



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Intitulé :

Etude bibliographique sur les rôles de la *Trigonella foenum-graecum* dans la
survenue des malformations congénitales.

Présenté par:

Atia Insaf et Benaissa Ikram

Soutenu le 11 / 06/ 2024, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	M. /Mme.BECHAMI Sofiane	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	M. /Mme. ROUIAGUIA Nadia	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	M. /Mme. GUERGOUR Hassina	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2023/2024

REMERCIEMENTS

*Avant tout, nous remercions **Allah** tout puissant de nous avoir accordé la santé, la volonté et la force nécessaire pour accomplir ce travail.*

Nos remerciements les plus respectueux aux membres du jury pour avoir acceptés de juger ce travail.

*Nos vifs sincères remerciements à Monsieur **BECHAMI Sofian** pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider ce jury.*

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadrante Madame **ROUAIGUIA Nadia** pour avoir proposé ce thème et de nous encadrer, merci aussi pour vos conseils, vos aides, votre disponibilité et votre patience aux cours de notre travail.*

*Nos vifs sincères remerciements à Madame **GUERGOUR Hassina** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, nous remercions tous nos **enseignants** de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, merci de partager vos connaissances et vos expériences avec nous.*

Dédicace

Je dédie ce travail

à ma mère et mon père,

à mes deux sœurs,

à mon petit frère.

Je suis heureux d'avoir pu vous consacrer ce simple travail, vous méritez tellement plus

Merci pour votre soutien indéfectible

Et à mon soi

Insaf

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

- ❖ *Mes chers parents qui ont donné beaucoup de sacrifices pour me guider et m'assurer une éducation rationnelle et des études aussi réussies que possible. Je leur souhaite une longue vie et que Dieu le Tout –Puissant les garde et les protège.*
- ❖ *A mon cher mari je te dédie ce travail. je pense à tous ces moments décisifs qui m'ont conduit à ce diplôme, tu as toujours été à mes côtés sans aucune exception*
- ❖ *A ma petite fille Sidra qui a rempli ma vie de joie et de bonheur*
- ❖ *A mes meilleures amies et sœurs qui ont toujours été présentes à chaque moment important de ma vie*

Ikram

Sommaire

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Glossaire

Introduction.....	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre I : Généralités sur le Fenugrec	
I.1.Historique.....	2
I.2 Etymologie.....	2
I.3. Origine et répartition.....	2
I .3.1. Origine.....	2
I.3.2.Répartition.....	2
I.3.2.1. En Algérie.....	2
I.3.2.2. Dans le monde.....	2
I.4.Classification.....	3
I.4.1.En Algérie.....	3
I.5. Nomenclature et Taxonomie.....	3
I.5.1. Nomenclature.....	3
I.5.2. Taxonomie.....	3
I.6. Description botanique.....	4
I.6.1. Tige.....	4
I.6.2. Feuilles.....	5
I.6.3. Fleurs.....	5
I.6.4. Gousses.....	5
I.6.5. Graines.....	6
I.7. Caractéristiques photychimiques.....	6
I.7.1. Principes actifs.....	7
I.7.2. Compositions chimiques.....	7
I.7.2.1. Métabolites primaires.....	7
I.7.2.2.Métabolites secondaires.....	7

I.7.2.3. Autres composants.....	8
I.8. Etudes ethnobotaniques.....	8
I.9. Mode d'utilisation du Fenugrec.....	9
I.10. Médicaments à base de Fenugrec.....	9
I.11. Propriétés pharmaceutiques.....	10
I.11.1. Activités biologiques.....	10
I.11.1.1. Activités antioxydants.....	10
I.11.1.2. Activités anticancéreux.....	11
I.11.1.3. Activités anti-inflammatoires.....	11
I.11.1.4. Activités antimicrobiennes.....	12
I.11.1.5. Activités hypoglycémiantes.....	12
Chapitre II : Malformations congénitales	
II.1. Historique.....	14
II.2. Définition.....	14
II.3. Rappel.....	14
II.3.1. Développement embryonnaire.....	14
II.3.2. Embryologies du système nerveux.....	15
II.4. Date de survenue des malformations.....	16
II.4.1. Avant la fécondation.....	16
II.4.2. Après la fécondation.....	16
II.5. Types des malformations.....	16
II.6. Classification des malformations selon l'organe impliqué.....	17
II.6.1. Malformations du système nerveux.....	17
II.6.1.1. Symptômes des malformations du système nerveux.....	18
II.6.2. Malformations du système cranio-facial.....	19
II.7. Causes des malformations congénitales.....	20
Chapitre III : Les rôles du Fenugrec dans la survenue des malformations congénitales	
III.1. Effets indésirables du Fenugrec.....	21
III.2. Neurotoxicité.....	22
III.3. Etudes et les expériences réalisées sur les rôles de Fenugrec dans la survenue des malformations congénitales.....	22
III.4. Mécanismes d'action et les effets cellulaires des saponines stéroïdiennes.....	26
Conclusion.....	30
Références bibliographiques.....	31

ملخص

الحلبة عشبة سنوية تنتمي إلى عائلة القرنبيات توجد في جميع أنحاء العالم، و لكنها من أصل متوسطي. وهي نبات طبي وعطري قديم جداً، وتستخدم في طب الأعشاب، ولكن بذورها هي ذات أهمية علاجية كبيرة. تستخدم هذه الأخيرة بشكل أساسي من أجل تحفيز الشهية، تخفيف الالتهاب والسعال المزمن وتنظيم نسبة السكر في الدم، كما أنها مادة جالاكتوجين ممتازة للنساء الحوامل أثناء الرضاعة الطبيعية، ومع ذلك أثناء الحمل وبالتحديد في الشهر الأول من نمو الجنين، فإنها تسبب تشوهات خلقية في الجهاز العصبي للجنين. ويرجع ذلك إلى العنصر النشط للحلبة وهو الصابونين الستيرويدي، التي يشارك في تطور التشوهات الخلقية المختلفة في الجهاز العصبي، بما في ذلك استسقاء الرأس، انعدام الدماغ والسنسنة المشقوقة

Résumé

Le Fenugrec est une herbe annuelle appartenant à la famille des Fabacées. On la trouve partout dans le monde, mais elle est d'origine méditerranéenne. C'est une plante médicinale et aromatique très ancienne, utilisée entière en phytothérapie, mais ce sont surtout les graines qui présentent un grand intérêt thérapeutique. Ces dernières sont principalement utilisés pour stimuler l'appétit, soulager l'inflammation, la toux chronique, la régulation de glycémie et c'est un excellent galactogène pour la femme enceinte au cours de l'allaitement. Cependant, pendant la grossesse précisément dans le premier mois de développement fœtale, ils provoquent des malformations congénitales du système nerveux du fœtus. Cela à cause de le principe actif de Fenugrec qui est le Saponine stéroïdiennes, qui est impliquée dans le développement de diverses malformations congénitales du système nerveux, notamment l'Hydrocéphalie, Anencéphalie et le Spina bifida chez l'homme.

Abstract

The Fenugrec is an annual herb of the Fabacées family. It is found all over the world, but is of Mediterranean origin. It is an ancient medicinal and aromatic plant, it can be used whole in herbal therapy, but it's mainly the seeds that are of great therapeutic interest. The latter are mainly used to: stimulate appetite, relieve inflammation, chronic cough, regulate blood sugar and is an excellent galactogen of pregnant women during breastfeeding. However, during pregnancy, precisely in the first month of fetal development, they cause congenital malformations of the fetal nervous system. This is due to Fenugreek's active ingredient, steroidal saponin, which involved in the development of various congenital malformations of the nervous system, including Hydrocephalus, Anencephaly and Spina bifida in humans.

Mots clés

Fenugrec, *T.foenumgraecum* L. malformations congénitales, saponines stéroïdiennes, anencéphalie

LISTE DES ABRIVIATIONS

COX-2 : Cyclooxygénase 2

MCF-7 : Michigan Cancer Foundation - 7

NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

PAMs : Plantes médicinales et aromatiques

RAST : Radioallergosorbant test

SDF : Soluble dietary fiber

LISTE DES TABLEUX

Tableau 1 : Les différentes espèces de <i>Trigonella</i> en Algérie	3
Tableau 2: Taxonomie de la <i>Trigonella foenumgraecum L</i>	4
Tableau 3 : Les médicaments à base de Fenugrec.....	10
Tableau 4 : Les deux premiers mois de développement embryonnaire normal.....	15
Tableau 5 : Les anomalies du système nerveux et leurs symptômes.....	19
Tableau 6 : Causes de malformations congénitales.....	20

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : <i>Trigonellafoenum-graecum L</i>	4
Figure 2 : Feuilles de <i>Trigonellafoenum-graecum L</i>	5
Figure 3 : Fleurs de <i>Trigonellafoenum-graecum L</i>	5
Figure 4 : Gousse de <i>Trigonellafoenum-graecum L</i>	6
Figure 5 : Graines de <i>Trigonellafoenum-graecum L</i>	6
Figure 6: Structures chimiques de certains constituants majeurs des graines de <i>Trigonellafoenum-graecumL</i>	8
Figure 7 : Schéma récapitulatif des effets pharmaceutiques de <i>Trigonellafoenum-graecum L</i>	13
Figure 8: Embryologie du système nerveux.....	15
Figure 9: Schéma récapitulatif des différents types des malformations congénitales.....	17
Figure 10 : Différents malformations du système nerveux.....	18
Figure 11 : Différents malformations du système cranio-facial.....	19
Figure 12: Les effets cellulaires des saponines stéroïdiennes.....	28

GLOSSAIRE

Aglycone :	est la partie d'une molécule de glycoside qui reste après avoir enlevé le groupe sucre, les molécules d'aglycone sont les molécules qui sont dépourvues de la partie sucrée.
Alopécie :	est un terme médical qui désigne une perte de cheveux ou de poils. Cela peut se produire de manière localisée ou généralisée.
Couche de blanc :	fait référence au tégument des graines de Fenugrec. Le tégument est une fine enveloppe qui recouvre l'albumen, c'est la dernière couche avant l'embryon central.
Cycle cellulaire :	est une série de phases que traversent toutes les cellules pour se diviser et se reproduire. Les phases du cycle cellulaire sont G1, S, G2, et M. La phase G1 est la première phase du cycle cellulaire, où la cellule se prépare à la réplication de son ADN.
Défaut extrinsèque :	est un défaut ou une imperfection qui est située à la surface d'un matériau ou d'un objet et qui n'affecte pas la structure interne, il s'agit généralement d'un défaut dû à des facteurs externes, tels que des rayures, des éraflures, des taches ou des déformations de la surface.
Diosgénine :	est un stéroïde végétal qui est présent dans certaines plantes, dont le Fenugrec. Il s'agit d'une substance naturelle qui peut être utilisée dans la production de certaines hormones stéroïdes.
Fibres :	les fibres alimentaires sont des glucides complexes qui ne sont pas digérés et absorbés dans l'intestin grêle. Elles sont souvent classées en deux catégories principales : les fibres solubles et les fibres insolubles.
Galactogogue :	le terme galactogogue vient du grec « galacta » qui signifie « lait » et « gogue » qui signifie « provoque ». Il s'agit donc d'un terme médical qui désigne une substance ou une méthode capable d'augmenter la production de lait maternel chez la femme durant l'allaitement.
Leptoméninges :	le terme leptoméninge vient du grec « leptos » qui signifie mince et méninge qui se réfère aux membranes qui entourent et protègent le cerveau et la moelle épinière.
Microcéphalie :	est un trouble caractérisé par une taille de tête inférieure à la moyenne attendue pour l'âge et le sexe de l'individu. Cette condition est généralement présente à la naissance ou se développe dans les premiers mois de vie.
Mucilage :	les mucilages sont composés de polysaccharides, qui sont des molécules de sucre complexes, ils peuvent se gonfler et former un gel lorsqu'ils sont mélangés à l'eau.
NP-SH :	font référence à la présence de groupe sulfhydryl (-SH) dans des molécules non protéique, les NP-SH sont souvent utilisés comme mesure de la capacité antioxydant d'une solution, car les groupes sulfhydryl peuvent agir comme des agents réducteurs.
Pertuis :	qui signifie petit passage ou petit détroit.
Radioallergosorbant:	est une technique utilisée en biologie médicale, plus spécifiquement en immunopathologie, pour le dosage quantitatif de l'immunoglobuline E (IgE) spécifique d'allergène dans le cadre de l'allergie.
Spina bifida	est une forme de spina bifida affecte la région du cou de la colonne vertébrale. Dans la spina bifida

cervical :	cervicale, il y a une ouverture dans les vertèbres du cou, ce qui peut entraîner des problèmes de développement de la moelle épinière et des nerfs dans cette région.
Spina bifida thoracique :	le terme spina bifida thoracique se réfère à une malformation congénitale de la colonne vertébrale, où la colonne vertébrale ne se ferme pas correctement dans la région thoracique (poitrine) pendant le développement fœtal.
Syphilis :	se réfère à une infection sexuellement transmissible (IST) causée par la bactérie <i>Treponema pallidum</i> . Cette infection peut affecter de nombreux organes et systèmes dans le corps humain, entraînant une variété de symptômes selon la phase de la maladie.
Système endométrique :	fait référence à la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus, il s'agit d'une couche de cellule épithéliales et de tissus conjonctifs qui subissent des changements réguliers en fonction du cycle menstruel.
Test cutané (prick) :	est une méthode de diagnostic utilisé pour déterminer si une personne est allergique à certaines substances. Dans le contexte du test cutané, le terme « prick » est utilisé pour décrire la petite piqûre faite dans la peau pour permettre à l'allergène de pénétrer dans la peau et de provoquer une réaction allergique.
Torréfaction :	est un processus d'exposer un aliment à un feu direct ou à une source de chaleur adaptée, utilisé pour traiter certaines plantes. Pendant ce processus des réactions chimiques ont lieu dans les graines où ils entraînant la formation de composés aromatiques qui donnent au produit final son goût et son arôme caractéristiques.
Toxoplasmose :	La toxoplasmose est une maladie infectieuse causée par un parasite protozoaire appelé <i>toxoplasma gondii</i> .
Une population apoptotique sous-G1 :	fait référence à un sous ensemble de cellules dans un échantillon de population qui sont en phase G1 du cycle cellulaire et qui sont en cours de subir un processus d'apoptose.
Vulnérable :	le mot « vulnérable » vient du latin « vulnus » qui signifie blessure. Vulnérable signifie être exposé à la possibilité d'être blessé, endommagé ou affecté.
Yamogénine :	est un stéroïde végétal, il s'agit d'une substance naturelle qui peut être utilisée dans la production de certaines hormones stéroïdes.

Introduction

Introduction

La phytothérapie correspond à l'utilisation entière ou particulière des plantes médicinales dans le but de traiter ou prévenir différentes maladies (**Rashamaet al., 2013**). L'Algérie est un pays très riche en plantes aromatiques et médicinales dont plusieurs sont utilisés depuis longtemps et jusqu'à présent (**Kandouli, 2018**).

Le Fenugrec (*Trigonella foenum*) compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires. C'est une herbacée annuelle appartenant à la famille des Fabacées. Elle se trouve partout dans le monde et elle est d'origine méditerranéenne (**Ghediraet al., 2010**). Ses feuilles et ses graines ont été largement utilisées dans l'industrie nutraceutiques comme épices et légumes (**Thakranet al., 2004**). Le Fenugrec possède aussi des propriétés pharmaceutique multiples grâce à ses composants chimiques différents (**Yadav&Baquer, 2014**), contre une variété de maladies y compris le diabète, le cancer, l'hyperlipidémie, les inflammations, la hépatotoxique, les ulcères, les infections bactériennes, la faiblesse et l'œdème des jambes (**Bin-Hafeezet al., 2003 ; Sabiriet al., 2013**). Pour ce raison, ses extraits ont été largement utilisés comme source des médicaments (**Al-Yahya, 2013**), et les capsules de Fenugrec sont disponibles librement comme des compléments alimentaires, principalement pour stimulant l'appétit (**Khalki et al., 2013**).

Malgré tous les avantages et les bienfaits du Fenugrec déjà cités, il reste comme toutes les autres plantes possédant des effets toxiques et indésirables. Nombreuses études ont également documenté son profil toxicologique (**Kamal et al., 1993 ; Kassem et al., 2006**). Certains effets toxiques ont été associés à son utilisation comme la diarrhée, la flatulence, l'hépatite légère et les vertiges (**Abdel-Barry & Al-Hakiem, 2000**). Ainsi, il a été démontré que les graines de Fenugrec contiennent des effets et des composants tératogènes (**Khalki et al., 2010**).

Le but de notre travail est de rapporter et d'analyser les données bibliographiques sur la relation entre la consommation du Fenugrec et l'apparition des malformations congénitales. Nous allons présenter au début un aperçu général de la plante, sa composition et sa distribution. Par la suite on passe à la présentation des malformations congénitales les plus révélés par cette plante et on termine par la démonstration de quelques recherches déjà réalisées sur ce sujet afin de mieux connaître les mécanismes majeurs impliqués.

Chapitre I

I.1. Historique

Depuis des siècles, le Fenugrec est une épice employée pour améliorer la couleur et l'arôme des aliments (Srinivasan, 2006).

Le fenugrec compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires de l'histoire de l'humanité. On se servait déjà de ses principes aromatiques en Égypte pharaonique, environ 1500 ans avant notre ère, pour embaumer les morts et purifier l'air des habitations et des lieux de culte. Ses graines entraient dans la fabrication du pain, une pratique culinaire qui persiste en Égypte moderne de même qu'en Inde (Wichtl & Anton, 2003).

I.2. Nomenclature

Le Fenugrec peut être retracé dans différentes cultures et langues, elle est nommée en :

- Arabe : الحبة
- Français : Fenugrec
- Anglais : Fenugreek

Cette plante est scientifiquement connue sous le nom de *Trigonella foenumgraecum* (Wichtl & Anton, 2003).

I.3. Origine et Répartition

I.3.1. Origine

Le Fenugrec est originaire du Moyen-Orient et d'Inde. Il est abondamment présent autour de bassin méditerranéen (Batta & Bouzidi, 2017).

I.3.2. Répartition

I.3.2.1. En Algérie

En Algérie, le Fenugrec est fréquemment cultivé et il est souvent spontané (Quezel & Santa, 1963). Le Fenugrec répartition en Algérie dans : les aghremes du Hoggar, à Tamanrasset et à Temassine (Maire, 1933). Une culture semi spontanée a été observée en Algérie (Batta & Bouzidi, 2017). Elle se trouve aussi dans les Oasis, à la Saoura et au Sahara central ainsi qu'à l'ensemble du pays à l'exception de la zone côtière (Quezel & Santa, 1963).

I.3.2.2. Dans le monde

Selon les études de Batta & Bouzidi (2017) ; cette plante est présentée dans les pays d'Europe, de l'Afrique du Nord, des îles Canaries, de l'Afrique du Sud, de l'Asie centrale et de l'Australie. Les producteurs de fenugrec sont l'Inde, l'Iran, le Népal, le Bangladesh, le

Pakistan, l'Argentine, l'Égypte, la France, l'Espagne, la Turquie, le Maroc et la Chine, cependant, il pousse partout dans le monde (Sheicklaret *al.*, 2013).

I.4. Variétés de la plante

I.4.1. En Algérie

Il existe plusieurs espèces de *Trigonella* dans le monde. En Algérie ; neuf espèces connues ont été réparties qui seront citées dans le tableau ci-dessous. (Quezel & Santa, 1962).

Tableau 1 : Les différentes espèces de *Trigonella* en Algérie (Quezel & Santa, 1962).

Nom de l'espèce	La région
<i>T. foenum-graecum L.</i>	Sahara central
<i>T. anguina Del.</i>	Les régions montagneuses et les zones côtières
<i>T. gladiata Stev.</i>	Dans toute l'Algérie sauf dans la zone côtière.
<i>T. maritima Del.</i>	Les régions montagneuses et les zones côtières
<i>T. poluserata L.</i>	Dans toute l'Algérie sauf le tell littoral algéro-constantinois
<i>T. ovalis Boiss.</i>	Les régions montagneuses et les zones côtières
<i>T. Balachowskyi Ledebole.</i>	Région non déclarée
<i>T. monspeliaca L.</i>	Dans toute l'Algérie
<i>T. stellata Forsk</i>	Les zones steppiques et désertiques de l'Algérie

I.5. Nomenclature et Taxonomie

I.5.1. Etymologie

Cette plante est scientifiquement connue sous le nom de *Trigonella foenum-graecum* (Wichtl & Anton, 2003).

Elle appartient à la famille des *Fabaceae* et au genre botanique *Trigonella* qui vient du latin «trigonum» signifiant trigone/triangle, se référant probablement à la forme triangulaire des fleurs. Le nom latin de l'espèce *foenum-graecum* signifie « foin grec », en référence au parfum intense de la plante séchée du Fenugrec (Parthasarathy *et al.*, 2008).

I.5.2. Taxonomie

Selon Ghedira *et al.* (2010), la taxonomie de la plante est présentée dans le tableau comme suit :

Tableau 2: Taxonomie de la *Trigonella foenum-graecum* L.(Ghedira *et al.*,2010).

Règne	Plantae
Sous règne	<i>Tracheobionta</i>
Embranchement	<i>Magnoliophyta</i>
Sous embranchement	<i>Magnoliophytina</i>
Classe	<i>Magnolipsida</i>
Sous classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Fabales</i>
Famille	<i>Fabacea</i>
Gerne	<i>Trigonella</i> L.
Espèce	<i>Trigonellafoenumgraecum</i> L

I.6. Description botanique

Le Fenugrec est une herbacée aromatique annuelle qui peut atteindre une hauteur de 30 à 60 cm. Il se développe sous deux formes : une sauvage dans les rocailles (**Fournier, 2010**) (figure 1).



Figure 1: *Trigonella foenum-graecum* (Volpéet *al.*, 2009).

I.6.1. Tige

La hauteur de la tige varie entre 5 et 70 cm en fonction des pays et des régions dans un même pays (**Foury, 1954**).

I.6.2. Feuilles

Les feuilles alternées présentent trois folioles oblongues (trifoliées) dentées dans leurs parties supérieures, avec des stipules entières soudées aux pétioles par leurs bases (figure2).



Figure 2 : Feuilles de *Trigonella foenum-graecum* L (Ghedira et al., 2010).

I.6.3. Fleurs

Les fleurs d'une teinte blanc-jaune sont de formes axillaires, solitaires ou regroupées par deux, mesurant de 8 à 15mm de longueur (Quezel & Santa, 1962) (figure3).



Figure 3: Fleurs de *Trigonella foenum-graecum* L (Ghedira et al., 2010).

I.6.4. Gousses

La gousse mesure environ 5 à 7 cm de long et possède un bec persistant. Chaque gousse contient 10 à 20 graines, dont les graines sont petites de 5 mm de long, solides et jaune brunâtre (Moradi et al., 2013)(figure4).



Figure 4: Gousse de *Trigonella foenum-graecum* L (Moradiet *al.*, 2013)

I.6.5. Graines

Les graines de *Trigonella* sont responsables de la plupart des propriétés médicinales. Les graines de Fenugrec présentent une forme de disque, composées d'un embryon central jaune entouré d'une couche cornée et d'une couche de blanc relativement importante, ainsi que d'un endosperme semi transparent contenant de la gomme de galactomannane. L'endosperme est recouvert d'une enveloppe solide et brune foncée. La teinte de la fraction de la gomme varie en fonction de la présence de l'enveloppe (couleur marron) et de cotylédons (couleur jaune). La totalité de la plante dégage une odeur épicée distinctive (Madhava *etal.*, 2011).

Les graines se trouvent entre 10 et 20 dans chaque gousse avec une forme irrégulière, légèrement aplatie, d'une longueur de 2 à 4 mm (Fournier, 1947) (figure 5).



Figure 5 : Graines de *Trigonella foenum-graecum* L (Moradiet *al.*, 2013)

I.7. Caractéristiques phytochimiques

I.7.1. Principes actifs Les composants principales présents dans les graines du Fenugrec sont : la trigenolline et les saponines stéroïdiens (Le Floch, 1983).

I.7.2. Compositions chimiques

Selon Nagulapalli-Venkataet *al.* (2017) et Taloubiet *al.* (2013), les graines de fenugrec riche en métabolites primaires et secondaires qui sont impliqués dans les différents processus vitaux dans le corps, elles contiennent :

I.7.2.1. Métabolites primaires

Selon Bruneton, (1995) ; les majeurs métabolites primaires regroupés principalement :

- **Glucides complexes** : Présentée principalement par les Fibres, Mucilage. Ce dernier représente presque (20 à 45 %). Ils sont localisés surtout sur les parois cellulaires de l'endosperme (galactomannanes solubles).
- **Protéines** : environ (23 à 25 %).
Contient des acides aminés libres : histidine, lysine et arginine.
- **Les lipides** : les graines de fenugrec contiennent 7 % des lipides

I.7.2.2. Métabolites secondaires

- **Alcaloïdes simples** : trigenolline (0,13 %), choline (0,05 %), gentianine et de carpaïne.
Durant la torréfaction une grande partie de la trigenolline est dégradée en acide nicotinique (un précurseur de la vitamine PP) et autres pyridines et pyrroles, qui donnent une grande partie de la saveur du Fenugrec grillé.
- **Saponines** :
Les saponines principales présentes dans le Fenugrec sont de type stéroïdiennes ; se sont : diosgénine et de son isomère yamogénine (qui contribuent à la synthèse du cholestérol et des hormones sexuelles). Ils représentent presque (0,6 à 1,7 %)
- **Flavonoïdes** : parmi eux on cite principalement ; les vitexines, orientines, la quercétine.
- **Composants volatils** : N-alcanes, Sesqui-terpènes.

I.7.2.3. Autres

- **Vitamines** : sont la vitamine A, B1 et C.
- **Minéraux** : Fe, Ca, P, S, Mg, Co, Cu, Mn, Zn, Br.

La figure ci-dessous montre des structures chimique de certain composant du Fenugrec (figure 6)

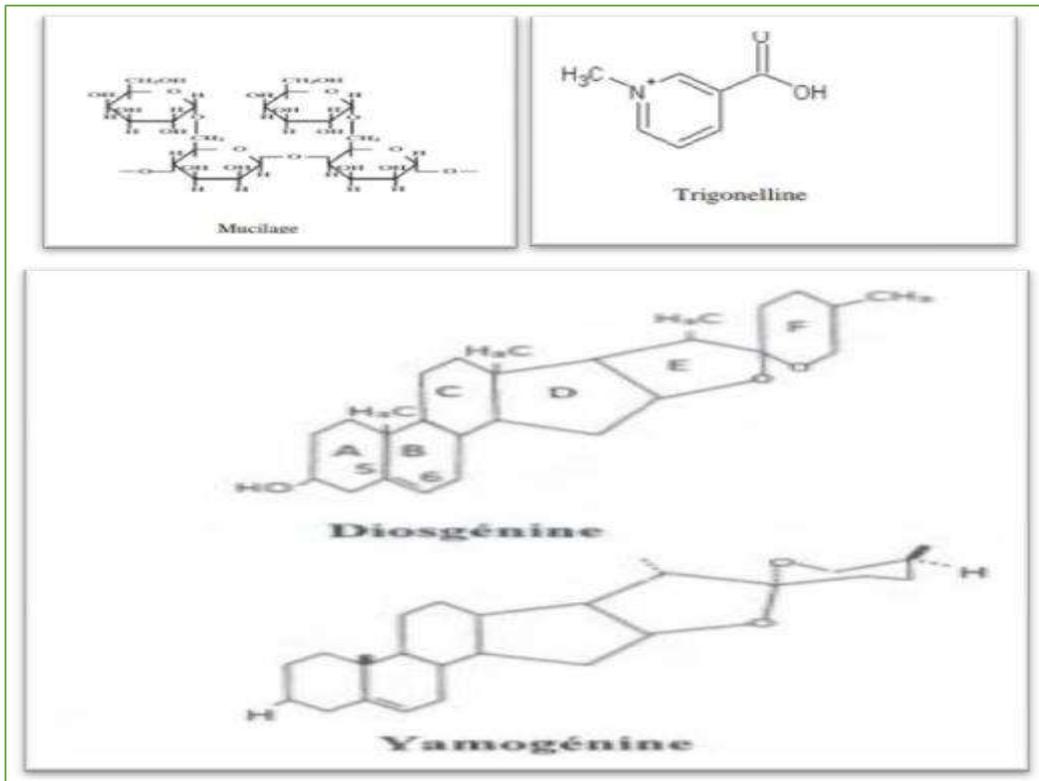


Figure 6:Structures chimiques de certains constituants majeurs des graines de *Trigonella foenum-graecum*: saponines (yamogénine et diosgénine)Trigenolline et Mucilage(Bruneton, 1995; Wichtl, 1999).

I.8.Etudes ethnobotaniques

Parmi les études ethnobotaniques réalisées dans l'Algérie nous citons principalement :

- Une enquête ethnobotanique et inventaire par **Bentabet et al.(2022)**des PAMs utilisées dans le traitement des maladies dermatologiques dans la ville d'Ain Temouchent. Cette étude montre que *Trigonella foenum-graecum L* est parmi les plantes utilisées avec une fréquence de 8%. Une autre enquête réalisée dans la wilaya de Tizi Ouzou en 2009a montré que le Fenugrec traite les maladies suivantes : Anémie, anorexie, amaigrissement, vomissement, arythmie, insomnie, fièvre, alopecie, cancer, goitre, et l'œdème des membres inférieurs.

- Une enquête ethnobotanique sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement des troubles neurologiques dans la wilaya de **Guelmaen2022**, a déclaré que les graines de Fenugrec sont préparé sous forme des : tisanes ou poudre dans la vie quotidienne pour traiter la paralysie et la faiblesse musculaire(**Amayaret al., 2023**).

I.9. Le mode d'utilisation du Fenugrec

Le Fenugrec parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires. Grâce à la composition chimique de leurs graines, se révèlent être d'une grande valeur alimentaire et présentent de multiples vertus phytothérapeutiques (**Harchane et al., 2012**).

Selon **Fournier(2010)**, deux formes différentes d'utilisation de la Fenugrec :

- Soit une utilisation interne (Extrait, Farine, Décoction).
- Soit utilisation externe (Compresse, Cataplasme).

°En Algérie, ces graines étaient employées en usage interne, sous forme d'infusé, comme fortifiant (spécialement pour les enfants), stimulant réparateur, analeptique, sédatif des douleurs durant l'accouchement et contre la diarrhée, l'anémie et le mal de poitrine (**Ait, 2006**).

°En Égypte antique, il a été utilisé afin de faciliter l'accouchement et d'améliorer la circulation du lait (**Wichtl&Anton,2003**).

°En Tunisie, l'usage du Fenugrec en médecine traditionnelle est très répandu. La poudre des graines;en suspension dans l'eau sucrée est recommandée comme reconstituant général notamment dans les cas d'amaigrissement, les épisodes diarrhéiques, les coliques intestinales, la fièvre et les gastralgies du nourrisson. Cette poudre prise à jeun et mélangée avec de l'huile d'olive est efficace en cas de rhume. Le décocté en gargarisme est utilisé dans le traitement des angines et le macérât des graines dans l'eau de rose en gouttes oculaires serait efficace dans les cas de conjonctivites (**Boukef, 1986**).

I.10.Médicaments à base de Fenugrec

La plante est utilisée directement entière comme nous l'avons déjà mentionnée dans le paragraphe précédent, elle aussi utilisée en pharmacies. Il existe plusieurs médicaments à base de Fenugrec parmi eux on cite quelques médicaments comme mentionnée mentionné dans le tableau 2

Tableau 3: les médicaments à base de Fenugrec (Chevallier *et al.*, 2004).

Nom de médicament	La forme du médicament	Laboratoire	Compositions	Propriétés de plantes utilisée	Conseils d'utilisations
Arkogelules fenugrec 	Gélules (boite de 45)	Arkopharma (France)	Par gélule Fenugrec: 495mg	Fenugrec (graine): stimulant del'appétit	Posologie adulte: gélule matin, midi et soir avant les repas.
Fénugrène 	Comprimé (boite de 50) *Solution buvable 200 ml	Aérocid	Par comprimé pour 100 ml Fenugrec: 147mg/3,45g	Fenugrec (graine): Même effet	Posologie adulte: 2 comprimés 2 fois par jour; 2 cuillères à soupe 2 fois par jour à prendre 30minutes avant les repas.

I.11. Propriétés pharmaceutiques

I.11.1. Activités biologique

I.11.1.1. Activités antioxydantes

Certain nombre d'antioxydants dérivés des plantes sont efficaces dans les systèmes biologiques pour réduire le stress oxydatif. Parmi eux, les composants phénoliques et flavonoïdes du Fenugrec qui aident à renforcer sa capacité antioxydante en piégeant les radicaux libres, stabilisant ainsi les membranes cellulaires, activant les enzymes antioxydantes et empêchant l'oxydation de l'ADN. Ces propriétés peuvent être bénéfiques pour

éviter ou retarder la progression de certaines maladies provoquées par l'oxydation (**Priyaet al., 2011**).

Selon l'étude de **Baqueret al. (2011)**, le traitement avec des graines de *Trigonella* restaure l'activité des enzymes antioxydantes cellulaires, notamment le superoxydedismutase (SOD), la glutathion réductase (GR), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) dans les tissus (cœur, muscles, cerveau) pendant le diabète.

Une autre étude menée par **Annidaet al. (2005)** a montré que la supplémentation de feuilles de Fenugrec chez des rats diabétiques réduit le stress oxydatif induits par la streptozotocine.

Selon **Hannanet al. (2007)**, les fibres alimentaires solubles (SDF) dérivées des graines de *Trigonella* améliorent l'état antioxydant et réduisent le taux de glucose dans le sérum chez des rats diabétiques de type (II).

I.11.1.2. Activités anticancéreux

Il a été démontré que le Fenugrec possède des propriétés anticancéreuses dues à la présence de divers composés bioactifs tels que : des flavonoïdes, des alcaloïdes, des saponines et des stérols, ces composés peuvent inhiber la croissance des cellules cancéreuses, induire l'apoptose et empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les tumeurs (angiogénèse) (**Sharifiet al., 2019**).

Vermaet al. (2010) ont montrés que les extraits végétaux alcoolisés entiers de *Trigonella foenum-graecum* présentent une cytotoxicité in vitro contre diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines.

Dans une autre étude **Sebastian & Thampan (2007)**, ont constaté que l'extrait d'éthanol de Fenugrec réduit la viabilité cellulaire et provoque des changements apoptotiques précoces (inversion de la phosphatidylserine et diminution du potentiel de membrane mitochondriale) dans les cellules MCF-7, qui sont des cellules cancéreuses du sein positives au récepteur d'œstrogènes. La même étude a montré également que l'analyse du cycle cellulaire a mis en évidence une population apoptotique sous-G1 et l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G2/M dans les cellules extraites de Fenugrec, ce qui suggère que l'apoptose induite par l'extrait de Fenugrec joue un rôle dans son action anticancéreuse.

I.11.1.3. Activités anti-inflammatoires

Selon une étude réalisée par **Rouibiet *al.* (2018)**, l'extrait liquide de graines à la dose de 120 mg/kg est hautement anti-inflammatoire et possède les mêmes propriétés antipyrétiques que le paracétamol. Cette capacité est attribuée à la présence de composés phénoliques et de flavonoïdes, qui inhibent l'activité de certaines enzymes liées à l'inflammation (**Sharma *et al.*, 1990**).

Les propriétés anti-inflammatoires de l'extrait aqueux de la plante peuvent être justifiées par la présence de certains de ses constituants solubles dans l'eau. Les métabolites secondaires comme les polyphénols, les tanins, les flavonoïdes et des alcaloïdes (**Debuigne, 1974**) ; **Messallamet *al.*, 2018**) trouveraient une indication thérapeutique comme antalgique et anti-inflammatoire avec une possible action inhibitrice des prostaglandines en partie responsables de douleurs (**Karna, 2013**).

I.11.1.4. Activités antibactériennes

L'extrait de graines de Fenugrec a une activité antimicrobienne contre une variété de bactéries Gram-positives et Gram-négatives (**Kumaret *al.*, 2010**). Ce ci résulte de leurs composés phénoliques et flavonoïdes, qui ont des propriétés antimicrobiennes (**Smith *et al.*, 2004**). Ces derniers peuvent détruire les membranes bactériennes et inhiber la synthèse des protéines bactériennes et de l'ADN (**Cowan, 1999**).

I.11.1.5. Activités hypoglycémiantes

Selon **Gupta *et al.* (2001)**, cette activité hypoglycémiantea été attribuée à la présence de fibres solubles, de saponines et d'alcaloïdes présentes dans le Fenugrec :

- Les fibres solubles ont la capacité de ralentir l'absorption du glucose dans l'intestin, ce qui entraîne une diminution des pics de glycémie après les repas (**Sharma *et al.*, 1990**).
- En ce qui concerne les saponines et les alcaloïdes, ils peuvent stimuler la production d'insuline et augmenter la sensibilité à l'insuline, ce qui peut contribuer à une diminution des niveaux de glucose dans le sang (**Gupta *et al.*, 2001**).
- Le Fenugrec joue un rôle dans la régulation de la glycémie en ayant une action inhibitrice sur les enzymes qui produisent du glucose dans le foie (**Kumaret *al.*, 2013**).

Le schéma ci-dessous regroupe toutes ces propriétés pharmaceutiques de *Trigonella foenum graecum*.

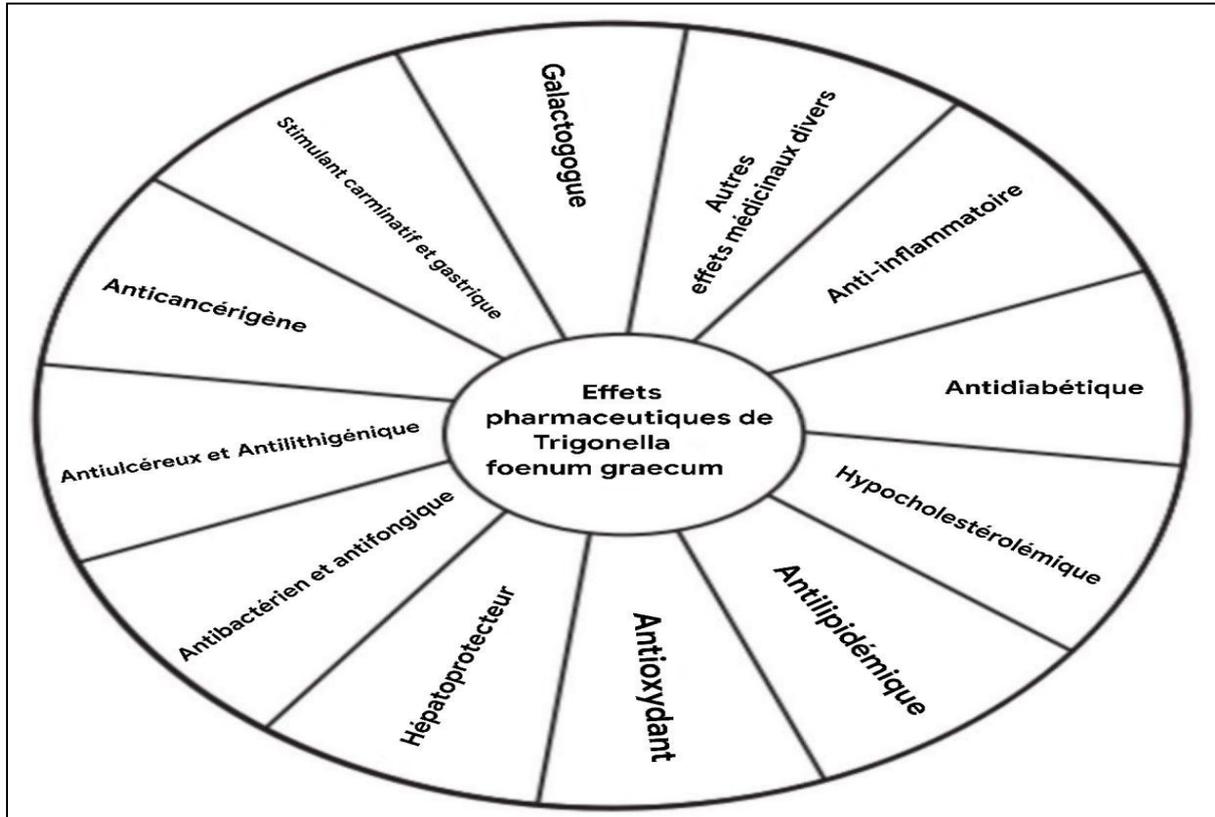


Figure 7 : Effets pharmaceutiques de *Trigonella foenum graecum* modifié d'après Yadav & Baquer (2014).

Chapitre II

Toutes les plantes possèdent des effets bénéfiques et autres nocifs sur le corps humain. Dans cette partie ; nous sommes intéressés à présenter quelques aspects des malformations spécialement congénitales, entre autres les malformations qui peuvent être provoquées par le Fenugrec et qui touchent spécialement le système nerveux.

II.1. Historique

En 1939, **Paul Ancel** et sa fille **Suzanne Lallemand** ont créé la chimio-térogénèse. C'est une discipline scientifique de manière expérimentale. Elle montre que certaines substances chimiques à faibles doses ont des effets tératogènes particuliers. Ces substances sont les plus appropriées pour être utilisées comme guides dans la recherche des causes des malformations spontanées et de certaines maladies congénitales chez l'homme et les mammifères. Elles permettent généralement de rendre compte de tous les problèmes rencontrés lors de la tératogénèse et de certains des plus importants mis en évidence par l'embryogénèse (**Fischer, 2018**). **Charon (2005)** est le premier médecin Grec qui a annoncé l'accouchement d'un enfant sans tête.

II.2. Définition :

Selon l'OMS, les malformations congénitales sont considérées comme des anomalies morphologiques et fonctionnelles présentes à la naissance ou plus tardivement. Elles trouvent leur origine dans la constitution génétique de l'embryon ou dans un défaut extrinsèque de son développement.

II.3. Rappels

II.3.1. Développement embryonnaire normal

Le stade embryonnaire commence par la fécondation de l'ovule et se poursuit jusqu'à ce que les principaux systèmes et organes du corps du fœtus soient complètement formés.

Le tableau suivant représente les deux premiers stades de développement embryonnaire normal.

Tableau 4 : Les deux premier mois de développement embryonnaire normal (Meeks, 1982)

Étape	Taille (longueur) approximative*	Développement
1er jour/7 jours	0,004 cm	1 ^{er} jour: <ul style="list-style-type: none"> L'ovule et le spermatozoïde se fusionnent pour former une seule cellule portant 46 chromosomes. Au septième jour: <ul style="list-style-type: none"> Le groupe de cellules se fixe à l'utérus. On l'appelle maintenant embryon.
1 mois	0.6 cm 	<ul style="list-style-type: none"> Le cœur commence à battre. Le système nerveux et l'appareil digestif se forment. Les yeux et les oreilles sont visibles.
2 mois	2.5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> L'embryon a une grosse tête qui possède des caractéristiques du cerveau et du visage. Les doigts et les orteils se dessinent. L'embryon est maintenant appelé fœtus.

II.3.2. Embryologie du système nerveux

Le système nerveux d'embryon est induit au cours de la troisième semaine post conceptionnelle.

Le schéma suivant montre les étapes de formation du système nerveux fœtal (figure 8)

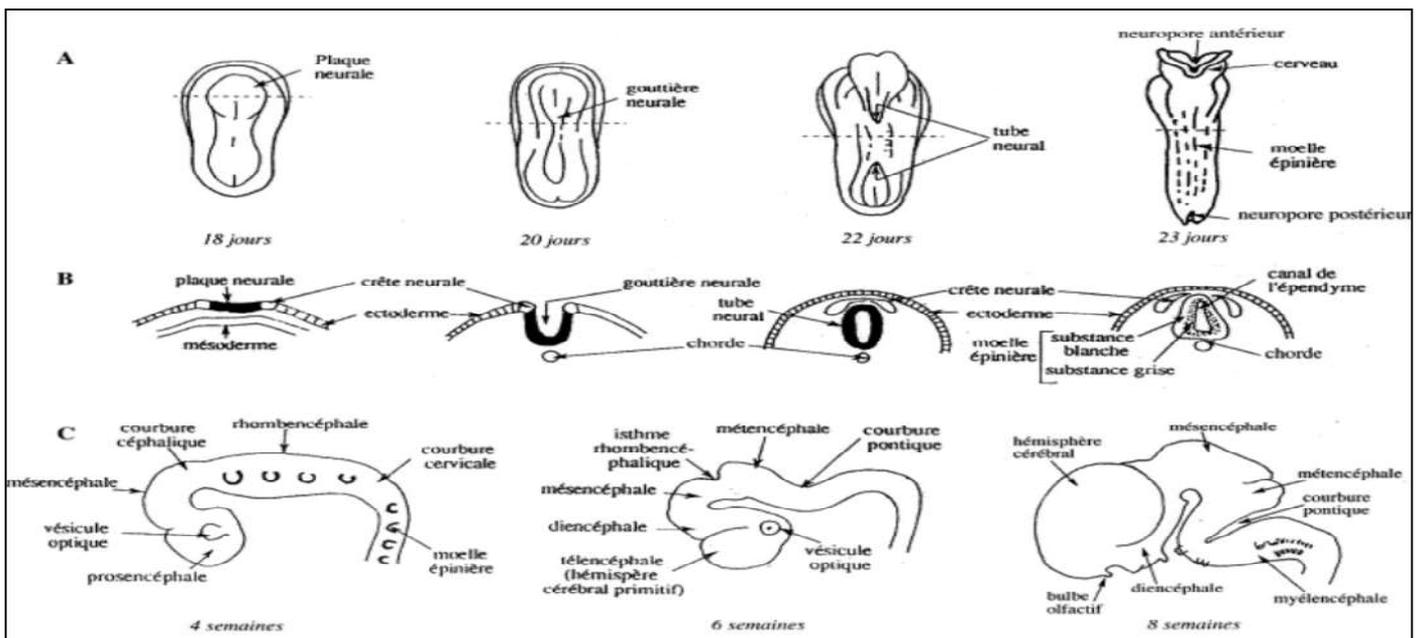


Figure 8 : Embryologie du système nerveux (Delhaye-Bouchaud, 2001 ; Cochard, 2015)

II.4. Date de survenue des malformations

Selon **Amar (2017)**, il existe deux moments à considérer pour déterminer les malformations:

II.4.1. Avant la fécondation

Les malformations vraies sont déterminées avant la fécondation, en péri-conceptionnel ou encore en post-conceptionnel (premières divisions blastomériques).

Avant la conception, il s'agit d'anomalies géniques, héréditaires, présentes sur les chromosomes des gamètes des deux parents.

Au moment de la conception, elles sont en rapport avec des aberrations chromosomiques ou des mutations géniques récentes (de novo).

Quant à la manifestation des malformations vraies, à la période embryonnaire, est décalée par rapport au moment de la détermination.

II.4.2. Après la fécondation

Les malformations secondaires sont déterminées après la fécondation : embryopathies et fœtopathies. Leur manifestation est en général contemporaine de l'agression (périodes embryonnaire ou fœtale). De plus, le phénomène pathologique peut se prolonger longtemps après son apparition (y compris après la naissance).

II.5. Types des malformations :

Selon **Lubala (2011) & Doray (2013)**, il n'est pas possible de qualifier toutes les anomalies congénitales comme malformations au sens strict du terme.

Dans le schéma sous-dessous, nous avons essayé d'établir un récapitulatif qui représente les différents types des malformations congénitales.

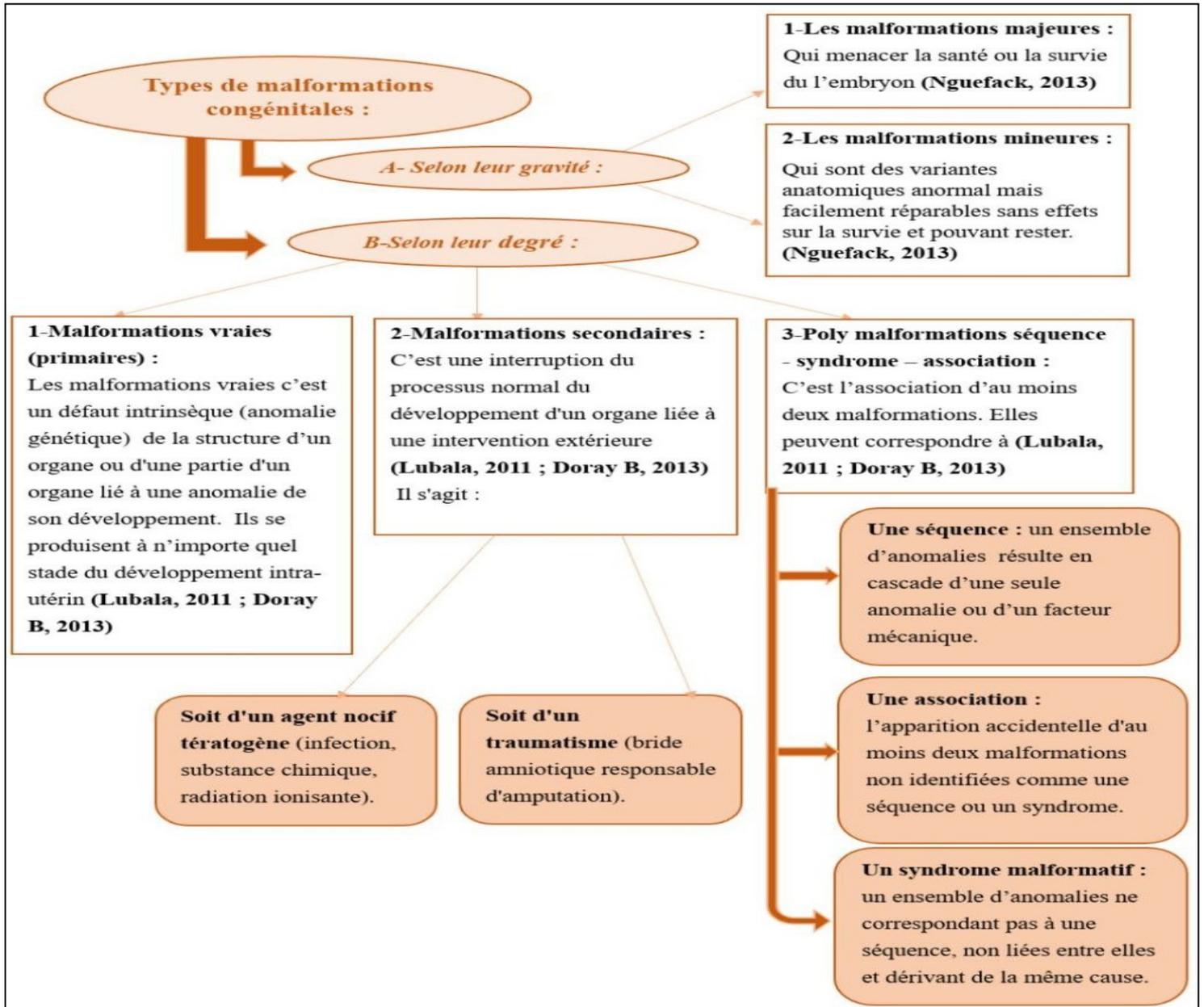


Figure 9 : Schéma récapitulatif des différents types des malformations congénitales

II.6. Classification des malformations selon l'organe impliqué

II.6.1. Malformations du système nerveux

Selon Organisation mondiale de la Santé (2015), il existe plusieurs malformations du système nerveux, selon leur localisation on cite :

➤ Au niveau de l'anencéphale : on cite

° Anencéphalie

° Cranio-rachischisis

➤ **Au niveau de la tête et du cou :** on note

°Iniencephalie

°Hydrocéphalie

°Encéphalocèle (occipitales, frontale,naso-frontale, orbitales, nasale).

°Microcéphalie

➤ **Au niveau de la moelle :** deux majeures malformations ont été décelées

°Spina bifida (Spina bifida aperta, Spina-bifida occulta, Spina bifida cervical, Spina bifida thoracique).

°Sinus dermique congénitale (un fin pertuis, passant à travers l'arc vertébral postérieur non fermé, relie les leptoméninges à l'ectoderme de surface).

Le schéma sous-dessous, montre les différents malformations du système nerveux.

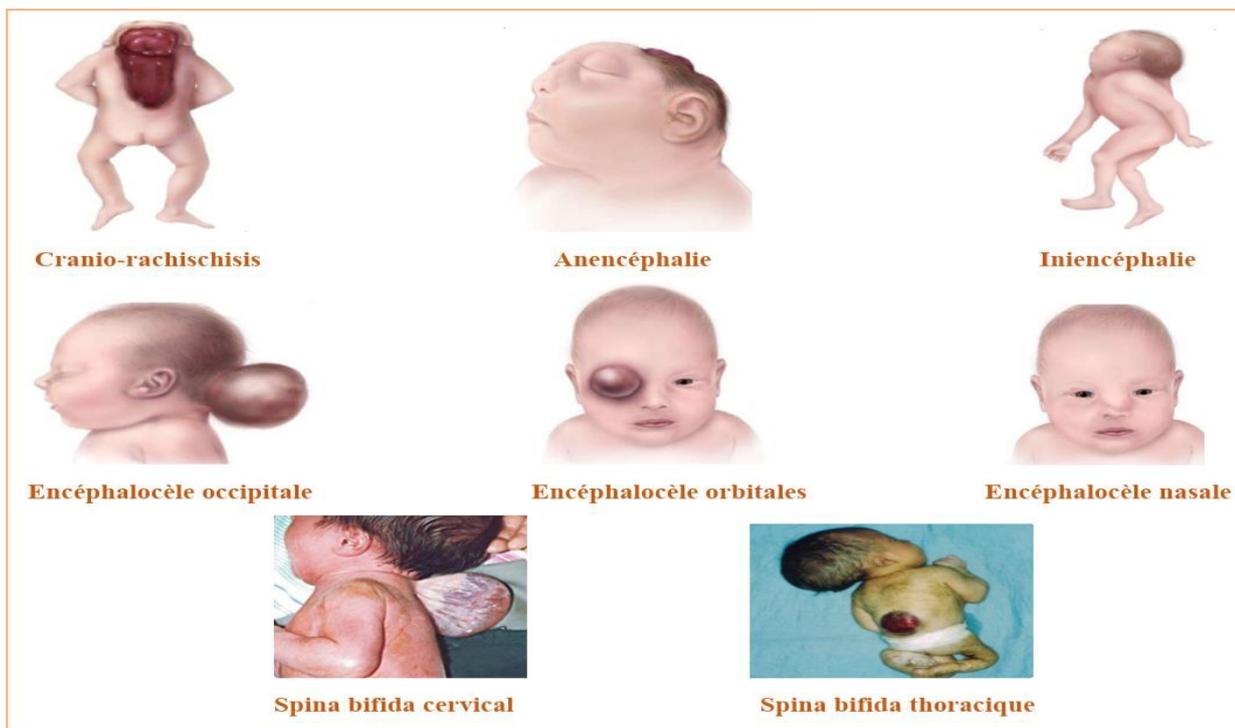


Figure 10 : Différents malformations du système nerveux(OMS, 2015).

II.6.1.1.Symptômes des malformations du système nerveux

Chaque anomalie de système nerveux possède ces symptômes spécifiques, ils sont mentionnés dans le tableau 5.

Tableau 5 :Les anomalies du système nerveux et ces symptômes(**Bottet al.,1999**)

Anomalies	Symptômes
Anencéphalie	l'absence de cerveau ou l'absence de voûte crânienne peut être totale ou partielle.
Cranio-rachischisis	caractérisé par une anencéphalie accompagnée d'une absence de la partie osseuse contiguë de la colonne vertébrale avec exposition à l'extérieur du tissu neural.
Iniencephalie	la dysraphie dans la région occipitale est accompagnée par une rétroflexion sévère du cou et du tronc.
Encéphalocèle	le cerveau et les méninges font hernie en passant par une ouverture anormale de la voûte crânienne.
Spina bifida aperta (ouvert)	l'anomalie osseuse des arcs vertébraux postérieurs (dans le cas présent, au niveau des vertèbres dorsales inférieures) est accompagnée d'une hernie du tissu neural et des méninges et n'est pas recouverte par de la peau.
Spina-bifida occulta (fermé)	l'anomalie osseuse des arcs vertébraux postérieurs (dans le cas présent, au niveau des vertèbres lombaires), les méninges et le tissu neural qui forment une hernie sont recouverts par de la peau.

II.6.2.Malformations du système crano-facial : les anomalies les plus cités sont :

- °Fente palatine
- °Fente labiale bilatérale
- °Fente labiale unilatérale
- ° Trisomie 21 (Down)



Figure 11 : Différents malformations du système crano-facial(**OMS, 2015**).

II.7.Causes des malformations congénitales

Nous avons réalisé ce tableau récapitulatif des principales causes :

Tableau 6 :les principales causes des malformations congénitales

Cause de malformations congénitales	
Facteurs tératogènes internes	
Malformations d'origine génique	Malformations d'origine chromosomique
-Transmission autosomique dominante. -Transmission autosomique récessive. -Transmission récessive liée à l'X. (Boichard, 2016)	Les anomalies chromosomiques peuvent être numériques (trisomies et monosomies)ou structurelle (délétions et duplications)
Facteurs tératogènes externes	
Facteurs nutritionnels	-Carences ou Excès vitaminiques (Vitamine A, B1, B2,B3, B6, D). -Excès en acides aminés. (Arthius, 2007 ;Wilson, 2022) -Carence en acide folique ° Consommation du Fenugrec Une étude prospective à la maternité Souissi de Rabat au Maroc que la consommation du fenugrec figure parmi les facteurs de risque de survenue des malformations congénitales(Sabiri, 2013)
Facteurs physiques	-Radiations ionisantes - Hyperthermie - Ultrasons(Arthius,2007 ; Konaté, 2008)
Facteurs infectieux	° Virus tératogènes : -Infection materno-fœtale par le cytomégalovirus -Infection materno-fœtale par le virus de la rubéole -Infection materno-fœtale par le virus de la varicelle et du zona -Infection congénitale à herpès simplex virus -Infection par le virus de la grippe (Arthius, 2007)
	° Toxoplasmose: La contamination fœtale se fait par passage trans-placentaireu, au cours du premier trimestre. - Une toxoplasmose congénitale sévère caractérisée par des lésions cérébrales à type d'hydrocéphalie par la sténose de l'aqueduc de Sylvius, de microcéphalie avec calcification intra crânienne et de lésions oculaires notamment la rétinopathie (Aethius, 2007 ; Konaté, 2008)
	° Fœtopathie bactérienne (la syphilis congénitale) La syphilis est tératogène et peut provoquer un œdème généralisé, un condylome anal et une paralysie des membres (Masso, 2014)
Facteurs médicamenteux	- Des médicaments comme : Thalidomide, Anticonvulsivants, Psychotropes, Hormones, Anticoagulants oraux, Antibiotiques, Antalgiques et anti-inflammatoires (Arthius, 2007 ; Konaté, 2008)
Facteurs toxiques et chimique	- Syndrome d'alcoolisme fœtal, - Métaux lourds (plomb, mercure), Dioxines, Drogues - Des pesticides (Arthius, 2007)
Autres facteurs	- Anémie(Malinowski &Murji, 2021), Stress(Gallois &Wendland,2012), Diabète (Gnansia, 2005),Consanguinité(Colonat &Spée, 2018)

Chapitre III

Malgré son efficacité remarquable dans le traitement de diverses affections, et les avantages cités auparavant dans le premier chapitre, le Fenugrec reste comme toutes les plantes possédant aussi des effets indésirables et toxiques sur le corps (**Kandhareet al., 2019**). Cependant, la consommation des graines de fenugrec pendant la grossesse a été déconseillé (**Goetz, 2020**), ceci a été mentionné dans toutes les revues de la littérature, mais leur effet tératogène été peu mentionné.

Dans ce chapitre, nous allons essayer de passer en revue les effets tératogènes de cette plante et on va focaliser notre analyse sur ses aspects toxicologiques on présentant une synthèse bibliographique des travaux déjà réalisés.

III.1. Les effets indésirables du Fenugrec :

Le Fenugrec est considéré comme généralement sûr lorsqu'il est consommé en quantités alimentaires normales. Cependant, il peut provoquer des effets indésirables lorsqu'il est consommé en grandes quantités ou sous forme de supplément. Une forte prise ou une hypersensibilité à un des composés du Fenugrec peuvent provoquer plusieurs effets secondaires (**Goetz, 2020**).

Selon les études de **Ghediraet al. (2010)** ; les graines de Fenugrec peuvent entraîner des problèmes gastro-intestinaux (diarrhée, ballonnements), habituellement temporaires, à cause de leur teneur élevée en fibres. Dans des pays où la malnutrition est endémique, le fenugrec agit aussi en tant qu'inhibiteur de l'absorption du fer.

Il est a noté aussi quel'application externe prolongée des graines de fenugrec provoque parfois des réactions allergiques (**Patil, 1997**). En même contexte, une étude plus ancienne que cette dernière, rapporte des problèmes de sensibilisation respiratoire (oppression à la poitrine, toux, asthme) à la poussière de fenugrec chez un travailleur dans l'industrie alimentaire. Un test respiratoire (provocation bronchique) et un test cutané (prick) ont donné une réponse positive. De plus, un test immunologique (RAST) démontre la présence d'IgE spécifiques (**Dugue, 1993**).

On doit toutefois noter une interaction potentielle entre le fenugrec et un certain nombre de médicaments dont les anticoagulants oraux (**Hecket al., 2000**). Aussi, la présence de composés volatils tels que le sotolone dans le Fenugrec entraîner une odeur corporelle caractéristique pendant leur consommation (**Ema, 2016**).

III.2. La neurotoxicité du Fenugrec:

Il y a peu de recherches spécifiques sur la neurotoxicité du Fenugrec. Cependant, voici quelques études et informations générales qui nous avons pu les analysés :

Le Fenugrec contient des composons toxiques qui prouvent toucher le système nerveux. Nous citons par exemple des composés toxiques du Fenugrec comme les saponines stéroïdiennes, et compris la diosgenine et la yamogenine. Ces deux composant peuvent être toxiques à des doses élevées (**Araeet al., 2009**). Les saponines stéroïdiens peuvent aussiperturber la perméabilité des membranes cellulaires, ce qui peut entraîner une fuite de liquides et desélectrolytes hors lescellules et entraver l'absorption des nutriments (**Dixit et al., 2005**).

Selon les études menées par **Dixit et al. (2005)**,le Fenugrec contient également des alcaloïdes, tels que la trigonelline et la choline. Ces deux derniers éléments peuvent être toxiques à des doses élevées. Ils peuvent affecteraussi le système nerveux et entraîner des symptômes tels que les vertiges, les maux de tête, les nausées et des vomissements.

Une autre recherche plus avancé a montré aussi que les saponines stéroïdiques et les alcaloïdes présents dans le Fenugrec peuvent être responsable des effets tératogènes observés chez la souris (**Araeet al.,2009**)

Des études expérimentales réalisées sur des souris chez les animaux ont révélés que leur l'exposition prénatale à une forte dose de graines de Fenugrec a altéré les performances neurocomportementales (y compris une diminution de la locomotion, une altération de la coordination motrice et de la mémoire spatiale à court terme) dans la période post-sevrage (**Khalki et al., 2012**).

Les études sur les effets neurotoxiques du Fenugrec sont limitées et les résultats ne peuvent pas être directement appliqués aux humains.

III.3.Les études et les expériences réalisés sur l'effet de Fenugrec dans la survenue des malformations congénitales :

Il semble y avoir peu de recherches spécifiquement sur les effets de Fenugrec dans l'apparition des malformations congénitales. Dans cette partie nous avons essayé de faire une recherche synthétique sur les études cliniques , expérimentales et ethnobotaniques déjà réalisées sur les effets de Fenugrec.

Dans une étude étiologique réalisée en 2022 dans la région d'Ouarglaet afin de voir les risques de survenue des malformations congénitales, les auteurs ont constatés à travers leurs étude que 10 cas des mères ayant des nouveau nésmalformés à cause de la consommation de Fenugrec. Selon cette étude ; 34,48% des mères ont consommées du fenugrec avant et/ou pendant leur grossesse, alors que la grande majorité représentée par 90% ont la consommée dans la période péri-conceptionnelle(Mazouzi, 2022)

Au Maroc par exemple; et selon l'étude de Skali, (2006); la survenue des malformations congénitales de type d'hydrocéphalie et spina-bifida a été signalée après la prise de fenugrec durant la grossessechez 8 femmes qui ont pris les graines de la plante au cours de la grossesse à des fins thérapeutiques variées : (stimulation de l'appétit, anti inflammatoire, contre le taux chronique, la bronchite, la fièvre, les gastralgies, et l'augmentation de la lactation). Les graines ont été prises sous forme de décoction à jeun ou sous forme du macéré plusieurs fois par jours. Les doses utilisées n'ont pas été précisées

En 2006, huit cas de malformations congénitales (hydrocéphalie et spina –bifida) ont été rapportés par le centre marocain de pharmacovigilance chez des nourrissons dont les mères avaient consommé des graines de fenugrec pendant la grossesse(Taloubiet *al.*,2013 ;Skalli,2006). D'après ces deux dernières études; il s'agissait d'une analyse et d'une description rétrospective des malformations congénitales chez les nouveau-nés de la région de l'oriental au Maroc, allant d'octobre 2013 à octobre 2015. L'enquête s'est concentrée sur les nourrissons ayant au moins une malformation congénitale évidente sur le plan clinique et admis dans le service néonatalogie de l'hôpital. La liste des critères d'exclusion comprenait les déformations post- traumatique, les maladies cardiovasculaires congénitales, les anomalies génétiques. Selon ces auteurs, les malformations des systèmes nerveux étant les plus courantes avec un pourcentage de 41,76%, suivis par les malformations congénitales qui ont une fréquence globale de 0,71%. La consanguinité, le suivi inadéquat de la grossesse et la consommation de Fenugrec étaient parmi les facteurs de risque identifiés pour ces malformations.

Plus tard, une autre étude menée par de Radouaniet *al.*(2015) a mis en évidence une corrélation significative entre la consommation de fenugrec et les malformations

du tube neural dans 85% des 68 cas étudiés. En parallèle ; durant la même année ; une recherche menée par **Forci et al. (2015)** a mis en évidence que 20,7% des femmes qui ont eu un enfant atteint d'une malformation congénitale avaient consommé du fenugrec pendant leur grossesse telles que les malformations du tube neural.

Plus tard, **Seddiki et al. (2017)** ont analysés l'association de la prise de cette plante et la survenue des anomalies du tube neurale. Ils ont conclu que le fenugrec constitue un facteur de risque majeur dans la survenue des anomalies du tube neurale et qu'il est responsable des effets néfastes foetotoxiques. Parmi les facteurs de risque identifiés dans cette étude ; ils ont mentionnés que la prise de fenugrec a un pourcentage de 36%, la consanguinité avec 34%, le diabète (4,5%), et enfin la prise médicamenteuse avec 2,2%.

Passant maintenant aux résultats expérimentales ; où les effets neuroteratogènes ont été démontrés chez des animaux de laboratoires. Selon l'étude de **Kassem et al. (2006)**, la consommation des graines de fenugrec chez des lapines femelles, provoque une réduction significative du nombre de fœtus en développement. Selon ces chercheurs ; les réductions du poids du fœtus et du placenta ont été notés au 20^{ème} jour de gestation, ce qui suggère un effet toxique embryo-fœtale.

D'après l'étude menée par de **Khalki et al. (2010)** sur des souris femelles accouplées et qui ont été soumises à des doses de 500 à 1000mg/kg par jour tout au long de la gestation, a montré que l'extrait du fenugrec provoque un retard de croissance intra-utérin et altère le développement du cerveau. Ces graines peuvent avoir des effets toxiques préjudiciables sur la reproduction et des effets tératogènes potentiels chez le fœtus. Plus tard, cette équipe a mené autres recherches supplémentaires par une étude expérimentale sur des souris exposées à une dose élevée des graines de fenugrec (**Khalki et al., 2012**). Ils ont montrés que l'exposition au Fenugrec est responsable de l'apparition de microcéphalie. Ce dernier peut résulter des proliférations anormales des cellules gliales avec un important retard de croissance et une altération des performances motrices.

Dans le même contexte, autres études plus récentes ont été menées par le même auteur sur l'examen des effets de l'exposition prénatale au Fenugrec sur le développement sensorimoteur et le fonctionnement des réseaux de la moelle épinière

chez la souris **Khalki et al.(2013)**. L'exposition prénatale au fenugrec n'avait pas d'effets significatifs sur la prise de poids de la mère enceinte, la taille de l'utérus, la fréquence cardiaque fœtale et les mouvements. Par contre, L'exposition prénatale les descendants de souris exposées au Fenugrec pendant la grossesse présentaient des retards de développement moteur par rapport aux descendants de souris non exposées. L'exposition prénatale au Fenugrec entraînait une diminution de l'activité électrique dans la moelle épinière, ainsi qu'une altération de la transmission synaptique et de la structure des synapses. Les descendants exposés au Fenugrec présentaient des anomalies de l'expression des protéines impliquées dans la transmission synaptique, ainsi qu'une diminution de la densité des synapses dans certaines régions de la moelle épinière.

L'étude menée par **AL-Yahya, (2013)**, a montrés que l'exposition à des doses maximales tolérées de fenugrec a des effets tératogènes et foetotoxique ainsi que des perturbations de la reproduction chez des souris albinos.

D'après l'étude menée par **Araceet al.(2009)**, il est possible que Certains composés présents dans les graines de Fenugrec peuvent être responsables de leurs effets tératogènes et foetotoxique. Plus précisément, les saponines et les alcaloïdes, ainsi que des quantités élevées d'extrait de graines de Fenugrec, ont un impact négatif sur la prolifération des cellules souches de la moelle osseuse.

Le mécanisme exact par lequel le Fenugrec exerce ses effets n'est pas entièrement compris, mais il est considéré comme étant lié à son impact sur l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants, le Fenugrec peut augmenter les niveaux de malondialdéhyde (MDA) et diminuer les NP-SH (non-proteinessulfhydryls) ce qui peut affecter divers processus biochimiques et mécanismes de réparation (**Al-Harbi et al., 1995; Lahdetiet et al., 1997**).

En Algérie, aucune recherche clinique ou expérimentale n'a été réalisée sur les effets tératogènes du Fenugrec sur le fœtus jusqu'à présent, à l'exception des deux études ethnobotaniques mentionné précédemment.

Il est important de noter que les études mentionnées ci-dessus ont été menées sur des animaux et que les résultats ne peuvent pas être directement appliqués aux humains. De plus, les doses utilisées dans ces études étaient beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les compléments alimentaires à base de Fenugrec.

III.4. Les mécanismes d'action des saponines stéroïdiennes

Les mécanismes d'action du Fenugrec dans la survenue de malformations congénitales n'ont pas entièrement compris et les preuves restent insuffisantes (**AL-Yahya, 2013**).

Plusieurs chercheurs ont essayé de développer quelques hypothèses qui pourraient être à l'origine de ces malformations congénitales du système nerveux à partir soit de leurs expériences ou à partir des études qui ont été réalisées sur les animaux. Nous avons essayé dans notre synthèse bibliographique de tirer quelques hypothèses à partir de ces études, et qui peuvent être à l'origine de ces malformations congénitales.

Des études sur des animaux ont montrés que l'exposition aux saponines stéroïdienne pendant la grossesse peut entraîner des malformations congénitales, en particulier des défauts du tube neural et des membres (**Kaviarasan et al., 2007**). Certaines études ont suggéré que les saponines stéroïdiennes peuvent perturber la perméabilité des membranes cellulaires, ce qui peut entraîner des dommages aux tissus en développement chez les fœtus (**Pascualet al., 2002**), ils peuvent aussi perturber la migration et la différenciation des cellules neurales, ce qui peut entraîner des défauts du tube neural (**Sahu et al., 2018**).

Le grand nombre des effets biologiques des saponines a été associé à leur action sur la perméabilité des membranes cellulaires. Ils ont une capacité spécifique à former des pores dans les membranes. Les saponines ont aussi une action lytique sur les membranes érythrocytaires. L'action hémolytique des saponines peut être résulte de l'affinité de la molécule d'aglycone pour les phospholipides présents dans la membrane cellulaire avec lesquels ils forment des complexes insolubles (**Bangham & Horne, 1962 ; Katariya et al., 2008**).

Selon **Araee et al. (2009)**, l'administration de Fenugrec à fortes doses influence négativement sur la prolifération des cellules de la moelle osseuse. Le mécanisme d'action exact n'est pas connu, mais il peut être lié à l'influence du Fenugrec sur les CYPs (cytochromes P450), ce qui entraîne l'accumulation d'espèces de radicaux libres. Les niveaux élevés de ces radicaux libres peuvent endommager les cellules et les tissus du corps, y compris les cellules et les tissus du fœtus en développement. Ainsi le mécanisme de Fenugrec peut être lié à son impact sur l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants (**Al-Harbi et al., 1995 ; Lahdetie et al., 1997**). Le Fenugrec peut réduire les NP-SH (nonproteine sulfhydryls) qui sont des antioxydants naturels et peut affecter par conséquent divers processus biochimiques et mécanismes de réparation qui protègent les cellules contre le stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres. Donc les niveaux

réduits de NP-SH peuvent indiquer un stress oxydatif accru et une capacité antioxydante réduite, ce qui peut entraîner par conséquent des dommages cellulaires.

Notons aussi un autre composant ; les œstrogènes qui sont des hormones stéroïdiennes sexuelles. Ils se lient aux récepteurs des œstrogènes dans les cellules cibles, où ils peuvent déclencher une cascade de réactions biochimiques qui influencent la fonction et la croissance des cellules. Il a été démontré que les graines de Fenugrec ont une activité œstrogénique qui perturbe le système endométrique et interfère avec le développement du fœtus. C'est-à-dire les graines du Fenugrec possèdent des substances qui ont la capacité de se lier aux récepteurs des œstrogènes qui sont largement distribués dans le cerveau et la moelle épinière en développement, donc ils ont la capacité de limiter ou bloquer les effets des hormones d'œstrogènes pendant la grossesse et provoquent des malformations congénitales (**Kassem *et al.*, 2006 ; Sreeja *et al.*, 2010**).

Le schéma ci-dessous représente quelques mécanismes d'action des saponines stéroïdiennes, et qui montrent les divers effets cellulaires des saponines mentionnées ci-dessus: la perméabilisation cellulaire, activité œstrogénique, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

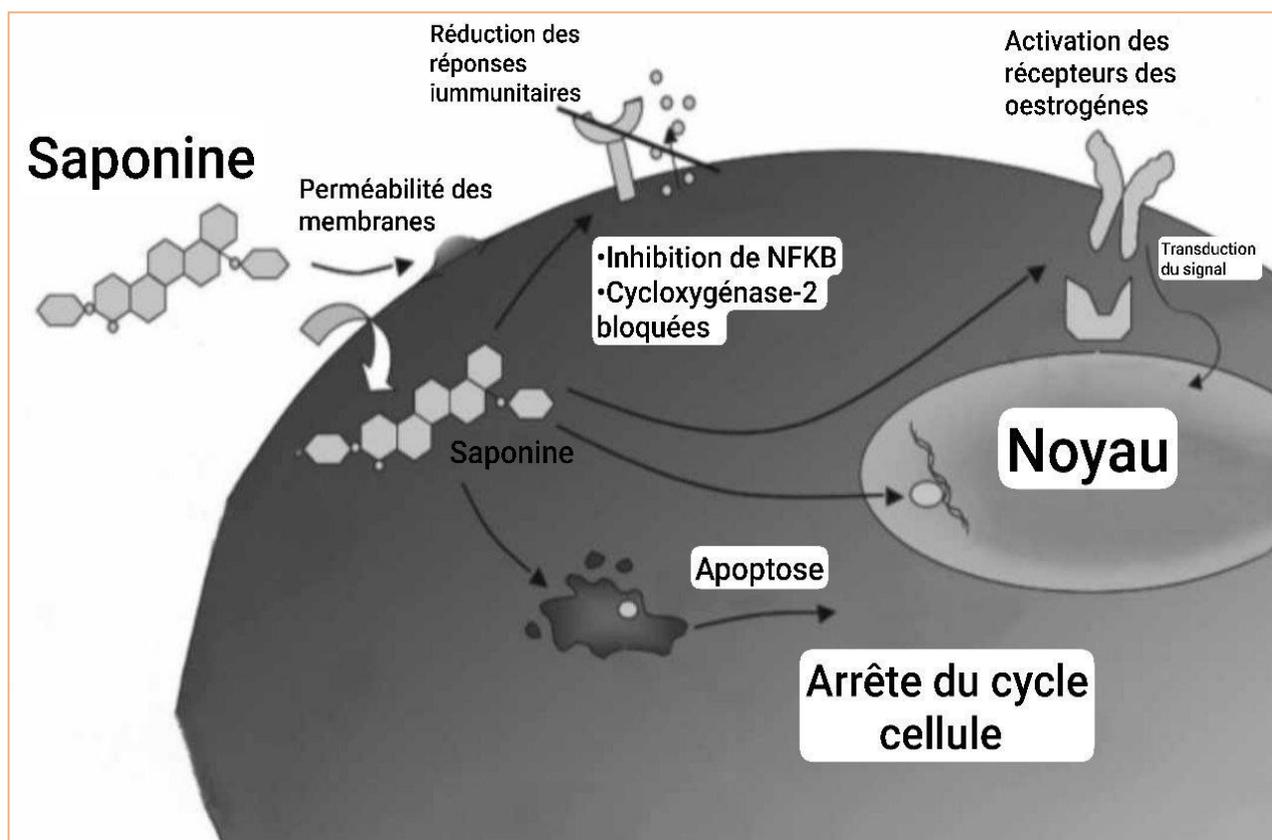


Figure12: Les effets cellulaires des saponines stéroïdiennes modifiées d'après **Bachranet al,(2008)**

La saponine stéroïdienne provoque la perméabilité des membranes cellulaires. Cela peut entraîner une perturbation de l'équilibre moléculaire à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, ce qui peut avoir des conséquences graves sur les fonctions et les divisions cellulaires.

Ainsi, il possède la capacité de réduire les réponses inflammatoires par l'inhibition des NF-kB et le blocage de COX-2 qui régulent la production de cytokines pro-inflammatoires, ces derniers sont des molécules importantes pour la réponse immunitaire. L'inhibition de ces voies peut affaiblir la réponse immunitaire de l'organisme et augmenter le risque d'infections qui provoquent des malformations congénitales.

La saponine stéroïdienne possède une structure similaire à celle des hormones stéroïdiennes, telles que les œstrogènes, donc il peut déclencher une cascade de réactions au cours de grossesse et provoquer des problèmes de signalisation et de développement fœtal.

Chapitre III Les rôles du Fenugrec dans la survenue des malformations congénitales

Enfin, la saponine stéroïdienne peut entraîner l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose ce qui provoque des défauts de développement.

CONCLUSION

Conclusion

Selon notre synthèse bibliographique, et selon l'analyse des différents travaux déjà réalisés ; la consommation de graines et/ou l'administration orale de l'extrait aqueux de graines de Fenugrec ont des nombreux effets tératogènes, tels que des malformations congénitales et la mort rapportés chez l'homme, le rongeur, le lapin et le poussin. En outre, les études menées sur le rat, la souris et le lapin ont montré une toxicité testiculaire et des effets antifertiles chez les mâles, associés au stress oxydatif et aux dommages à l'ADN. Le composé saponine du Fenugrec a également démontré une activité antifertile, anti-implantatoire et abortive chez les femelles. Par conséquent, l'utilisation du Fenugrec pendant la grossesse n'est pas recommandée en raison de ces risques potentiels pour la santé. L'accumulation de preuves suggère également que le Fenugrec peut avoir des effets secondaires neuro-développementaux, neurocomportementaux et neuro-pathologiques, y compris l'hydrocéphalie, l'anencéphalie et la spina bifida.

L'ensemble des études présentées ont soulevé des préoccupations quant à la sécurité de la consommation de fenugrec pendant la grossesse, en particulier en ce qui concerne les effets neurotératogènes, c'est-à-dire les effets nocifs sur le développement du cerveau et du système nerveux chez les fœtus. Ces études prises ensemble ont également suggéré que la consommation de fenugrec pendant la grossesse peut augmenter le risque des malformations congénitales, bien que les preuves soient encore limitées. Il est important de noter que les résultats de ces études ne peuvent pas être directement appliqués à l'homme et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets neurotératogènes du fenugrec chez les humains.

En raison de ces risques potentiels, il est généralement recommandé aux femmes enceintes d'éviter de consommer des graines de fenugrec ou de prendre des suppléments contenant de l'extrait de fenugrec. Cependant, il est important de noter que chaque grossesse est différente et que les femmes enceintes devraient toujours consulter leur médecin avant de prendre tout supplément ou de faire des changements importants dans leur régime alimentaire. Le médecin peut fournir des conseils individualisés en fonction de la situation spécifique de la femme enceinte.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Articles

- Abdel-Barry, J. A., Abdel-Hassan, I. A., & Al-Hakiem, M. H. (1997). Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, **58(3)**, 149-155.
- Al-Harbi, M. M., Qureshi, S., Raza, M., Ahmed, M. M., Giangreco, A. B., & Shah, A. H. (1995). Influence of anethole treatment on the tumour induced by Ehrlich ascites carcinoma cells in paw of Swiss albino mice. *European Journal of Cancer Prevention*, **4(4)**, 307-318.
- Al-Yahya, A. A. (2013). Reproductive, cytological and biochemical toxicity of fenugreek in male Swiss albino mice. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **7(29)**, 2072-2080.
- Amar, E. (2017). Malformations et facteurs environnementaux. *Revue médicale périnatale*, **9(2)**, 73-80.
- Annida, B., & Prince, P. S. M. (2005). Supplementation of fenugreek leaves reduces oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of medicinal food*, **8(3)**, 382-385.
- Araee, M., Norouzi, M., Habibi, G., & Sheikhvatan, M. (2009). Toxicity of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) in bone marrow cell proliferation in rat. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22(2)**.
- Bachran, C., Bachran, S., Sutherland, M., Bachran, D., & Fuchs, H. (2008). Saponins in tumor therapy. *Mini reviews in medicinal chemistry*, **8(6)**, 575-584.
- Bangham, A. D., & Horne, R. W. (1962). Action of saponin on biological cell membranes. *Nature*, **196(4858)**, 952-953.
- Baquer, N. Z., Kumar, P., Taha, A., Kale, R. K., Cowsik, S. M., & McLean, P. (2011). Metabolic and molecular action of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) and trace metals in experimental diabetic tissues. *Journal of biosciences*, **36**, 383-396.
- Bentabet, N., Rajaa, R., & Sakina, N. (2022). Enquête ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales utilisées dans le traitement des maladies dermatologiques dans la ville d'Ain Temouchent. *Journal of applied Biosciences*, **170(1)**, 17704-17719.

Références bibliographiques

- Bin-Hafeez, B., Haque, R., Parvez, S., Pandey, S., Sayeed, I., & Raisuddin, S. (2003). Immunomodulatory effects of fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) extract in mice. *International immunopharmacology*, 3(2), 257-265.
- Boichard, D., Grohs, C., Danchin-Burge, C., & Capitan, A. (2016). Les anomalies génétiques: définition, origine, transmission et évolution, mode d'action. *INRA Productions Animales*, 29(5), 297-306.
- Bott et al. *N. Engl. J. Med.* (1999). SURVEILLANCE DES ANOMALIES CONGÉNITALES UN MANUEL POUR LES ADMINISTRATEURS DE PROGRAMME. 341,1509-1519.
- Charon, P. (2005). Tératologie du tube neural: histoire et paléopathologie. *Antropo*, 10, 83-101.
- Chevallier, L., & Gouset, C. S. (2004). Médicament à base plantes. Masson. A. S., 21, Rue Camille Desmoulins, 92789 Issy - les Moulineaux cedex, 9, p. 273-274.
- Chevallier, N., Corcoran, C. M., Lennon, C., Hyjek, E., Chadburn, A., Bardwell, V. J., ... & Melnick, A. (2004). ETO protein of t (8; 21) AML is a corepressor for Bcl-6 B-cell lymphoma oncoprotein. *Blood*, 103(4), 1454-1463.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
- Delhaye-Bouchaud, N. (2001). Développement du système nerveux central chez les mammifères. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 31(2), 63-82.
- Derridj, A., Ghemouri, G., Meddour, R., & Meddour-Sahar, O. (2009, March). Approche ethnobotanique des plantes médicinales en Kabylie (wilaya de TiziOuzou, Algérie). In *International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants-SIPAM2009* 853 (pp. 425-434).
- Derridj, A., Ghemouri, G., Meddour, R., & Meddour-Sahar, O. (2009, March). Approche ethnobotanique des plantes médicinales en Kabylie (wilaya de TiziOuzou, Algérie). In *International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants-SIPAM2009* 853 (pp. 425-434).
- Dixit, P., Ghaskadbi, S., Mohan, H., & Devasagayam, T. P. (2005). Antioxidant properties of germinated fenugreek seeds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to*

Références bibliographiques

Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 19(11), 977-983.

- Dugue, P., Bel, J., & Figueredo, M. (1993). Le fenugrec responsable d'un nouvel asthme professionnel. *La Presse Médicale*, 22(19), 922-922.
- Ema, M., Hougaard, K. S., Kishimoto, A., & Honda, K. (2016). Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: a literature review. *Nanotoxicology*, 10(4), 391-412.
- Fischer, J. L. (2018). Tératologie. Quand le monstre devient objet de science. *Revue de la Bibliothèque nationale de France*, (1), 50-57.
- Forci, K. H. A. M. C. M., Alami, M. H., & Chkirate, M. (2015). Registre des malformations congénitales: expérience de la maternité des Orangers. *Cahiers d'abstracts du 9e Congrès national de pharmacovigilance*, 2, 34.
- Gallois 2, T., & Wendland 3, J. (2012). Effets du stress prénatal sur le développement cognitif et psychoaffectif de l'enfant: une revue de la question 1. *Devenir*, 24(3), 245-262.
- Ghedira, K., Goetz, P. L. J. R., & Le Jeune, R. (2010). Fenugrec: *Trigonella foenum-graecum* L. (Fabaceae ex. Leguminosae). *Phytothérapie*, 8, 180-184.
- Goetz, P. (2020). Actualités en phytothérapie. *Phytothérapie*, 18(5), 357.
- Gupta, A., Gupta, R., & Lal, B. (2001). Effect of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India*, 49, 1057-61.
- Hannan, J. M. A., Ali, L., Rokeya, B., Khaleque, J., Akhter, M., Flatt, P. R., & Abdel-Wahab, Y. H. A. (2007). Soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action. *British Journal of Nutrition*, 97(3), 514-521.
- Harchane, H., El Addas, H., Amsaguine, S., El Amrani, N., & Radallah, D. (2012). Effets de l'extrait aqueux des graines du fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*) sur l'amélioration du profil lipidique et la prise de poids chez le rat. *Phytothérapie*, 10(6), 357-362.

Références bibliographiques

- Heck, A. M., DeWitt, B. A., & Lukes, A. L. (2000). Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(13), 1221-1227.
- Hibasami, H., Moteki, H., Ishikawa, K., Katsuzaki, H., Imai, K., Yoshioka, K., ...& Komiya, T. (2003). Protodioscin isolated from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) induces cell death and morphological change indicative of apoptosis in leukemic cell line H-60, but not in gastric cancer cell line KATO III. *International journal of molecular medicine*, 11(1), 23-26.
- Kamal, R., Yadav, R., & Sharma, J. D. (1993). Efficacy of the steroidal fraction of fenugreek seed extract on fertility of male albino rats. *Phytotherapy research*, 7(2), 134-138.
- Kandhare, A. D., Thakurdesai, P. A., Wangikar, P., & Bodhankar, S. L. (2019). A systematic literature review of fenugreek seed toxicity by using ToxRTool: evidence from preclinical and clinical studies. *Heliyon*, 5(4).
- Karna SKL. (2013). Phytochemical screening and gas chromatography– mass spectrometry and analysis of seed extract of *trigonella foenum-graecum*, linn (fenugreek/methi). *Inter J Chem Stud*, 1(3):209-214.
- Kassem, A., Al-Aghbari, A., Molham, A. H., & Al-Mamary, M. (2006). Evaluation of the potential antifertility effect of fenugreek seeds in male and female rabbits. *Contraception*, 73(3), 301-306.
- Katariya, M., Surana, S., Tatiya, A., Jain, A., Desai, D., & Shastri, K. (2008). Pharmacognostical and physico-chemical standardization of root of *Eranthemum roseum*. (Vahl) R. Br. *Pharmacognosy Magazine*, 4(13), 75.
- Kaviarasan, S., Naik, G. H., Gangabhagirathi, R., Anuradha, C. V., & Priyadarsini, K. I. (2007). In vitro studies on antiradical and antioxidant activities of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds. *Food chemistry*, 103(1), 31-37.
- Khalki, L., Ba M'hamed, S., Sokar, Z., Bennis, M., Vinay, L., Bras, H., & Viemari, J. C. (2013). Prenatal exposure to fenugreek impairs sensorimotor development and the operation of spinal cord networks in mice. *PLoS One*, 8(11), e80013.
- Khalki, L., Bennis, M., Sokar, Z., & Ba-M'hamed, S. (2012). The developmental neurobehavioral effects of fenugreek seeds on prenatally exposed mice. *Journal of ethnopharmacology*, 139(2), 672-677.

Références bibliographiques

- Khalki, L., M'hamed, S. B., Bennis, M., Chait, A., &Sokar, Z. (2010). Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *Trigonellafoenum-graecum* (L.) in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 131(2), 321-325.
- Lähdetie, J., Peltonen, K., &Sjöblom, T. (1997). Germ cell mutagenicity of three metabolites of 1, 3-butadiene in the rat: Induction of spermatid micronuclei by butadiene mono-, di-, and diepoxides in vivo. *Environmental and molecular mutagenesis*, 29(3), 230-239.
- Malinowski, A. K., &Murji, A. (2021). Iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. *Cmaj*, 193(29), E1137-E1138.
- Mesallam, D. I., Abdel Hamid, O. I., &Ibrahem, N. E. (2018). Ethanolic extract of fenugreek seeds moderates dimethoate-induced pancreatic damage in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 3894-3904.
- MoradiKor, N., Didarshetaban, M. B., &Saeid, H. R. (2013). Fenugreek (*Trigonellafoenumgraecum* L.) as a valuable medicinal plant. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research*, 1(8), 922-931.
- NagulapalliVenkata, K. C., Swaroop, A., Bagchi, D., &Bishayee, A. (2017). A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonellafoenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Molecular nutrition & food research*, 61(6), 1600950.
- Naidu, M. M., Shyamala, B. N., Naik, J. P., Sulochanamma, G., &Srinivas, P. (2011). Chemical composition and antioxidant activity of the husk and endosperm of fenugreek seeds. *LWT-Food Science and technology*, 44(2), 451-456.
- Nguefack, C. T., Obinchemti, T. E., Ekane, G. H., Djomo, A. N., NANA, T., NJAMEN, J., ... & PRISO, E. B. (2013). Les malformations congénitales à l'hôpital général de douala: aspects épidémiologiques et cliniques. *Journal de la SAGO*, 14(1), 11.
- OUADEH, N., BENHISSEN, S., BELKASSAM, A., BENDIF, H., & REBBAS, K. (2021). Etude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales de la région de Dréat (M'Sila, Algérie) Ethnobotanicalstudy and inventory of medicinal plants in the Dréatregion (M'Sila, Algeria). *Geo-Eco-Trop*, 45(4), 617-633.
- Pascual, M. E., Carretero, M. E., Slowing, K. V., &Villar, A. (2002). Simplified screening by TLC of plant drugs. *Pharmaceutical biology*, 40(2), 139-143.

Références bibliographiques

- Patil, S. P., Niphadkar, P. V., & Bapat, M. M. (1997). Allergy to fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 78(3), 297-300.
- Priya, V., Jananie, R. K., & Vijayalakshmi, K. (2011). Studies on anti-oxidant activity of *Trigonella foenum-graecum* seed using in vitro models. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(10), 2704.
- Radouani, M. A., Chahid, N., Benmiloud, L., Elammari, L., Lahlou, K., & Barkat, A. (2015). Epidémiologie et facteurs de risque des anomalies de fermeture du tube neural: données marocaines. *The Pan African Medical Journal*, 22.
- Rashama, C., Mungwena, W., & Damba, T. (2013). Electronic Commerce Technology Adoption at the Scientific and Industrial Research and Development Centre.
- Rouibi, A., Smain, M., Fairouz, S., Hamida-Saida, C., Latifa, F., & Mohammed, B. (2018). Propriétés pharmacologiques de l'extrait aqueux et des huiles essentielles des graines de fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Revue Agrobiologia*, 8(1), 913-919.
- Sabiri, N., Kabiri, M., Razine, R., Kharbach, A., Berrada, R., & Barkat, A. (2013). Facteurs de risque des malformations congénitales: étude prospective à la maternité Souissi de Rabat au Maroc. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 26(4), 198-203.
- Satheeshkumar, N., Mukherjee, P. K., Bhadra, S., & Saha, B. P. (2010). Acetylcholinesterase enzyme inhibitory potential of standardized extract of *Trigonella foenum-graecum* L and its constituents. *Phytomedicine*, 17(3-4), 292-295.
- Sebastian, K. S., & Thampan, R. V. (2007). Differential effects of soybean and fenugreek extracts on the growth of MCF-7 cells. *Chemico-biological interactions*, 170(2), 135-143.
- Seddiki, A. E., Messaouidi, S., & Amrani, R. (2017). Le rôle du fenugrec dans la survenue d'anomalie de fermeture du tube neural: un signal d'alerte depuis le Maroc. *Phytothérapie*, 15(3), 155.
- Shalini Thakran, S. T., Siddiqui, M. R., & Baquer, N. Z. (2004). *Trigonella foenum-graecum* seed powder protects against histopathological abnormalities in tissues of diabetic rats.
- Sharifi-Rad, J., Herrera-Bravo, J., Semwal, P., Painuli, S., Badoni, H., Ezzat, S. M., ...& Cho, W. C. (2022). *Artemisia* spp.: an update on its chemical composition, pharmacological and toxicological profiles. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.

Références bibliographiques

- Sharma, R. D., Raghuram, T. C., & Rao, N. S. (1990). Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 44(4), 301-306.
- Sheikhlar, A. (2013). *Trigonella foenum-graecum* L.(Fenugreek) as a medicinal herb in animals growth and health. *Science International*, 1(6), 194-198.
- Skalli, S. (2006). Malformations associées à la prise de fenugrec au cours de la grossesse. *Bulletin d'informations de pharmacovigilance*, 3(11), 1-2.
- Smith, M. (2003). Therapeutic applications of fenugreek. *Alternative Medicine Review*, 8(1), 20-27.
- Sreeja, S., & Anju, V. S. (2010). In vitro estrogenic activities of fenugreek *Trigonella foenum-graecum* seeds. *Indian Journal of Medical Research*, 131(6), 814-819.
- Srinivasan, K. (2006). Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): A review of health beneficial physiological effects. *Food reviews international*, 22(2), 203-224.
- Taloubi, L. M., Rhouda, H., Belahcen, A., Smires, N., Thimou, A., & Mdaghri, A. A. (2013). An overview of plants causing teratogenicity: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(2), 516.
- Verma, S. K., Singh, S. K., & Mathur, A. (2010). In vitro cytotoxicity of *Calotropis procera* and *Trigonella foenum-graecum* against human cancer cell lines. *J Chem Pharm Res*, 2(4), 861-865.
- Wilson, R. D., & O'Connor, D. L. (2022). Guideline no. 427: folic acid and multivitamin supplementation for prevention of folic acid-sensitive congenital anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 44(6), 707-719.
- Yadav, U. C., & Baquer, N. Z. (2014). Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharmaceutical biology*, 52(2), 243-254.

Livres

- Aït Youssef, M. (2006). *Plantes médicinales de Kabylie*. Éditions Ibispress, Paris, France.
- Arthuis, M., Pinsard, N., & Ponsot, G. (1990). *Neurologie Pédiatrique*. 2e édition, Paris. Médecine-Sciences Flammarion, 1063p.

Références bibliographiques

- Bruneton, J. (1995). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. English.
- Cochard, L. R. (2015). Atlas d'embryologie humaine de Netter. De Boeck Supérieur.
- Debuigne, G. (1974). Larousse des plantes qui guérissent.
- Fournier, P. (2010). Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France. Omnibus. [Paris] (Reproduction en fac-similé de l'édition originale de 1947)
- Larsen, W. J. (2003). Embryologie humaine. 2e édition française. Traduit par A. Dhem. De Boeck, Bruxelles.
- Maire, R. (1933). Mission du Hoggar II. Etudes sur la flore et la végétation du Sahara Central. MemSoc Nat Afrique Nord, 3, 1-280.
- Meeks, J. (1982). Family Living and Human Reproduction. Columbus, OH: Charles E. Merrill Pub Co.
- OMS/CDC/ICBDSR. Surveillance des anomalies congénitales : atlas de certaines anomalies congénitales. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.
- OUADEH, N., BENHISSEN, S., BELKASSAM, A., BENDIF, H., & REBBAS, K. (2021). Etude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales de la région de Dréat (M'Sila, Algérie) Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants in the Dréat region (M'Sila, Algeria). *Geo-Eco-Trop*, 45(4), 617-633.
- Parthasarathy, V. A., Chempakam, B., & Zachariah, T. J. (Eds.). (2008). Chemistry of spices. Cabi.
- Patil, S. P., Niphadkar, P. V., & Bapat, M. M. (1997). Allergy to fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 78(3), 297-300.
- Paul Ancel, La Chimiotérogénèse, Paris, Doin, 1950, 397 p
- Priya, V., Jananie, R. K., & Vijayalakshmi, K. (2011). Studies on anti-oxidant activity of *Trigonella foenum-graecum* seed using in vitro models. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(10), 2704.
- Quezel P and Santa S. (1962). Nouvelle flore de l'algerie et des regions desertiques meridionales. Ed. Centre nationale de la recherche scientifique, Paris, 1963, p. 617-620

Références bibliographiques

- Sahu, N. P., Banerjee, S., Mondal, N. B., & Mandal, D. (2008). Steroidal saponins. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe/progress in the chemistry of organic natural products, 89, 45.
- Volpé, J.-S., Sergeant, P., Fakler, A., & Kanny, G. (2009). Fenugrec: Aliment.
- Wichtl M., 1999. Plantes thérapeutiques. Edition Tee et Doc, 2ème édition: 192.
- Wichtl, M., & Anton, R. (Eds.). (2003). Plantes thérapeutiques (4ème édition allemande–2ème édition française).

Thèses et mémoires

- AMAYAR, Kh., MACHTRI, M., BENREDJEM, I. (2023). Une enquête ethnobotanique sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement des troubles neurologiques à Guelma, Algérie. (Mémoire de mester, Université 8 mai 1945 Guelma)
- Batta, H., & Bouzidi, N. (2017). Contribution à l'étude de protéines de fenugrec trigonella foenum-gracum L. (Fabacées) et évaluation de leur fonctionnalité alimentaire. (Mémoire de master, Université Mohamed Boudiaf, M'sila).
- Boukef, M. K. (1986). Plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne. (université KASDI Merbah, Ouargla)
- Doray, B. (2013). Epidémiologie, clinique, génétique et prévention des malformations congénitales: registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009 (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
- Foury, A. (1954). légumineuses fourragères au Maroc.
- Gnansia, E. R. (2005). Embryopathie diabétique. Récupéré le 12 août 2022, de MAZOUZI, S. Risque de survenue des malformations congénitales Etude étiologique dans la région d'Ouargla (Doctoral dissertation, Université Kasdi Merbah Ouargla).
- Kandouli, C., Mechakra, A., & Piertri, S. (2018). Etude des propriétés antidiabétiques, antioxydantes et anti-inflammatoires des extraits hydrosolubles d'Anville radiata Coss. & Dur. Sur le diabète de type 2 expérimental induit par le régime (high fat) chez la souris C57/BL6J (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- KONATE-LONKOANDE, C. T. (2008). Malformations congénitales externes des nouveau-nés dans les services de gynécologie et d'obstétrique du CHUYO et de chirurgie du CHU-

Références bibliographiques

CDG. A propos de 49 cas (Doctoral dissertation, Thèse de Médecine/Université de Ouagadougou).

- Le Flo'h, E. (1983). Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.
- Lubala, T. (2012). Etude des malformations congénitales cliniquement visibles à la naissance à Lubumbashi. Memoire Online.
- MAZOUZI, S. (2022). Risque de survenue des malformations congénitales Etude étiologique dans la région d'Ouargla (Doctoral dissertation, Université KasdiMerbah Ouargla).

Site internet

- Organisation mondiale de la santé (OMS). Principaux repères sur les anomalies congénitales.<https://www.who.int/fr/>.