOXICITE DE *J.PHOENICEA* L.

En 1980, CAIRNES découvre la présence dans les feuilles et rameaux de *J. phoenicea* L. de deux composés cytotoxiques majoritaires; la déoxypodophyllotoxine et la β- peltatine-A-méthyl-éther.

L'extraction des rameaux et feuilles du genévrier de Phénicie est faite avec de l'éthanol. Cet extrait est évaporé puis repris par du chloroforme et de l'eau. La fraction chloroformique partagée entre hexane et méthanol aqueux conduit à une fraction brute soluble dans le méthanol ayant une $DE_{50}$ de 1 microg/ml sur les cellules KB . Celle-ci est soumise à des chromatographies répétées sur silica gel et fournit une fration très active ayant une $DE_{50}$ de 0,025 microg/ml.
Cette partie est formée de deux composés liés étroitement entre eux et seulement séparables par chromatographie liquide haute pression.

L'un d'eux est la déoxypodophyllotoxine déjà connue par son activité cytotoxique , l'autre est la β- peltatine-A-méthyl-éther qui est rapportée pour la première fois comme ayant une activité cytotoxique.
Cette dernière a montré une DE50 de 0,0026mg/ml sur les cellules du système KB.

L'activité antileucémique sur le système P388 in vivo de l'extrait éthanolique brut 300mg/kg est due probablement à la présence des deux lignanes ici présents.

## 3. CYTOTOXICITE DE *J.SABINA* L.

Une étude de HARTWELL (1952) met en évidence la présence de podophyllotoxine dans l'espèce *J. sabina* L.

Une suspension aqueuse de rameaux a été étudiée . Elle a causé des hémorragies et des nécroses sur les tumeurs particulières de la souris: le sarcome 37. La podophyllotoxine isolée de la suspension a été reconnue comme le principe actif agissant sur les tumeurs . Les aiguilles sèches contiennent 0,2% de podophyllotoxine.

**Distibution de l'activité biologique de la Sabine**

| Substances | Pourcentages | Dose minimale efficace (microg/g) | Proportion de l'activité totale |
|---|---|---|---|
| Sabine originale | 100 | 400 | 100 |
| podophyllotoxine | 0,2 | 2 | 40 |
| savinine | 0,1 | >1000 | 0 |

Dose minimale efficace : pour une seule injection sous-cutanée sur une souris portant des implants de sarcome 37 .

L'addition dans la 3° colonne est supérieure à 100 , elle est due à des pertes accumulées dans le fractionnement et aux incertitudes des valeurs des minimales efficaces .

La proportion de l' activité totale est calculée en multipliant le pourcentage par 400 et en divisant par la dose minimale efficace.

Cette expérience montre la particulière activité de la podophyllotoxine sur le sarcome 37 de la souris. Ce résultat est à rapprocher de celui de BAHMAN TAMMANI (1977)

## 4. CONCLUSION

La cytotoxicité des genévriers Sabine et de Phénicie a été évaluée sur des cellules cancéreuses particulières.Les deux espèces sont ici reconnues pour leur activité , celle-ci a été donnée pour deux composés majoritaires qui sont mis en cause.

La déoxypodophyllotoxine présente une activité de 0,00024 microg/ml. Il faut rappeler que l'activité dans le système KB est définie comme étant la DE50 < 20mg/mg

La β–peltatine-A-méthyl-éther a présenté une DE50 de 0,026 microg/ml sur les cellules du même système d'étude.Malgrè son action sur les cellules cancéreuses cette dernière est beaucoup moins efficace (100 fois moins) que la déoxypodophyllotoxine.

Il est dommage qu'à la vue de ces résultats aucune étude d'embryotoxicité n'ait été effectuée puisqu'il est bien établi que tout poison cellulaire est dangereux sur un être en formation.

# IV. AUTRES PROPRIETES PARTICULIERES

Dans cette dernière partie, sont rapportées quelques propriétés décrites par peu d'auteurs.

## 1. ACTION STIMULATRICE

A faible dose, l'essence de *J. sabina* L. comme celle de *J. phoenicea* L. est responsable d'une majoration du métabolisme. Celle-ci est accompagnée d'un accroissement notable de l'excrétion uréique (jusqu'à dix fois la valeur normale chez le cobaye) et d'un amaigrissement lié à la consommation des lipides de réserve. (VERNET, 1935)

Une étude présentée par DIMYTRIEV en 1989 portant entre autres sur *J.sabina* L. a examiné l'émission par les baies d'α-pinène. Celle-ci serait évaluée à 18%.Mais s'agit-il vraiment de Sabine ?
Il est toutefois prouvé que l'émission de produits volatils par certains conifères de Crimée exerce un effet stimulant sur le système cardiovasculaire ainsi que sur d'autres systèmes de l'organisme, accroissant les potentiels immunologiques de l'organisme et la normalisation de l'activité pulmonaire.

## 2. ACTION BACTERICIDE ET ACARICIDE

### 1. Action bactéricide

L'effet de certaines fractions de l'huile essentielle de *J. sabina* L. sur les espèces communes de bactéries varie avec le pourcentage de terpènes et selon les bactéries étudiées. L'activité bactéricide est généralement accrue par une forte proportion d'α-pinène et de sabinène. (AKINROV 1977).

### 2. Action acaricide

L'effet de l'essence de Sabine sur les vers a été étudié par MANCEAU (1936). Elle a montré à faible concentration, une petite action acaricide d'où son utilisation en thérapeutique à cette fin. La même expérience a été tentée avec l'essence de fausse sabine mais celle-ci est dépourvue d'une telle activité.

## VI. CONCLUSION

La Sabine est depuis longtemps connue pour son action abortive . Nous avons vu que celle-ci pouvait se produire de différentes façons. Ce qu'il ne faut pas perdre de vue avec cette plante c'est sa toxicité.En effet , il a été rapporté de nombreux cas où la mère est décédée sans que l'avortement ait eu lieu. Nous rappellerons pour mémoire les doses thérapeutiques et les doses toxiques avancées par quelques auteurs.

Doses thérapeutiques:

Poudre (dose maxima adultes) : 0,5 g par dose -1 g par 24 heures
huile : II à X gouttes dans une potion de 100 à 200 g
infusé pour voie interne : 1 à 5 parties pour 1000 ( DORVAULT 1982)

Doses toxiques:

2 g de poudre se sont montrés très toxiques chez l'homme ( DORVAULT 1982)
6 gouttes d'huile essentielle (DERKE 1988)

En ce qui concerne *J. phoenicea* L., la toxicité dont il a fait preuve semble principalement causée par son huile essentielle . Cependant elle est souvent mise en doute et peu d'auteurs nous rapportent d'études précises à ce sujet. L'effet abortif quant à lui paraît inexistant, cependant peu de documents sont disponibles sur ce problème.

Enfin, il reste à soulever la question que pose la découverte récente de composés cytotoxiques dans les deux espèces et leur mise en cause éventuelle lors des avortements.

# EMPLOI THERAPEUTIQUE

La Sabine de la pharmacopée constituée par l'espèce *J. sabina* L., est presque employée exclusivement en médecine vétérinaire car elle est toxique. Considérée comme abortive , elle a parfois été détournée de son usage et comme nous l'avons vu , elle a été utilisée chez la femme pour provoquer des avortements . Nous allons maintenant considérer tout d'abord les propriétés de cette plante en médecine vétérinaire et nous poursuivrons par les indications thérapeutiques données en médecine humaine.

## I. MEDECINE VETERINAIRE

### 1. POSOLOGIES

La Sabine peut être utilisée chez les animaux en tenant compte des posologies suivantes pour la poudre.

| Animaux | Doses thérapeutiques | Doses toxiques |
|---|---|---|
| Vache | 10 à 50 g | 150 à 250 g |
| Jument | 10 à 30 g | 150 à 250 g |
| Brebis | 2 à 10 g | 15-20 |
| Truie | 1 à 5 g | 15-20 |
| Chienne de taille moyenne | 0,25 à 1 g | 10 |
| Chatte | 0,O5 à 0,5 | |

Les doses sont les mêmes pour l'extrait fluide , 5 fois plus fortes pour la teinture , 5 fois moindres pour l'extrait mou , 10 fois moindre pour l'essence.

### 2. UTILISATION

Stimulant toutes les fonctions, la Sabine est préconisée comme eupeptique (en mélange avec des excitants légers), purgative, diurétique et emménagogue.
Ses vertus abortives peuvent être utilisées mais les doses nécessaires sont susceptibles de déterminer vomissements , diarrhées sanguinolentes, hémorragies internes, ces effets proscrivent l'emploi de la drogue dans les cas de gastro-entérites. D'autre part , l'écart est parfois minime entre les doses toxiques et efficaces.

Dans l'infection puerpérale de la vache, on administre 60, 100, 150g de drogue en infusion vineuse.

A cette action , s'ajoutent les propriétés antiseptiques et désodorisantes utiles dans les métrites et la non-délivrance (injection utérine d'infusé à 1% ).

Cet infusé est aussi un puissant détersif des plaies et ulcères atones, de verrues et végétations des muqueuses.

### 3. QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS

- Breuvage abortif pour vache et jument

La Sabine s'associe favorablement aux arbortifs synergiques et en particulier à la Rue et à l'Ergot de seigle.

| | |
|---|---|
| Poudre de Sabine | 10g |
| Poudre de Rue | 10g |
| Poudre d'Ergot de Seigle | 10g |
| Vin rouge | 1l |

Aprés macération de 48 h , passer sur un linge.
A donner en une fois en renouvelant si besoin après 8 à 10 h.

- Pommade contre les végétations

| | |
|---|---|
| Poudre de Sabine | 20 g |
| Baume tranquille | 10g |
| Lanoline anhydre | 10g |

Son effet rubéfiant local peut toutefois atteindre la vésication.

## II. MEDECINE HUMAINE

### 1. POSOLOGIES

De tout temps , on a fait usage de la Sabine comme emménagogue , mais ses vertus ont été appliquées à des fins d'avortements surtout mortels pour la mère. Ceci a fait tomber cette plante plus ou moins en désuétude.

Voici les doses moyennes et maximales à ne pas dépasser:

- poudre : 0,10 à 1 g ( doses maximales :0,50 g / dose; 1 g / 24 h )
- infusé : 1 à 5 g / l
- essence : 1 à 8 gouttes ( Codex 1818 )
- teinture : au 1/10 avec de l'alcool à 70°
- extrait mou hydroalcoolique au 1/6 ( Codex 1884) : 0,5 à 1 g
- extrait fluide à parties égales.

## 2. UTILISATION

Rappelons que les parties de plantes utilisées sont les jeunes rameaux séchés au préalable.

### 2.1. Usage interne

A doses faibles , la Sabine est un hémostatique efficace dans les hémorragies utérines et l'avortement provoqué par atonie de l'utérus. Elle est connue aussi pour son action diurétique.
On l'a employé dans la goutte, les rhumatismes et les névralgies .
Sa toxicité a pu être mise à profit contre les vers intestinaux (ténia , ascaris): un litre d'infusé en 4 lavements.
La poudre entre dans la formule de pilules emménogogues de COURTY

### 2.2. Usage externe

La poudre en décoction , onguent , pommade était utilisée contre les ulcères, la teigne, les condylomes, les verrues: son action irritante permettant son utilisation comme topique et antipsorique .

La teinture était employée en friction contre les douleurs névralgiques , les rhumatismes et l'arthrite.

L'essence a été recommandée localement contre l'alopécie et les névralgies dans la préparation suivante: solution alcoolique à 1% d'essence.
L'infusé enfin, est un puissant détersif des plaies , ulcères atones, verrues et végétations des muqueuses.

## 3. QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS

- Pilules emmenagogues de COURTY

| | |
|---|---|
| Poudre de Sabine | 0,05g |
| Poudre de Rue | 0,05g |
| Poudre d'Ergot de Seigle | 0,05g |
| Aloes | 0,02 à 0,05 g |

A prendre peu de temps avant la date présumée des règles,3 pilules le premier jour , 6 le second, 9 le troisième.

- Onguent de Sabine (Suppl. pharm. all. 1941)

| | |
|---|---|
| Extrait de Sabine | 100 g |
| Lanoline | 600 g |
| Vaseline | 300 g |

A appliquer en cas de verrues de psoriasis.

La VII° édition de la Pharmacopée fût la dernière où figurait une monographie consacrée à *J.sabina* L. Aujourd'hui son utilisation topique est limitée à quelques maladies de la peau. Du fait de sa toxicité la Sabine n'est plus utilisée en allopathie mais on lui a découvert certaines vertues en homéopathie.

### 4. HOMEOPATHIE

L'utilisation de la Sabine aujourd'hui se fait sous forme de teinture mère essentiellement.
Le Docteur VOISIN (1976) décrit les effets, chez l'être humain sain, des dilutions expérimentales répétées: il y a congestion active ou passive de l'utérus , des ovaires, du rectum avec tendance hémorragique. On retrouve également des douleurs articulaires , souvent avec réactions synoviales. Enfin, une l'apparition de verrues ou de condylomes aux régions génitales et au rectum ne serait pas rare.

Les indications des formes homéopathiques sont donc:

| | dilutions |
|---|---|
| ménorragies- métrorragies | 4 à 6 CH |
| congestion utérine, dysménorrhée | 5 à 9 CH |
| congestion rectale et hémorroïdaire | 4 à 7 CH |
| douleur articulaires, arthrite, goutte, arthralgie, sycosis | 5 à 9 CH |
| verrues douloureuses et prurigineuses | 5 CH |
| polypes ou condylomes | 4 à 5 CH |
| odontalgie | 4 à 5 CH |

## IV. CONCLUSION

L'utilisation thérapeutique de la Sabine s'est fortement réduite du fait de sa toxicité . Cette plante trouve encore quelques applications en médecine vétérinaire . En ce qui concerne la thérapeutique humaine l'usage externe a été maintenu pour traiter des maladies de peau et l'homéopathie a permis grâce à l'emploi de doses infinitésimales non toxiques de maintenir quelques indications qui étaient jusqu'alors réservées à l'alopathie.

Le genévrier de Phénicie quant à lui, est actuellement inusité en médecine occidentale malgré les composés cytotoxiques qu'il contient.

# CONCLUSION

Le genévrier de Phénicie est particulièrement connu comme source de falsification de la Sabine.Nous avons vu qu'en fait , ces deux plantes se distinguent par l'implantation de leurs écailles et la couleur de leurs huiles essentielles.De même leurs compositions chimiques sont très différentes puisque *J. sabina* L. contient en majorité de l'acétate de sabinyle alors que *J. phoenicea* L. comporte essentiellement de l'α-pinène

Ces composés seraient à l'origine de la toxicité de l'une et l'autre espèce . Nous avons signalé avec ceux-ci une importante congestion des organes d'élimination chez l'homme et l'animal.
On relève avec la Sabine un pouvoir abortif bien connu qui n'est pas retrouvé avec le Genévrier de Phénicie. Avec ce dernier, on constate cependant un potenttiel toxique non négligeable se manifestant par une action caustique à différents niveaux de l'organisme.

Enfin nous avons remarqué la présence dans ces deux *Juniperus* de composés cytotoxiques.Il serait intéressant de les tester sur des animaux en gestation afin de définir à quelles doses ils deviennent foetotoxiques ou embryotoxiques et ainsi déterminer s'ils sont en quantité suffisante dans ces deux espèces pour entraîner un tel effet.

# BIBLIOGRAPHIE

ABBAYES (des) H., CHADEFAUD M., FERRE (de) Y., FELDMANN J., GAUSSEN H., GRASSE P.P., LE REDDE M.C., OZENDA P., PREVOT A.R.
Précis de Botanique .
Ed° Masson et Cie., Paris, 1963, 602-603 et 547-550.

ABIL'KAEVA S.A., PASHININA I.
Flavonoïds from *J.sabina* L. needles
*Khim. Prir. Soedin.* 1981, **6**, 799 - 800.

AKINROV YU A., KHARCHENKO G.I., KRYLOVA A.P., BELOVA N.M.
Antimicrobial activity of terpenes from *J.sabina* L.
*Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 1977, **13** (2), 185-8.

BANTHORPE D.V., DAVIES H.S., GATFORD C., WILLIAMS S.R.
Monoterpenes patterns in *Juniperus* and *Thuya* species.
*Planta Med.*, 1973, **23**, 64-69.

BARRERO A.F., SANCHEZ J. F., ALTAREJOS J.
Acidos résinicos de la madera de *J. Sabina* L.y *J.oxycedrus* L.
*Ars. Pharm.* , 1987, **28** (4), 449 - 457.

BAUDET J.H.
Obstétrique pratique
Ed°. Maloine, Paris, 1990, 276

BEILLE L.
Précis de botanique pharmaceutique
Ed°. Maloine, Paris, 1935, **2**, 58-60.

BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F.
Les plantes médicinales des régions tempérées
Ed°. Maloine, Paris, 1990, 23.

BLAIN J., GRISCARD N.
Les plantes venéneuses.
Ed°. la Maison rustique, Paris, 1973 , 24-25.

BONNIER G.
Flore complète illustrée en couleur de France, Suisse et Belgique.
Ed°. Maloine, Paris, 1990, 23.

CAIRNES D.A., EKUNDAYO O., KINGSTON, D.G.I.
Plant anticancer agents X. Lignans from *J. phoenicea* L.
*J. Nat. Prod.*, 1980, **43** (4), 495 - 7.

CHALCHAT J.C., GARRY R.Ph., MICHET A.
Chemical composition of the hexane fraction of empyreumatique wood oils from *J. oxycedrus* L. and *J. phoenicea* L.
*Flavour and fragance journal* ,1988, **3** (1), 19-22.

CHALCHAT J.C., GARRY R.Ph., MICHET A., PEYRON L.
Chemical composition of natural and empyreumatic oils and extracts from *J.oxycedrus* L. and *J. phoenicea* L. wood.
*J. Essent. Oil. Res.*, 1990, **2** (5), 231 - 6.

CHAMORRO G., SALAZAR M., FOURNIER G., PAGES N.
Effet anti-implantation de différents extraits de Sabine sur la rate gestante.
*J. Tox. Clin. Exp.*, 1990, **10** (3), 157 - 160.

CRETE P., GUINARD J.L.
Précis de botanique
Ed°. Masson et Cie, Paris, 1969, **1**, 315 - 319 et 324- 334.

DAWIDAR A.M., EZMIRLY S.T., ABDEL-MOGIB M.
Sesquiterpenes and diterpernes from *J.phoenicea* L.
*Pharmazie*, 1991, **46** (6), 472 - 3.

DMYTRIEV M.T., RASTYANNYKOV YE H., AKYMOV YU O., MALYSHEVA A. H.
Chromatography mass spectrometric study of volatile excretion from coniferous trees in southern Crimea ukrainian USSR.
*Ukr. Bot. Zh.*, 1989, **46** (5), 58-62.

DORVAULT F.
L'officine
Ed°. Vigot Frères, Paris, 1982, 705.

DUKE Ph. D., JAMES A.
Handboock of medicinal herbs
Ed° CRC Press. Inc., Boc a Raton Floride, 1988, 257.

FALCHI DELITALA L.
Riv. Ital. E.P.P.O.S., 1980, **6**, 303-309.

FANG SHENDING, GU YUNLONG, YU HANGANG, MUSADILLIN SAYEP
The chemical nature of antitumor compounds from *Sabina vulgaris* Ant.
*Zhiwu Xuebao*, 1989, **31**, (5), 382-388.

FATMA W., TAUFEEQ H.M., SHAÏDA W.A., RAHMAN W.
Biflavonoïds from *J. macropoda* Boiss. and *J. phoenicea* L.
*Indian J. chem. Sect. B*, 1979, **17 B** (2), 193-4.

FOURCADE G.
La Sabine des Pyrénées.
Thèse de doctorat d'état en pharmacie Toulouse ,1955

FOURNIER P.
*Juniperus sabina*, livre des plantes médicinales et vénéneuses de France
Ed°.Paul Lechevalier , Paris, 1948, **2**, 237 - 240.

FOURNIER G., PAGES N., BAUDRON V., PARIS M.
Etude d'échantillons commerciaux de Sabine : rameaux feuillés et huile essentielle.
*Pl. Med. Phytoth.* , 1989, **23** (3), 169 - 179.

FOURNIER G. PAGES N, FOURNIER C., CALLEN G.
Contribution à l'étude des huiles essentielles de différentes espèces de *J. sabina* L.
*J. pharm. belg.*, 1990, **45** (5), 293-298.

GARNIER G., BEZANGER-BEAUQUESNE L., DEBRAUX G.
Ressources médicinales de la flore française.
Ed° Vigot Frères, Paris, 1961, 134-139.

GAUSSEN H., LEROY JF., OZENDA P.
Précis de botanique
Ed° Masson, 1982, Paris, **2**, 70-73.

GOLSE J.
Précis de matière médicale.
Ed° Doin et Cie, Paris, 1955, 433- 435.

GUERRA HERNANDEZ E.J., GARCIA-VILLANOVA R., PUCHE CANAS E.
Estudio del efecto relajante de la fibra lisa, en utero aislado de rata, inducido por derivados terpenicos con y sin oxigeno.
*Ars. Pharm.*, 1987, **28** (2), 213 - 25.

GUERRA HERNANDEZ E.J., LOPEZ MARTINEZ Md.C., GARCIA VILLANOVA R.
Determination by CPG of terpenes in the berries of the species *J. oxycedrus* L., *J. thurifera* L. and *J.sabina* L.
*J. chromatogr.*, 1987, **396**, 416 - 20.

GUINOCHET M. et VILMORIN de R.
Flore de France
Ed° CNRS, Paris, 1973, **1**, 136, 144-147.

HARTWELL. J.L., JOHNSON J.M., FITZEGERALD D.B., BELKIN M.
Podophyllotoxin from *J.* species; Savinin.
*J. Am. Chem.* Soc. , 1953, **75**, 235 - 236.

KAGAYA Y.
Pharmacology of Sabina.
*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1927, **124** , 245-247.

KEWENSIS Index
Index Plantarum phanerogamarum
Ed° Clarendon Press, Oxford, 1895, **1**, 1260-1261; **2**, 773; Suppl.1, 230.

KOEDAM A., LOOMAN A.
Effect of pH during distillation on the composition of the volatile oil from *J.sabina* L.
*Planta Med.*, 1980, Supp., 22-28.

LAMER-ZARAWSKA E.
Biflavonoïds in *Juniperus* L. sp. (Cupressaceae)
*Pol. J. Pharmaco. Pharm.*, 1975, **27**, 81-87

LAURENCE B.M., REYNOLDS R.J.
Progress in essential oil
*Perfumer and flavorist,* 1987, **12** (6), 59- 70.

MANCEAU P., REVOL L., VERNET A.M.
Les essences de Sabine du commerce. Etude d'essences authentiques de *J. sabina* L. et de *J. phoenicea* L.
*Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, 14 - 23.

MONGIN H.
Etude anatomique de la feuille des Junipérinées.
Thèse , Paris, 1902.

PAGES N., SALAZAR M., CHAMORRO G., FOURNIER G., PARIS M., DUMITRESCO S., BOUDENE C.
Teratological évaluation of *Plectranthus fruticosus* leaf essential oil.
*Planta Med.*, 1988, **54**, 296-298.

PAGES N., FOURNIER G., LE LUYER F., MARQUES M.C., BOUDENE C.
Les échantillons commerciaux de Sabine (rameaux feuillés et huile essentielle), sont-ils tératogènes ? Etude chez la souris.
*Pl. Med. Phytother.*, 1989, **23** (3),186-192.

PAGES N., FOURNIER G., CHAMORRO G., SALAZAR M., PARIS M., BOUDENE C.
Teratological evaluation of *J.sabina* L. essential oil in mice.
*Planta . Med.*, 1989, **55** (2), 144-146.

PAPAVASSILIOU M.J.
Sur deux cas d'intoxication par la Sabine, la perméabilité placentaire à l'essence de Sabine.
*Ann. Med.Leg.*, 1935, **15**, 778 - 782.

PARIS RR., MOYSE H.
Matière médicale
Ed° Masson et Cie, Paris 1976, **1**, 393 - 395.

PASCUAL TERESA de J., SAN FELICIANO A., TABERNERO M.L., MIGUEL DEL CORRAL J.M., BARRERO A.F., GRANDE M.
Componentes de las arcestidas de *J.phoenicea* L. I fraccion acida.
*An. Quim.*, 1978, **74** (3), 459-64.

PASCUAL TERESA de J., SAN FELICIANO A., TABERNERO M.L., BARRERO A.F.
Componentes de las arcestidas de *J.phoenicea* L. II fraccion neutra.
*An. Quim.*, 1978, **74** (3) 465-9.

PASCUAL TERESA de J., BARRERO A.F., CABALLERO M.C., SAN FELICIANO A.
Componentes de las arcestidas de *J. sabina* L. I.Hidrocarburos de aceite esencial
*An. Quim.*, I978, **74** (7- 8), 1093 - 6.

PASCUAL TERESA de J., SAN FELLICIANO A., MIGUEL DEL CORRAL J.M., BARRERO A.F.
Terpenoïds from *J.sabina* L .
*Phytochem.*, 1983, **22** (1), 300-1

PERROT Em. , MONGIN H.
A propos de la Sabine et des espèces de *Juniperus* fournissant la drogue commerciale
*Bull. Sc.Pharm.*, 1902, **5**, 38-48.

PERROT Em.
Encore la Sabine
Bull. Sc. pharm., 1933, **40**, 27 - 28.

PERROT Em.
Matières premières usuelles du règne végétal
Ed° Masson et Cie, Paris, 1943 - 1944, **1**, 466-471.

PROCHNOW L.
Etude expérimentale sur l'action des abortifs populaires.
*Arch. int. de pharmacodynamie.*, 1901, **21**, 315.

REVOL. L.
L'essence constitue-t-elle l'unique principe actif des *Juniperus* de la section *Sabina* Action physiologique d'extraits de *J. sabina* L., *J. phoenicea* L. et *J. thurifera* L.
*Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, 139-144.

RODIE J.M.
Contribution à l'étude de l'essence de *J. phoenicea* L.
*Bull. Soc.Chim.* Fr., 1907., **1**, 492-496.

SAN FELICIANO A., MEDARDE M., TOME F., MIGUEL DEL CORRAL J.M., BARRERO A.F.
Sandaracopimaric and isopimaric acids in *J phoenicea* L. from differentes areas.
*An. Quim. Ser.C.*, 1988, **84** (3) 360 - 3.

SAN FELICIANO A., MIGUEL DEL CORRAL JM., GORDALIZA M., CASTRO A.
Acetylated lignans from *J.sabina* L.
*Phytochemistry* 1989, **28** (2), 659-60.

SAN FELICIANO A., MIGUEL DEL CORRAL JM., GORDALIZA M., CASTRO A.
Lignans from *J.sabina* L.
*Phytochemistry*, 1990, **29**, (4), 1335 - 8.

SAN FELICIANO A., MIGUEL DEL CORRAL J.M., GORDALIZA M. CASTRO A.
Two diterpenoïds from leaves of *J. sabina* L.
*Phytochemistry*, 1991, **30** (2), 695-697.

SAN FELICIANO A., MIGUEL DEL CORRAL J.M., GORDALIZA M., CASTRO A.
Acidic and phenolic lignans from *J. sabina* L.
*Phytochemistry,* 1991, **30** (10), 3483-3485.

SAN FELLICIANO A., MIGUEL DEL CORRAL J.M., GORDALIZA M., CASTRO M.A.
Coumarins and related compounds from *J. sabina* L.
*Fitoterapia*, 1991, **62** (5), 435 - 433.

SCHRECKER A.W., HARTWELL. J.L.
The structure of savinin
*J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4896- 4899.

TABACIK C., POISSONC.
Diterpènes de *J. phoenicea* L. : Acide 4 épi-abiétique et 4- épi-palustrique
*Bull. Soc. chim.*, 1969, **9**, 3264 - 5.

TABACIK C., POISSON C.
Diterpènes de *J.phoenicea* L. : Constituants mineurs.
*Phytochemistry,* 1971, **10** (7), 1639 - 45.

TABACIK C., LAPORTHE Y.
Diterpènes de *J. phoenicea* L.: Constituants majeurs.
*Phytochemistry,* 1971, **10** (9), 2147 - 53.

TAMMAMI B., TORRANCE S.J., COLE J.R.
Antitumor agent from *J.bermudiana* (Pinacea): deoxypodophyllotoxine.
*Phytochemistry*, 1977, **16** (7), 1100 - 101.

TREASE G.E., EVANS W.C.
Textbook of pharmacognosy
Ed°. Baillière Tindall Cassell, Londres, 1966, 302, 305.

TREASE G.E., EVANS W.C.
Pharmacognosy
Ed°. Baillière Tindall , Londres, 1983, 168-169, 436 - 437.

TUTIN T.G., HEYWOOD W.H., BURGES N.A., VALENTINE D.H. WALTERS S.M., WEBB D.A.
Flora europaea
Ed° University Press, Cambridge, 1964, **1**, 36-39.

TAMMAMI B., TORRANCE S.J., COLE J.R.
Antitumor agent from *J.bermudiana* (Pinacea): deoxypodophyllotoxine.
*Phytochemistry*, 1977, **16** (7), 1100 - 101.

VAN HELLEMONT J.
Compendium de Phytothérapie
Ed°. APB service, Sc. Belg., I986 , 218.

VERNET A.M.
Sur les essences de deux *Juniperus*, *J. sabina* L. et *J. phoenicea* L.
Thèse Doct. univ. (Pharm.), Lyon, 1935.

VOISIN H.
*Sabina,* Matière médicale du praticien homéopathe
Ed. Maloine ,1976, 1052- 1054.

VON RUDLOFF E.
Gas liquid chromatography of terpenes. Part. IX. The volaile oil of the leaves of *J. sabina* L.
*Can J. Chem.*, 1963, **41**, 2876- 2881.

WALLIS T.E.
Textbook of pharmacognsy
Ed° J et A Chruchill LTD, 1960, 48,66, 299 - 301.

# TABLE DES MATIERES

**PLAN** ..... 5

**INTRODUCTION - HISTORIQUE** ..... 14

**ETUDE BOTANIQUE** ..... 16

I. PLACE DE *J. SABINA L.* ET DE *J. PHOENICEA L* DANS LA SYSTEMATIQUE .....18

1. EMBRANCHEMENT DES SPERMAPHYTES .....18
2. SOUS-EMBRANCHEMENT DES GYMNOSPERMES ..... 19
3. CLASSE DES CONIFEROPHYTES ..... 19
4. ORDRE DES CONIFERALES ..... 19
5. SOUS-ORDRE DES PINOIDINES ..... 20
6. FAMILLE DES CUPRESSACEES ..... 20
7. LE GENRE *JUNIPERUS* ..... 20
   - 7.1. Origine du nom ..... 21
   - 7.2. Description du genre ..... 21
   - 7.3. Les principales espèces ..... 22

II.DESCRIPTION DES DEUX ESPECES : J. SABINA L. (SABINE VRAIE) ET J. PHOENCEA L. (FAUSSE SABINE = GENEVRIER DE PHENICIE)...25

1. CARACTERES MACROSCOPIQUES .....25

1.1. *Juniperus sabina* L. .....25
- 1.1.1. Dénomination et synonyme .....25
- 1.1.2. Noms vernaculaires .....25
- 1.1.3. Description botanique .....26
  - * Les feuilles .....26
  - * L'écorce .....26
  - * La fleur .....26
  - * Le fruit .....28
  - * La graine ..... 28
- 1.1.4. Les variétés .....28

1.2. *Juniperus phoenicea.* L. .....28
- 1.2.1. Dénomination et Synonymes .....28
- 1.2.2. Noms vernaculaire ..... 30
- 1.2.3. Description botanique..... 30
  - * Les feuilles .....30
  - * L' écorce .....32
  - * La fleur ..... 32
  - * Le fruit .....32
  - * La graine .....32
- 1.2.4. Les variétés .....32

1.3. Tableau comparatif .....33

2. CARACTERES MICROSCOPIQUES .....34

2.1. *Juniperus sabina* L. .....34
2.1.1. La feuille .....34
2.1.2. Le fruit .....37

2.2. *Juniperus phoenicea* L. .....37
2.2.1. La feuille .....37
2.2.2. Le fruit .....39

2.3. Comparaison des deux espèces .....39

III. REPARTITION GEOGRAPHIQUE. HABITAT. RECOLTE .....41

1. REPARTITION GEOGRAPHIQUE .....41

1.1. *Juniperus sabina L.* .....41
1.2. *Juniperus phoenicea L.* .....41

2. HABITAT RECOLTE .....43

2.1. Habitat Culture .....43
2.2. Récolte .....43

IV. FALSIFICATIONS .....44

ETUDE CHIMIQUE .....45

I.TERPENOIDES .....46

1. MONOTERPENES .....46

1.1. Terpènes acycliques .....48
2.2. Terpènes monocycliques.....48
1.2.1. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{20}$. .....48
1.2.2. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{18}$: une double liaison.....48
1.2.3. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{16}$ : deux doubles liaisons.....49
1.2.4. Dérivés de carbures en $C_{10}H_{14}$: trois doubles liaisons.....49
1.3. Terpènes bicycliques ..... 52
1.4. Conclusion: Tableau récapitulatif .....54

2. SESQUITERPENES .....55
2.1. Les sesquiterpènes retrouvés dans les baies, les feuilles et l'huile essentielle.....55
2.2. Les sesquiterpènes retrouvés dans les huiles de bois pyrolysé de *J. phoenicea* L.....56
2.3. Conclusion:Tableau récapitulatif .....59

3. DITERPENES .....60

3.1. Diterpènes bicycliques .....61
3.1.1. Etude de la fraction neutre .....61
3.1.2. Etude de la fraction acide.....63

3.2. Diterpènes tricycliques .....65
3.2.1. Squelette abiétane .....65
* Etude de la fraction neutre .....65
* Etude de la fraction acide .....67
3.2.2. Squelette pimarane .....67
* Etude de la fraction neutre .....67
* Etude de la fraction acide .....67

3.3. Conclusion:Tableau récapitilatif .....70

II. LES COMPOSES PHENOLIQUES .....71

1. LIGNANES.....71

1.1. *Juniperus phoenicea* L. .....71
1.2. *Juniperus sabina* L. .....72

2. FLAVONOIDES .....77
3. COUMARINES .....79
4. AUTRES POLYPHENOLS .....79
5. CONCLUSION ..... 82

ETUDE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE .....83

I. ACTION LOCALE ET DEVENIR DANS L'ORGANISME DE *J.SABINA* L. ET *J. PHOENICEA* L. .....85

1. ACTION CAUSTIQUE LOCALE .....85
2. ABSORPTION .....85
3. ELIMINATION .....85

II. TOXICITE CHEZ L' ANIMAL .....86

1. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE .....86

**1.1. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J.phoenicea* L.....86**
**1.2. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. sabina* L.....86**
1.2.1. Etude de l'huile essentielle .....86
1.2.2. Etude d'un extrait .....87

**1.3. Conclusion .....87**

**2. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION CHRONIQUE .....88**

**2.1. Symptômes rencontrés lors de l'intoxication par *J. phoenicea* L.....88**

2.1.1. Etude de l' huile essentielle .....88
2.1.2. Etude d'extraits .....88

**2.2. Symptômes rencontrés lors de l' intoxication par *J. sabina* L. .....89**

2.2.1. Etude de l'huile essentielle .....89
2.2.2. Etude de l' infusion .....89
2.2.3. Etude des extraits .....90

**2.3. Conclusion .....91**

**III.TOXICITE CHEZ L'HOMME .....92**

**1. SYMPTOMES DE L'INTOXICATION .....92**

**1.1. Intoxication par infusion ou décoction de Sabine ..... 92**
**1.2. Intoxication par l'huile essentielle ..... 92**
**1.3. Conclusion ..... 93**

**2. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION .....93**

**IV. MECANISME ABORTIF .....94**

**1.RAPPELS PHYSIOLOGIQUES .....94**

**1.1. Mise en jeu des contractions utérines ..... 94**
1.1.1. Base chimique de la contraction ..... 94
1.1.2. L'ocytocine: stimulation de la contraction..... 94

**1.2. Avortement spontané .....95**

**2. ACTION SUR LES FIBRES LISSES .....95**

**2.1. *Juniperus phoenicea* L. .....95**
**2.2. *Juniperus sabina* L. .....95**

2.2.1. Etude de l'action de l'huile essentielle .....95
2.2.2. Etude de l'effet de quelques terpènes .....96
2.2.3. Etude de l' action des extraits .....97

3. ETUDE DE LA TERATOGENICITE .....98

3.1. *Juniperus phoenicea* L. .....98
3.2. *Juniperus sabina* L. .....102
3.2.1. Expérience de PAGES (1989) .....102
3.2.2. Comparaison avec une autre huile essentielle contenant de l'acétate de sabinyle .....104

3.3. Conclusion .....104

4. EFFET ANTI-IMPLANTATION .....105

5. CONCLUSION .....107

V. CYTOTOXICITE .....108

1. METHODES D'ETUDE ET MESURES DE LA CYTOTOXICITE .....108
2. CYTOTOXICITE DE *J. PHOENICEA* L. .....108
3. CYTOTOXICITE DE *J. SABINA* L. .....109
4. CONCLUSION .....110

VI. AUTRES PROPRIETES PARTICULIERES .....111

1.ACTION STIMULATRICE .....111

2.ACTION BACTERICIDE ET ACARICIDE .....111

2.1. Action bactéricide .....111
2.2. Action acaricide .....111

VII. CONCLUSION .....112

EMPLOI THERAPEUTIQUE .....113

I. MEDECINE VETERINAIRE .....114

1. POSOLOGIE .....114
2. UTILISATION ..... 114
3. QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS .....115

II. MEDECINE HUMAINE .....115

1.POSOLOGIES .....115

2. UTILISATION .....116

2.1. Usage interne .....116
2.2. Usage externe .....116

3. QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS .....116

III. HOMEOPATHIE .....117

IV. CONCLUSION .....117

CONCLUSION .....118

BIBLIOGRAPHIE .....120

BON A IMPRIMER N° 7

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

Vu et permis d'imprimer

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**Résumé**

*J. phoenicea* L. a souvent été utilisé pour falsifier *J. sabina* L.
Dans une première partie nous avons défini les caractères botaniques de ces deux plantes. Celles-ci se sont révélées différentes tant qur le plan macroscopique (implantation des feuilles notamment ) que sur le plan microscopique ( présence ou non de sclérites ).
Ensuite nous avons comparé les compositions chimiques de ces deux espèces . Ce sont les monoterpènes les constituants principaux avec l'acétate de sabinyle pour la sabine et l'α-pinène pour le genévrier de Phénicie .
Enfin l'étude pharmacotoxicologique a permis de confirmer le pouvoir abortif classiquement attribué à la Sabine et de préciser une toxicité moins connue pour *J. phoenicea* L.

**Mots clés :**

*Juniperus sabina* L.
*Juniperus phoenicea* L.
Toxicité