

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Échahid Cheikh Larbi Tébessi de Tébessa



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie appliquée

THÈSE
Présentée et Soutenue Publiquement en Vue de l'Obtention
du Diplôme de Doctorat (LMD)

Par:
LAMARI Sarra

Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biologie et physiologie végétale

Intitulée

**Étude comparative de l'évaluation phytochimique et des
activités biologiques d'une espèce végétale du Nord-Est
algérien**

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		
MEKAHLIA Mohamed	Professeur	Université de Tébessa	Président
DEKAK Ahmed	Maître de conférences A	Université de Tébessa	Encadreur
HAMEL Tarek	Professeur	Université d'Annaba	Co-encadreur
BEZZALLA Adel	Professeur	Université de Batna 2	Examineur
SOUAHI Hana	Professeur	Université de Tébessa	Examinatrice
SNOUSSI Moghtet	Maître de conférences A	Centre universitaire d'El Bayadh	Examineur

Année Universitaire : 2025/2026

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse **Dr. DEKAK AHMED**, Maître de conférences classe A au Département de biologie des êtres vivants, Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie, Université Echahid Cheikh Larbi de Tébessa, Algérie, qui a fait montre d'une très grande disponibilité tout au long de la confection de ce travail. Je le remercie pour son précieux concours. Les conseils dont il n'a pas été avare m'ont permis de rehausser le contenu de cette thèse de Doctorat.

Mes remerciements s'adressent également à mon Co-encadrant **Pr. HAMEL Tarek**, Professeur à l'Université d'Annaba, pour sa disponibilité et pour avoir accepté de guider ce travail de recherche

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au **Pr. MEKAHLIA Mohamed Nacer**, Professeur à l'Université de Tébessa, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'avoir accepté d'évaluer ce travail qu'il trouve l'expression de ma profonde gratitude.

J'exprime également ma sincère reconnaissance au Pr. **BEZZALLA Adel**, Professeur à l'Université de Batna, au Pr. **SOUAHI Hana**, Professeure à l'Université de Tébessa, ainsi qu'à Dr. **MOGHTET Snoussi**, Maître de Conférences A au Centre Universitaire d'El Bayadh, d'avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail et de siéger parmi les membres de ce jury ; qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Toute ma reconnaissance va au **Dr. Boukhedir Sameh**. Son aide et sa disponibilité ont été un soutien inestimable au commencement de mes recherches, me permettant d'aborder ce projet avec confiance.

Mes vifs remerciements vont à **Dr. Chawki Benssouici**, maître de recherche classe A (Chef d'équipe), qui m'a apporté aide et assistance et m'a facilité l'accès aux moyens du laboratoire de Biochimie Centre de Recherche en Biotechnologie.

J'exprime ma profonde gratitude au **Pr. HADEF Youcef** pour l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé au sein de son laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Médecine Département de Pharmacie, Université Badji Mokhtar-Annaba.

J'adresse mes sincères remerciements à **Pr. Seridi Ratiba** pour son accueil bienveillant au sein du laboratoire de Biologie Végétale et Environnement de l'Université d'Annaba. Je remercie également, au sein de ce même laboratoire, les ingénieures **Dr. Fatma** et **Mme Ismahen** pour leur accompagnement technique et leur professionnalisme.

Mes remerciements s'adressent également à mes collègues de l'Université de Constantine : **Dr. Kawther Badaoui, Dr. Zeryeb Badaoui et Dr. Maroua Boumaza**, pour leur collaboration et leurs échanges enrichissants.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement mes collègues et amis de l'Université Badji Mokhtar - Annaba, notamment **Mme Selma Labiod, Dr. Amani Hasnaoui, Dr. Imen Boutemdjet et Dr. Achawaq Zadem**, pour leur soutien constant, leur aide et leur amitié tout au long de ce parcours.

Je remercie aussi tous ceux et toutes celles, qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce travail par leurs encouragements. Je cite particulièrement **mes parents** qui m'ont soutenue, sans discontinuer, depuis ma scolarité et m'ont appris la persévérance dans le travail.

Dédicace

Je dédie cet humble travail à mes parents qui m'ont encouragée et soutenue durant mon cursus scolaire et universitaire. C'est dans leur amour que je puise les forces qui entretiennent ma persévérance dans tout ce que j'entreprends.

À mon frère Houssam et ma sœur Besma, pour leur affection, leur soutien indéfectible et leur présence constante à mes côtés.

À mon cher neveu Mouad, mon petit trésor précieux qui apporte tant de joie et de bonheur à notre famille. Je souhaite que ton avenir soit aussi radieux que ton sourire.

Sommaire

Sommaire

Résumés

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des photos

Liste des abréviations

Introduction	1
---------------------------	----------

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Métabolites secondaires : caractérisation, classification et applications

1.1. Généralités	4
1.2. Classification des métabolites secondaires	5
1.2.1. Alcaloïdes	5
1.2.2. Terpènes	6
1.2.3. Composés phénoliques	7
1.3. Classification des facteurs biotiques et abiotiques.....	7
1.3.1. La température	8
1.3.2. La lumière	9
1.3.3. Le sol	9
1.4. Caractérisation des métabolites secondaires	11
1.4.1. Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)	11
1.4.2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)	11
1.4.3. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)....	12
1.5. Applications des métabolites secondaires	12
1.5.1. Propriétés antioxydantes	12
1.5.2. Propriétés anti-inflammatoires	13
1.5.3. Propriétés antidiabétiques	13
1.5.4. Effets des métabolites secondaires des plantes sur les réponses immunitaires à l'irradiation solaire	14
1.5.5. Propriétés anti-Alzheimer	14

Chapitre 2 : Approches *In Silico*

2.1. Généralités	17
2.2. Définitions	17
2.2.1. Le récepteur	18
2.2.2. Le ligand	18
2.2.3. Approches <i>In Silico</i>	18

2.2.4. Algorithmes	19
2.2.5. Fonction Score	19
2.3. Applications des méthodes In Silico dans la découverte des médicaments	20
2.3.1. Identification de nouveaux ligands	20
2.3.2. Optimisation des composés	20
2.3.3. Prédiction de la toxicité	20

Chapitre 3 : *Teucrium polium* L.

3.1. Généralités sur la famille des Lamiacées	21
3.2. Description botanique	21
3.2.1. Feuilles	22
3.2.2. Fleurs	23
3.3. Habitat	23
3.4. Utilisations et propriétés	24
3.5. Toxicité	24
3.6. Classification botanique	25
3.7. Nomenclature	25

Partie II : Matériel et méthodes

1. Enquête ethnobotanique	26
1.2 Fréquence de citation (FC)	26
1.3 Fréquence relative des citations (FRC)	26
1.4 Valeur d'usage (UV)	26
2. Matériel végétal	26
3. Étude des sites	27
3.1. Site d'Annaba (El Eulma)	28
3.2. Site de Guelma (Mdejz Sfa)	28
3.3. Site de Souk-Ahras (Taoura)	29
3.4. Site de Tébessa (Morssot)	30
3.5. Site de Biskra (El Quantra)	31
4. Échantillonnage du sol	31
4.1. Analyses des sols	32
4.1.2. Détermination du pH et de la conductivité	32
4.1.3. Détermination du carbonate total par calcimétrie	32
4.1.4. Détermination du calcaire actif	32
4.1.5. Mesure de l'azote total	32
4.1.6. Détermination des cations échangeables sur l'extrait d'acétate d'ammonium	33
5. Screening chimique des métabolites secondaires	33
6. Extraction	35
7. Dosage des composés bioactifs totaux	35
7.1. Teneur en polyphénols totaux (TPC)	35
7.2. Teneur en flavonoïdes totaux (TFC)	36
8. Caractérisation des extraits	37
8.1. Caractérisation par analyse spectroscopique UV.VIS.NIR	37
8.2. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	37
9. Étude <i>In Silico</i>	40
9.1. ADME	40
9.2. Docking moléculaire.....	40

10.Étude <i>In Vitro</i>	40
10.1. Activité antioxydante <i>In Vitro</i>	40
10.1.1. Activité antiradicalaire au DPPH	41
10.1.2. Activité de piégeage des radicaux ABTS	42
10.1.3. Activité de pouvoir réducteur (FRAP)	43
10.1.4. Activité de la O-phénanthroline	43
10.2.Activité anti-inflammatoire	44
10.3.Activité du facteur de protection solaire (SPF)	44
10.4.Activité inhibitrice de l' α -glucosidase	45
10.5.Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE)	45
11.Analyse statistique	46

Partie III : Résultats et discussion

1.Enquête ethnobotanique	47
2.Rendement des extraits	49
2.1.Rendement des huiles essentielles	49
2.2.Rendements des extraits bruts	49
3.Screening chimique des métabolites secondaires	50
4.Détermination des composés bioactifs totaux	51
5.Analyses des sols	52
6.Caractérisation des extraits	56
6.1 Caractérisation par analyse spectroscopique UV.VIS.NIR.....	56
Extrait méthanolique	56
6.1.1 Extrait de dichlorométhane.....	57
6.1.2Extrait d'éther de pétrole	58
6.1.3.Huile essentielle	59
6.2. Caractérisation par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)	60
6.3.Caractérisation par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)	66
7.Étude <i>In Silico</i>	71
7.1.1ADME	71
7.2. Docking moléculaire	83
7.2.1.Évaluation des activités biologiques <i>In Silico</i>	84
7.2.1. Évaluation de l'activité antioxydante <i>In Silico</i>	84
7.2.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>In Silico</i>	88
7.2.3. Évaluation de l'activité antidiabétique <i>In Silico</i>	92
7.2.4. Évaluation de l'activité anti-Alzheimer <i>In Silico</i>	98
Évaluation de l'activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase <i>In Silico</i>	98
8.Étude <i>In Vitro</i>	99
8.1. Évaluation de l'activité antioxydante <i>In Vitro</i>	99
8.1.2. Résultats pour l'extrait méthanolique	99
8.1.3. Résultats pour l'extrait de dichlorométhane	100
8.1.4. Résultats pour l'huile essentielle	102
8.2. Activité du facteur de protection solaire	104
8.3. Activité inhibitrice de α -glucosidase	106
8.4.Activité anti-Alzheimer	107
8.4.2.Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)	108

Discussion	109
Conclusion	115
Références Bibliographiques	

Annexes

Résumé

La valorisation du patrimoine floristique algérien, riche d'environ 3000 espèces, constitue un enjeu majeur pour la découverte de biomolécules actives. Cette étude explore la variabilité chimique et biologique de *Teucrium polium* L. récoltée dans cinq régions du Nord-Est algérien. La méthodologie combine une extraction séquentielle (HE et solvants de polarité croissante), une caractérisation par UV-VIS-NIR, GC-MS/MS et LC-ESI-MS/MS, ainsi qu'une évaluation biologique *in vitro* (antioxydante, enzymatique, anti-inflammatoire, SPF) et *in silico* (ADMET-Docking).

Les résultats démontrent que la nature du sol influence significativement la composition chimique et la répartition des métabolites secondaires de la plante, la caractérisation chimique a identifié entre 59 et 68 composés volatils dans l'huile essentielle et a révélé la prédominance de l'acide coumarique, du thymol et du bêta-carotène dans l'extrait méthanolique. Les tests biologiques et le docking ont confirmé que l'extrait méthanolique possède les meilleures propriétés antioxydantes avec des valeurs d'IC₅₀ variant de 7,79 à 111,94 µg/mL selon les régions. À l'inverse, l'étude a révélé une absence d'activité anti-inflammatoire *in vitro* (test de la BSA) ainsi qu'une faible inhibition des cholinestérases variant de 539±1,85 à 638,7±1,23 µg/mL. L'approche *in silico* a mis en évidence une bonne biodisponibilité orale potentielle et a confirmé la sécurité d'emploi des composés, avec 94 % des molécules présentant une faible toxicité aiguë (DL₅₀ >2000 mg/kg), tout en révélant des affinités de liaison remarquables avec la cible COX-2.

En conclusion, ce travail démontre que la variabilité bioclimatique impacte directement la plasticité métabolique de *Teucrium polium*. L'extrait méthanolique s'impose comme le candidat le plus prometteur pour des applications antioxydantes et cosmétiques, justifiant la nécessité de futures études précliniques *in vivo*.

Mots-clés : *Teucrium polium* L., *in silico*, GC-MS/MS, LC-MS/MS, activités biologiques

Abstract

The valorization of the Algerian flora, which includes approximately 3000 species, is a major challenge for the discovery of active biomolecules. This study explores the chemical and biological variability of *Teucrium polium* L. harvested from five regions in North-Eastern Algeria. The methodology combines a sequential extraction (Essential Oils and solvents of increasing polarity), structural characterization by UV-VIS-NIR, GC-MS/MS, and LC-ESI-MS/MS, as well as an evaluation of biological activities *in vitro* (antioxidant, enzymatic, anti-inflammatory, and SPF) and *in silico* (ADMET-Docking).

The results demonstrate that soil nature significantly influences the chemical composition and the distribution of the plant's secondary metabolites. Chemical characterization identified between 59 and 68 volatile compounds in the essential oil and revealed the predominance of coumaric acid, thymol, and beta-carotene in the methanolic extract. Biological tests and molecular docking confirmed that the methanolic extract possesses the best antioxidant properties, with IC₅₀ values ranging from 7.79 to 111.94 µg/mL depending on the region, as well as a strong photoprotective potential. Conversely, the study revealed an absence of *in vitro* anti-inflammatory activity (BSA assay) and low cholinesterase inhibition, with values ranging from 539 ± 1.85 to 638.7 ± 1.23 µg/mL. The *in silico* approach highlighted good potential oral bioavailability and confirmed the safety profile of the compounds, with 94% of the molecules exhibiting low acute toxicity ($LD_{50} > 2000$ mg/kg), while revealing remarkable binding affinities with the COX-2 target.

In conclusion, this work demonstrates that bioclimatic variability directly impacts the metabolic plasticity of *Teucrium polium*. The methanolic extract stands out as the most promising candidate for antioxidant and cosmetic applications, justifying the need for future *in vivo* preclinical studies.

Keywords : *Teucrium polium* L., *in silico*, GC-MS/MS, LC-MS/MS, biological activities

الملخص

إن تثمين التراث النباتي الجزائري، الذي يضم حوالي 3000 نوع، يمثل رهاناً حيوياً لاكتشاف جزيئات حيوية نشطة جديدة. تستكشف هذه الدراسة التباين الكيميائي والحيوي لنبات الجعدة الذي تم جمعه من خمس مناطق في الشمال الشرقي الجزائري. تعتمد المنهجية المتبعة على الجمع بين الاستخلاص المتسلسل (الزيوت الأساسية والمذيبات ذات القطبية المتزايدة)، والتوصيف الهيكلي باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية والقريبة من تحت الحمراء، وتقنية الفصل الكروماتوغرافي الغازي والسائل المقترنة بمطياف الكتلة الترادفي، بالإضافة إلى التقييم البيولوجي مخبرياً وحاسوبياً (عن طريق الإرساء الجزيئي).

أظهرت النتائج أن طبيعة التربة تؤثر بشكل معتبر على التركيب الكيميائي وتوزيع الاستقلابيات الثانوية للنبات. وقد مكن التوصيف الكيميائي من تحديد ما بين 59 و 68 مركباً طياراً في الزيت الأساسي، كما كشف عن سيادة حمض الكوماريك، والثيمول، والبيتا كاروتين في المستخلص الميثانولي. أكدت الاختبارات البيولوجية والنمذجة الحاسوبية أن المستخلص الميثانولي يمتلك أفضل الخصائص المضادة للأكسدة، بقيم تركيز مثبت نصفية تتراوح بين 7.79 و 111.94 ميكروغرام/مل تبعاً للمناطق، بالإضافة إلى قدرة عالية على الحماية من الأشعة فوق البنفسجية. في المقابل، كشفت الدراسة عن غياب النشاط المضاد للالتهاب مخبرياً (اختبار تثبيط بروتين ألبومين المصل البقري)، وضعف تثبيط إنزيمات الكولينستراز بقيم تتراوح بين 539 و 638.7 ميكروغرام/مل. من جهة أخرى، أبرزت الدراسة الحاسوبية توفراً حيوياً جيداً للمركبات وأكدت سلامة استخدامها، حيث صُنفت 94% من الجزيئات ضمن فئة السمية الحادة المنخفضة (جرعة قاتلة نصفية أكبر من 2000 ملغ/كغ)، مع إظهار ألفة ارتباط ملحوظة مع إنزيم الأكسدة الحلقية-2.

ختاماً، يبرز هذا العمل أن التباين المناخي الحيوي يؤثر مباشرة على اللدونة الأيضية لنبات الجعدة. ويعد المستخلص الميثانولي المرشح الأكثر وعداً للتطبيقات المضادة للأكسدة وفي مجال مستحضرات التجميل، مما يستوجب إجراء دراسات حيوية داخل الجسم مستقبلاً للتحقق من هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: نبات الجعدة، النمذجة الحاسوبية، مطيافية الكتلة الترادفية، الأنشطة البيولوجية

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Classification botanique de <i>Teucrium Polium</i> L.	25
2	Méthodes de criblage phytochimique	32
3	Fonction normale de produit utilisée dans le calcul de la SPF	44
4	Synthèse des indices ethnobotaniques et des usages de <i>Teucrium polium</i> dans les cinq régions d'étude	48
5	Résultats du screening phytochimique	50
6	Teneur en polyphénols totaux (TPC)	51
7	Teneur en flavonoïdes totaux (TFC) Flavonoids (µg QE/mg)	51
8	Paramètres physicochimiques des sols étudiés	52
9	Caractérisation phytochimique de l'extrait méthanolique des cinq zones d'étude par LC-MS/MS.	62
10	Analyse de la similitude qualitative et quantitative entre les composés sélectionnés dans l'extrait méthanolique des cinq régions. Les valeurs entre crochets représentent le nombre de composés de chaque région.	64
11	Analyse de la similitude qualitative et quantitative entre les composés identifiés dans l'huile essentielle des cinq régions. Les valeurs entre crochets représentent le nombre de composés de chaque région.	70
12	Liste de composés majoritaires de l'huile essentielle	72
13	Analyse ADMET <i>in silico</i> des principaux constituants de l'huile essentielle des cinq régions.	76
14	Propriétés toxicologiques des composés majoritaires des huiles essentielles	77
15	Liste de composés majoritaires de l'extrait méthanolique.	79
16	Analyse ADMET <i>in silico</i> des principaux constituants de l'extrait méthanolique des cinq régions.	81
17	Propriétés toxicologiques des composés majoritaires de l'extrait méthanolique.	82
18	Résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (1HD2) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés.	84
19	Résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (3LN1) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés	88
20	Résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (3A4A) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés	92

21	Résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (4EY7) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés	93
22	Résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (1POI) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés	98
23	Activité antioxydante de l'extrait méthanolique	99
24	Activité antioxydante de l'extrait Dichlorométhane	101
25	Activité antioxydante de l'extrait Ether de pétrole	102
26	Comparaison de l'activité antiradicalaire ABTS entre les extraits et les Standards.	103
27	Activité photoprotectrice de différents extraits de <i>Teucrium polium</i>	104
28	Activité inhibitrice de α -glucosidase	106
29	Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)	107
30	Activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase (BChE)	108

Liste des Figures

N°	Titre	Page
1	Localisation géographique des sites d'étude le long d'un gradient climatique dans le Nord-Est algérien	27
2	Situation géographique de la région d'Annaba	28
3	Situation géographique de la région de Guelma	29
4	Situation géographique de la région de Souk-Ahras	29
5	Situation géographique de la région de Tébessa	30
6	Situation géographique de la région de Biskra	31
7	Mécanismes de piégeage du DPPH par un antioxydant (AH)	40
8	Mécanisme d'action de l'abts	41
9	Rendement de l'huile essentielle dans les différentes régions	49
10	Rendement des extraits bruts dans les différentes régions	50
11	Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en calcium et en carbonate des sols étudiés	53
12	Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en calcaire actif et en phosphore des sols étudiés	53
13	Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en Sodium et le ph des sols étudiés	54
14	Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en magnésium et la conductivité des sols étudiés	54
15	Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en phosphore et le potassium des sols étudiés	55
16	Caractérisation de l'extrait méthanolique par analyse spectroscopique UV-VIS.	56
17	Caractérisation de l'extrait DCM par analyse spectroscopique UV-VIS	57
18	Caractérisation de l'extrait EDP par analyse spectroscopique UV-VIS	58
19	Caractérisation de l'huile essentielle par analyse spectroscopique UV-VIS.	59
20	Comparaison des profils chromatographiques (LC-MS/MS) de l'extrait méthanolique (meoh) des cinq zones d'étude.	61
21	Diagramme de Venn illustrant la répartition des composés entre les régions.	63
22	Biplot d'analyse factorielle de correspondance (AFC) illustrant la répartition des composés par région.	63
23	Répartition quantitative des familles chimiques des composés par région. Les chiffres dans les cercles correspondent à des pourcentages.	65
24	Matrice de corrélation entre les paramètres physico-chimiques du sol et les composés identifiés dans l'extrait méthanolique .	66
25	Comparaison des profils chromatographiques (GC-MS-MS) des huiles	

	essentielles des cinq zones d'étude.	68
26	Répartition quantitative des familles chimiques des composés de l'huile essentielle par régions. Les chiffres dans les cercles correspondent à des pourcentages	68
27	Biplot d'analyse factorielle de correspondance (AFC) illustrant la répartition des composés volatils par région	69
28	Matrice de corrélation entre les paramètres physico-chimiques du sol et les composés identifiés dans l'huile essentielle	69
29	Boiled-egg graphique des composés majoritaires de l'huile essentielle	74
30	Radars de biodisponibilité et profils physico-chimiques ADME des Composés majoritaires. (Voir le tableau 13 pour les codes des composés).	75
31	Boiled-egg graphique des composés majoritaires de l'extrait méthanolique.	80
32	Radars de biodisponibilité et profils physico-chimiques ADME des Composés majoritaires de l'extrait méthanolique.	80
33	Relation conformationnelle entre la pose et son ligand de référence dans la poche inhibitrice. (Jaune = originale, mauve = dockée) ; (a) : 1HD2.pdb ; (b) : 4EY7.pdb ; (c) : 3LN1.pdb ; (d) : 3A4A.pdb ; (e) : 1POI.pdb	83
34	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'Acide 2-méthoxybenzoïque et le site actif de 1HD2	85
35	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le Thymol et le site actif de 1HD2	85
36	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'Acide 4-méthoxybenzoïque le site actif de 1HD2	86
37	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de 1HD2	86
38	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide coumarique et le site actif de 1HD2	87
39	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le Thymol et le site actif de la 3LN1	89
40	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide 2-méthoxybenzoïque et le site actif de la 3LN1	89
41	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide coumarique et le site actif de la 3LN1	90
42	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de la 3LN1.	90
43	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre 3-cyclohexène-1-éthanol, β ,4-diméthyl- et le site actif de la 3LN1	91
44	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le formiate de 2,6-octadiène-1-ol, 3,7-diméthyl-, (E) et le site actif de la 3LN1.	91
45	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de la 3A4A.	92
46	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-diméthyl-, formate, (E) et le site actif de la 4EY7.	94
47	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre 1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-triméthyl-, [S-(Z)]- et le site actif de la 4EY7.	95

48	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le 3-Cyclohexene-1-ethanol, .beta.,4-dimethyl et le site actif de la 4EY7.	95
49	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le 4-Methoxybenzoic Acide et le site actif de la 4EY7.	96
50	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide 2-Méthoxybenzoïque et le site actif de la 4EY7.	96
51	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de la 4EY7.	97
52	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'Acide coumarique et le site actif de la 4EY7.	97
53	Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide 2-Méthoxybenzoïque et le site actif de la 1POI.	98
54	Activités antioxydantes exprimées en valeurs IC ₅₀ de l'extrait méthanolique étudié et des étalons déterminés par les tests DPPH (A), ABTS (B), phénanthroline (C) et pouvoir réducteur (D). Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour l'analyse statistique, suivie d'un test post hoc de Turkey. (*) pour la comparaison avec le BHA et (#) pour la comparaison avec le BHT ou l'acide ascorbique.	100
55	Activités antioxydantes exprimées en valeurs IC ₅₀ de l'extrait Dichlorométhane étudié et des étalons déterminés par les tests ABTS et phénanthroline. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour l'analyse statistique, suivie d'un test post hoc de Turkey. (*) pour la comparaison avec le BHA et (#) pour la comparaison avec le BHT ou l'acide ascorbique.	101
56	Comparaison de l'activité antiradicalaire ABTS entre les échantillons de HE et les Standards.	103
57	Valeurs du facteur de protection solaire des extraits de <i>T. Polium</i> . Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart-type. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour l'analyse statistique.	105
58	Activité inhibitrice de α -glucosidase.	106
59	Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (ache).	108

Liste des photos

N°	Titre	Page
1	La partie aérienne de Teucrium polium L.	22
2	La feuille de Teucrium polium L.	22
3	La fleur de Teucrium polium L.	23

Liste des abréviation et symboles

Abréviations	Signification
°C	Degré Celsius
μL	Microlitre
μg	Microgramme
AlCl ₃	Chlorure d'aluminium
ANSM santé	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de
cm	Centimètre
COV	Composés Organiques Volatils
D.O	Densité optique
DMSO	Diméthylsulfoxyde
A _{0,5}	Concentration indiquant 0,50 d'absorbance
IC ₅₀	Concentration d'inhibition à 50%
ABTS	2, 2 azinobis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid
BHA	Butylhydroxyanisole.
BHT	Butylhydroxytoluène
DPPH	α,α-diphényl-β-picrylhydrazyl
EQ	Extrait
g	Gram
H ₂ O	Eau pure
HE	Huile Essentielle
kg	kilogram
km ²	Kilomètre carré
M	masse
MeOH	méthanol
mg	milligram
Fe ²⁺	Ions Ferreux
Fe ³⁺	Ions Ferriques
FRAP	Pouvoir Réducteur de l'ion Ferrique
LC-ESI-MS/MS	Chromatographie Liquide -Spectrométrie de Masse à Ionisation par Electrospray
pH	Potentiel Hydrogène
SPF	Sun Protection Factor
μg GAE/mg d'extrait	μg d'Equivalents d'Acide Gallique par mg d'extrait
μg QE/mg d'extrait	μg d'Equivalents de Quercétine par mg d'extrait
UV	Ultraviolet
ADMET	Absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité
TPSA	Surface polaire topologique
nRB	Nombre de liaisons rotables
nOHA	Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène
nOHD	Nombre de donneurs de liaisons hydrogène
GI	Absorption gastro-intestinale
BBB	Barrière hémato-encéphalique
CYP	Cytochrome
P-gp	Glycoprotéine de perméabilité
sr_are	Facteur nucléaire (dérivé érythroïde 2)
MS	Métabolites secondaires

Introduction générale

L'Algérie, en raison de sa position géographique au nord du continent africain et bordant la Méditerranée d'ouest en est, se compose de quatre principaux ensembles topographiques : le Tell, les Hauts Plateaux, l'Atlas saharien et le Sahara qui s'étendent successivement du nord au sud (Malti et al., 2019). Cette diversité topographique ainsi que les conditions climatiques variées favorisent la croissance d'environ 3 000 espèces végétales distinctes, dont 168 espèces endémiques (Cheriti et al., 2006), conférant à ce pays l'une des flores les plus riches et diversifiées au monde. En effet, l'Algérie est réputée pour la diversité variétale de ses plantes médicinales et aromatiques, ainsi que pour les multiples usages traditionnels qui en sont faits à travers l'ensemble des terroirs du pays.

Ces plantes sont exposées à des variations environnementales qui affectent leur croissance, leur développement et leur composition chimique. Les conditions climatiques telles que la température, les précipitations, l'ensoleillement et l'humidité ont un impact direct sur la physiologie des plantes et par conséquent sur la production de métabolites secondaires. Ces composés, produits par les plantes à des fins physiologiques telles que la défense contre les herbivores, la protection contre les agents pathogènes ou la pollinisation, présentent une grande diversité chimique et sont connus pour leurs propriétés thérapeutiques, aromatiques et industrielles (Aguirre et al., 2023). Des études ont montré que les plantes cultivées dans des conditions de stress hydrique produisent des huiles essentielles avec des concentrations plus élevées en composés volatils, ce qui suggère une réponse adaptative des plantes aux conditions défavorables (Bićanić et al., 2020; Hancioglu et al., 2021). L'altitude est l'un des principaux déterminants environnementaux de la composition chimique des huiles essentielles (Sabbahi et al., 2019; Ling et al., 2022). Les plantes qui poussent à des altitudes plus élevées sont exposées à des températures plus basses, à des niveaux d'UV plus élevés et à des précipitations plus importantes, ce qui peut affecter leur physiologie et leur métabolisme secondaire. Le sol est l'un des principaux facteurs environnementaux influençant la composition chimique des métabolites secondaires.

En effet, les molécules bioactives naturelles font l'objet de recherches approfondies et d'un intérêt élevé pour explorer les métabolites secondaires en général, que ce soit dans le domaine de la santé et des maladies graves (cancer) ou dans l'industrie agroalimentaire (Vaou et al., 2021). Ces composés sont très recherchés pour leurs propriétés biologiques : antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires. Compte tenu de l'intérêt croissant pour ces substances bioactives, la modélisation *in silico* est apparue comme une approche prometteuse pour leur identification et leur prédiction, offrant des avantages significatifs par rapport aux méthodes expérimentales traditionnelles. Grâce aux techniques de simulation informatique, la

modélisation *in silico* peut être utilisée pour étudier les interactions moléculaires complexes entre les composés et leurs cibles biologiques, notamment les protéines, les enzymes et les récepteurs (Srihari, 2017). Cette approche permet de prédire les propriétés pharmacologiques des molécules, telles que l'affinité pour la cible, l'activité biologique et la toxicité, et de concevoir de nouvelles substances chimiques potentiellement plus puissantes et plus sélectives (Ugolini et al., 2021). En outre, la modélisation *in silico* permet de cribler rapidement et à moindre coût un grand nombre de molécules potentielles, ce qui accélère le processus de découverte de médicaments par rapport aux méthodes traditionnelles (Roesler et al., 2024).

Teucrium polium L. est une plante aromatique connue pour ses propriétés médicinales et ses applications dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques (Baali et al., 2016; Benchikha et al., 2022). Son huile essentielle, riche en composés aromatiques tels que les monoterpènes et les sesquiterpènes, possède un large spectre d'activités biologiques (Simonyan & Chavushyan, 2016). Cependant, la composition chimique de cette plante peut varier en fonction des conditions environnementales.

C'est la raison pour laquelle, nous avons mené durant cette thèse une étude phytochimique et des activités biologiques d'une Lamiacée « *T. polium* », dans différentes régions du nord-est algérien appartenant à différents étages bioclimatiques, en procédant à la caractérisation et à la variabilité chimique et à l'étude du pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire, anti-Alzheimer des huiles essentielles et des extraits obtenus à partir de cette plante.

Dans ce contexte, nous avons structuré ce présent travail en trois grandes parties.

- La première partie regroupe une synthèse bibliographique, elle-même subdivisée en trois chapitres. Un premier chapitre comportant une présentation sur l'exploration des métabolites secondaires de la caractérisation aux applications. Dans le deuxième chapitre nous présentons l'étude *in silico* et les logiciels utilisés. Enfin un dernier chapitre comportant la présentation botanique de la plante.
- La deuxième partie regroupe les données expérimentales. Nous détaillons dans un premier temps, l'échantillonnage de la plante étudiée et récoltée dans les différentes régions en Algérie, l'extraction des huiles essentielles et des différents extraits, ainsi que leur caractérisation en combinant plusieurs techniques d'analyse chromatographiques et spectroscopiques (la spectroscopie UV-VIS-NIR, chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse). Ensuite, nous abordons dans un second temps ; l'étude des activités biologiques *in silico* basées sur une étude d'amarrage moléculaire. Cette dernière permettra de prédire le mode de

liaison des composés étudiés avec les enzymes (L' α -glucosidase, l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase), en tant que cibles antidiabétiques et anti-Alzheimer respectivement. Cela permet d'expliquer les interactions et d'identifier les interactions clés entre les composés actifs et les cavités des enzymes correspondantes, lesquelles sont par la suite confirmées par des tests biologiques *in vitro*.

- La troisième partie est consacrée à la présentation, la discussion et l'interprétation des résultats obtenus.

Enfin, le manuscrit se terminera par une conclusion générale qui permettra de tirer quelques perspectives de prolongement à ce travail.

Partie I
Synthèse
Bibliographique

Chapitre 1

Métabolites Secondaires : Caractérisation, Classification et Applications

1.1.Généralités

Pendant des siècles, l'être humain a bénéficié des vertus curatives des plantes qu'il a utilisées comme médicaments. Ces médicaments ont d'abord pris la forme de drogues brutes telles que teintures, thés, cataplasmes, poudres et autres formulations à base de plantes (Janick, 2003). De la médecine traditionnelle aux produits pharmaceutiques modernes, le monde naturel renferme une multitude de composés bioactifs aux vertus thérapeutiques potentielles. Ces produits naturels, interagissent avec notre corps de manière complexe, démontrant une gamme surprenante d'activités biologiques. Au sens large, les « produits naturels » désignent toutes les molécules d'origine biologique, toutefois, ce terme est généralement utilisé pour désigner les métabolites secondaires produits par les plantes. Les métabolites secondaires des plantes désignent les composés qui ne sont pas directement impliqués dans les processus photosynthétiques ou respiratoires, mais qui sont nécessaires à la survie des plantes dans l'environnement. Au cours du siècle dernier, le terme métabolites secondaires (MS) a été suggéré pour la première fois par Albrecht Kossel en 1910, puis par le botaniste polonais Friedrich Czapek, qui a décrit, 30 ans plus tard, les MS comme les produits finaux du métabolisme de l'azote (Jones, 1953; Bourgaud et al., 2001). En revanche, les composés du métabolisme primaire ou les métabolites primaires tels que les protéines, les acides nucléiques et les sucres jouent des rôles fondamentaux, bien définis et essentiels dans les processus de croissance et de reproduction des organismes (Venkatasai et al., 2025). Les plantes synthétisent une variété de métabolites secondaires aux structures très diverses, le développement de techniques analytiques sophistiquées, telles que la chromatographie, au milieu du 20^e siècle, a permis d'en savoir plus sur les MS et leurs structures chimiques. La chromatographie sur papier, en particulier, a clairement montré que certains de ces composés étaient des pigments colorés (Bourgaud et al., 2001). La biologie moléculaire et les progrès significatifs des outils biochimiques de ces dernières années ont montré que les MS des plantes sont cruciaux pour l'adaptation des plantes à leur environnement (Kim et al., 2010; Zha et al., 2010).

Ces métabolites secondaires ne sont pas seulement importants pour les plantes qui les produisent, mais aussi pour l'humanité qui les exploite comme source de médicaments. Leurs effets, continuent d'inspirer les scientifiques qui cherchent à comprendre la relation complexe entre le règne végétal et la santé humaine (Reshi et al., 2023). L'exploration de ces activités ne dévoile pas seulement des applications thérapeutiques potentielles, mais offre également des informations précieuses sur les processus biologiques fondamentaux. L'étude de ces composés bioactifs et de leurs mécanismes d'action est essentielle pour une meilleure compréhension et une exploitation optimale du potentiel thérapeutique des plantes médicinales (Li et al., 2020).

1.2. Classification des métabolites secondaires

Du point de vue de la classification, les cellules végétales produisent deux types de métabolites, les métabolites primaires (MP) sont directement impliqués dans la croissance et le métabolisme des plantes, tels que les glucides, les lipides et les protéines, les métabolites secondaires (MS) sont considérés comme les produits finaux des métabolites primaires, mais ne sont pas impliqués dans l'activité métabolique, tels que (les alcaloïdes, les phénols, les stéroïdes, les huiles essentielles...etc.), ces derniers agissent comme des produits chimiques spécialisés dans la défense, essentiels à la santé des plantes, à la croissance et à la santé des cellules.

La classification des métabolites secondaires repose sur plusieurs critères tels que la structure chimique, la composition, la solubilité dans différents solvants et la voie de synthèse.

Les groupes les plus importants et les plus courants comprennent les alcaloïdes, les terpènes et les composés phénoliques. Chaque classe contient des sous-classes présentant une complexité structurelle variable (Bruneton, 1999).

Il est primordial de prendre en compte ces classifications afin d'explorer leurs implications dans différents secteurs, tels que l'agriculture et la pharmacologie.

1.2.1. Alcaloïdes

Un alcaloïde est un composé organique naturel, hétérocyclique, contenant une base azotée, généralement basique, possédant une structure moléculaire complexe et présentant des propriétés pharmacologiques marquées même à des concentrations faibles (Roy, 2017). La majorité des alcaloïdes sont hautement toxiques à des doses élevées. Selon Ziegler et Facchini. (2008), il est estimé que les plantes synthétisent environ 12 000 alcaloïdes distincts, pouvant être classés en différents groupes. En règle générale, on identifie trois types :

- **Les proto-alcaloïdes** : sont des composés dans lesquels l'azote n'est pas intégré dans un noyau hétérocyclique. Ils sont formulés à partir d'acides aminés (exemple : colchicine).
- **Les pseudo-alcaloïdes** : présentent généralement toutes les caractéristiques des alcaloïdes authentiques, bien qu'ils ne soient pas issus des acides aminés (exemple : la caféine).
- **Les alcaloïdes vrais** : Ils contiennent un atome d'azote au sein d'un cycle hétérocyclique et sont synthétisés biosynthétiquement à partir d'un acide aminé, présentant ainsi une activité pharmacologique significative (Beddou, 2015).

1.2.2. Terpènes

L'appellation "terpène" (ou terpénoïde ou isoprénoïde) est dérivée du nom de l'arbuste méditerranéen appelé térébinthe, que les molécules terpéniques soient cycliques ou non. Leur diversité de formation et de propriétés découle toutes de l'isoprène C₅H₈. La synthèse passe par l'isopentényl diphosphate (IPP) dérivé de la voie mévalonique (Hopkins, 2003). Leur structure squelettique carbonée contient un atome de carbone dérivé de multiples unités de 5 carbones de type isoprène.

Les terpènes sont classés en fonction du nombre d'unités isopréniques qu'ils contiennent. Les monoterpènes (C₁₀) sont des molécules composées de 10 atomes de carbone, formées par la combinaison de deux unités d'isoprène. Les sesquiterpènes ont une structure composée de 15 atomes de carbone, tandis que les diterpènes en ont 20. Les triterpènes sont des composés organiques de la classe des C₃₀. Les terpènes ou les caroténoïdes.

Selon Bruneton (1999), chaque classe de terpènes découle de la condensation d'un certain nombre d'unités isopréniques, à partir desquelles se forment, par polymérisation et isomérisation, tous les autres dérivés (Guignard, 2000). Les terpènes peuvent se présenter sous forme d'hydrocarbures ou être oxygénés (Bruneton, 1999), leur complexité peut être augmentée par la conjugaison avec des sucres ou d'autres molécules.

3.2.2.1 Huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des composés organiques complexes d'origine naturelle, caractérisés par leur structure variée, leur état liquide, leur volatilité, leur transparence et leur parfum, produits par des plantes aromatiques et médicinales en tant que métabolites secondaires. Ces substances présentent une faible solubilité dans l'eau, mais une bonne solubilité dans l'alcool et les solvants organiques. Ces substances ne renferment aucune matière grasse, leur désignation en tant que « huile » découle de leur propriété hydrophobe, tandis que l'appellation « essentielle » est liée à leur caractéristique odorante (Bruneton, 1999). Les huiles essentielles peuvent être produites par l'ensemble des organes ou structures de la plante. Les sécrétions des plantes, telles que les fleurs, les feuilles, les tiges, les graines, les fruits, les racines, le bois ou l'écorce, sont produites par des cellules sécrétoires, des cavités sécrétrices, des canaux sécréteurs ou des trichomes glandulaires. Ces sécrétions sont fréquemment localisées à la surface ou à proximité de la surface de la plante (Matos et al., 2019) .

D'un point de vue chimique, les huiles essentielles se composent de mélanges de structures très complexes, pouvant renfermer plus de 300 composés distincts. Ces substances sont des molécules hautement volatiles appartenant principalement à deux catégories distinctes de composés odorants, en fonction de leur voie de biosynthèse. Il convient de distinguer le groupe des terpènes et des terpénoïdes, largement répandu, du groupe des composés aromatiques dérivés du phénylpropane.

1.2.3. Composés phénoliques

Les composés phénoliques, également appelés polyphénols constituent l'un des groupes les plus importants des métabolites secondaires. La caractéristique commune des polyphénols est la présence d'un ou plusieurs groupes phénoliques. Ils sont très répandus dans les plantes où ils contribuent de manière significative à la couleur, au goût et à la saveur.

Ces produits, caractérisés par une structure chimique souvent complexe, présentent une grande diversité et des variations significatives entre les espèces (Cuendet et al., 1999). Ils contribuent à la protection des végétaux contre les agressions environnementales ou les aident à se défendre contre les diverses attaques des organismes pathogènes. Leur contribution est très efficace pour améliorer la tolérance des plantes à divers stress. Ainsi, ces composés sont cruciaux pour maintenir l'équilibre et favoriser l'adaptation de la plante à son environnement naturel. D'un point de vue thérapeutique, ces composés chimiques forment le fondement des agents pharmacologiquement actifs présents dans les plantes médicinales (Macheix et al., 2005). Ils constituent un élément essentiel de l'alimentation humaine et animale.

Les composés phénoliques, constituent le groupe le plus nombreux et le plus largement distribué dans le royaume des végétaux, avec plus de 8000 structures phénoliques connues. Ces composés peuvent être regroupés en plusieurs catégories qui se différencient d'abord par la complexité du squelette de base, ensuite par le degré de modification de ce squelette (degré d'oxydation, d'hydroxylation etc.) et enfin par les liaisons possibles de ces molécules de bases avec d'autres molécules (glucides généralement). On distingue les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, les coumarines, les silènes et les quinones.

1.3 Classification des facteurs biotiques et abiotiques

Les métabolites secondaires sont essentiels aux interactions écologiques et à la biodiversité au sein des écosystèmes. Ces substances, produites par les plantes, les champignons et les micro-organismes, ont un impact sur une variété de processus écologiques, tels que l'invasion des plantes, les relations symbiotiques et la diversité des espèces. Les métabolites secondaires contribuent de manière significative à la dynamique écologique et à la biodiversité des écosystèmes en influençant la compétition intra- et interspécifique entre les plantes telles que l'allélopathie, inversement, ils peuvent également agir comme des signaux de communication mutuellement bénéfiques entre les plantes, par exemple en alertant les plantes voisines de la présence d'herbivores. De même, les métabolites secondaires peuvent jouer un rôle central dans la défense des plantes contre les herbivores et les agents pathogènes, mais aussi attirer les pollinisateurs, aidant ainsi les plantes à compléter leur cycle biologique. Toutes ces interactions entre les plantes et les autres organismes peuvent être des éléments clés du fonctionnement global d'un écosystème.

Ces facteurs biotiques peuvent déclencher la production de métabolites secondaires comme mécanisme de défense, augmentant ainsi leur concentration. Les pathogènes stimulent également leur production, donnant souvent naissance à des composés aux propriétés antimicrobiennes. En revanche, les facteurs abiotiques, tels que la température, la lumière, les nutriments du sol et la disponibilité en eau, peuvent avoir un impact significatif sur la biosynthèse des métabolites secondaires. Comprendre ces facteurs est crucial pour exploiter tout le potentiel des métabolites secondaires des plantes (Alami et al., 2024) .

1.3.1 La température

La température est un facteur environnemental essentiel qui affecte l'activité enzymatique et les voies métaboliques, influençant la synthèse des métabolites secondaires (Jamloki et al., 2021; Qaderi et al., 2023) . La recherche a démontré que les variations de température peuvent avoir un impact sur la diversité, la concentration et la composition des métabolites secondaires produits par les espèces marines, les micro-organismes et les plantes (Salam et al., 2023; Holopainen et al., 2018) . Une augmentation de la température accélère le processus de vieillissement des feuilles et l'accumulation de métabolites secondaires dans les racines. Il convient de souligner que le stress thermique ralentit considérablement le développement des plantes et provoque la sénescence, même s'il a également été démontré qu'il favorise ou diminue la synthèse de métabolites secondaires dans les plantes. Les plantes tempérées produisent certaines molécules cryoprotectrices pendant la saison d'hivernage. Ces molécules comprennent

des sucres solubles (tréhalose, stachyose, saccharose et raffinose), des alcools de sucre (sorbitol, ribitol et inositol), des substances azotées de faible poids moléculaire (proline et glycine bêtaïne, protéines antigel protectrices et autres). Les plantes présentent une résistance accrue aux basses températures en raison de la lignification et du dépôt de subérine dans leurs parois cellulaires (Said-Al Ahl, 2021).

1.3.2 La lumière

L'aspect physique de la lumière influence la synthèse des métabolites de nombreuses espèces végétales différentes. La production de métabolites secondaires est également améliorée par le rayonnement ultraviolet (UV). Une augmentation de l'exposition aux UV-B amène les plantes au champ à produire plus d'huiles essentielles et de contenu phénolique (Chan et al., 2010) . En plus d'être essentielle à la photosynthèse et à la croissance des plantes, la lumière contrôle la quantité et le calibre des métabolites secondaires (MS) que les plantes produisent. Les plantes ayant des périodes d'éclairage plus longues ont des niveaux de coumarine beaucoup plus élevés dans leurs feuilles et leurs tiges, tandis que des périodes d'éclairage plus courtes entraînent des niveaux de coumarine beaucoup plus faibles (Zhou et al., 2020) . La durée de la photopériode a un impact considérable sur la quantité de coumarine trouvée dans les tiges et les feuilles. Par conséquent, la quantité de MS accumulés est significativement influencée à la fois par l'intensité lumineuse et la photopériode.

1.3.3 Le sol

L'accumulation des métabolites secondaires dépend fortement de l'eau du sol (stress hydrique), de la salinité du sol et de la fertilisation du sol.

- **La fertilisation du sol**

Les éléments minéraux, en particulier l'azote minéral, affectent le métabolisme primaire et la production de métabolites secondaires. Cela a un impact majeur sur la qualité des matières premières que les plantes génèrent, sur leur croissance et leur développement (Zoratti et al., 2014) . La capacité des plantes à produire des composés phénoliques et des flavonoïdes totaux est sensiblement influencée par les niveaux d'azote présents dans l'environnement. De plus, l'augmentation de la fertilisation est associée à une augmentation modeste des activités antioxydantes (Arena et al., 2017).

- **La sécheresse**

La sécheresse est l'un des stress environnementaux les plus importants qui peuvent altérer les caractéristiques physiologiques et biochimiques des plantes et augmenter la concentration de métabolites secondaires dans les tissus végétaux. La sécheresse est classée comme un éliciteur physique abiotique (Rahman et al., 2023 ; Pant et al., 2021). Il existe une grande variabilité dans

la capacité des espèces végétales à résister à la sécheresse. Les circonstances qui conduisent à la sécheresse sont caractérisées par de faibles niveaux d'eau disponibles et sont associées à des températures élevées et à des niveaux intenses de rayonnement solaire (Zobayed et al., 2007; Zhang et al., 2021).

La croissance des plantes et la photosynthèse sont altérées en raison de la sécheresse, ce qui modifie également les caractéristiques biochimiques de la plante (Zobayed et al., 2007). Lorsqu'elles sont exposées au stress hydrique, des herbes comme le basilic doux (*Ocimum basilicum*) et le basilic américain (*Ocimum americanum*) perdent leur croissance végétative, leurs glucides totaux, leur huile essentielle, leur proline, leur azote, leur phosphore, leur potassium et leur teneur en protéines. Le stress hydrique entraîne une augmentation du pourcentage d'huiles essentielles et une diminution de l'azote, du phosphate, du potassium et des protéines. Pour la production d'herbes et d'huiles essentielles, la capacité hydrique du champ doit être d'au moins 75 % pour maximiser le potentiel des deux espèces (Mulugeta & Radácsi, 2022). Ces résultats démontrent que le stress hydrique pourrait faire fluctuer la biosynthèse des MS.

- **La salinité**

Le sel dans l'environnement favorise le développement de nombreux métabolites secondaires dans les plantes, tels que les phénols, les terpènes et les alcaloïdes. Certaines espèces de plantes ont une concentration d'anthocyanes plus élevée en réponse au stress salin, tandis que les espèces sensibles au sel ont une teneur en anthocyanes plus faible. Il existe une corrélation entre une augmentation de la salinité et une augmentation de la teneur en polyphénols de certains tissus végétaux. Chez la camomille (*Matricaria chamomilla*), la teneur en huile essentielle, le nombre de branches par plante, le nombre de fleurs par plante, la longueur du pédoncule et d'autres caractéristiques sont tous affectés négativement par la salinité et la sécheresse (Zhang et al., 2021). Le stress salin provoque une augmentation de la teneur en alcaloïdes réserpine et vincristine, qui sont tous deux classés comme métabolites du stress des plantes chez *Rauvolfia tetraphylla* et *C. roseus*, respectivement. L'augmentation des phénols dans *Mentha pulegium* (Ouslati et al., 2010) et *Nigella sativa* (Bourgou et al., 2010) a été observée sous stress salin. Isabgol (*Plantago ovata*) a été soumis à un stress salin, ce qui a entraîné une augmentation de la teneur en proline, flavonoïdes et saponines de la plante (Haghighi et al., 2012). La salinité est un facteur qui influence positivement l'accumulation de MS.

1.4 Caractérisation des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires extraits par diverses méthodes doivent être caractérisés correctement afin d'identifier les composés connus et d'en découvrir de nouveaux. La composition chimique exacte du mélange peut être déterminée à l'aide de diverses techniques analytiques. La combinaison de différentes techniques analytiques ou de plusieurs composés permet d'établir le profil de tous les constituants chimiques présents dans le mélange. Cette caractérisation est cruciale, non seulement pour valider les utilisations traditionnelles des plantes, mais aussi pour développer de nouveaux médicaments candidats potentiellement plus sûrs.

1.4.1 Chromatographie Liquide couplée à une Spectrométrie de Masse (LC-MS)

L'intégration de la chromatographie liquide (LC) avec la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) et la spectrométrie de masse (MS/MS) est un outil puissant pour analyser ou identifier un large éventail de composés dans divers mélanges complexes (Pandey et al., 2016; Lei et al., 2023). La méthode chromatographique doit être optimisée pour une séparation satisfaisante des composés, ce qui permet d'obtenir des données LC-MS de meilleure qualité.

1.4.2 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

La spectroscopie RMN est une technique largement utilisée pour l'élucidation de la structure des composés dans des mélanges isolés ou complexes (plantes et animaux) (Pandey et al., 2016 ; Mahar et al., 2016 ; Mahar et al., 2022). La caractérisation de divers métabolites secondaires peut être réalisée à l'aide d'expériences RMN 1D et 2D. Les informations de multiplicité ne peuvent pas être collectées efficacement dans les mélanges complexes ou les extraits de produits naturels, en raison du chevauchement des signaux. Alternativement, la 2D-JRES peut être utilisée pour obtenir des spectres découplés homonucléaires (Huang et al., 2024). L'élucidation de structure assistée par ordinateur (CASE) a été développée pour l'élucidation de la structure chimique à l'aide de données RMN 1D et 2D (Elyashberg & Argyropoulos, 2021). Diverses expériences de RMN 2D, telles que la spectroscopie de corrélation (COSY), la spectroscopie de corrélation totale (TOCSY), la spectroscopie de corrélation filtrée doublement quantique (DQF-COSY), la corrélation quantique simple hétéronucléaire ^1H - ^{13}C (HSQC) et, pour la connectivité des groupes ou des cycles, les expériences de corrélation de liaisons multiples hétéronucléaires ^1H - ^{13}C (HMBC), peuvent être utilisées. Une variante avancée de HSQC, à savoir HSQC éditée par multiplicité, pourrait être utilisée pour la caractérisation de la structure dans un mélange (Mahar et al., 2022). La spectroscopie de diffusion ordonnée (DOSY) RMN est un outil utile pour l'analyse de mélanges complexes (Balayssac et al., 2009). La RMN DOSY et la chimiométrie ont été développées

pour déterminer les poids moléculaires des polymères naturels, de plus, des stratégies LC-MS-RMN ont été développées pour la séparation et la caractérisation des métabolites dans des mélanges biologiques complexes (Monakhova et al., 2018).

1.4.3 Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS)

La GC-MS est l'une des techniques chromatographiques les plus utilisées pour le criblage à haut débit de mélanges complexes (Müller et al., 2002; Lytovchenko et al., 2009; Chang et al., 2022). La GC-MS peut détecter et quantifier les métabolites lipophiles, notamment les acides gras, les alcanes, les stérols, les phytohormones et les tocophérols (Müller et al., 2002). Les composés dérivés, volatils et thermiquement stables peuvent être analysés par GC-MS. La technologie hybride utilisant un chromatographe en phase gazeuse et un spectromètre de masse peut être particulièrement adaptée à l'analyse des mélanges. L'hélium est le gaz vecteur le plus préférable et la source d'ionisation est un dispositif d'ionisation par impact électronique de 70 eV, ce qui en fait un outil universellement acceptable avec des résultats cohérents pour une large gamme d'échantillons biologiques.

1.5. Application des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires ont inspiré l'intérêt de nombreux scientifiques issus de différents domaines de recherche en biologie végétale et en biotechnologie. Ils ont étudié, *in vitro* et *in vivo*, les molécules bioactives extraites de plusieurs plantes dans le but d'isoler, d'analyser et de caractériser biochimiquement de nouveaux composés phytochimiques et d'évaluer leur activité biologique et leur toxicité éventuelle. Leurs applications en médecine sont vastes, allant de puissants agents antimicrobiens et antiviraux à des traitements anticancéreux efficaces.

Dans le domaine de la thérapie anticancéreuse, ils ont la capacité d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses et d'induire leur mort, les flavonoïdes et les acides polyphénoliques étant particulièrement prometteurs. En plus, les métabolites secondaires comme les terpénoïdes et les alcaloïdes ont des effets neuroprotecteurs qui pourraient aider à réduire les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, tout en ayant des effets anti-inflammatoires pour diverses conditions inflammatoires.

1.5.1 Propriétés antioxydantes

Les antioxydants naturels sont produits dans les cellules vivantes afin de maintenir un équilibre délicat entre oxydation et réduction dans le processus du métabolisme des nutriments et de la fonction immunitaire. En cas de stress oxydatif, les antioxydants réagissent avec les espèces radicalaires et non radicalaires afin de déclencher des mécanismes de défense pour la protection des composants intracellulaires et extracellulaires (Jiang & Xiong, 2016).

Les MS végétaux ayant une activité antioxydante potentielle peuvent être considérés comme

des alternatives naturelles à de nombreuses substances chimiosynthétiques pour améliorer la qualité des aliments et augmenter la durée de vie (Dimitrios, 2006 ; Jiang & Xiong, 2016). Plusieurs familles de plantes, telles que les Astéracées, les Rosacées et les Punicacées, produisent des MS bioactifs, notamment des flavonoïdes, des lignanes, des vitamines, des caroténoïdes et des terpénoïdes, qui se caractérisent par une forte activité antioxydante (Halvorsen et al., 2002). Les antioxydants naturels des matières végétales sont principalement des polyphénols (acides phénoliques, flavonoïdes, anthocyanes, lignanes et catéchines), des caroténoïdes (xanthophylles, lycopène et carotènes) et des vitamines (vitamines E et C).

1.5.2 Propriétés anti-inflammatoire

L'inflammation est une réaction biologique complexe de protection des tissus corporels contre les infections microbiennes, les lésions tissulaires ou les irritants, qui fait intervenir les cellules immunitaires, les vaisseaux sanguins et les médiateurs moléculaires (Kumar & Pandey, 2013). Les produits naturels récemment développés en tant que médicaments anti-inflammatoires constituent une ressource complète allant d'explications détaillées à des stratégies d'amarrage moléculaire pour les composés naturels ayant une activité anti-inflammatoire (Sammar et al., 2019 ; Beg et al., 2011). Récemment, la création de substances anti-inflammatoires basées sur les MS végétaux, tels que les polyphénols, les terpènes, les acides gras et de nombreux autres composants bioactifs, a démontré une efficacité remarquable (Aswad et al., 2018).

Plusieurs MS végétaux ont été signalés comme possédant une activité anticancéreuse potentielle en raison de leur capacité à prévenir le stress oxydatif et l'inflammation qui causent des dommages à l'ADN, ce qui conduit à son tour à la carcinogenèse (Block et al., 2015).

1.5.3. Propriétés antidiabétique

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement définitif capable de moduler efficacement la dysfonction métabolique associée au diabète. Dans ce sens, plusieurs approches pharmacologiques ont été utilisées pour contrôler l'hyperglycémie, qui est la principale cause des complications du diabète. Les plantes médicinales traditionnelles ayant des propriétés antidiabétiques peuvent constituer une source utile pour le développement d'agents hypoglycémisants oraux plus sûrs et plus efficaces (Surya et al., 2014 ; Zanzabil et al., 2023). Elles produisent des métabolites secondaires, tels que des alcaloïdes, des flavonoïdes, des tanins, des terpénoïdes, de l'acide férulique, etc., qui ont démontré une activité hypoglycémisante. Les alcaloïdes inhibent l' α -glucosidase et réduisent le transport du glucose à travers l'épithélium intestinal, ce qui diminue la glycémie. Les flavonoïdes suppriment les niveaux de glucose et augmentent l'activité hépatique du glucose, très probablement en améliorant la libération d'insuline par les îlots pancréatiques. Les saponines, les triterpénoïdes

et les glycosides stéroïdiens stimulent la libération d'insuline et bloquent la formation de glucose dans le sang. Les polysaccharides augmentent les niveaux d'insuline sérique, améliorent la tolérance au glucose et réduisent les niveaux de glucose dans le sang. Des composés tels que l'acide férulique stimulent la sécrétion d'insuline (Mishra, 2022 ; Malode et al., 2021).

1.5.4. Effets des métabolites secondaires des plantes sur les réponses immunitaires à l'irradiation solaire.

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses publications ont été consacrées aux effets photoprotecteurs des substances d'origine végétale, principalement les MS, en raison de l'inquiétude croissante du public et de la communauté médicale concernant les dommages graves associés à l'irradiation solaire et aux rayons UV artificiels (Scharffetter-Kochanek et al., 1997; Pallela et al., 2010; Kaur & Saraf, 2009). Les données expérimentales suggèrent que diverses MS, principalement des polyphénols extraits du thé vert, des pépins de raisin, des graines de soja ou de la racine de *Curcuma longa*, lorsqu'elles sont prises par voie orale ou appliquées par voie topique, exercent une action chimiopréventive sur l'inflammation cutanée (érythème et lésions dues aux coups de soleil), suivie d'une diminution significative des tumeurs cutanées non malignes et malignes résultant d'une exposition à des doses cancérigènes d'UV (Wright et al., 2006 ; L. Korkina et al., 2018). Dans une étude clinique, la génistéine, un isoflavone de soja, a efficacement inhibé l'érythème induit par les UVB lorsqu'elle a été appliquée sur la peau avant l'irradiation UVB (Wei et al., 2003; Korkina et al., 2017).

De nombreuses études récentes confirment les avantages des stratégies de formulation visant à obtenir un effet photoprotecteur synergique à partir de sources végétales naturelles, capables d'exercer des activités anti-vieillessement, anti-inflammatoires et antioxydantes synergiques (Radice et al., 2016) . Plusieurs huiles végétales ont été proposées comme agents améliorant la photostabilité (Alloret et al., 2012) et comme excipients respectueux de la peau, car elles augmentent la pénétration des filtres UV synthétiques et naturels. Les huiles végétales hydratent la peau exposée au soleil et peuvent en outre avoir elles-mêmes un indice de protection solaire (SPF) (Kaur & Saraf, 2010). Les huiles végétales issues de ressources végétales renouvelables se sont révélées être des agents améliorants efficaces pour les écrans solaires chimiques.

1.5.5. Propriétés anti-alzheimer

Les plantes médicinales peuvent jouer un rôle dans le maintien de la santé des systèmes de neurotransmetteurs neuronaux dans le cerveau. Les neurotransmetteurs sont des messagers chimiques qui transmettent des signaux entre les cellules nerveuses, et un déséquilibre de ces neurotransmetteurs peut contribuer à divers troubles neurologiques et mentaux. Plusieurs plantes médicinales ont été étudiées pour leur potentiel à influencer les niveaux et le

fonctionnement des neurotransmetteurs (Ayeni et al., 2022) . Les extraits de plantes peuvent être supérieurs aux médicaments individuels, car ils peuvent agir sur plusieurs cibles à la fois, ce qui en fait une alternative thérapeutique plus puissante et novatrice pour la Maladie d'Alzheimer (MA). Les alcaloïdes, les flavonoïdes et les acides phénoliques font partie des métabolites secondaires essentiels des plantes qui jouent un rôle important dans la prévention de la neurodégénérescence dans la MA (Fernandes et al., 2022 ; Klose et al., 2022 ; Ding et al., 2022).

Les plantes riches en antioxydants peuvent contribuer à réduire la pathogenèse des symptômes neurologiques en prévenant le stress oxydatif, connu pour être l'un des facteurs accélérant la progression de la MA. En effet, en raison de l'effet significatif des plantes médicinales, sans effets secondaires notables et grâce à leur grande diversité chimique, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à leur utilisation pour le traitement et la prévention de la MA (Gregory et al., 2021 ; Maccioni et al., 2022). Cependant, seuls quelques remèdes à base de plantes ont fait l'objet d'essais cliniques, bien que beaucoup d'entre eux aient donné des résultats prometteurs lors d'essais expérimentaux.

Chapitre 2

Etude In Silico

2.1. Généralités

La bio-informatique est un domaine de la biologie qui se concentre sur l'utilisation de méthodes informatiques pour étudier les systèmes biologiques, ce qui pourrait fournir des prédictions précises susceptibles de se réaliser dans le cadre d'études en laboratoire et d'essais cliniques (Mehmood, 2014) . L'émergence des méthodes biologiques informatisées a révolutionné les études en sciences de la vie, et grâce aux méthodes bio-informatiques, une grande partie de la pression liée aux coûts des travaux en laboratoire et aux sacrifices d'animaux a été réduite dans les centres médicaux. Les techniques in silico sont utiles pour classer les protéines en fonction de leur structure et de leur fonction, et peuvent être utiles lorsque nous devons développer des serveurs pour trier ces molécules à l'aide de méthodes d'apprentissage automatique (Vellido, 2020). De plus, les méthodes in silico d'étude des interactions moléculaires, telles que l'ancrage moléculaire, pourraient être utilisées pour analyser les ligands thérapeutiques naturels potentiels et les complexes récepteurs (Nabati et al., 2020 ; M. Sadeghi et al., 2021).

Ces méthodes pourraient également fournir des informations sur les structures moléculaires inconnues, notamment les enzymes et leurs ligands potentiels (O. Haghighi & Moradi, 2020) (O. Haghighi, 2021), qui pourraient s'avérer importantes dans les futures études de génie génétique dans différents domaines de la biotechnologie. Ces méthodes in silico pourraient également être utilisées pour optimiser la structure d'agents biothérapeutiques, tels que les ODN leurres, dont l'efficacité a été rapportée pour supprimer les cellules cancéreuses dans diverses maladies malignes, telles que le cancer du sein et le cancer colorectal (Bigdelou et al., 2019) (Rahmati et al., 2020). Ces avancées sont très utiles pour le développement de thérapies modernes, par exemple la conception de vaccins multi-épitopes, qui constituent un nouveau type de vaccins, présentant plus d'avantages que les précédents (Behbahani et al., 2021) .

2.2. Définition

L'amarrage moléculaire, également appelé docking, est une méthode permettant de prédire la meilleure position d'une molécule par rapport à une autre pour créer le complexe le plus stable possible. Il est couramment employé dans l'analyse de la cible moléculaire des médicaments afin de réduire le nombre d'essais expérimentaux. Le docking est largement employé afin de créer des modèles permettant de prédire le mécanisme d'interaction entre deux molécules en se basant sur leurs coordonnées atomiques (Kitchen et al., 2004a).

Le concept du docking est basé sur un processus en trois étapes (Das et al., 2020) :

- La représentation des systèmes moléculaires.
- Mise en place d'un algorithme pour rechercher les interactions.
- Développement d'une fonction d'évaluation des interactions entre les partenaires.

2.2.1 Le récepteur

Un récepteur est une protéine présente sur la membrane de la cellule, dans le cytoplasme ou dans le noyau qui se fixe à une molécule particulière, comme un neurotransmetteur, une hormone, un médicament, une toxine, un ion calcium ou une protéine. provoquant une réaction des cellules à ce ligand. Les changements dans le comportement du récepteur de la protéine, causés par le ligand, entraînent des changements dans le corps qui sont les « effets biologiques » du ligand.

Les coordonnées atomiques des structures sont généralement stockées dans un format standardisé connu sous le nom de fichier PDB, qui peut être interprété par divers logiciels utilisés pour la visualisation, la modélisation, le criblage virtuel, etc.

Le fichier PDB renferme une variété d'informations concernant la macromolécule, telles que le nom du récepteur, des détails sur la structure primaire, les hétéroatomes (ligands, métaux, résidus modifiés), la structure secondaire, ainsi que les coordonnées atomiques X, Y et Z qui précisent la position de chaque atome dans une conformation spécifique.

3.2.2 Ligand

Un ligand est une molécule qui se lie de façon réversible à une macromolécule ciblée, telle qu'une protéine ou un acide nucléique. Le terme "ligand", largement employé dans l'étude des protéines, fait référence aux molécules qui interagissent de manière spécifique et non-covalente avec la protéine, et qui remplissent une fonction particulière (A. Kumar & Zhang, 2018).

Dans le domaine du docking moléculaire, la sélection du ligand représente une étape cruciale. Ce choix doit être soigneusement réfléchi, relevant en raison de la spécificité du site actif de la cible, ce qui permet d'éviter des tests inutiles de molécules.

3.2.3 Approche

La méthode de docking moléculaire peut servir à simuler l'interaction entre une petite molécule et une protéine au niveau atomique, ce qui facilite la caractérisation du comportement des petites molécules dans le site de liaison des protéines cibles, ainsi que la compréhension des processus biochimiques essentiels (Salmaso & Moro, 2018; Alonso et al., 2006). L'approche est employée comme une solution potentielle pour résoudre les problèmes

d'amarrage des récepteurs flexibles, elle s'avère utile lorsque l'interaction significative est déjà connue avant l'amarrage.

3.2.4 Algorithmes

Diverses approches sont disponibles pour tenir compte de la flexibilité du ligand, notamment des méthodes systématiques et des méthodes aléatoires ou stochastiques. Les algorithmes de méthode systématique examinent tous les paramètres de variation d'un ligand. Certaines méthodologies systématiques sont qualifiées d'exhaustives car elles ont pour objectif d'explorer toutes les conformations potentielles d'un ligand. Ainsi, chaque angle dièdre du ligand est augmenté de manière discrète, et toutes les combinaisons d'angles permises sont examinées. Cette méthode présente l'avantage d'explorer toutes les conformations possibles, cependant, le nombre de ces conformations augmente rapidement avec l'augmentation du nombre de degrés de liberté d'un ligand. Les algorithmes de recherche stochastique ont pour objectif de diminuer la complexité combinatoire en explorant de façon aléatoire l'espace conformationnel (Guedes et al., 2014). Ceci suggère que, à la différence des algorithmes de recherche systématique, deux simulations indépendantes peuvent produire des résultats divergents. De plus, étant donné que la recherche n'est pas exhaustive, le risque de ne pas parvenir à produire des solutions optimales devient d'autant plus crucial lorsque la complexité du système étudié s'accroît.

3.2.5 Fonction Score

Le score représente une valeur numérique essentielle permettant de mesurer le niveau de complexation d'un ligand avec un récepteur et d'estimer l'affinité entre une macromolécule et une petite molécule organique. La fonction de score utilisée est associée aux diverses catégories de scoring employées dans les méthodes de docking. Ces fonctions de score sont élaborées en se basant sur des règles établies à partir d'une analyse statistique des complexes protéine-ligand résolus expérimentalement (Guedes et al., 2014).

Cette fonction de score intègre l'énergie des liaisons hydrogène, l'énergie électrostatique, les interactions de Van der Waals, les éventuelles interactions avec des métaux, ainsi qu'une pénalité basée sur la torsion du ligand.

La fonction de score possède une importance capitale dans l'ensemble des logiciels de docking, car c'est ce paramètre qui est soumis à une minimisation par l'algorithme de recherche.

Les fonctions de score employées dans le cadre du docking fournissent une évaluation de l'affinité de liaison entre un ligand (L) et son récepteur (R).

En conclusion, il est possible de combiner plusieurs fonctions de score de natures différentes afin de créer des fonctions de score appelées fonctions de consensus.

3.3 Applications des méthodes In silico dans la découverte des médicaments

3.3.1 Identification de nouveaux ligands

L'identification de nouveaux ligands est une étape cruciale dans la découverte de médicaments. Les méthodes in silico permettent de cribler des bibliothèques de composés afin de sélectionner ceux qui ont le plus de chances de se lier à une cible biologique spécifique.

Cette approche est particulièrement utile pour les cibles thérapeutiques complexes, telles que les récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs), où le criblage expérimental peut être difficile et coûteux. (Lionta et al., 2014).

Des exemples significatifs comprennent l'identification d'inhibiteurs de protéines kinases, lesquelles constituent des cibles essentielles dans la thérapie anticancéreuse. Le criblage virtuel a permis l'identification de plusieurs inhibiteurs de kinases, dont certains sont actuellement utilisés en pratique clinique (Lionta et al., 2014).

3.3.2 Optimisation des composés

Après l'identification d'un ligand prometteur, ses propriétés pharmacologiques doivent souvent être optimisées pour améliorer son efficacité, sa sélectivité et sa pharmacocinétique.

Les méthodes in silico contribuent de manière essentielle à cette optimisation en permettant de prévoir l'incidence des modifications structurelles sur l'activité biologique.

Les simulations de dynamique moléculaire et les modèles QSAR sont couramment employés afin d'étudier les relations structure-activité (Structure-Activity Relationship, SAR) et guider la modification des structures chimiques. Par exemple, l'ajout ou la modification de chaînes latérales d'un ligand peut améliorer son profil pharmacocinétique ou réduire son potentiel de toxicité. (Gueroui & Benemebarek, 2025)

3.3.3 Prédiction de la toxicité

La toxicité est l'une des principales causes d'échec des nouveaux médicaments lors des essais cliniques. Les méthodes in silico sont de plus en plus utilisées pour évaluer la toxicité potentielle des nouveaux composés dès les premières étapes du développement. Ces approches incluent des modèles prédictifs basés sur la structure chimique ainsi que l'identification de cibles hors cible (off-target effects), qui pourraient entraîner des effets secondaires indésirables. (Kitchen et al., 2004b).

Chapitre 3

***Teucrium polium* L**

3.1. Généralités sur la famille des lamiacées

Les Lamiacées constituent la sixième plus grande famille d'angiospermes. Environ 236 genres et 7 200 espèces ont été identifiés (B. Li et al., 2016) *Salvia* est le sixième plus grand genre et la plus grande famille de l'ordre des Lamiales (Kuete, 2017). Les espèces de Lamiaceae ont une grande importance pharmacologique et commerciale (Zhao et al., 2021), et elles sont principalement réparties dans les régions à pluies estivales et se trouvent généralement dans des habitats secs, des zones boisées ou des prairies. La diversité des espèces de la famille des Lamiaceae est répartie dans les régions méditerranéennes et on les trouve également en Australie, en Asie du Sud-Ouest et en Amérique du Sud (Stankovic, 2020) Plusieurs espèces de Lamiaceae sont présentes dans la région de l'Himalaya oriental en Inde. Environ 400 espèces sont répertoriées en Inde (Joshi et al., 2016).

Sur le plan morphologique, Les espèces de Lamiaceae sont des plantes herbacées annuelles ou vivaces. En général, ces espèces sont des herbes ou des arbustes. Certaines espèces sont aromatiques en raison de la présence d'huiles essentielles ce qui les rend économiquement et médicalement intéressantes.

Les feuilles sont disposées de manière opposée sur les tiges carrées. Les parties aériennes des plantes Lamiaceae portent un grand nombre de trichomes glanduleux. On trouve une inflorescence verticillée composée d'une paire de cymes dichasiques condensées. Les racines sont généralement constituées de racines pivotantes ramifiées et certaines espèces produisent rarement des racines adventives. Les fruits sont constitués d'akènes, de schizocarpes ou de noisettes, rarement de drupes (Ferriol et al., 2006).

3.2. Description botanique

La Germandrée tomenteuse, également connue sous le nom scientifique *Teucrium polium*, est une plante vivace méditerranéenne de la famille des Lamiacées. C'est un arbuste persistant qui peut atteindre une hauteur de 20 à 50 cm, caractérisé par un parfum intense et une grande variabilité morphologique. Ses tiges nombreuses et ramifiées contribuent à son aspect délicat (Quezel et Santa, 1963).



Photo 1. La partie aérienne de *Teucrium polium* L.

3.2.1. Feuilles

Les feuilles sont froissées recouverte de poils laineux, linéaires vert gris ou jaunâtres, très fortement révolutés sur les marges (Quezel et Santa, 1963). Elles sont sessiles, opposées, oblongues.



Photo 2. La feuille de *Teucrium polium* L.

3.2.2. Fleurs

La période de floraison s'étend d'avril à juin (Ozenda1977). La fleur de cette plante est caractérisée par sa structure monopétale et labiée, avec les étamines occupant la position de la lèvre supérieure. La lèvre inférieure se divise en cinq parties, la centrale étant la plus grande et concave, ressemblant à une cuiller, tandis que les quatre autres parties sont disposées en paire à l'apex de la fleur. Le calice, en forme de cloche, est fixé à la partie postérieure de la fleur comme un clou, entouré de quatre embryons qui évoluent ultérieurement en autant de graines rondes enfermées dans une capsule ayant initialement servi de calice à la fleur (Meyer, 2022). La partie aérienne de cette plante possède une odeur surprenante de saucisson poivré agréable et aromatique (Ozenda,1977).



Photo 3. La fleur de *Teucrium polium* L.

3.3. Habitat

En Algérie, une vingtaine d'individus de cette espèce se développent naturellement, en particulier dans la région du Tell. On les retrouve fréquemment dans les hauts plateaux algérois, oranais et constantinois, ainsi que dans l'Atlas saharien. On la retrouve au sommet de Chélia jusqu'à l'étage saharien, où elle est connue pour être héliophile, c'est-à-dire qu'elle apprécie l'exposition au soleil et à ses rayonnements. Elle se développe principalement dans les lits pierreux des oueds et sur les roches, à des altitudes comprises entre 1200 et 2600 (Younes, 2020).

De même, *Teucrium polium* est indigène du Sud-Ouest de l'Asie, d'Europe et d'Afrique du Nord (principalement retrouvé dans la région méditerranéenne et occidentale du secteur Irano-Turanien). Elle se développe dans les prairies sèches, les éboulis en basse altitude, les collines

et les déserts arides.

3.4. Utilisation et propriétés

Les feuilles aromatiques étaient fréquemment employées pour assaisonner les salades, aromatiser les fromages de chèvre et parfumer le thé. Cette plante était également employée dans la pharmacopée traditionnelle. De plus, elle exerce un effet bénéfique sur le processus de digestion. Ses caractéristiques anti-stress et antioxydantes offrent une protection efficace contre le processus de vieillissement cutané (Hamoudi, 2012).

Selon Muhammed (2011), L'infusé de la partie aérienne de *Teucrium polium* est employée pour ses effets anti-inflammatoires, son action contre la jaunisse, l'anorexie et les coliques spasmodiques et gastriques, ainsi que pour son activité antidiabétique (Shahraki, 2007), antioxydante (Hasani, 2007), antispasmodique, anti-inflammatoire et antibactérienne (Esmaeil, 2010).

L'huile essentielle de *Teucrium polium* possède une activité antispasmodique puissante ; L'extrait éthanolique de *Teucrium polium* s'est avéré, possédant des activités anti-inflammatoires, anticancéreux et antioxydants.

3.5. Toxicité

Les effets toxiques causés par la Germandrée varient selon la dose et la durée d'utilisation (Bachtarzi *et al.*, 2016 ; Dağ *et al.*, 2014). Une utilisation prolongée (qui dépasse les 90 jours) engendre des effets hépatotoxiques et néphrotoxiques (Aktürk Esen *et al.*, 2019 ; RafieianKopaei et Baradaran, 2013). L'étude de toxicité aigüe (16 g/Kg de plante pendant 14 jours) et subaigüe (500 et 1000 g/Kg pendant 28 jours) sur des souris et des rats a révélé que la plante était non toxique (Meguellati *et al.*, 2019).

La plupart des espèces de *Teucrium* sont potentiellement hépatotoxiques en raison de la présence des quantités variables de composés diterpénoides du type néoclérothane qui sont considérés comme les marqueurs chimiotaxonomiques de genre (Barcelo, 2008 ; Pacifico *et al.*, 2012).

Les composés furano diterpénoides de la germandrée subissent une activation métabolique en métabolites électrophiles capables de se lier de manière covalente aux protéines des hépatocytes. Les isoenzyme CYP3A catalysent la formation d'époxydes réactif et/ou d'aldéhydes insaturés à partir de ces composés aromatiques (Lekehal *et al.*, 1996).

3.6. Classification botanique

Teucrium polium L. est classé comme suit (Quezel et Santa, 1963) :

Tableau 1 : Classification botanique de *Teucrium Polium* L.

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Embranchement	Phanérogames
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Gamopétales
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Teucrium</i>
Espèce	<i>Teucrium polium</i> L.

3.7. Nomenclature

La synonymie de l'espèce varie en fonction de deux critères : la population et la localisation de la plante.

- **Nom arabe** : الخياطة، الجعدة، جعد، جعيدة
- **Nom Amazigh** : Thazirekth ; Felfla-Timzourin ; Haida ; Timtchich.
- **Nom Anglais** : Felty germander
- **Nom français** : Germandrée tomenteuse, Pouliot de Montagne
- **Nom en Italien** : Camedrio polio, Canitola polio.
- **Nom en espagnol** : Poleo montano, Tomillo terrero, Zamarilla.

Partie II

Matériel et méthodes

Nous avons entamé cette partie par une enquête ethnobotanique, en vue d'évaluer l'intérêt et l'usage de cette plante chez la population ciblée (voir Annexe).

1. Enquête ethnobotanique

Notre enquête ethnobotanique sur l'espèce *T. Polium* a été réalisée suite à la confection d'un questionnaire, qui a permis d'interroger 250 personnes choisies au hasard, dans les 5 régions (Annaba, Guelma, Souk-Ahras, Tébessa et Biskra) dans le but de rassembler le maximum d'informations sur cette plante.

Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2016.

1.2 Fréquence de citation (FC)

Il représente le nombre total d'informateurs ayant cité la plante étudiée au sein d'une région donnée.

FC = le nombre d'informateurs citant la plante

1.3 Fréquence relative des citations

La fréquence relative des citations (RFC) a été calculée à l'aide de la formule suivante (Hadj-Said & Bouazza, 2023) :

$$RFC = FC / N$$

FC : est le nombre d'informateurs citant la plante

N : le nombre total d'informateurs de la région.

1.4 Valeur d'Usage (UV)

La valeur d'usage (UV) est une mesure permettant d'estimer toutes les utilisations potentielles d'un taxon végétal (Al-Robai et al., 2022). Cette valeur a été calculée en utilisant la formule suivante : $UV = \sum U_i / n$.

U_i : représente le nombre d'usages mentionnés par chaque informateur.

N : le nombre total d'informateurs de la région.

2. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de la partie aérienne de la plante *T. polium* récoltée pendant la phase de floraison en mois d'Avril à Mai dans cinq régions du nord-est de l'Algérie couvrant quatre étages bioclimatiques différents. Le matériel a été séché pendant dix jours à l'abri de la lumière, à température ambiante et en milieu sec, puis transformés en une fine poudre à l'aide d'un moulin électrique.

3. Étude des sites

Cinq sites ont été sélectionnés pour examiner la différence de la composition chimique des huiles essentielles et des extraits bruts de *T. polium*. Ces sites sont situés dans des conditions climatiques différentes, allant du climat humide dans le nord à l'aride dans le sud.

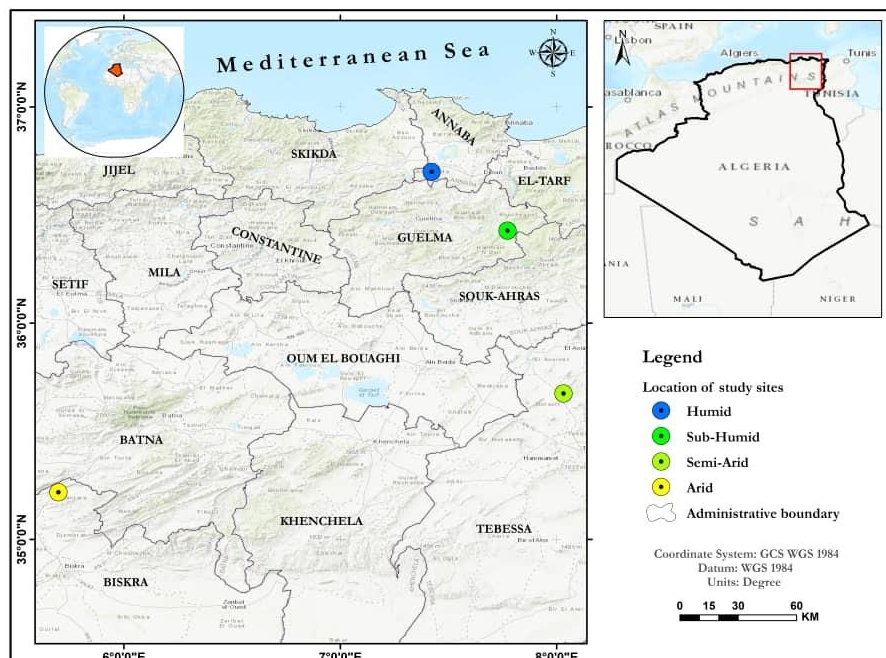


Figure 1. Localisation géographique des sites d'étude le long d'un gradient climatique dans le Nord-Est algérien

3.1. Site d'Annaba (El Eulma)

Le site d'Annaba a un climat méditerranéen. Les précipitations varient entre 600 et 1200 mm/an, principalement entre octobre et avril. Les températures moyennes varient de 18 à 30°C en été et de 6 à 18°C en hiver.

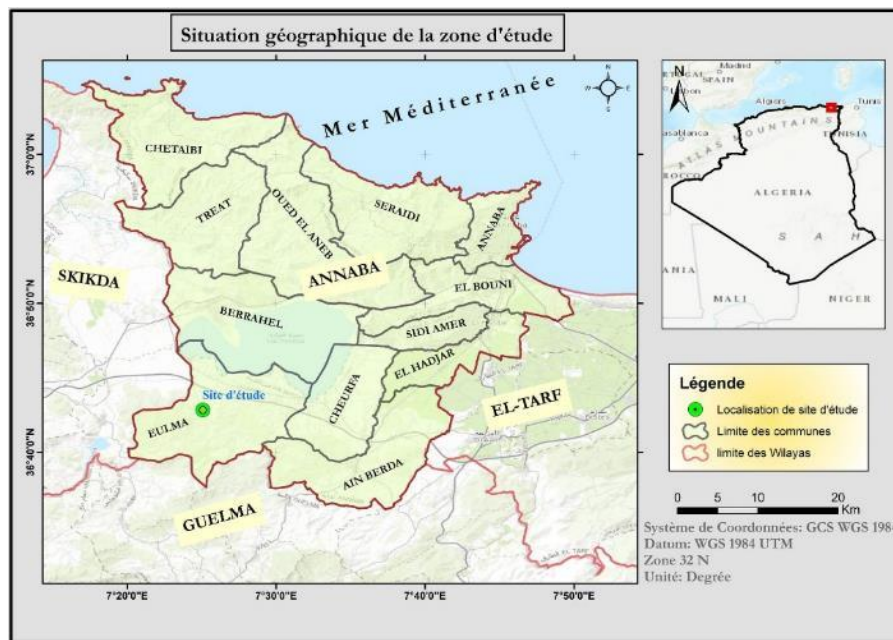


Figure 2. Situation géographique de la région d'Annaba

3.2 Site de Guelma (Mdejz sfa)

La région de Guelma a un climat méditerranéen. Les précipitations varient entre 400 et 800 mm/an, principalement entre Novembre et Mars. Les températures estivales peuvent atteindre plus de 35°C, tandis que les hivers sont généralement doux, avec des températures moyennes 10°C. La situation géographique de Guelma est influencée par l'altitude et la proximité de la mer Méditerranée, ce qui entraîne d'importantes variations saisonnières de température et des conditions de précipitations variables.

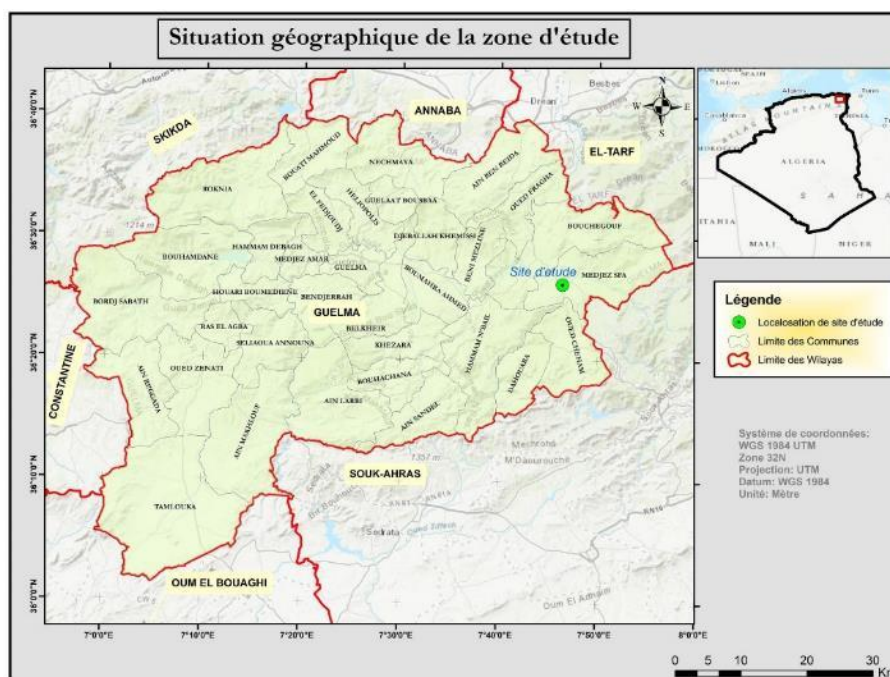


Figure 3. Situation géographique de la région de Guelma

3.3. Le site de Souk-Ahras (Taoura)

La région de Souk-Ahras appartient à l'étage bioclimatique subhumide. La pluviométrie annuelle moyenne varie entre 400 et 600 mm, la majorité des précipitations tombant entre l'automne et le printemps. L'été est chaud et sec, avec des températures pouvant dépasser 35 C°, tandis que les hivers sont froids et humides, avec des températures moyennes (6 à 7 C°).

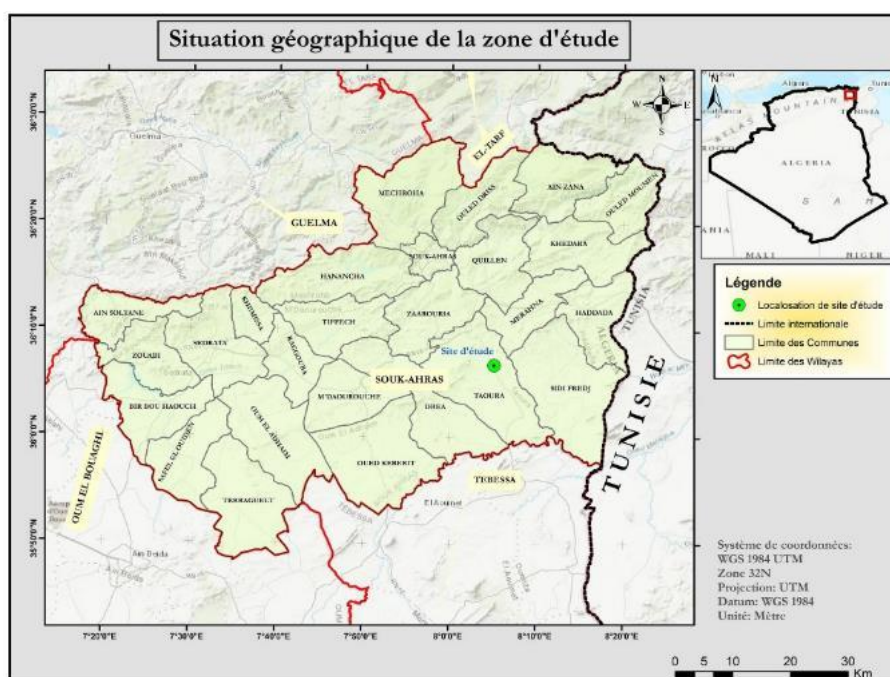


Figure 4. Situation géographique de la région de Souk-Ahras

3.4. Site de Tébessa (Morsot)

Tébessa, située au nord-est de l'Algérie, a un climat semi-aride. La pluviométrie annuelle moyenne est d'environ 350 mm, dont la majeure partie tombe en hiver. Durant l'été, Les températures peuvent atteindre plus de 35°C, tandis que les hivers sont généralement doux, avec des températures moyennes proches de 8°C. Tébessa se trouve dans une région montagneuse, ce qui crée des variations climatiques locales, avec des zones plus fraîches et plus humides en altitude.

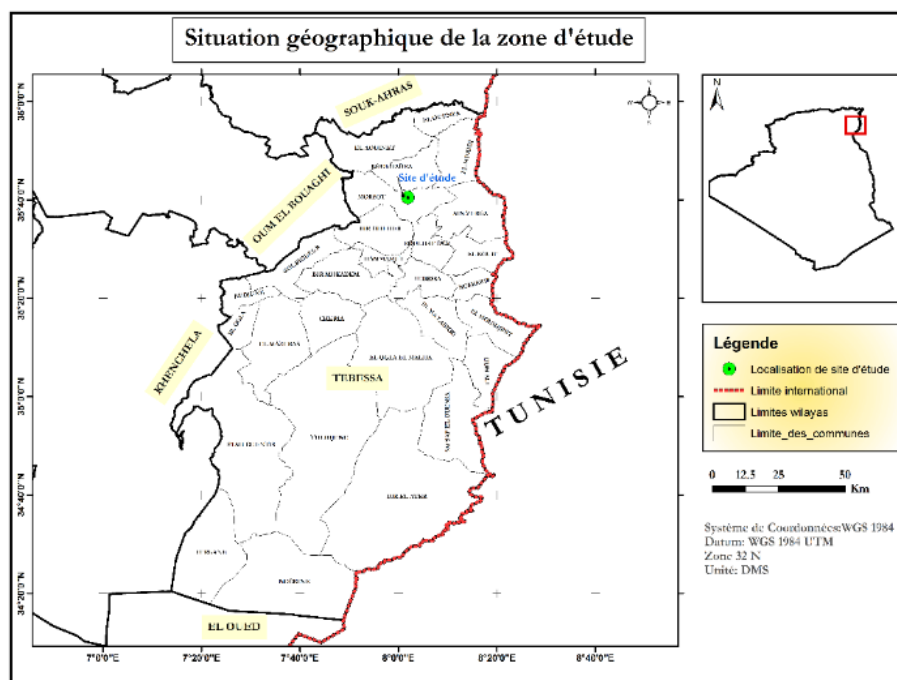


Figure 5. Situation géographique de la région de Tébessa

3.5. Site de Biskra (EL Quantra)

Biskra, située dans le Sahara algérien, a un climat désertique chaud. Les précipitations annuelles sont extrêmement faibles, dépassant rarement 100 mm et très irrégulières. Les étés sont extrêmement chauds, avec des températures atteignant plus de 45°C. Les hivers sont doux, avec des températures moyennes de l'ordre de 15°C.

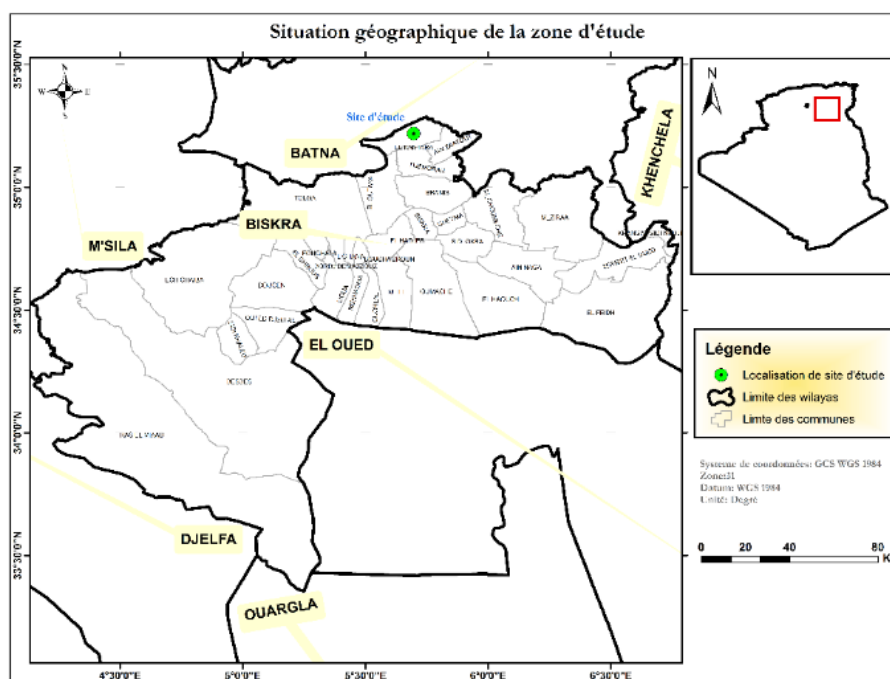


Figure 6. Situation géographique de la région de Biskra

4. Échantillonnage du sol

Afin de comparer les propriétés des sols entre les différents sites d'étude, des échantillons de sol (500 g) ont été prélevés de la surface du sol jusqu'à une profondeur de 25 cm sur chacun des cinq sites. Les échantillons ont ensuite été stockés dans des sacs en plastique hermétiquement fermés (pour éviter toute contamination ou modification) avant d'être transportés au laboratoire pour une analyse détaillée de leurs caractéristiques physico-chimiques.

4.1. Analyses des Sols

Les analyses de sol ont été réalisées au laboratoire de Fertial Annaba, conformément aux normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

4.1.2. Détermination du pH et de la conductivité

La méthode consiste à préparer un extrait de sol en mélangeant l'échantillon avec de l'eau déminéralisée dans un rapport de 1/2,5. Après une période d'agitation, l'extrait est filtré et les valeurs de pH et de conductivité sont mesurées à l'aide d'un pH-mètre et d'un conductimètre. Le pH-mètre a été étalonné avec des tampons de pH 4 et 7, tandis que le conductimètre a été étalonné avec des solutions standard de KCl. Enfin, des tests à blanc ont été effectués pour vérifier l'absence de contamination potentielle de l'eau déminéralisée. Les valeurs obtenues ont été ensuite analysées et interprétées pour déterminer les propriétés physico-chimiques du sol.

4.1.3. Détermination du carbonate total par calcimétrie

La méthode consiste à peser une quantité précise de sol, à la mettre en contact avec de l'acide chlorhydrique dans un flacon, puis à mesurer le volume de CO₂ libéré à l'aide du calcimètre. La quantité de CO₂ libérée est proportionnelle à la quantité de carbonates dans le sol.

Le résultat est exprimé en équivalent CaCO₃, à l'aide d'une droite d'étalonnage spécifique à la température de la salle de travail.

4.1.4. Détermination du calcaire actif

Le pourcentage de calcaire actif dans un échantillon de sol est déterminé par extraction à l'oxalate d'ammonium. 2 g de sol sec sont pesés dans un ballon, 50 mL d'oxalate d'ammonium sont ajoutés et le mélange est agité pendant deux heures. Après filtration, 10 mL du filtrat ont été prélevés, 5 mL d'acide sulfurique ont été ajoutés et le volume a été ajusté à 100 mL avec de l'eau chaude. Un titrage au permanganate de potassium a ensuite été effectué à l'aide d'un titrateur automatique Metrohm et le résultat a été automatiquement calculé en % de calcaire actif.

4.1.5. Mesure de l'azote total

La procédure consiste à minéraliser l'azote organique avec de l'acide sulfurique en présence d'un catalyseur, convertissant l'azote organique en azote ammoniacal. Cet azote est ensuite entraîné dans un courant de vapeur, fixé dans une solution d'acide borique et titré avec une solution standard d'acide chlorhydrique.

4.1.6. Détermination des cations échangeables sur l'extrait d'acétate d'ammonium

L'extrait d'acétate d'ammonium est mélangé à la 8-hydroxyquinoline pour complexer le magnésium, puis dialysé. Le calcium est ensuite complexé avec la crésolphthaléine en milieu alcalin, et le complexe formé est mesuré par colorimétrie à une longueur d'onde de 580 nm. Pour le magnésium, après dialyse, l'extrait est mélangé à une solution tampon et à un réactif de coloration, et l'intensité de la coloration est mesurée à 505 nm. Les dosages du potassium et du sodium sont effectués par photométrie de flamme.

Des solutions standards de calcium, magnésium, potassium et sodium ont été préparées à différentes concentrations pour calibrer les dosages.

5. Screening chimique des métabolites secondaires

Le screening chimique consiste à identifier les groupes chimiques présents dans un organe végétal grâce aux réactions physico-chimiques. Les méthodes et réactifs utilisés dans la caractérisation des groupes chimiques sont indiqués dans le tableau (2). (*Harborne, 1989*)

Tableau 2 : Méthodes de criblage phytochimique

Groupes chimiques	Réactif	Résultat
Tanins (Dawra et <i>al.</i> , 1988)	Chlorure ferrique (FeCl_3) à	Coloration verdâtre (tanins catéchiques) ou bleu-noirâtre (tanins galliques)
Anthocyanes (DIALLO et <i>al.</i> , 2004)	HCl pur, NH_4OH	Changement de couleur de l'infusé
Leuco-anthocyanes (DIALLO et <i>al.</i> , 2004)	Alcool chlorhydrique (éthanol / HCl pur 3 v/v)	Couleur rouge cerise
Saponosides (Mamadou., 2012)	Eau	Indice de mousse supérieur à 100 (hauteur de mousse proche de 1 cm dans le 10ème tube)
Alcaloïdes (HEDED et <i>al.</i> , 2015)	HCl à 1%, Réactif de Dragendorff	Précipité orangé
Flavonoïdes (HADDOUCHI et <i>al.</i> , 2018)	HCl à 1%, NH_4OH	Couleur jaune clair dans la partie supérieure du tube
Terpènes et Stérols (EL-Haoud et <i>al.</i> , 2018)	Éther de pétrole, Acide acétique, H_2SO_4 concentré	Cercle marron ou violet virant au gris dans la zone de contact entre les deux liquides
Cardinolides (EL-Haoud et <i>al.</i> , 2018)	Eau distillée, CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CH_3COOH glacial, FeCl_3 , H_2SO_4 concentré	Couleur verte-bleue dans la phase acide
Mucilages (AWOR et <i>al.</i> , 2003)	Alcool absolu (Éthanol)	Formation d'un précipité floconneux
Huiles essentielles (ILBOUDO et <i>al.</i> , 2009)	Dichlorométhane, Éthanol	Perception d'une odeur parfumée (aromatique)

6. Extraction

6.1. Extraction par les solvants organiques à polarité croissante

L'extraction a été réalisée par épuisement successif du matériel végétal, en utilisant trois solvants de polarité croissante : éther de pétrole (EDP), dichlorométhane (DCM) et méthanol (MeOH), selon la méthode décrite par Diallo et al. (2004). La quantité de solvant doit être adéquate par rapport à la quantité de matière végétale disponible (dans notre cas, 1 L de solvant pour 100 g de plante). L'extraction a été réalisée sous agitation continue à température ambiante pendant 24 heures. Après filtration, le résidu est concentré par évaporateur rotatif.

Les extraits sont récupérés après évaporation à sec et sous pression réduite est pesé pour déterminer le poids sec résultant. Le rendement a été déterminé par rapport à 100g de matériel végétal sec. Le résultat a été exprimé en pourcentage (p/p).

$$\text{Le Rendement} = \frac{\text{poids de l'extrait}}{\text{poids de la poudre}} \times 100$$

6.2. Extraction d'Huile Essentielle

L'extraction des Huiles Essentielles de chaque échantillon a été réalisée par hydrodistillation de feuilles séchées (160-180 g) durant 2 h 30 à l'aide d'un appareil de type Clevenger. Le rendement a été calculé par rapport au poids sec du matériel végétal.

$$R^{mt} \% = (m1 \times 100) \div m0$$

Le rendement en huiles essentielles est exprimé par la formule suivante :

- **R^{mt}** : rendement en huiles essentielles exprimé en pourcentage (%)
- **m1** : masse en (g) d'HE
- **m0** : masse en (g) de la matière végétale traitée

Le poids des Huiles Essentielles est obtenu par différence de pesée du tube taré sur la balance analytique. Pour la même station, nous avons pratiqué plusieurs extractions

7. Dosage des composés bioactifs totaux

7.1. Teneur en polyphénols totaux (TPC)

La teneur en polyphénols totaux des différents extraits a été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu selon une méthode de dosage sur microplaque décrite par Müller et al. (2010).

- **Préparation de Carbonate de sodium (Na₂CO₃) à 7,5%** : la solution a été préparée en dissolvant 7,5 g de poudre dans 100 mL d'eau distillée

- **Préparation de l'extrait de plante :** l'extrait a été mis en solution à une concentration de 1 mg/mL en dissolvant 1 mg d'extrait sec dans 1 mL d'eau distillée (ou de méthanol).
- **Préparation de Folin Ciocalteu (FCR) dilué 10 fois :** 1 mL de la solution FCR concentrée (2 M) a été ajouté à 9 mL d'eau distillée pour obtenir un volume final de 10 mL.

Procédure

Il s'agit de mélanger 20 µL de chaque échantillon avec 100 µL de réactif de Folin Ciocalteu et 75 µL de solution de carbonate de sodium à 7,5 % en laissant reposer à température ambiante pendant deux heures avant de mesurer l'absorbance à 765 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques. Les composés phénoliques ont été mesurés en équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait sec solide (µg GAE/mg E).

7.2. Teneur en flavonoïdes totaux (TFC)

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode d' AlCl_3 , en suivant la méthode de Topcu et al. (2007).

- **Préparation de la solution d'acétate de potassium (CH_3COOK)**

Une solution d'acétate de potassium (CH_3COOK) à une concentration molaire de 1 M a été préparée. Pour ce faire, 9,80 g de sel ont été dissous dans de l'eau distillée, puis le volume a été ajusté à 100 mL.

- **Préparation de l'extrait de plante**

Une solution mère d'extrait a été préparée à une concentration de 1 mg/mL en dissolvant l'extrait dans du méthanol.

Procédure :

Pour commencer, 20 µL de chaque dilution d'échantillon a été mélangé avec 10 µL de nitrate d'aluminium à 10 %, 10 µL d'acétate de potassium 1 M et 130 µL de méthanol. Ce mélange a été laissé à température ambiante pendant 40 minutes. La quantité de flavonoïdes a été calculée en mesurant l'absorbance à 415 nm. Les résultats ont été rapportés en µg d'équivalents de quercétine par mg d'extrait (µg QE/mg).

8. Caractérisation des extraits

8.1. Caractérisation par analyse spectroscopique UV-VIS-NIR

Des mesures spectrophotométriques ont été effectuées sur un spectrophotomètre SHIMADZU UV-VIS-NIR pour les différents extraits préparés, en utilisant une cuve de quartz avec un trajet optique de 10 mm. L'analyse est réalisée entre 200 et 3600 nm.

8.2. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

La méthode GC-MS utilisée pour l'analyse des huiles essentielles a été réalisée à l'aide d'un injecteur automatique AOC-20i avec trois rinçages avant solvant, deux rinçages après solvant et deux rinçages avec l'échantillon. Le volume d'injection était de 1 µL. La température du four de la colonne a été initialement maintenue à 60°C pendant 8 minutes, puis augmentée à une vitesse de 3°C/min jusqu'à 246°C, où elle a été maintenue pendant 10 minutes. La température d'injection était de 250°C en mode fractionné avec un rapport de 10 :1. Le flux total était de 14,6 mL/min avec un flux de colonne de 1,05 mL/min et une vitesse linéaire de 38,8 cm/sec, en utilisant de l'hélium comme gaz porteur à une pression de 56,1 kPa. La température de la source d'ions était de 200°C et celle de l'interface de 250°C. Le temps de coupure du solvant était de 5 minutes et la gamme de masses analysées était comprise entre 30 et 600 m/z. Les données ont été acquises en mode de balayage Q3 avec une vitesse de balayage de 2000.

Les composés volatiles ont été identifiés en comparant leurs indices de rétention par rapport aux n-alcanes (C7-C20) avec les composés authentiques.

8.3. Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

L'analyse a été effectuée par chromatographie liquide à ultra-performance (UPLC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (ESI-MS/MS) avec un système Shimadzu 8040 Ultra-High sensitivity. L'échantillon est injecté directement sans colonne. L'élution a été réalisée avec un gradient de solvant A (eau à 0,1% d'acide formique) et de solvant B (méthanol). Une vitesse de débit de 0,4 mL/min avec un volume d'injection de 5 µL. La séparation a été réalisée sur une colonne Restek Ultra C18 3µm 150x4.6mm. Le gradient d'élution est le suivant : 0,1 min à 2 min A 95%, 2 min à 15 min A 95%, 15 min à 18 min A 5%, 18 min à 20 min A 5%, 20 min à 30 min A 95%. La détection a été effectuée par spectrométrie de masse en tandem avec un mode d'ionisation par électro-nébulisation (ESI). Les conditions d'ESI sont les suivantes : gaz CID à 230 KPa, dynode de conversion à -6,00 Kv°C, température du DL à 250 °C, débit du gaz de nébulisation à 3,00 L/min, bloc chauffant à 400 °C et débit du gaz de séchage à 15,00 L/min.

9. Etude *in silico*

9.1. ADME

Les structures des composés sélectionnés dans les huiles essentielles et l'extrait méthanolique ont été dessinées à l'aide d'un logiciel ChemDraw Ultra 8.0 pour les études pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME)). Les légendes ont été converties au format SMILES, puis les propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés ont été prédites à l'aide de l'outil ADME sur un serveur en ligne SwissADME conformément au protocole mis au point (Daina et al., 2017). Le serveur web ProTox-III a été utilisé pour étudier le profil de toxicité, Il calcule la prédiction sur la base de différents paramètres tels que la toxicité pour les organes (hépatotoxicité), la toxicité orale et les paramètres toxicologiques (cytotoxicité, mutagénicité, carcinotoxicité, et immunotoxicité).

9.2. Docking moléculaire

L'une des approches informatiques permettant de déterminer les énergies de liaison des petites molécules avec leurs récepteurs cibles est le docking moléculaire. Nous l'avons utilisée dans cette étude pour étudier les interactions potentielles entre les principaux composés identifiés comme inhibiteurs et le site de liaison des protéines cibles associées à la maladie d'Alzheimer, du diabète et comme antioxydant, à l'aide du logiciel Molegro Virtual Docker. Les structures des protéines cibles ont été obtenues à partir de la Protein Data Bank (PDB) à l'adresse sous forme 3D, désignées par les codes PDB (codes PDB : 1HD2, 3LN1, 4EY7, 3A4A et 1POI).

10. Etude *in vitro*

• Evaluation des activités Biologiques

10.1. Activité antioxydante *in vitro*

Les tests ont été réalisés en triplicata à l'aide d'un lecteur microplaques « le Perkin Elmer Enspire » et des microplaques à 96 puits. Les antioxydants standard utilisés étaient le BHA et le BHT et l'acide ascorbique, tandis que le méthanol constituait le contrôle négatif. Les résultats ont été exprimés en valeurs IC₅₀, qui représentent la concentration nécessaire d'un composé pour inhiber un processus biologique de 50 %, et en valeurs A_{0,50}, qui indiquent la concentration nécessaire d'un antioxydant pour piéger 50 % des radicaux libres.

10.1.1 Activité antiradicalaire du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

• Principe

Ce test est particulièrement utile pour comprendre la capacité d'un composé à neutraliser directement les radicaux libres nocifs, qui sont impliqués dans de nombreuses maladies.

Le DPPH est un radical libre stable de couleur violette foncée. Lorsqu'un antioxydant réagit avec le DPPH, il donne un électron, ce qui réduit le radical et fait perdre à la solution sa couleur violette. Le changement de couleur est mesuré par spectrophotométrie, et plus la réduction de la couleur est importante, plus l'antioxydant est puissant. (Halliwell, 1997; Azeez et al., 2017; K. Kim et al., 2016).

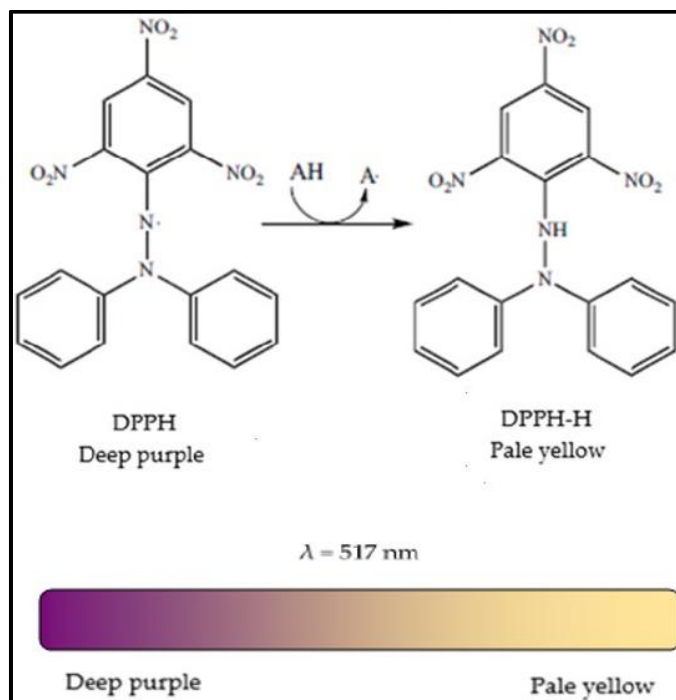


Figure 7. Mécanismes de piégeage du DPPH par un antioxydant (AH)

L'activité anti-radicalaire libre est déterminée par spectrophotométrie par le dosage du DPPH (Blois, 1958), BHT et le BHA ont été utilisés comme standards.

Une solution méthanolique de DPPH a été préparée en dissolvant 6 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol, puis elle a été gardée à -20°C et à l'abri de la lumière. L'absorbance a été mesurée à 517nm.

- **Procédure**

Les 40 μL de solutions d'échantillons contenant 4mg/mL ont été combinés avec 160 μL de solution de DPPH. Le mélange réactionnel a été laissé réagir pendant 30 minutes à température ambiante dans l'obscurité, puis L'absorbance des échantillons a été mesurée à 517 nm.

10.1.2 Activité de piégeage des radicaux 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS)

- **Principe**

Ce test repose sur la capacité d'un antioxydant à stabiliser le radical cationique 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (Figure 11), passant d'une couleur vert bleu à un ABTS incolore. La réaction est quantifiée en mesurant l'absorbance de la solution par spectrophotomètre à 734 nm.

La solution ABTS a été préparée en mélangeant deux solutions, Une solution d'ABTS (2,2'-azino-bis (acide 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)) à une concentration de 7 mM (19,2 mg dans 5 mL d'eau distillée) et une solution de persulfate de potassium ($K_2S_2O_8$) à 2,45 mM (3,3 mg dans 5 mL d'eau distillée). Le mélange réactionnel a été incubé à température ambiante et à l'obscurité pendant 12 à 16 heures afin d'assurer la formation complète du radical. Avant son utilisation pour les analyses, cette solution mère a été diluée avec de l'éthanol ou de l'eau distillée jusqu'à atteindre une absorbance de $0,700 \pm 0,020$ à 734 nm.

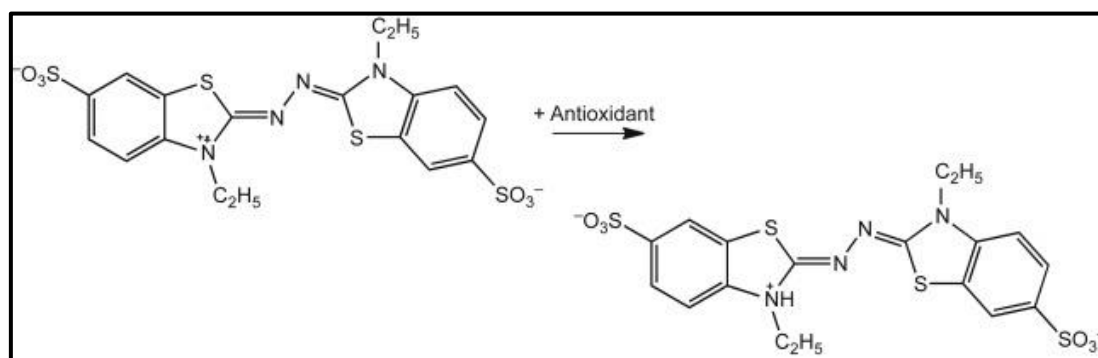


Figure 8. Mécanisme d'action de l'ABTS

- **Procédure**

Le test ABTS a été réalisé selon la méthode de Re *et al.* (1999). Un total de 40 μ L d'extrait à différentes concentrations a été mélangé à 160 μ L de solution d'ABTS. Après une période d'incubation de 20 minutes, l'absorbance a été quantifiée à 517 nm.

10.1.3 Activité de pouvoir réducteur ferrique antioxydant (FRAP)

- **Principe**

Ce test indique le potentiel d'un composé à protéger contre le stress oxydatif en donnant des électrons pour stabiliser d'autres molécules et les empêcher de devenir elles-mêmes des radicaux libres.

Le test utilise un réactif, comme le ferricyanure de potassium, de couleur jaune. L'antioxydant réduit le ferricyanure en ferrocyanure, qui est incolore. Cette réaction est ensuite mesurée par spectrophotométrie, et plus la réduction de la couleur est importante, plus le pouvoir réducteur de l'antioxydant est élevé (Xiao et al., 2020).

L'activité de pouvoir réducteur a été déterminée selon la méthode de Oyaizu (1986) avec une légère modification.

- **Procédure**

À 10 µL de solution d'échantillon (extrait ou standard) dans le méthanol à différentes concentrations ont été combinés avec 40 µL de tampon phosphate (pH = 6,6) et 50 µL de ferricyanure de potassium (1 %). Le mélange a été incubé à 50 °C Pendant vingt minutes, Ensuite, l'absorbance a été mesurée à 700 nm après avoir ajouté dans l'ordre 50 µL de solution d'acide trichloracétique (10%), 40 µL d'eau distillée et 10 µL de solution de chlorure ferrique (0,1%).

10.1.4. Activité de la O-phénanthroline

Dans ce test, la phénanthroline forme un complexe avec les ions ferreux (Fe^{2+}) qui peuvent être oxydés par les radicaux présents dans l'échantillon testé (Nkhili et al., 2014). Les antioxydants présents dans l'échantillon agissent en neutralisant ces radicaux, empêchant ainsi l'oxydation du complexe fer-phénanthroline. L'évaluation spectrophotométrique de la capacité des antioxydants à prévenir l'oxydation repose sur le changement d'intensité de la couleur du complexe fer-phénanthroline. Plus l'intensité de la couleur est élevée, plus l'activité antioxydante est puissante (Hossain et al., 2013).

- **Procédure**

La méthode de la phénanthroline a été réalisée selon le protocole décrit par Szydłowska-Czerniak et al. (2008).

Un total de 10 µL de diverses dilutions de solutions d'échantillons (extrait ou standard) dans le méthanol a été combiné à 50 µL de FeCl₃ (0,2 %). 30 µL de O-phénanthroline (0,5 %) ont ensuite été ajoutés, et le mélange a été ajusté avec 110 µL de méthanol. L'absorbance a été déterminée à 510 nm après une période d'incubation de 20 minutes à 30°C.

10.2. Activité antiinflammatoire

- **Principe**

Le potentiel anti-inflammatoire a été examiné in vitro en se fondant sur l'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (ASB), en modifiant la technique de Kandikattu et al. (2013). Le processus de dénaturation des protéines est une caractéristique spécifique des phénomènes inflammatoires.

- **Procédure**

Dans cette expérience, 0,5 mL de solution de BSA (1% p/v dans un tampon phosphate salin, pH 6,4) a été combiné avec 0,5 mL d'extrait à diverses concentrations. Le diclofénac sodique a été utilisé comme référence positive. Un contrôle négatif, (sans extrait), a été élaboré de façon identique. Les mélanges ont d'abord été incubés à température ambiante (37°C) pendant 20 minutes, puis la dénaturation a été déclenchée par chauffage dans un bain-marie à 72°C pendant 5 minutes. Par la suite, les tubes ont été rapidement refroidis sous un jet d'eau. L'absorbance des solutions, associée à la turbidité causée par la dénaturation, a été mesurée à 660 nm. L'ensemble des tests ont été conduits en trois exemplaires et le taux d'inhibition a été déterminé grâce à la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$$

Ici, A₀ représente l'absorbance du témoin tandis qu'A₁ correspond à l'absorbance de l'échantillon.

10.3. Activité du facteur de protection solaire

Le SPF a été calculé en utilisant la méthodologie décrite par Mansur et al. (1986). Des concentrations de 1mg/mL de chaque extrait ont été préparées et distribuées dans des puits de 200 µL d'une microplaque à 96 puits.

L'absorbance a été mesurée dans la gamme de 290 à 320 nanomètres tous les 5 nm (UV-B).

$$\text{SPF}_{\text{spectrophotometric}} = \text{CF} \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

EE : spectre de l'effet érythémateux

I : spectre d'intensité solaire

Abs : absorbance du produit de protection solaire

CF : facteur de correction (= 10)

Les paramètres EE X I sont des constantes déterminées par Sayre et al. (1979).

Tableau 3 : Fonction normale de produit utilisée dans le calcul de la SPF (Mansur et al., 1986)

Longueur d'onde λ (nm)	EE (λ)x I(λ) (Normes)
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0837
320	0,0180
Total	1

10.4. Activité inhibitrice de α -glucosidase

- **Procédure**

Les effets inhibiteurs des extraits sur l'enzyme α -glucosidase ont été mesurés en suivant le protocole de Alyar et al. (2019). Le 4-nitrophényl-alpha-d-glucopyranoside a été utilisé comme substrat pour cette réaction. La solution enzymatique a été préparée à partir d'une solution contenant 0,15 à 0,3 unité/mL d'alpha-glucosidase dans de l'eau déionisée froide. En bref, 100 ml de tampon (phosphate 1,0 M, pH 6,8), 90 μ L d'extraits à différentes concentrations et 10 μ L de solution enzymatique ont été transférés dans un puits de plaque. Ensuite, le tout a été incubé à 25 °C pendant 15 minutes et la réaction a été déclenchée par l'ajout de 40 μ L de solution de substrat (5 mM). La variation d'absorbance des puits pendant 10 minutes a été enregistrée à 408 nm.

10.5. Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE)

- **Principe**

L'activité anti-Alzheimer de l'huile essentielle des parties aériennes de *T. polium* a été évaluée in vitro en mesurant l'activité anti-cholinestérase par les méthodes d'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE). La mesure a été effectuée selon l'approche spectrophotométrique décrite à l'origine par Ellman et al. (1961), avec des ajustements mineurs. L'iodure d'acétylthiocholine (ACI) et le chlorure de butyrylthiocholine (BuCi) ont servi de substrats de réaction. La solution de DTNB (5,50-Dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque)) a été utilisée pour évaluer l'activité de la cholinestérase.

- **Procédure**

Dans chaque puits des plaques, 50 μ L de Tris-HCl (0,1 M, pH 8,0), 100 μ L d'eau purifiée, 10 μ L d'AChE/BChE (0,018 U/ml dans le tampon, pH 8,0) et 100 μ L de 5 mM d'acide 5,5-Dithio-bis(2-nitro-benzoïque) (dissous dans le tampon de dosage) ont été distribués à l'aide d'une pipette automatique à 8 canaux, suivis d'une incubation de 10 minutes à 30 °C. La réaction a commencé par l'ajout de 25 μ L de substrats dans de l'eau propre (15 mM d'iodure d'acétylthiocholine pour l'AChE ou 15 mM d'iodure de butyrylthiocholine pour la BChE) au mélange.

Une augmentation de l'absorbance par minute a été mesurée à 408 nm pendant une durée de 5 minutes pour toutes les évaluations de l'activité. Les échantillons à blanc ont été générés en remplaçant l'enzyme par de l'eau pure tout en conservant tous les autres réactifs inchangés. Les

extraits ont été dissous dans du DMSO à une concentration de 20 mg/mL, puis dilués dix fois avec de l'eau distillée. L'impact sur les enzymes a été pris en compte en raison de l'influence du DMSO sur l'activité enzymatique.

11. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques et les visualisations ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 4.3.1) dans l'environnement de développement intégré RStudio (version 2023.06.1)

- ✓ Pour les données physico-chimiques du sol, une analyse de variance à un facteur (ANOVA) a été effectuée pour détecter les différences significatives entre les régions, suivie de comparaisons par paire avec le test t de Welch, en utilisant les paquets ggstatsplot (Patil, 2021) , Les résultats ont été visualisés sous forme de diagrammes en boîte représentant la distribution de chaque paramètre par région, avec les valeurs p ajustées des comparaisons par paire annotées pour toutes les combinaisons de régions.
- ✓ Une analyse de corrélation de Pearson a été réalisée pour examiner les relations entre les paramètres physicochimiques du sol et les familles chimiques des composés des huiles essentielles. Le coefficient de corrélation de Pearson (r) a été calculé pour toutes les combinaisons de variables par paire à l'aide de la fonction cor.
- ✓ L'analyse de la similarité des composés entre les régions a été effectuée qualitativement (c'est-à-dire présence/absence de composés) à l'aide des indices de Jaccard et de Sørensen et quantitativement (c'est-à-dire teneur réelle en composés) à l'aide des indices de Morisita-Horn et de Bray-Curtis.
- ✓ Pour les tests biologiques in vitro, les résultats ont été présentés comme la valeur moyenne $\pm$ l'écart-type de trois mesures simultanées. Une analyse de variance (ANOVA) a été réalisée pour comparer les moyennes, suivie du test post hoc de Tukey. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8.4 (Software, San Diego, CA, USA). Les différences significatives ont été notées lorsque la valeur p était inférieure à 5 %.

Partie III

Résultats et discussion

Résultats

1. Enquête ethnobotanique

L'enquête ethnobotanique menée auprès de 250 informateurs répartis sur cinq régions a montré que *T. polium* est utilisée selon la grande majorité dans le traitement des plaies et escarres, confirmant ainsi ses propriétés cicatrisantes. Toutefois, elle est utilisée dans le traitement des maladies gastriques (Brûlures et ulcères gastriques, gastrites, etc.), pour ses propriétés hypoglycémiantes et dans des cas moindres pour soulager les douleurs articulaires notamment dans la région de Biskra (soit 2%).

L'enquête régionale a révélé que la majorité des personnes interrogées particulièrement les plus âgées ont des connaissances plus ou moins précises sur cette espèce., et de ses vertus thérapeutiques. La plante est traditionnellement utilisée notamment sous forme de cataplasme dans les soins des plaies et les feuilles sont les parties les plus utilisées avec un taux de 100%. L'analyse des résultats de notre enquête fait ressortir que la totalité des personnes interrogées, soit 100% pour les deux régions (Biskra et Tébessa), connaissent la plante et soulignent à l'unanimité l'excellence de son efficacité thérapeutique, ce qui se traduit par une fréquence de citation relative (RFC) atteignant sa valeur maximale de 1,0.

Tableau 4 : Synthèse des indices ethnobotaniques et des usages de *Teucrium polium* dans les cinq régions d'étude.

Paramètres	Annaba	Guelma	Souk-Ahras	Tébessa	Biskra	Total/ Moyenne
Nombre d'informateurs (N)	50	50	50	50	50	250
Nombre de citations (FC)	27	31	42	50	50	200
Fréquence de citation (RFC)	0,54	0,62	0,84	1	1	0,80
UV	0,94	1,24	0,84	1	2,9	1,38
Nom Vernaculaire	Khayatet el Djrah	El khayata	El khayata	Jaada El khayata	Khayatet el Djrah El Khyata Jaada	El khayata (majoritaire)
La forme d'utilisation	Cataplasme Tisane	Cataplasme Tisane	Cataplasme Tisane	Cataplasme Tisane	Cataplasme Tisane	Cataplasm e et Tisane
Partie utilisée	Feuille	Feuille	Feuille	Feuille	Feuille	Feuille
Maladies traitées	Plaies Ulcère	Plaies Diabète	Plaies	Plaies	Plaies Diabète Ulcère Escarres Les douleurs articulaires	Plaies (majoritaire)

N : Nombre d'informateurs ; **FC :** Fréquence de Citation ; **RFC :** Fréquence de Citation Relative ; **UV :** Valeur d'Usage.

2. Rendement des extraits

2.1. Rendement des huiles essentielles

Les rendements en huiles essentielles obtenues par hydrodistillation sont présentés dans la figure (12).

Les rendements en huiles essentielles sont globalement faibles, variant entre 0,10% et 0,18%. Il existe de légères variations de rendement entre les régions. La région d'Annaba présente le rendement le plus élevé (0,18%), tandis que les régions de Tébessa, Biskra, Souk-Ahras affichent des rendements similaires, et enfin la région de Guelma qui révèle le rendement le plus faible.

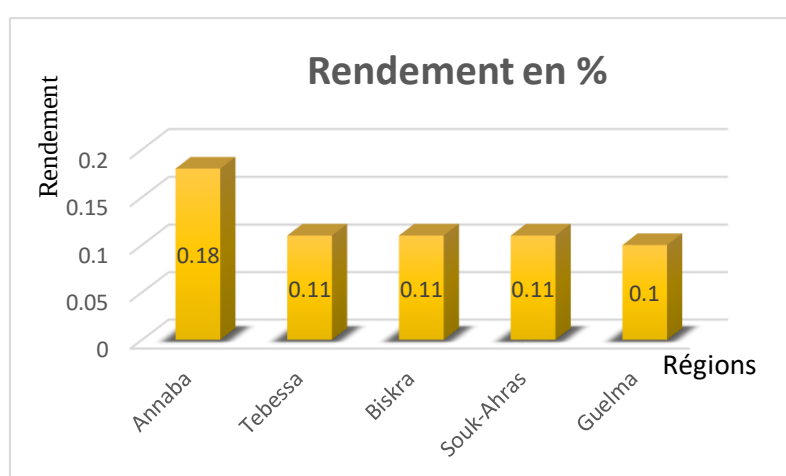


Figure 9. Rendement de l'huile essentielle dans les différentes régions

2.2. Rendements des extraits bruts

Les résultats mettent en évidence des variations significatives des rendements d'extraction en fonction du solvant utilisé et la localisation géographique. Le méthanol s'est révélé être le solvant le plus performant pour l'extraction des composés de la plante étudiée dans toutes les zones, en particulier à Guelma. Tandis que Biskra a révélé le rendement le plus faible pour les trois solvants.

- **Extrait méthanolique (MeOH) :** affiche les rendements les plus élevés dans toutes les régions. Les régions de Guelma et de Tébessa se distinguent par des taux particulièrement importants soit 11,1% et 8,89% respectivement.
- **Extrait de Dichlorométhane (DCM) :** les rendements obtenus par le dichlorométhane sont inférieurs à ceux obtenus par le méthanol, mais généralement plus élevés que ceux de l'éther de pétrole.
- **Extrait de l'Ether de Pétrole (EDP) :** se caractérise par les rendements les plus faibles

dans toutes les régions.

La figure (13) ci-dessous est un histogramme qui illustre le rendement de chaque extrait brut

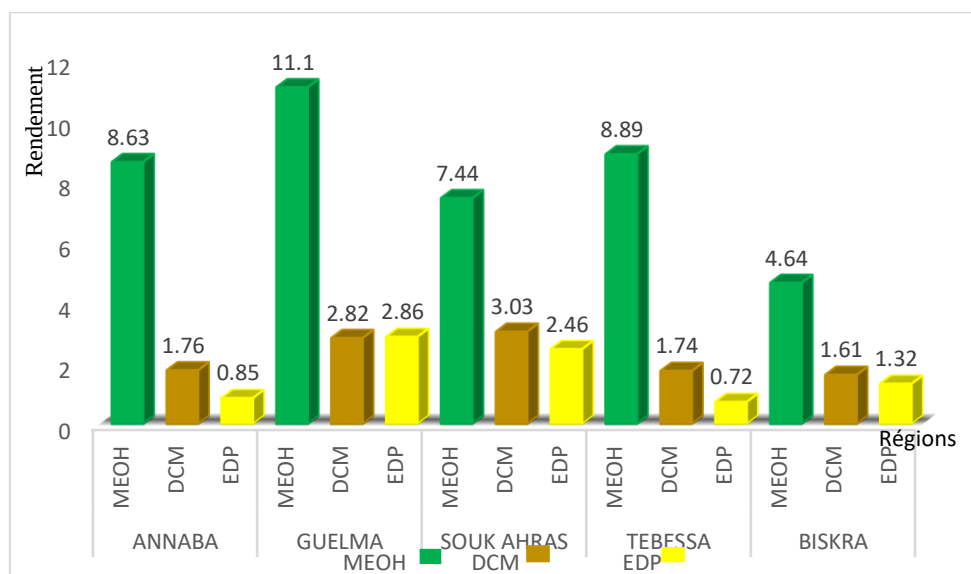


Figure 10. Rendement des extraits bruts dans les différentes régions

3. Screening chimique des métabolites secondaires

Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques réalisés pour les cinq régions étudiées ont montré la présence des flavonoïdes, tanins catéchiques, alcaloïdes, anthocyanes, cardénolides, terpènes et stéroles, composés réducteurs, mucilage et huiles essentielles, En revanche, les tests ont donné des résultats négatifs pour les coumarines, les anthraquinones, les saponosides et les leuco-anthocyanes.

Tableau 5 : résultats du screening phytochimique

Tests Régions	Annaba	Guelma	Souk Ahras	Tebessa	Biskra
Tanins	+	+	+	+	+
Anthocyanes	+	+	+	+	+
Leuco-anthocyanes	-	-	-	-	-
Saponosides	-	-	-	-	-
Alcaloïdes	+	+	+	+	+
Flavonoïdes	+	+	+	+	+
Cardinodes	+	+	+	+	+
Terpènes et stéroles	+	+	+	+	+
Coumarines	-	-	-	-	-
Anthraquinone	-	-	-	-	-
Composés réducteurs	+	+	+	+	+
Mucilage	+	+	+	+	+
Huile essentielle	+	+	+	+	+

(+) : Présence ; (-) : Absence

4. Détermination des composés bioactifs totaux

La teneur en polyphénols (tableau 6) et en Flavonoïdes totaux (tableau 7) varie considérablement d'une région à l'autre et en fonction du solvant utilisé pour l'extraction.

L'extrait méthanolique (MeOH) se distingue par la plus forte concentration de composés phénoliques totaux dans toutes les régions. La région d'Annaba ($331,74 \pm 0,67$ μg GAE/mg) et celle de Guelma ($320,57 \pm 2,71$ μg GAE/mg) ayant la valeur la plus élevée. Bien qu'inférieurs à l'extrait MeOH, les extraits DCM et EDP contiennent des quantités considérables de composés phénoliques et de flavonoïdes. L'étude révèle que la région de Souk Ahras affiche la concentration la plus élevée de polyphénols dans les extraits de dichlorométhane et éther de pétrole tandis que Biskra présente la concentration la plus basse de polyphénols dans la plupart des solvants, notamment dans l'extrait MeOH.

Tableau 6 : teneur en polyphénols totaux (TPC)

Echantillons	Teneur en polyphénols totaux (TC) (μg GAE/mg)		
	MeoH	DCM	EDP
Annaba	$331,74 \pm 0,67$	$36,64 \pm 2,03$	$10,27 \pm 2,37$
Guelma	$320,56 \pm 2,71$	$55,47 \pm 0,50$	$18,80 \pm 1,95$
Souk Ahras	$291,94 \pm 0,509$	$76,05 \pm 1,47$	$76,35 \pm 0,50$
Tébessa	$230,37 \pm 0,84$	$71,35 \pm 5,60$	$33,80 \pm 1,69$
Biskra	$190,96 \pm 1,69$	$61,94 \pm 3,05$	$30,96 \pm 3,22$

La teneur totale en phénols a été exprimé en μg d'équivalents d'acide gallique/mg d'extrait (μg GAE/mg).

Tableau 7 : teneur en flavonoïdes totaux (TFC) Flavonoids (μg QE/mg)

Echantillons	Flavonoïdes (μg QE/mg)		
	MeoH	DCM	EDP
Annaba	$210,20 \pm 2,71$	$10 \pm 2,69$	NT
Guelma	$237,84 \pm 0,50$	$25 \pm 2,42$	NT
Souk Ahras	$198,47 \pm 1,92$	$34 \pm 2,71$	NT
Tébessa	$205,34 \pm 1,69$	$28 \pm 2,71$	NT
Biskra	$150,62 \pm 0,67$	$18 \pm 2,19$	NT

Le contenu en flavonoïdes a été exprimé en μg d'équivalents de quercétine/mg d'extrait (μg QE/mg) ; NT : non détecté.

5. Analyses des sols

Les résultats des propriétés physico-chimiques des sols dans les cinq régions étudiées (Annaba, Guelma, Souk-Ahras, Tébessa et Biskra) ont révélé des variations significatives pour plusieurs paramètres ($P < 0.05$), comme illustré dans les figures 11,12,13,14 et 15, qui montre des boxplots combinés des dix paramètres mesurés avec leurs comparaisons par paire. La conductivité du sol a montré une différence entre Biskra et chacune des autres régions ($P = 0.01$), le pH du sol est systématiquement alcalin dans toutes les régions étudiées, avec des valeurs allant de 8,22 à 8,59, aucune différence significative n'a été détectée entre les régions (tableau8). En ce qui concerne les teneurs en carbonates, les valeurs étaient significativement plus élevées à Biskra (58,68%) qu'à Tébessa (7,45%) et des valeurs intermédiaires à Annaba (22,79%) et Guelma (40,05%). De même, le calcaire actif a montré des différences significatives à Guelma (34,5%) et Biskra (17,5%) avec une absence totale à Tébessa (0%). L'azote total varie significativement entre les régions, Guelma (0,27%) montrant des valeurs plus élevées que Tébessa (0,04%) et Biskra (0,08%). Les niveaux de phosphore sont généralement faibles, allant de 0,008 meq/100g à 0,03 meq/100g et le calcium échangeable varie considérablement, élevé à Annaba et Guelma (25,2 et 32,8 meq/100g), modéré à Tébessa et Biskra (21,5 et 27,5 meq/100g).

Tableau 8 : paramètres physicochimiques des sols étudiés

Région	Conductivité ms/cm	PH	Carbonate %	Calcaire actif %	Azote total %	Phosphore ppm	Potassium échangeable meq/100gr	Magnésium échangeable meq/100gr	Calcium échangeable meq/100gr	Sodium échangeable meq/100gr
Annaba	0,16	8,36	22,79	15,63	0,13	5,6	0,2	1	25,2	0,7
Guelma	0,17	8,39	40,05	34,5	0,27	5,4	0,3	0,8	32,8	0,8
Souk-Ahras	0,03	8,4	40,12	32,25	0,28	5,6	0,8	1,8	34	0,7
Tébessa	0,16	8,59	7,45	0	0,04	2,4	0,2	0,5	21,5	0,9
Biskra	0,4	8,22	58,68	17,5	0,08	7,8	0,5	0,7	27,5	0,3

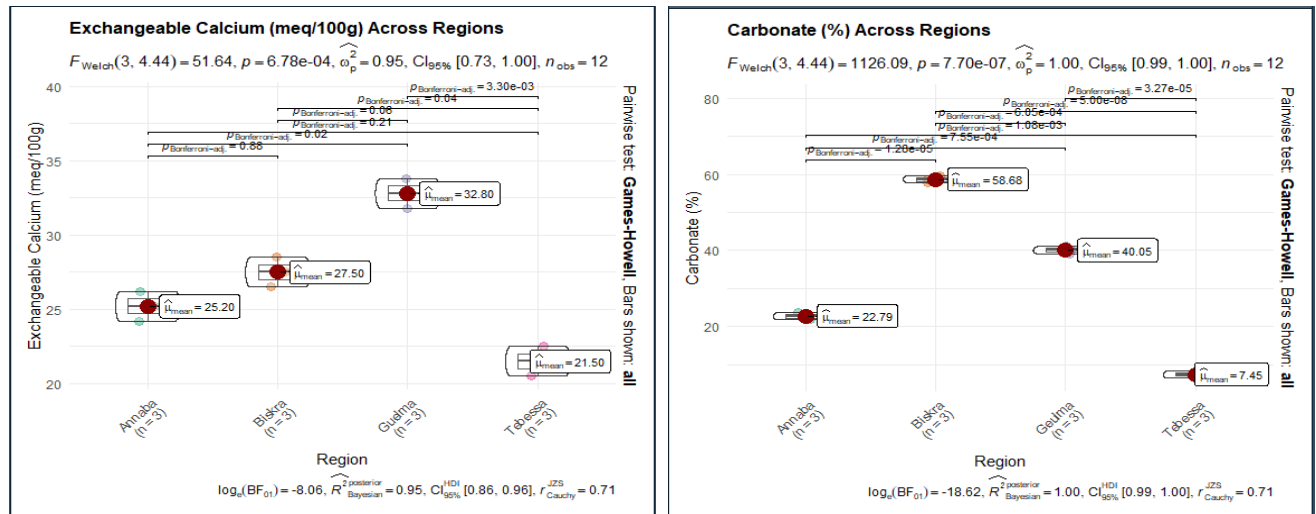


Figure 11. Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en calcium et en carbonate des sols étudiés

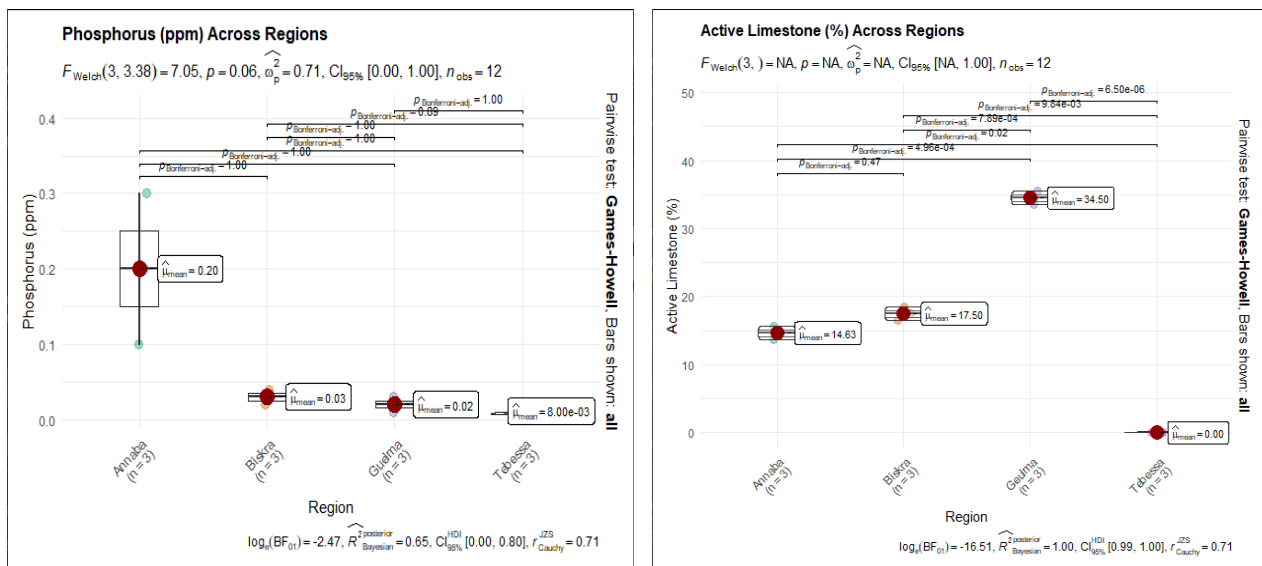


Figure 12. Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en calcaire actif et en phosphore des sols étudiés

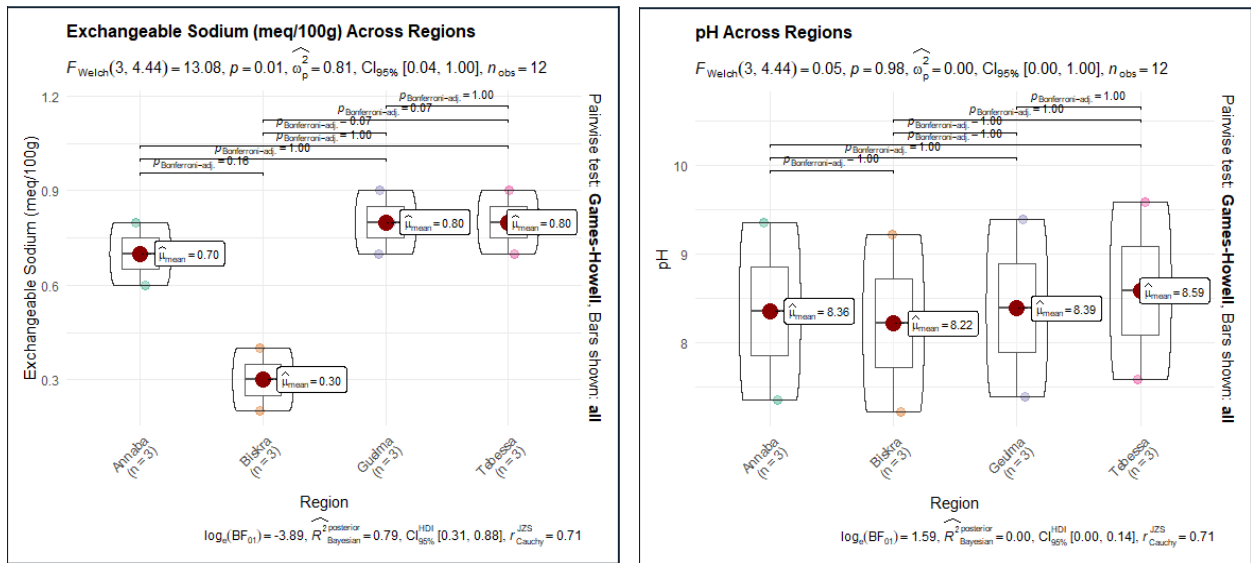


Figure 13. Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en Sodium et le pH des sols étudiés

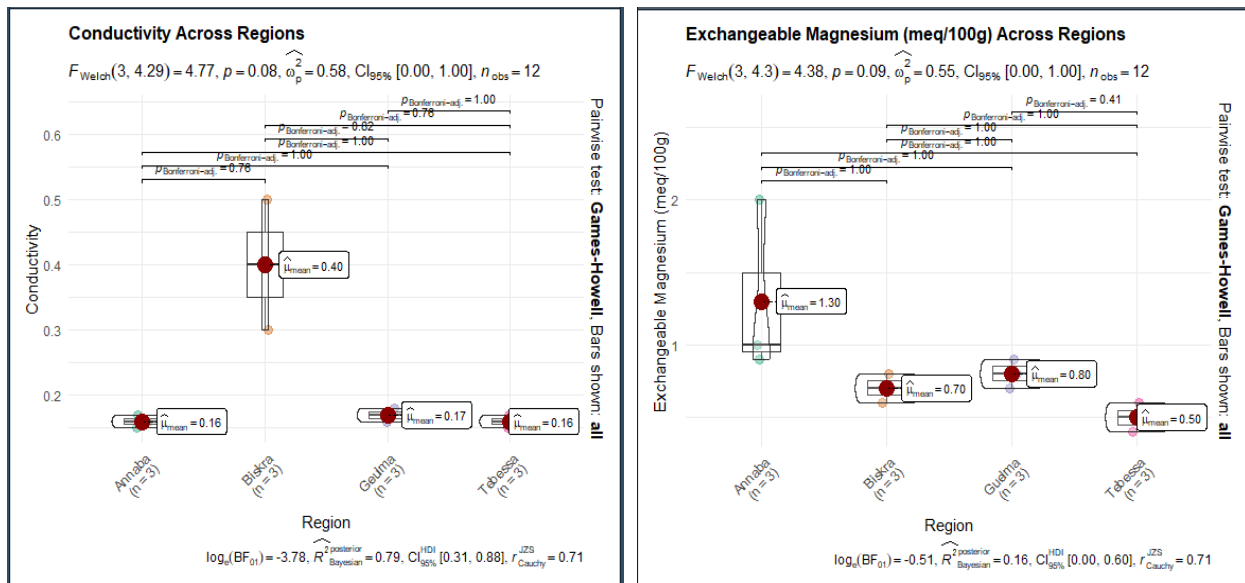


Figure 14. Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en magnésium et la conductivité des sols étudiés

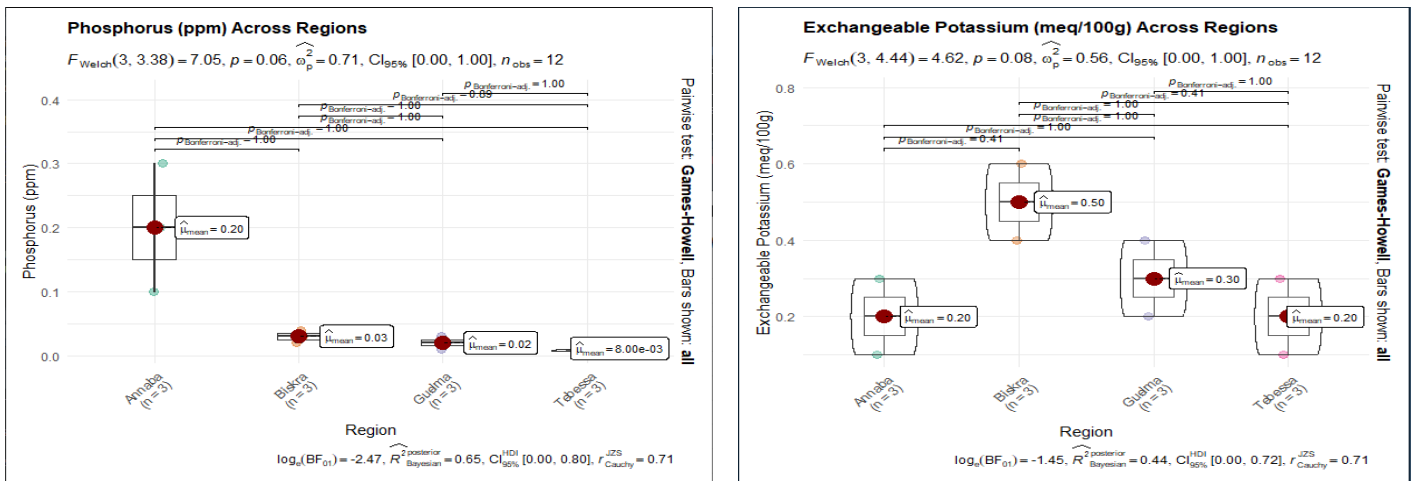


Figure 15. Diagrammes en boîtes représentant les teneurs en phosphore et le potassium des sols étudiés

6. Caractérisation des extraits

6.1 Caractérisation par analyse spectroscopique UV.VIS.NIR

Des spectres UV-Visible ont été utilisés pour identifier la nature des composés présents dans différents extraits, en se basant sur les types de transitions électroniques et les longueurs d'onde d'absorption caractéristiques. Les différences dans l'intensité des pics entre les spectres reflète des variations dans la concentration des composés actifs et des différences dans la composition chimique en fonction de la région.

6.1.1. Extrait méthanolique

- Pour les longueurs d'onde 664, 630, 562, 536, 524, 504 et 370 nm : la transition électronique $\pi \rightarrow \pi^*$ chromophore.

De nombreux pics d'absorption à différentes longueurs d'onde (664, 630, 562, 536, 524, 504 et 370 nm) où des transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ de chromophores ont été observées.

- Pour les longueurs d'onde 302/262 nm : un groupement OH et C-H

À 302 nm et 262 nm, le spectre indique la présence de groupements hydroxyles (-OH) et de liaisons carbone-hydrogène (C-H).

- Pour 288 nm : bandes électroniques des liaisons $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=C) et C-H

À 288 nm, des bandes électroniques dues aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ impliquant des doubles liaisons carbone-carbone (C=C) et des liaisons C-H ont été observées.

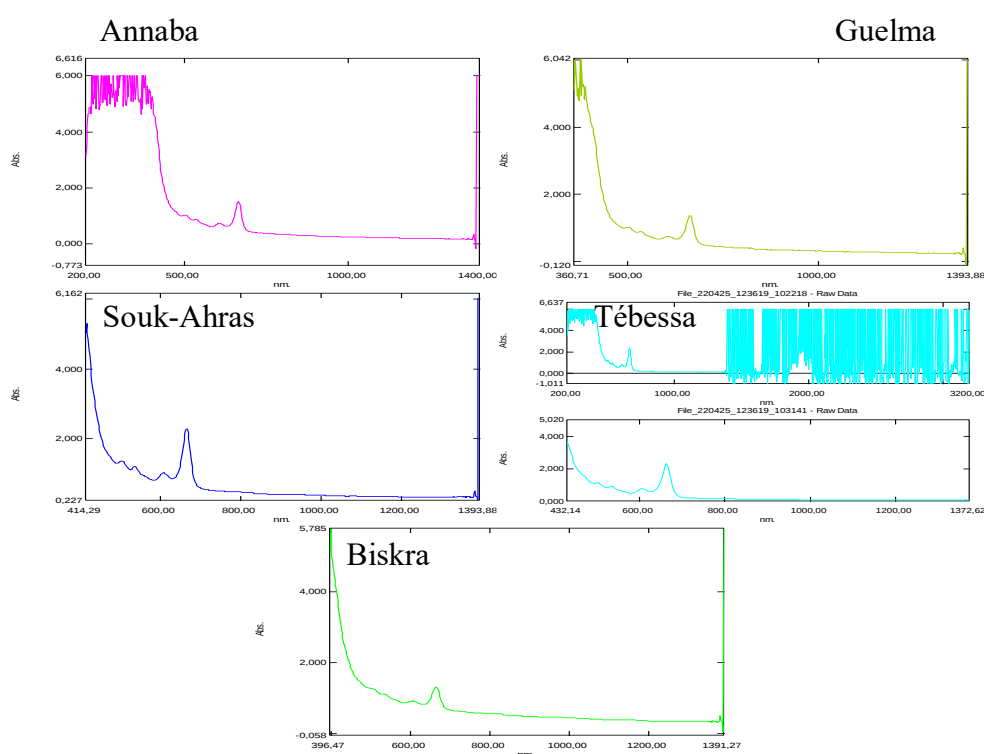


Figure 16. Caractérisation de l'extrait méthanolique par analyse spectroscopique UV-VIS

6.1.2. Extrait de dichlorométhane

- Pour 608, 536, 524, 380 et 330 nm = les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$

Similaire à l'extrait MeOH, les pics d'absorption à 608, 536, 524, 380 et 330 nm sont tous attribués à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$. La présence de multiples transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ dans cette gamme de longueurs d'onde indique la présence de plusieurs chromophores.

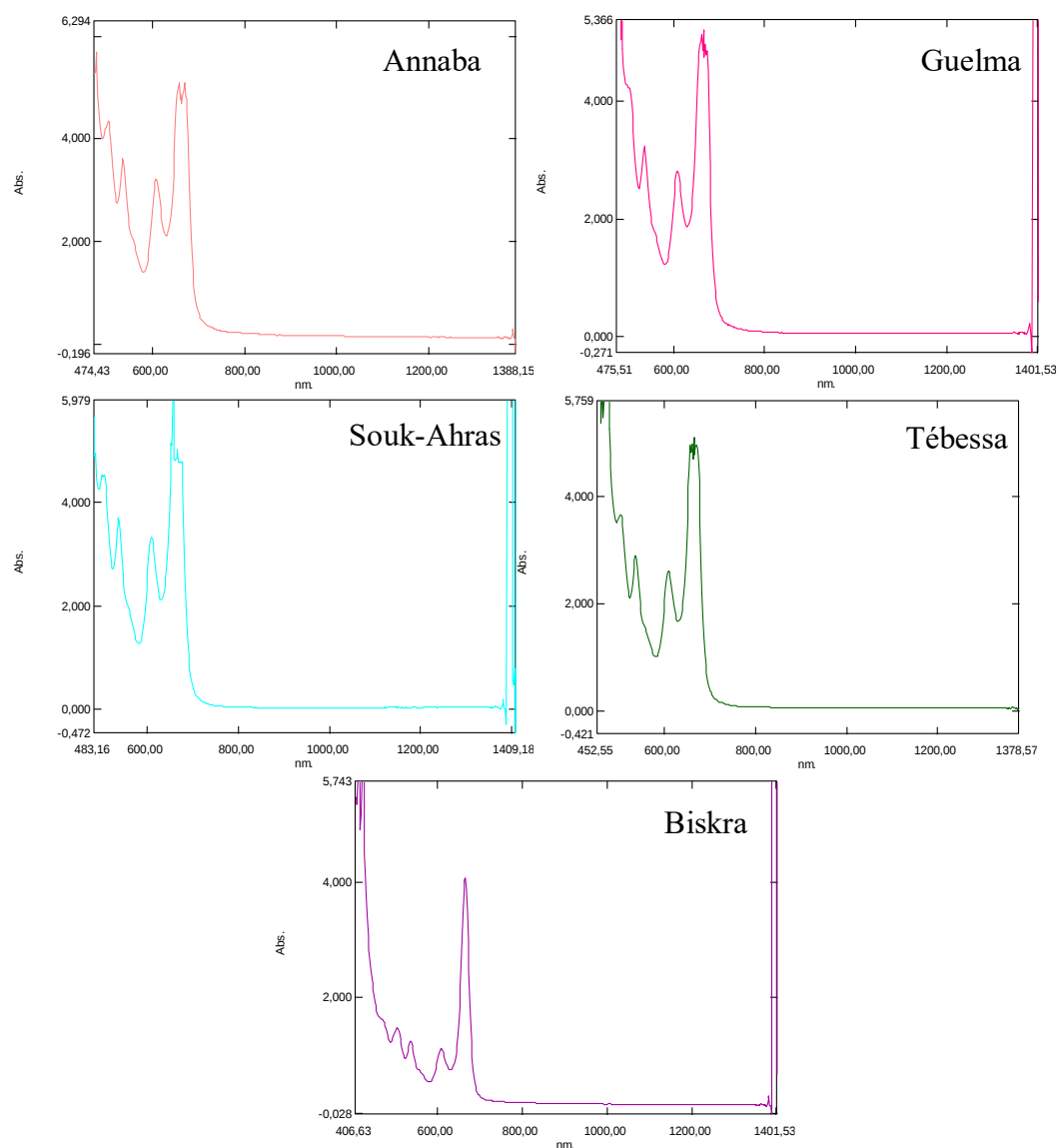


Figure 17. Caractérisation de l'extrait DCM par analyse spectroscopique UV-VIS

6.1.3. Extrait d'éther de Pétrole

Toutes les absorptions mentionnées (394 nm, 666 nm, 608 nm) sont attribuées à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$.

- **394 nm = $\pi \rightarrow \pi^*$ aromatique - colorant**

Cela signifie qu'à 394 nm, il y a une transition électronique de type " π à π^* " qui est caractéristique des composés aromatiques et des colorants.

- **666 nm = $\pi \rightarrow \pi^*$ = Cyanin / Polyméthine - colorant**

À 666 nm, une autre transition $\pi \rightarrow \pi^*$ est observée, attribuée à la présence de cyanine ou de polyméthine.

- **608 nm = $\pi \rightarrow \pi^*$ chromophores - colorant**

Transition $\pi \rightarrow \pi^*$ typique des chromophores et colorants.

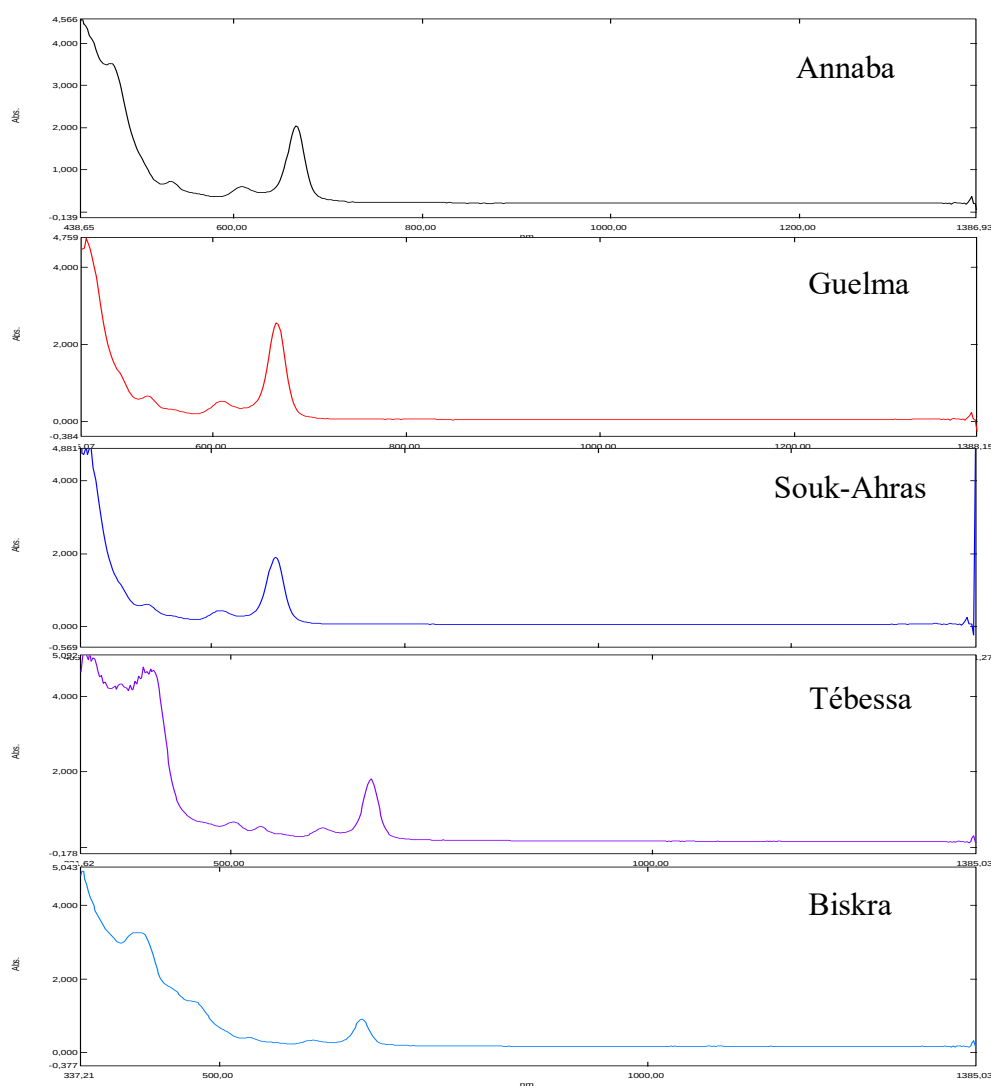


Figure 18. Caractérisation de l'extrait EDP par analyse spectroscopique UV-VIS

6.1.4. Huile essentielle

Toutes les absorptions observées sont attribuées à des transitions électroniques de type $\pi \rightarrow \pi^*$

- **Zone ~200 - 400 nm** = $\pi \rightarrow \pi^*$ aromatique - colorant.
- **Zone ~608 nm** = $\pi \rightarrow \pi^*$ chromophores – colorant.
- **Zone ~666 nm** = $\pi \rightarrow \pi^*$ Cyanine / Polyméthine – colorant.

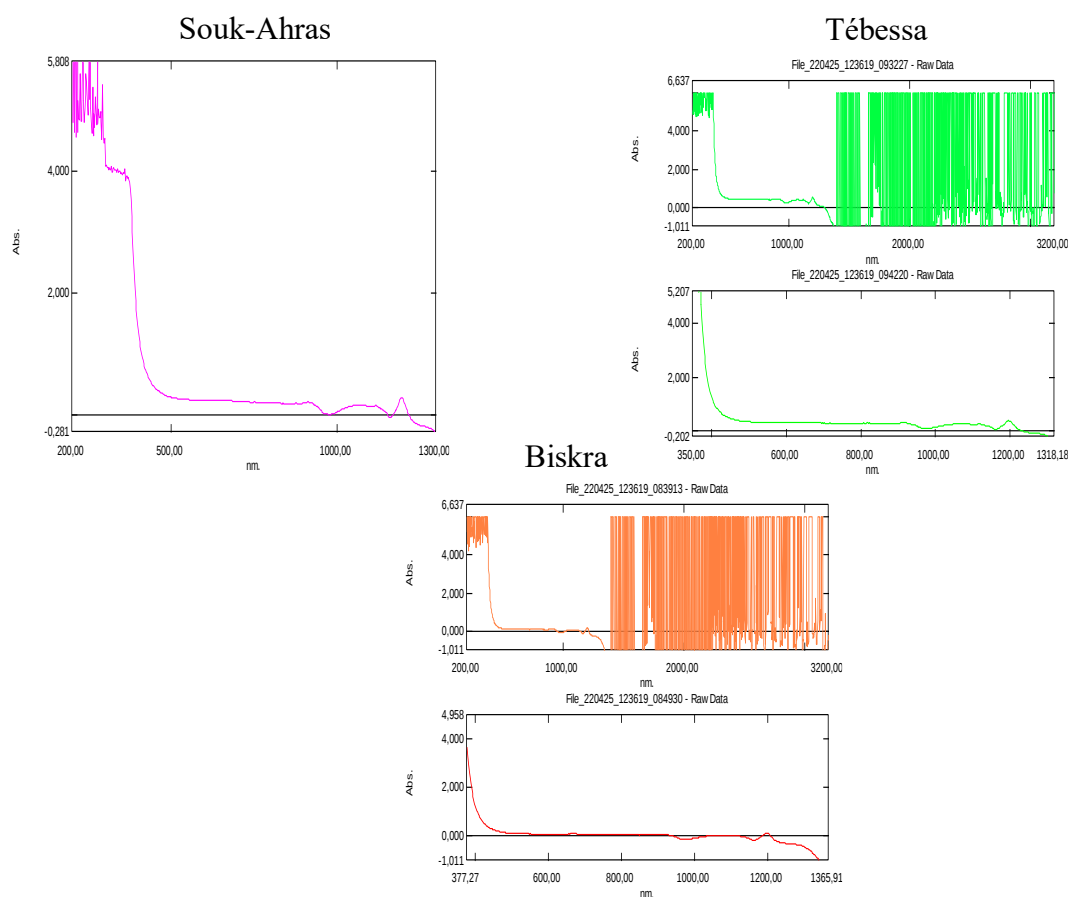


Figure 19. Caractérisation de l'huile essentielle par analyse spectroscopique UV-VIS

6.2.Caractérisation par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

Un total de 28 composés phytochimiques ont été utilisés comme standards afin d'identifier la composition chimique de l'extrait méthanolique de *T.polium*, et l'analyse comparative des profils phytochimiques des cinq régions a révélé une variation significative, Le nombre de composés détectés varie selon la région : 21 composés détectés pour la région de Annaba, 14 pour Guelma, 22 pour Souk-Ahras, 21 pour Tébessa et 15 pour Biskra. 12 composés sont partagés par l'ensemble des cinq régions, comme l'illustre le diagramme de Venn (Figure 20) et la plus forte similarité a été observée entre Annaba et Souk-Ahras, qui partagent le plus grand nombre de molécules (20 molécules), un indice de Jaccard 87.0 % et l'indice de Sorensen le plus élevé (soit 93%). Les indices de similarité basé sur l'abondance (Bray-Curtis > 72%, Morisita-Horn > 95%) ont montré un degré élevé de chevauchement entre les régions (tableau 10)

Afin de visualiser la structure de ces interactions, une analyse factorielle des correspondances (AFC) a été réalisée (Figure 21), le bipolt a démontré l'existence de deux groupes, Le premier groupe, comprenant Guelma, Souk-Ahras, Tébessa et Biskra, est caractérisé par des niveaux élevés de composés tels que le thymol, le bêta-carotène et le keampferol et le deuxième groupe, en l'occurrence Annaba, est caractérisé par des concentrations plus élevées d'acide 2-méthoxybenzoïque et d'acide 4-méthoxybenzoïque.

Les principaux composés détectés sont : L'acide coumarique qui est le composé le plus abondant dans toutes les régions, le thymol, et le bêta-carotène présentent des pourcentages de surface plus élevés à Guelma, Souk-Ahras et Tébessa, le keampferol est le plus abondant à Guelma et Tébessa, avec de faibles niveaux à Biskra. L'acide salicylique et l'hespérine, avec des niveaux plus élevés à Guelma et Souk-Ahras, l'acide 2-méthoxybenzoïque est plus abondant à Annaba. Les composés N°17, 19, 23, 28 n'ont pas pu être identifiés dans les cinq régions.

Ces résultats montrent une dominance des acides phénoliques, qui constituent entre 86,5% et 96,4% de la composition totale (figure 22). Les spécimens de Guelma se distinguent par une concentration importante de terpénoïdes (6,7%) et de flavonoïdes (5,9%), tandis que ceux d'Annaba présentent une concentration maximale en acides phénoliques (96,4%).

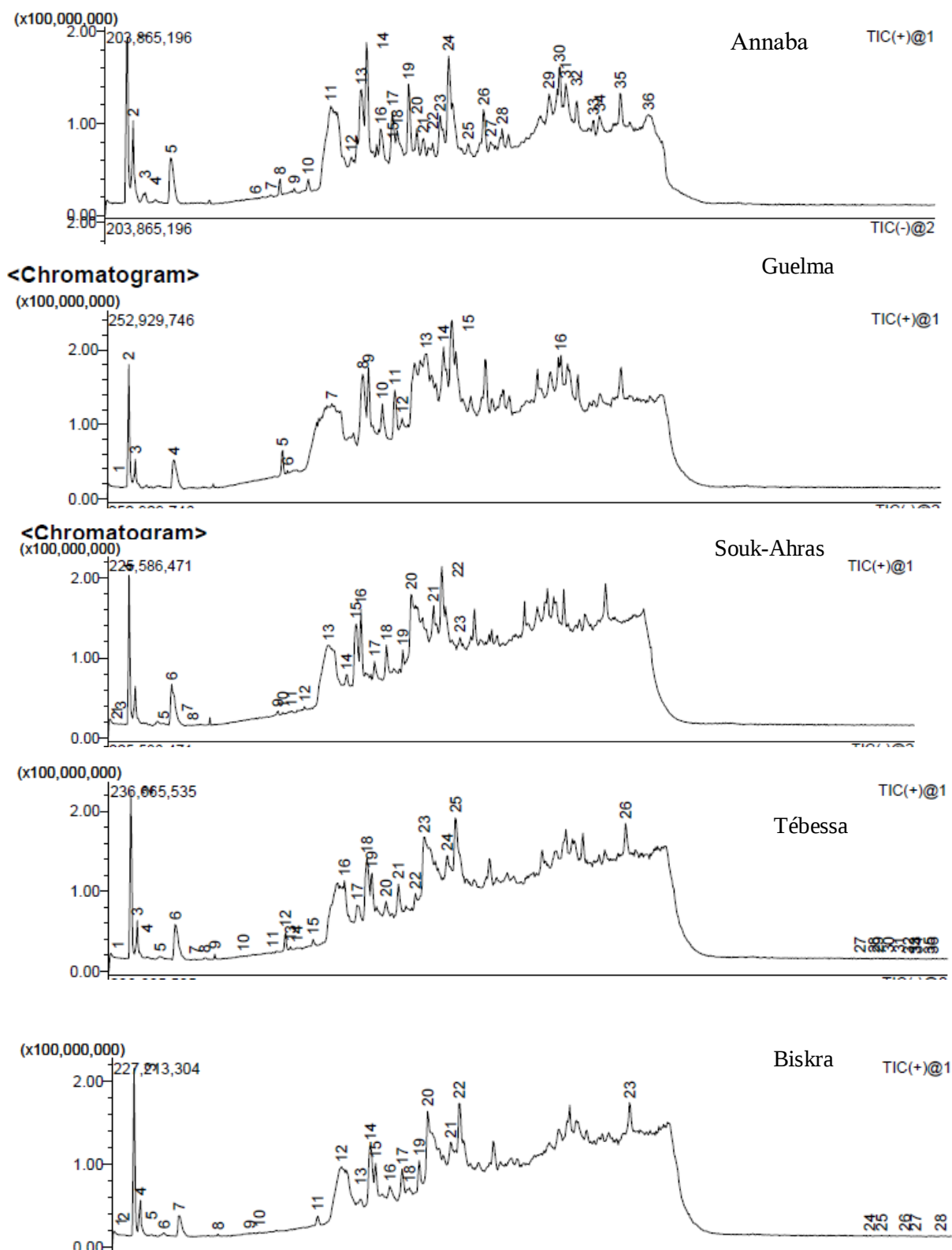


Figure 10. Comparaison des profils chromatographiques (LC-MS/MS) de l'extrait méthanolique (MeOH) des cinq zones d'étude

Tableau 9 : caractérisation phytochimique de l'extrait méthanolique des cinq zones d'étude par LC-MS/MS.

ID#	Nom	Formule moléculaire	Ret. Time	Area %				
				Annaba	Guelma	Souk-Ahras	Tebessa	Biskra
1	Hydroxy quinolin	C ₉ H ₇ NO	4,224	19853	12362	10334	44295	11314
2	Thymol	C ₁₀ H ₁₄ O	0,829	1334324	3703264	3309865	2953423	2048055
3	2-Methoxybenzoic Acid	C ₈ H ₈ O ₃	0,833	17762715	ND	1271429	1197098	994371
4	4-mythoxybenzoic Acid	C ₈ H ₈ O ₃	0,83	33277449	2836813	2204075	2214108	1649476
5	Acide coumarique	C ₉ H ₈ O ₃	0,833	1.47E+08	1.93E+08	1.74E+08	1.81E+08	1.62E+08
6	kojic Acid	C ₆ H ₆ O ₄	0,829	24085	ND	42750	42926	25859
7	Ferulic Acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	0	63588	ND	ND	27863	ND
8	Naringenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	0.822	20892	108975	96687	87895	85808
9	Beta carotene	C ₄₀ H ₅₆	14,222	90857	12928046	11913381	11659361	10615998
10	keampferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	11,6	5375788	12220410	6694974	10269703	2365926
11	Quercitine	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	11,118	305217	96648	92809	91058	103270
12	Valinin	C ₈ H ₈ O ₃	4,482	86977	14196	9614	NT	NT
13	Chrysin	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	0,831	60830	30146	28481	24675	18695
14	Merycetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	1.488	41881	ND	9467	ND	ND
15	Folic acid	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆	12,183	14854	3395	3439	2930	ND
16	Rutine	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	3,618	25457	NT	9396	7864	ND
17	Catechin Hydrate	C ₁₅ H ₁₆ O ₇	NT	ND	ND	ND	ND	ND
18	Sinapic Acid	C ₁₁ H ₁₂ O ₅	4.56	ND	NT	3220	ND	ND
19	4-hydroxy coumarin	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	NT	ND	ND	ND	ND	ND
20	3,5-Dihydroxybenzoic Acid	C ₇ H ₆ O ₄	3,676	18921	ND	21144	ND	ND
21	Caffiec Acid	C ₉ H ₈ O ₄	1.271	ND	ND	23617	44418	ND
22	Cis-p.coumaric Acid	C ₉ H ₈ O ₃	20,253	303671	45573	46641	47677	39892
23	Syringic Acid	C ₉ H ₁₀ O ₅	ND	ND	ND	ND	ND	ND
24	Salysilic Acid	C ₇ H ₆ O ₃	9.426	108476	374890	353250	328870	297524
25	Gallic Acid	C ₄ H ₄ O ₄	1,401	8322	ND	6113	ND	NT
26	Luteonil	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	ND	ND	ND	ND	4922	17463
27	Hespertin	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	16.61	67219	912808	891984	827835	568594
28	chlorogenique acide -	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : non détecté ; **Ret. Time** : temps de rétention

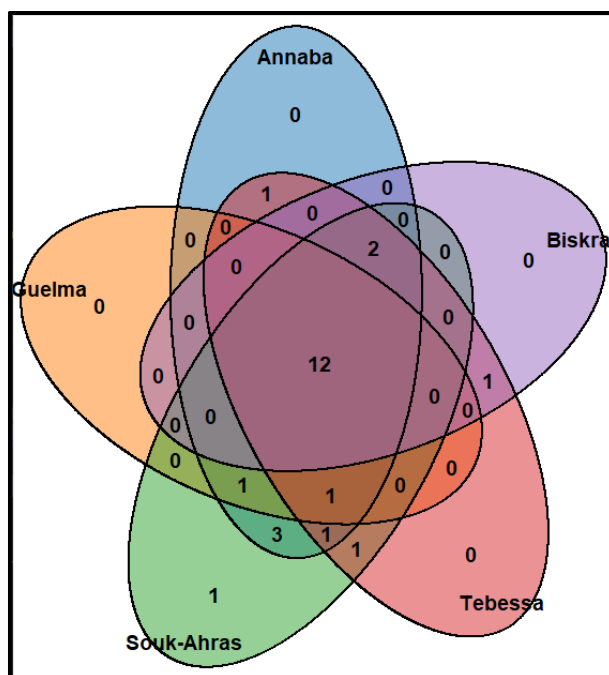


Figure 21. Diagramme de Venn illustrant la répartition des composés entre les régions

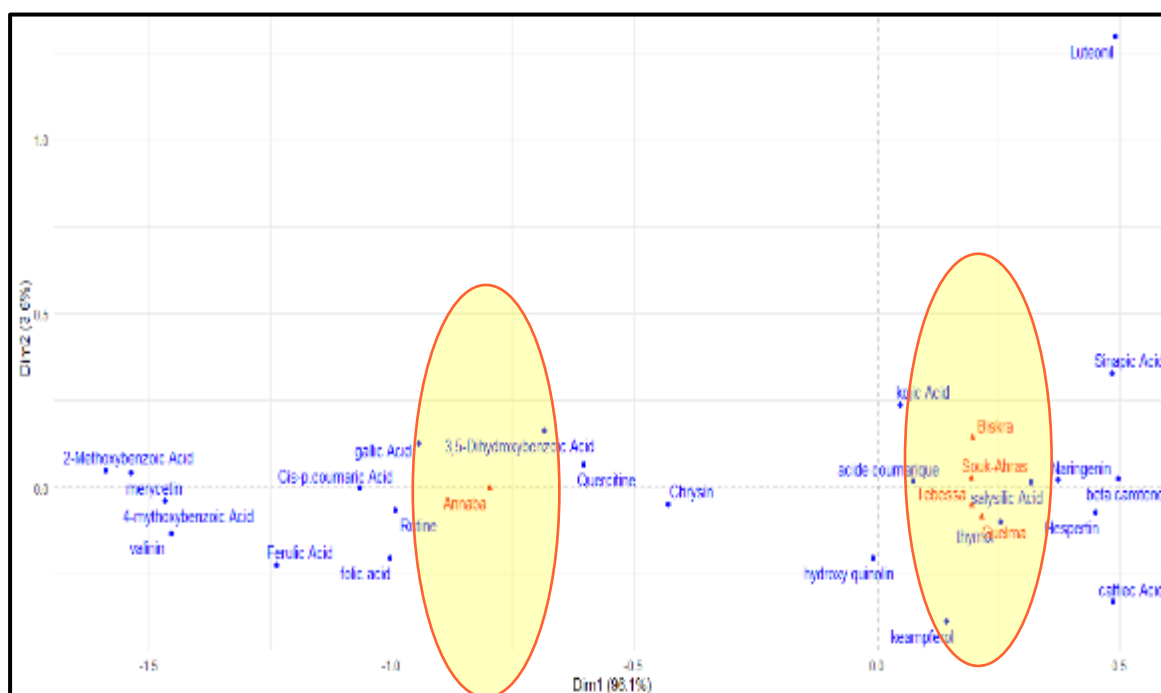


Figure 22. Biplot d'analyse factorielle de correspondance (AFC) illustrant la répartition des composés par région

Tableau 10 : analyse de la similitude qualitative et quantitative entre les composés sélectionnés dans l'extrait méthanolique des cinq régions. Les valeurs entre crochets représentent le nombre de composés de chaque région.

Comparaisons par paires		Composés partagés	Scores de similarité (%)			
Première région	Deuxième région		Jaccard index	Sorensen index	Morisita-Horn index	Bray-Curtis index
Annaba [VOC = 21]	Guelma [VOC = 14]	15	66,7	80	95,8	72,7
Annaba [VOC = 21]	Souk-Ahras [VOC = 22]	20	87,0	93	95,7	77,5
Annaba [VOC = 21]	Tébessa [VOC = 19]	17	73,9	85	95,8	75,6
Annaba [VOC = 21]	Biskra [VOC = 15]	14	63,6	77,8	95,1	79,5
Biskra [VOC = 15]	Guelma [VOC = 14	12	70,6	82,8	99,8	88,3
Biskra [VOC = 15]	Souk-Ahras [VOC = 22]	14	60,9	75,7	99,9	94,7
Biskra [VOC = 15]	Tébessa [VOC = 19]	15	78,9	88,2	99,8	92,3
Guelma [VOC = 14	Souk-Ahras [VOC = 22]	14	63,6	77,8	100	93,4
Guelma [VOC = 14	Tébessa [VOC = 19]	13	65	78,8	100	95,9
Souk-Ahras [VOC = 22]	Tébessa [VOC = 19]	17	70	82,9	100	97,2

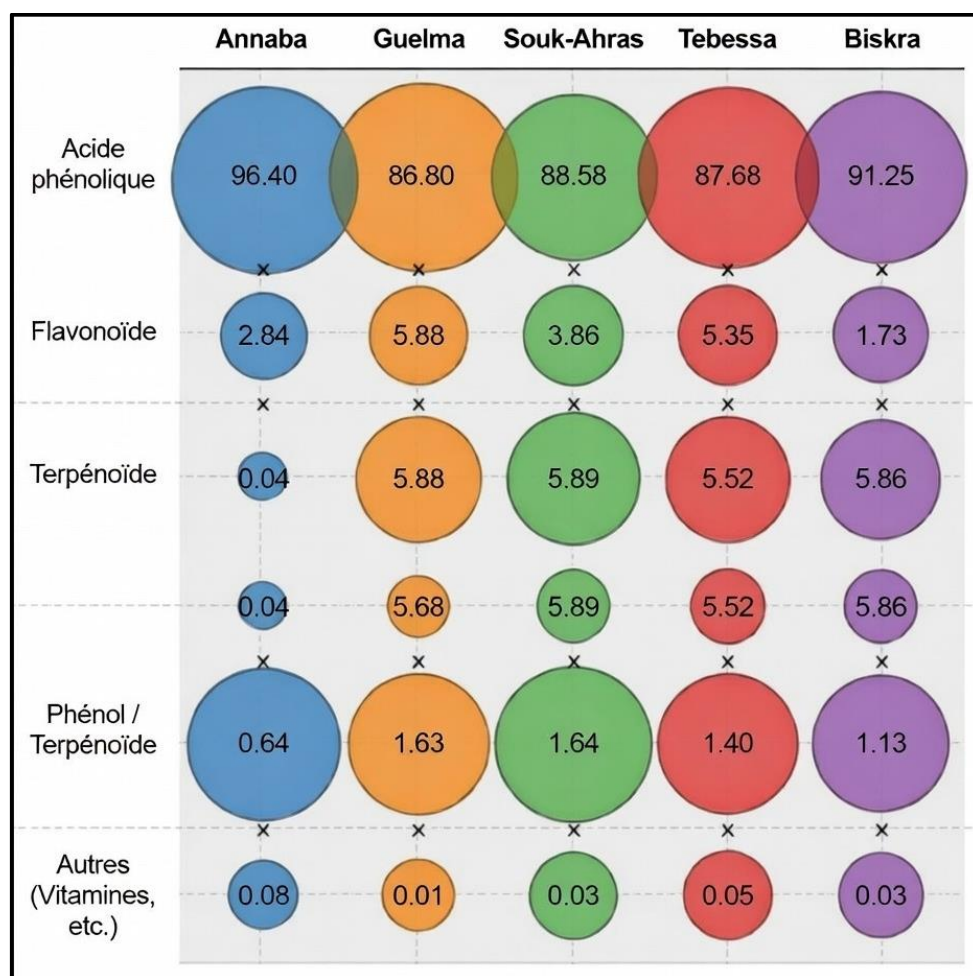


Figure 23. Répartition quantitative des familles chimiques des composés par région. Les chiffres dans les cercles correspondent à des pourcentages

L'analyse de la matrice de corrélation met en évidence des corrélations significatives entre la composition chimique des extraits et les paramètres physico-chimiques du sol. Les Flavonoïdes présentent des corrélations positives et hautement significatives avec le Sodium ($r = 0,87$) et le pH ($r = 0,76$). Cependant, une corrélation négative a été observée avec la Conductivité ($r = -0,54$). À l'inverse, les Acides Phénoliques montrent des corrélations négatives avec ces mêmes paramètres ($r = -0,43$ pour le pH et $r = -0,36$ pour le Sodium), ainsi qu'avec le Calcium ($r = -0,34$). Les Composés Hétérocycliques Azotés affichent des corrélations négatives le Calcium ($r = -0,87$), le Calcaire actif ($r = -0,85$), le Phosphore ($r = -0,80$) et l'Azote total ($r = -0,65$). En revanche, les Terpènes / Caroténoïdes montrent des corrélations positives avec le Calcium ($r = 0,36$) et le Potassium ($r = 0,49$).

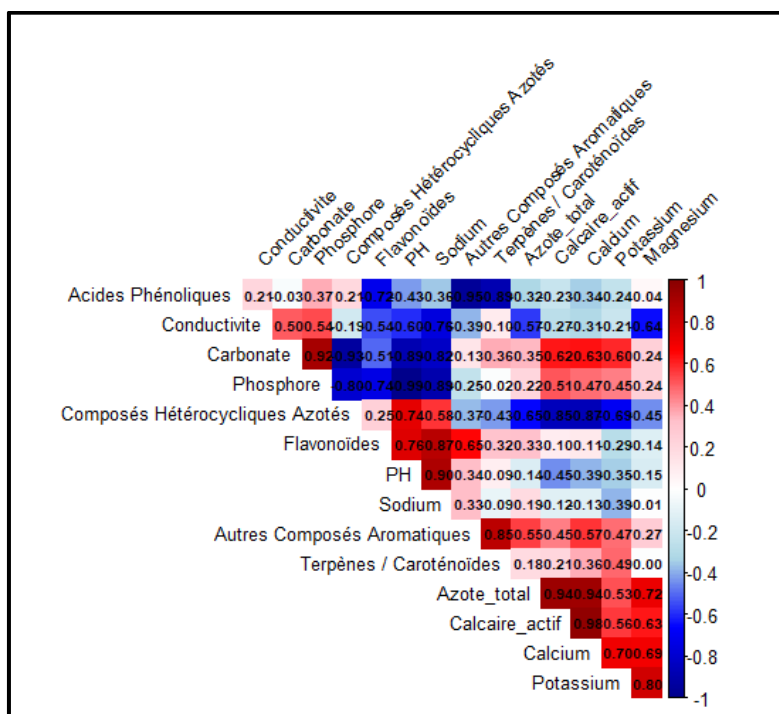


Figure 24. Matrice de corrélation entre les paramètres physico-chimiques du sol et les composés identifiés dans l'extrait méthanolique

6.3. Caractérisation par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (GC-MS) d'huiles essentielles provenant des cinq régions différentes révèle des variations intéressantes dans leur composition chimique, les résultats sont présentés dans le tableau voir (annexe 1). En examinant les pourcentages de surface des pics, nous avons pu identifier les principaux composants qui dominent la composition de chaque échantillon. L'échantillon de Biskra présente le plus grand nombre de composés identifiés (soit 68). L'échantillon de Tébessa contient 63 composés, suivi de Guelma avec 60 constituants et d'Annaba avec 59 constituants. Chaque échantillon présente également des composés uniques. Le 3-Isopropenyl-5-méthyl-1-cyclohexene est un composé majeur dans l'échantillon de Biskra, tandis que le (1R,2S,6S,7S,8S) -8-Isopropyl-1-méthyl-3-met est un composé majeur dans les trois autres échantillons.

Suite à l'observation de variations de teneurs des composés majoritaires, les données de la composition chimique des cinq échantillons ont fait l'objet d'une analyse statistique pour évaluer la variabilité chimique des huiles essentielles de *Teucrium polium*. Ainsi, L'application de l'analyse factorielle (figure 25) a permis d'identifier trois groupes distincts, les deux régions Guelma et Annaba étant géographiquement proches et similaires sur le plan factoriel, forment

un groupe cohérent, elles partagent 28 composés et affichent les scores de similarité les plus élevés, notamment avec un indice de Morisita-Horn de 92 % et un indice de Bray-Curtis de 69,6 % (tableau 11). Le deuxième groupe englobe les spécimens de Tébessa et Souk Ahras se caractérise par une multitude de composés appartenant principalement aux sesquiterpènes et monoterpènes. Et finalement le troisième groupe lié à la région de Biskra est caractérisé par des aldéhydes monoterpéniques et des alcools monoterpéniques, cette région se distingue clairement grâce à un profil chimique unique, affichant les scores de similarité les plus bas dans toutes ses analyses comparatives (indices de Morisita-Horn de 8,3 % et 7,5 % en comparaison avec Annaba et Guelma, respectivement). Tandis que Souk-Ahras et Tébessa révèlent des profils chimiques comparables.

L'analyse de corrélation (Figure 26) a montré que certains paramètres physicochimiques du sol et les familles chimiques des huiles essentielles sont corrélés de manière significative. Une corrélation hautement significative et positive a été observée entre le Phosphore du sol et deux familles chimiques majeures : les Alcools ($r = 0,93$) et les Aldéhydes ($r = 0,89$). À l'inverse, le Phosphore révèle une corrélation négative entre les Esters ($r = -0,94$), les Cétones ($r = -0,71$) et les Sesquiterpènes ($r = -0,51$), de même le pH du sol présente des corrélations négatives significatives avec les furanes ($r = -0,84$), il est à noter que les furanes présentent une corrélation positive avec la concentration en carbonate ($r = 0,68$) ainsi qu'avec la conductivité ($r = 0,86$). Concernant les composés terpéniques, les Monoterpènes présentent des corrélations positives modérées avec le Calcaire actif ($r = 0,57$) et l'Azote total ($r = 0,55$). En revanche, les Sesquiterpènes montrent une corrélation très forte avec la Conductivité du sol ($r = 0,80$). Enfin, les Esters affichent une corrélation positive avec la conductivité ($r = 0,48$) et négative avec le Phosphore ($r = -0,94$).

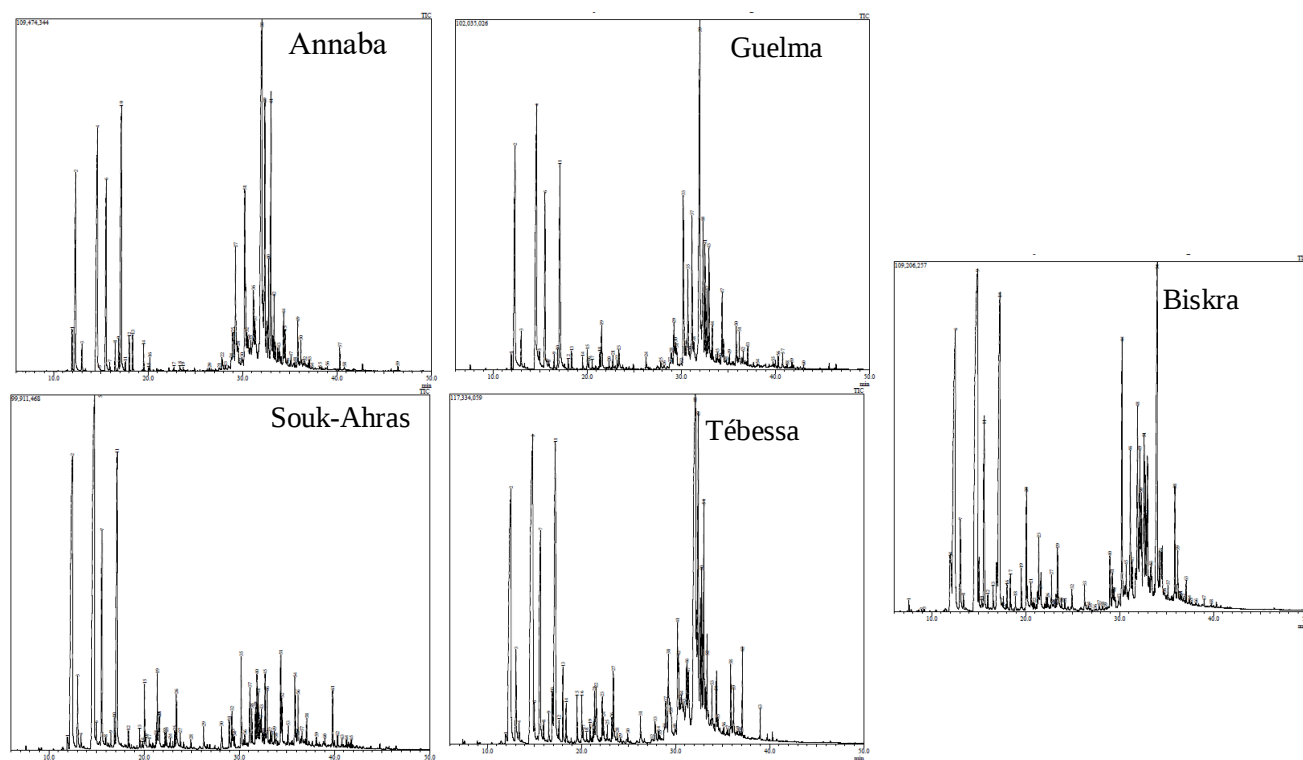


Figure 25. Comparaison des profils chromatographiques (GC-MS-MS) des huiles essentielles des cinq zones d'étude

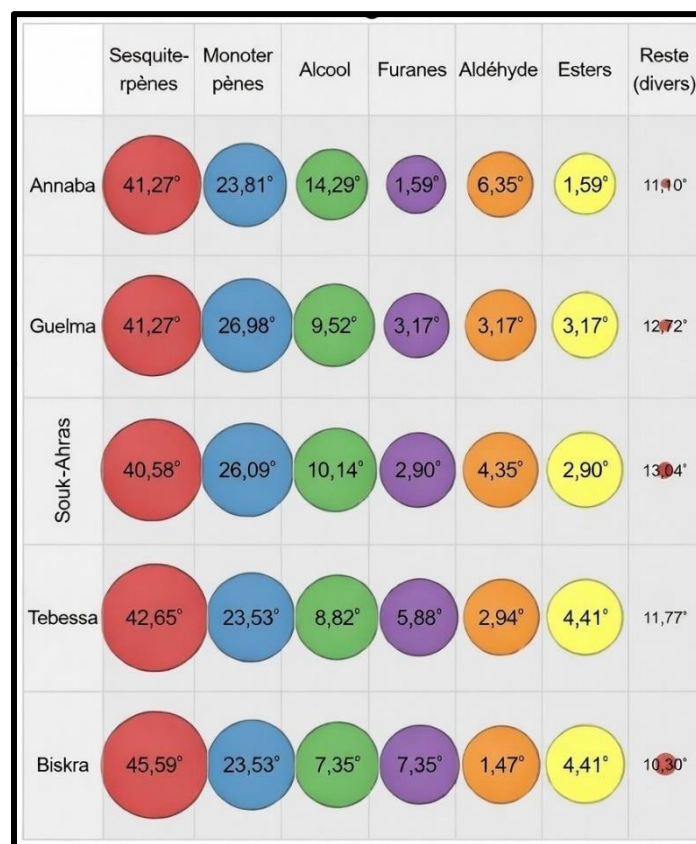


Figure 26. Répartition quantitative des familles chimiques des composés de l'huile essentielle par régions. Les chiffres dans les cercles correspondent à des pourcentages

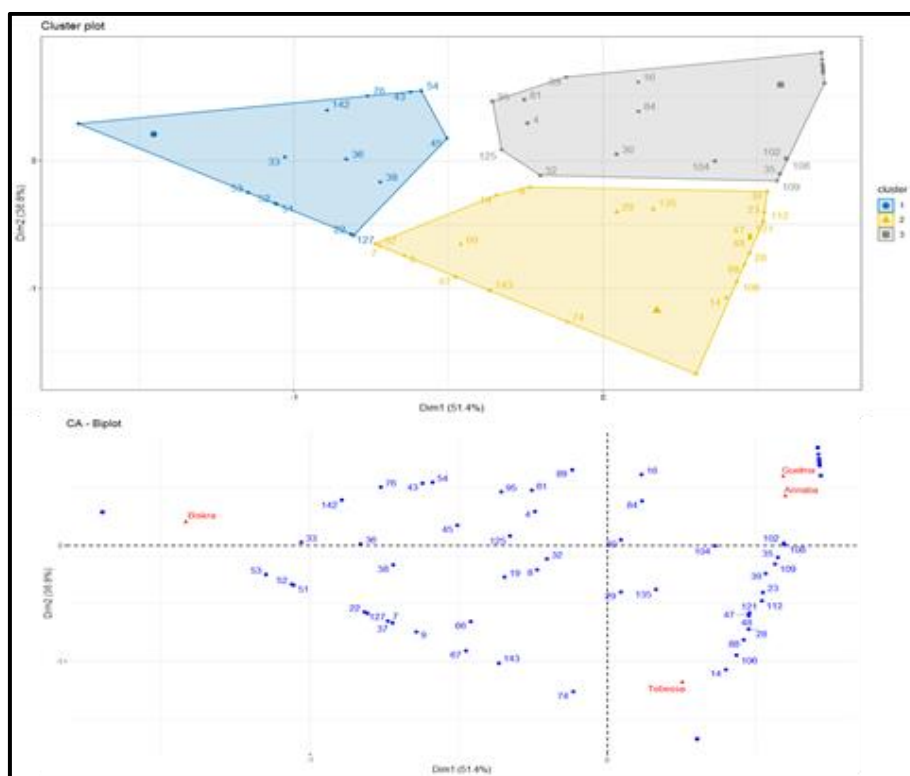


Figure 27. Biplot d'analyse factorielle de correspondance (AFC) illustrant la répartition des composés volatils par région

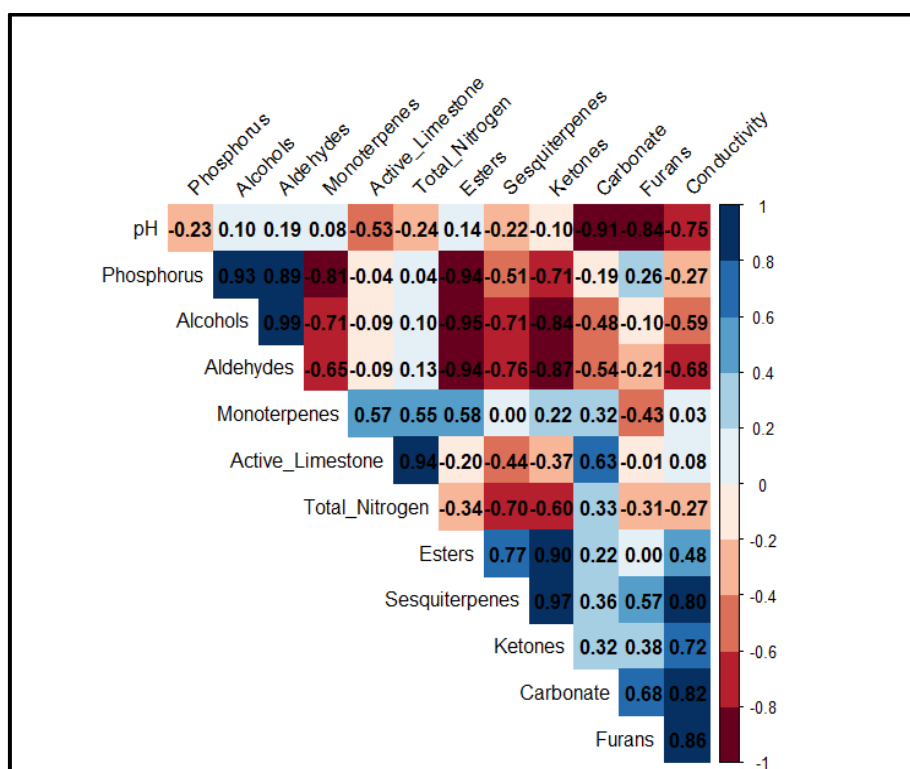


Figure 28. Matrice de corrélation entre les paramètres physico-chimiques du sol et les composés identifiés dans l'huile essentielle

Tableau 11 : analyse de la similitude qualitative et quantitative entre les composés identifiés dans l'huile essentielle des cinq régions. Les valeurs entre crochets représentent le nombre de composés de chaque région.

Comparaisons par paires		Composés partagés	Scores de similarité (%)			
Première région	Deuxième région		Jaccard index	Sorensen index	Morisita-Horn index	Bray-Curtis index
Annaba [VOC = 59]	Guelma [VOC = 65]	28	32,9	49,6	92	69,6
Annaba [VOC = 59]	Souk-Ahras [VOC = 65]	21	20,4	33,9	62	51,9
Annaba [VOC = 59]	Tébessa [VOC = 63]	15	21,40	85	54,6	38,1
Annaba [VOC = 59]	Biskra [VOC = 68]	14	13,8	25,2	8,3	15,6
Biskra [VOC = 68]	Guelma [VOC = 60]	20	19,4	32,5	7,5	17,1
Biskra [VOC = 68]	Souk-Ahras [VOC = 65]	18	49	62	14	16,4
Biskra [VOC = 68]	Tébessa [VOC = 63]	26	25,2	40,3	18,3	22,1
Guelma [VOC = 60]	Souk-Ahras [VOC = 65]	28	23,5	38,1	6,6	13,5
Guelma [VOC = 60]	Tébessa [VOC = 63]	25	26,9	42,4	45,5	35,3
Souk-Ahras [VOC = 65]	Tébessa [VOC = 63]	17	41	53,6	14	18,8

7. Etude *in Silico*

7.1.ADMET

7.1.1. ADMET (Huile essentielle)

Les caractéristiques médicamenteuses et l'absorption gastro-intestinale des substances sélectionnées dans diverses régions ont été illustrées par la prédiction de BOILED-EGG (figure 27) et le radar de biodisponibilité (figure 28).

Tous les composés respectent la règle de Lipinski et la majorité d'entre eux respectent la règle de Veber, ce qui indique une bonne biodisponibilité orale potentielle. Cependant, seuls 9 composés (1, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 15, 17) respectent la règle de Ghose.

Un $\text{LogP} > 3$ a été observé pour la majorité des composés (14/17), ce qui suggère une bonne solubilité dans les lipides, favorisant l'absorption à travers les membranes biologiques. Les valeurs de Log Kp (perméation cutanée), comprises entre -2,98 et -5,68, sont faibles dans l'ensemble ($< -4,5$ pour la plupart), ce qui indique une perméabilité intestinale limitée, confirmée par la faible absorption gastro-intestinale (GI) prévue pour 14 des 17 composés. Seuls les composés 13, 14 et 17, dont la TPSA n'est pas nulle (20,23 à 26,30 Å²) et dont le LogP est plus faible, présentent une absorption gastro-intestinale élevée. 12 composés (1, 2, 3, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) devraient être perméables à la barrière hémato-encéphalique.

Les composés 4, 5, 7, 9 et 10 présentent une perméabilité négative à la barrière hémato-encéphalique. Seul le composé 1 est un inhibiteur de CYP1A2 et aucun composé n'inhibe CYP2D6 et CYP3A4, pour CYP2C19 et CYP2C9, plusieurs composés (1, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 15 pour CYP2C19 ; 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 15, 17 pour CYP2C9) sont des inhibiteurs.

En ce qui concerne les propriétés toxicologiques, la majorité des composés (1 à 17) présentent un profil de toxicité relativement faible pour les différents paramètres étudiés. En ce qui concerne l'hépatotoxicité, tous les composés sont considérés comme inactifs, avec des probabilités élevées (0,69 à 0,84), ce qui suggère un faible risque de lésions hépatiques. En revanche, pour la neurotoxicité, environ 65 % des composés (1, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17) devraient être actifs, avec des probabilités modérées à élevées (0,50 à 0,67). Pour la néphrotoxicité et la cardiotoxicité, tous les composés sont inactifs, avec des probabilités élevées (0,60 à 0,93 pour la néphrotoxicité et 0,52 à 0,91 pour la cardiotoxicité). De même, les paramètres de cancérogénicité, d'immunotoxicité, de mutagénicité et de cytotoxicité montrent une inactivité presque totale pour tous les composés, avec des probabilités allant jusqu'à 0,99, ce qui indique qu'il est improbable qu'ils induisent des mutations génétiques, des cancers, des effets immunosuppresseurs ou une cytotoxicité générale.

Les valeurs prédites de la DL50 vont de 113 mg/kg (composé 6) à 5300 mg/kg (composés 4, 7,

16), ce qui reflète une large gamme de toxicité orale aiguë. La majorité des composés (16 sur 17) appartiennent à la classe de toxicité 5 (DL50 > 2000 mg/kg), ce qui indique une faible toxicité aiguë selon la classification du Système général harmonisé (SGH). Le composé 6, avec une DL50 de 113 mg/kg (classe 3), est une exception significative, suggérant une toxicité aiguë modérée.

Tableau 12 : liste de composés majoritaires de l'huile essentielle.

Composés	N°	Identifiant du composé (CID)	Smile	Structure
(1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.0 ^{2,7}]decane-rel-	1	87529	<chem>CC(C)[C@@H]1CC[C@]2([C@H]3CC1C2CCC3=C)C</chem>	
Bicyclo[2.2.1]heptane, 2,2-dimethyl-3-methylene-, (1R)-	2	6616	<chem>CC1(C2CCC(C2)C1=C)C</chem>	
D-Limonène	3	440917	<chem>CC1=CC[C@@H](CC1)C(=C)C</chem>	
(1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo[8.1.0]undec-2,6-diene	4	13894533	<chem>C/C/1=C/CC/C(=C\[C@H]2[C@H](C2(C)C)CC1)/C</chem>	
Delta.-Cadinene	5	441005	<chem>CC1=C[C@H]2[C@@H](CCC(=C2CC1)C)C(C)C</chem>	
1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)-	6	5281553	<chem>CC(=CC/C=C(\C)/C=C)C</chem>	
Caryophyllene	7	5281515	<chem>C/C/1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	
Beta.-Myrcene	8	31253	<chem>CC(=CCCC(=C)C=C)C</chem>	

Gamma-Cadinene	9	15094	<chem>C=C1CCC(C2C=C(C)CCC21)C(C)C</chem>	
Beta.-Bisabolene	10	10104370	<chem>CC1=CC[C@H](C1)C(=C)CCC=C(C)C</chem>	
Cyclohexane, 1-methylene-3-(1-methylethenyl)-,R)-	11	26300	<chem>CC(=C)[C@@H]1CCCC(=C)C1</chem>	
Santolina triene	12	519872	<chem>CC(=CC(C=C)C(=C)C)C</chem>	
3-Cyclohexene-1-ethanol, .beta.,4-dimethyl-	14	86753	<chem>CC1=CCC(CC1)C(C)CO</chem>	
2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E)	15	5354882	<chem>CC(=CCC/C(=C)\C(=O)OC)/C)C</chem>	
3-Isopropenyl-5-methyl-1-cyclohexene	16	23623049	<chem>C[C@H]1CC=C[C@H](C1)C(=C)C</chem>	
Cycloheptene, 5-ethylidene-1-methyl-	17	5368779	<chem>C/C=C/1\CCC=C(CC1)C</chem>	
1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S-(Z)]-	18	5320128	<chem>CC(=CCC/C(=C)\C(C)(C)=C)O)/C)C</chem>	

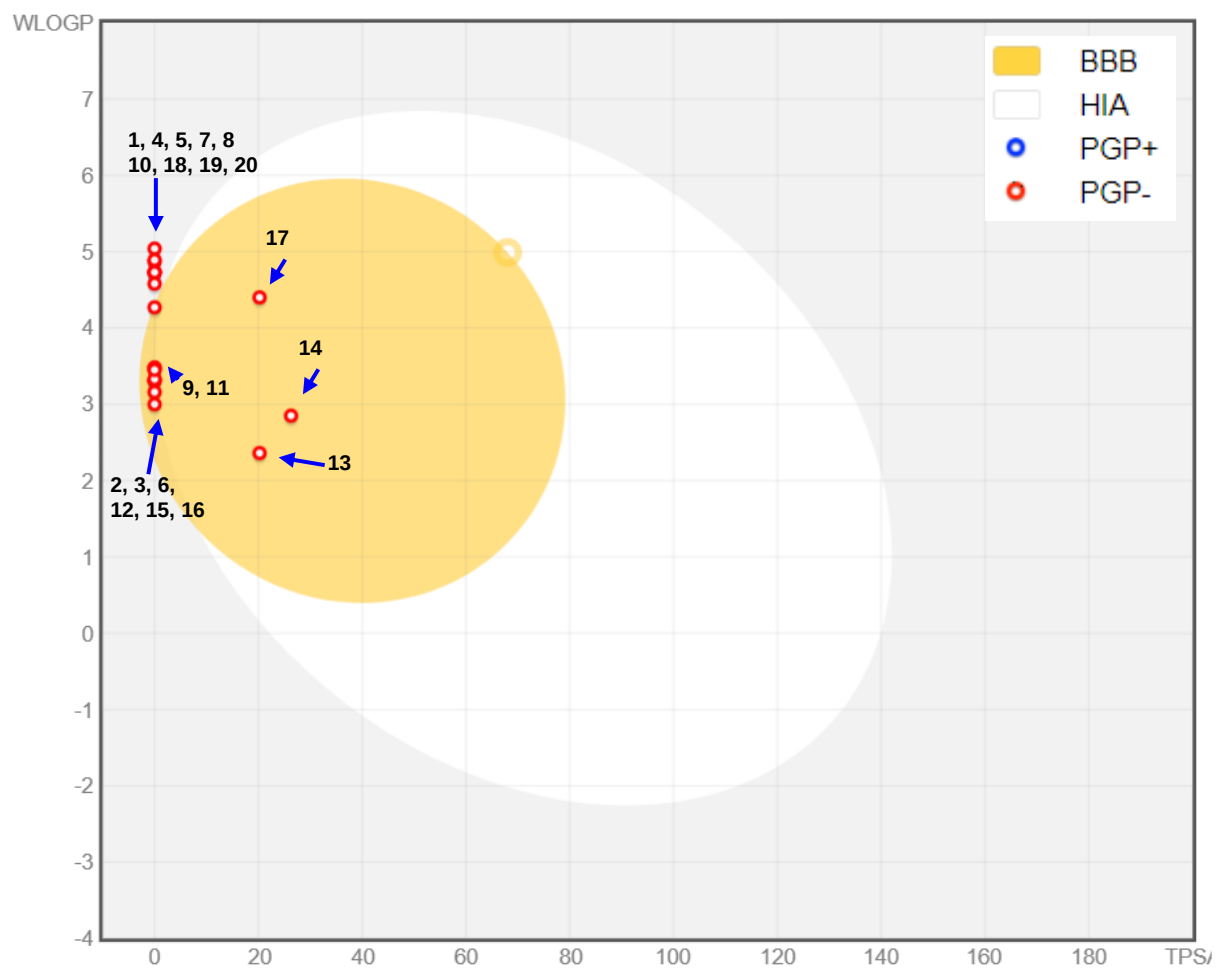


Figure 29. Boiled-egg graphique des composés majoritaires de l'huile essentielle

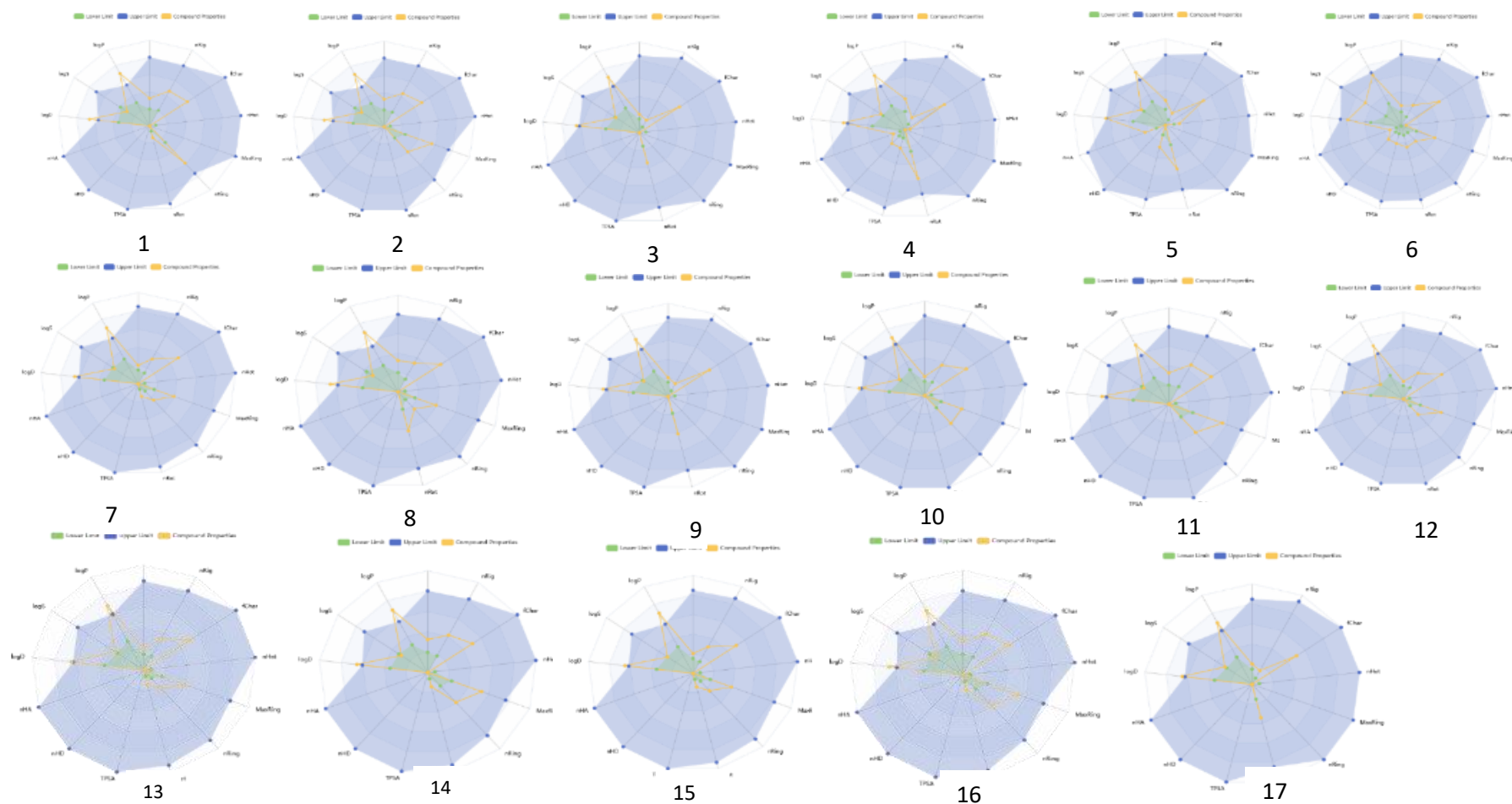


Figure 30. Radars de biodisponibilité et profils physico-chimiques ADME des Composés majoritaires. (Voir le tableau 13 pour les codes des composés)

Tableau 13 : analyse ADMET *in silico* des principaux constituants de l'huile essentielle des cinq régions.

Compounds	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
LogP	4,40	3,43	3,37	4,15	4,14	3,40	4,24	3,43	4,18	4,83	3,22	3,38	2,33	3,05	3,11	3,03	4,18
TPSA � ² *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20,23	26,30	0	0	20,23
nHBA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
nHBD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Caco-2 Permeability	-4,649	-4,568	-4,438	-4,589	-4,585	-4,496	-4,531	-4,595	-4,781	-4,556	-4,531	-4,655	-4,821	-4,484	-4,637	-4,542	-4,602
GI absorption**	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	High	Low	Low	High
BBB permeant**	Yes	Yes	Yes	no	no	yes	no	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
P-gp substrate**	No	No	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
CYP1A2 inhibitor**	yes	No	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
CYP2C19 inhibitor**	yes	No	no	yes	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no	no	no
CYP2C9 inhibitor**	yes	Yes	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	no	no	yes	no	yes
CYP2D6 inhibitor **	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
CYP3A4 inhibitor**	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
HLM Stability	+++	+++	++	+++		+++	+++	++	+++	+++	++	++	+	+	+++	++	++
Log K _p (skin permeation)	-4,20 cm/s	-4,13 cm/s	-3,89 cm/s	-4,61 cm/s	-4,85 cm/s	-4,11 cm/s	-4,44 cm/s	-4,17 cm/s	-4,49 cm/s	-2,98 cm/s	-4,58 cm/s	-4,13 cm/s	-5,68 cm/s	-4,47 cm/s	-4,33 cm/s	-5,34 cm/s	-4,23 cm/s
Lipinski***	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Ghose	yes	no	no	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	no	no	no	yes	no	no	yes
Veber	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
CL _{plasma}	9,234	10,363	11,965	14,79	11,857	10,846	11,749	10,174	10,017	11,77	9,719	12,475	11,531	9,769	10,599	12,257	11,315

ADMET : absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité, lipophilie *, pharmacocinétique **, probabilité de pharmacodynamisme ***, TPSA : surface polaire topologique, nRB : nombre de liaisons rotatives, nOHA : nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène, nOHD : nombre de donneurs de liaisons hydrogène, WLOGP : coefficient de partage dans l'eau, absorption GI : absorption gastro-intestinale, BBB : barrière hémato-encéphalique, P-gp : glycoprotéine de perméabilité, CYP : cytochrome. (Voir le tableau 13 pour les codes des composés).

Tableau 14 : propriétés toxicologiques des composés majoritaires des huiles essentielles.

Compounds	Hepatotoxicity		Neurotoxicity		Nephrotoxicity		Cardiotoxicity		Carcinogenicity		Immunotoxicity		Mutagenicity		Cytotoxicity		Nutritional toxicity		sr_are		Predicted LD50 (mg/kg)	Predicted Toxicity Class
	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb		
1	I	0,84	A	0,53	I	0,93	I	0,86	I	0,75	I	0,54	I	0,91	I	0,68	I	0,61	I	0,94	4700	5
2	I	0,79	A	0,63	I	0,92	I	0,91	I	0,56	I	0,95	I	0,91	I	0,76	I	0,61	I	0,91	5000	5
3	I	0,76	A	0,6	I	0,88	A	0,72	I	0,65	I	0,95	I	0,97	I	0,82	I	0,78	I	0,98	4400	5
4	I	0,83	I	0,58	I	0,92	I	0,89	I	0,72	I	0,71	I	0,79	I	0,74	I	0,7	I	0,9	5300	5
5	I	0,82	A	0,50	I	0,90	I	0,84	I	0,75	I	0,66	I	0,68	I	0,69	I	0,78	I	0,93	4390	5
6	I	0,83	A	0,52	I	0,83	I	0,61	I	0,51	I	0,99	I	0,90	I	0,75	I	0,70	I	0,95	113	3
7	I	0,80	I	0,51	I	0,92	I	0,81	I	0,70	A	0,54	I	0,95	I	0,75	I	0,63	I	0,92	5300	5
8	I	0,77	A	0,50	I	0,87	A	0,69	I	0,60	I	0,99	I	0,98	I	0,75	I	0,74	A	1	5000	5
9	I	0,84	A	0,54	I	0,90	I	0,75	I	0,76	A	0,55	I	0,69	I	0,74	I	0,70	I	0,87	4400	5
10	I	0,82	I	0,5	I	0,88	I	0,67	I	0,64	A	0,60	I	0,93	I	0,81	I	0,81	I	0,56	4400	5
11	I	0,76	A	0,62	I	0,87	A	0,69	I	0,62	I	0,99	I	0,96	I	0,80	I	0,77	I	0,94	5000	5
12	I	0,84	A	0,57	I	0,85	I	0,71	A	0,60	I	0,99	I	0,91	I	0,73	I	0,73	I	0,99	2610	5
13	I	0,78	I	0,68	I	0,72	I	0,63	I	0,69	I	0,82	I	0,88	I	0,85	I	0,82	I	0,91	5000	5
14	I	0,69	I	0,81	I	0,60	I	0,87	I	0,79	I	0,99	I	0,99	I	0,84	I	0,88	I	0,99	5000	5
15	I	0,81	A	0,67	I	0,86	I	0,52	I	0,57	I	0,99	I	0,88	I	0,81	I	0,75	I	0,98	5000	5
16	I	0,75	I	0,54	I	0,88	I	0,58	I	0,60	I	0,97	I	0,93	I	0,81	I	0,83	I	0,92	5300	5
17	I	0,81	I	0,66	I	0,87	I	0,81	I	0,65	I	0,99	I	0,91	I	0,81	I	0,65	I	0,99	5000	5

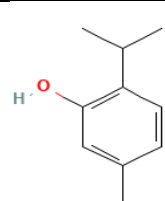
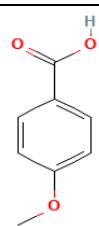
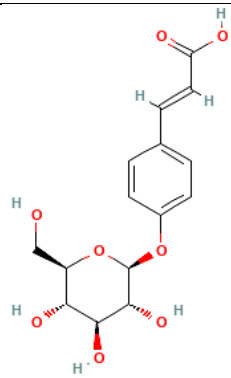
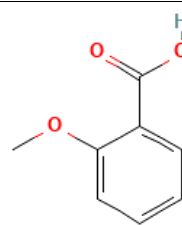
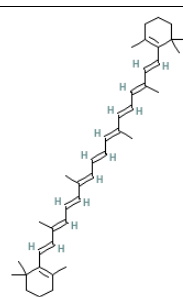
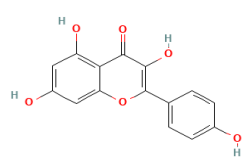
Pr : prédiction, Pb : probabilité, I : Inactif, A : Actif, sr_are : Facteur nucléaire (dérivé érythroïde 2).

7.1.2. ADMET (extrait méthanolique)

L'analyse ADMET (tableau 16) montre une bonne biodisponibilité orale potentielle pour l'ensemble de la série, les composés (1 à 6) respecte strictement la règle de **Lipinski** ainsi que la règle de **Veber**. Tous les autres composés (1, 2, 4, 5 et 6) affichent une absorption GI élevée et seul le composé N°1 présente un **LogP** supérieur à 3. Les composés 3 et 6 ne sont pas perméables à la barrière hémato-encéphalique et les composés 1, 2, 4 et 5 sont capables de franchir cette barrière.

En ce qui concerne les propriétés toxicologiques (tableau 17), la majorité des composés (1 à 6) présentent des profils de toxicité différenciés selon les paramètres, Pour l'hépatotoxicité, la majorité des composés (1, 3, 5 et 6) sont considérés comme inactifs, toutefois, les composés 2 et 4 sont prédits comme actifs. En ce qui concerne la neurotoxicité, 50 % des substances (1, 3 et 5) sont susceptibles d'être actives avec des probabilités variant de 0,50 à 0,83. Pour la néphrotoxicité, les composés 2, 3 et 4 sont prédits actifs (0,71 à 0,76), tandis que les composés 1, 5 et 6 restent inactifs. En revanche, pour la cardiotoxicité, tous les composés sans exception sont inactifs, avec des probabilités très élevées (0,76 à 0,99). Tous les composés sont inactifs pour la cancérogénicité (probabilités de 0,60 à 0,86) et la cytotoxicité (0,81 à 0,98). Pour l'immunotoxicité, seul le composé 3 est prédit actif (0,76), et pour la mutagénicité, seul le composé 5 présente un risque potentiel (0,71). Enfin, concernant la toxicité nutritionnelle, seul le composé 6 est marqué comme actif avec une probabilité de 0,66.

Tableau 15 : liste de composés majoritaires de l'extrait méthanolique.

Composés	Identifiant du composé (CID)	Smile	Structure
(1)- Thymol	6989	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	
(2)- Acide 4-méthoxybenzoïque	7478	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	
(3)-Acide Coumarique	9840292	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C(=O)O)[C@H]([C@@H](O[C@@H]1[C@H](O[C@@H](CO)O)O)O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	
(4)- Acide 2-méthoxybenzoïque	11370	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	
(5)- Bêta-Carotène	5280489	<chem>CC1=C(C(CCCC1)(C)C)/C=C/C(=C/C=C/C(=C/C=C/C=C(/C=C/C2=C(CCCCC2(C)C)C)\C)\C)/C/C</chem>	
(6)- kaempférol	5280863	<chem>Oc1ccc(cc1Oc2cc(O)c(c3oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)c2=O)c5cc(O)cc(O)c5</chem>	

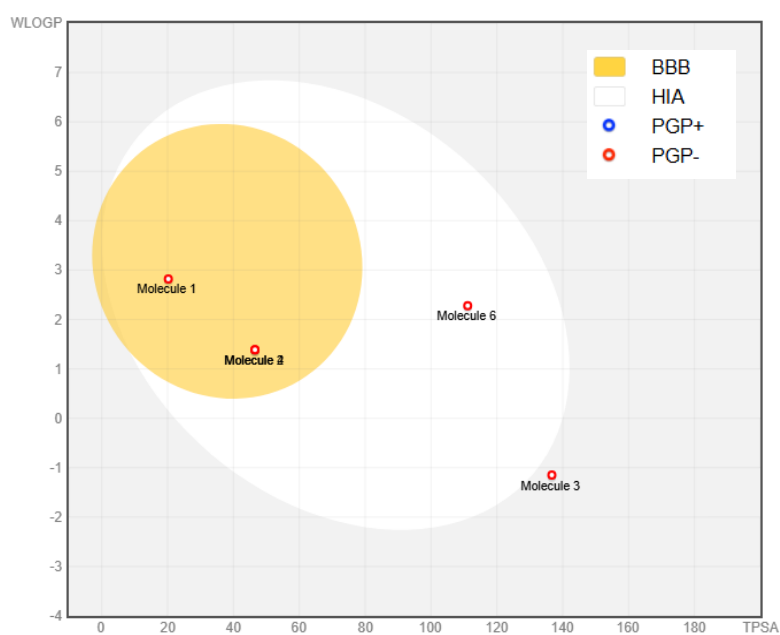


Figure 31. Boiled-egg graphique des composés majoritaires de l'extrait méthanolique

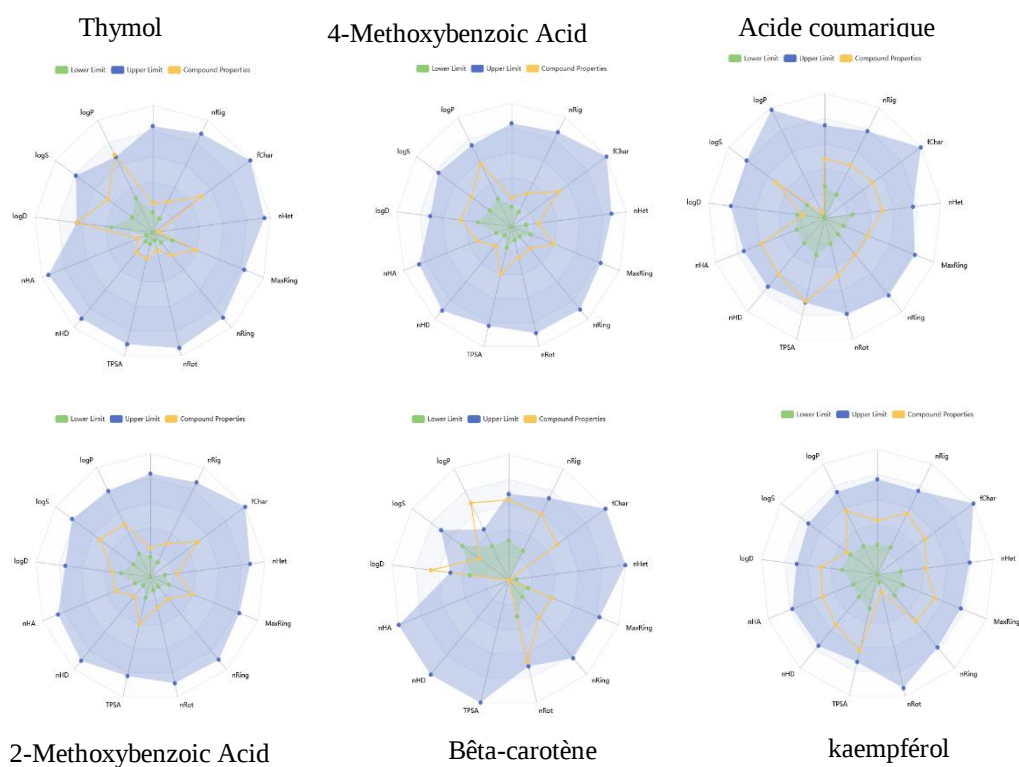


Figure 32. Radars de biodisponibilité et profils physico-chimiques ADME des Composés majoritaires de l'extrait méthanolique

Tableau 16 : analyse ADMET *in silico* des principaux constituants de l'extrait méthanolique des cinq régions.

Composés	1	2	3	4	5	6
LogP	3,161	1,49	-0,38	1,39	1,39	1,58
TPSA Å² *	20,23	46,53	- 136.6 8	46,53	0	111,13
nHBA	1	3	8	3	0	6
nHBD	1	2	5	1	0	4
Caco-2 Permeability	-4,48	-4,856	-6,057	-4,737	-4,888	-5,969
GI absorption**	High	High	Low	High	High	High
BBB permeant**	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
P-gp substrate**	No	No	No	No	No	No
CYP1A2 inhibitor**	yes	No	No	no	No	Yes
CYP2C19 inhibitor**	No	No	No	No	No	No
CYP2C9 inhibitor**	No	No	No	No	No	No
CYP2D6 inhibitor **	No	No	No	No	No	Yes
CYP3A4 inhibitor**	No	No	No	No	No	Yes
HLM Stability	+++	---	---	---	+++	+++
Log K_p (skin permeation)	-4,87 cm/s	-5,84 cm/s	-8,70 cm/s	-6,10 cm/s	-6,10 cm/s	-6,70 cm/s
Lipinski***	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Ghose	No	No	No	No	No	yes
Veber	yes	yes	yes	yes	yes	yes
CL_{plasma}	7,708	2,861	1,943	6,195	8,92	5,694

ADMET : absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité, lipophilie *, pharmacocinétique **, probabilité de pharmacodynamisme ***, TPSA : surface polaire topologique, nRB : nombre de liaisons rotatives, nOHA : nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène, nOHD : nombre de donneurs de liaisons hydrogène, WLOGP : coefficient de partage dans l'eau, absorption GI : absorption gastro-intestinale, BBB : barrière hémato-encéphalique, P-gp : glycoprotéine de perméabilité, CYP : cytochrome. (Voir le tableau 16 pour les codes des composés).

Tableau 17 : propriétés toxicologiques des composés majoritaires de l'extrait méthanolique.

Compounds	Hepatotoxicity		Neurotoxicity		Nephrotoxicity		Cardiotoxicity		Carcinogenicity		Immunotoxicity		Mutagenicity		Cytotoxicity		Nutritional toxicity		sr_are		Predicted LD50 (mg/kg)	Predicted Toxicity Class
	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb	Pr	Pb		
1	I	0,75	A	0,52	I	0,72	I	0,99	I	0,60	I	0,93	I	0,99	I	0,89	I	0,93	I	1	640	4
2	A	0,57	I	0,62	A	0,72	I	0,95	I	0,63	I	0,99	I	0,96	I	0,86	I	0,98	I	1	2200	5
3	I	0,75	A	0,83	A	0,76	I	0,76	I	0,79	A	0,76	I	0,76	I	0,88	I	0,59	I	0,97	4000	5
4	A	0,55	I	0,57	A	0,71	I	0,95	I	0,71	I	0,99	I	0,96	I	0,84	I	0,97	I	0,99	1250	4
5	I	0,85	A	0,50	I	0,93	I	0,92	I	0,86	I	0,88	A	0,71	I	0,81	I	0,81	I	0,92	1510	4
6	I	0,68	I	0,89	I	0,62	I	0,91	I	0,72	I	0,76	I	0,52	I	0,98	A	0,66	I	0,99	3919	5

Pr : prédiction, Pb : probabilité, I : Inactif, A : Actif ; sr_are : Facteur nucléaire (dérivé érythroïde 2).

7.2.Docking moléculaire

Dans cette section, il est essentiel de valider le processus de docking avant de procéder à l'analyse de docking moléculaire, afin de garantir sa fiabilité et sa précision. La validation du processus de docking peut être réalisée à l'aide d'expériences de redocking, dans lesquelles la structure protéique reste fixe et le ligand est redocké dans sa poche de liaison d'origine. Les poses dockées obtenues sont ensuite comparées à la pose de la structure cristalline du ligand, et la comparaison est basée sur l'écart quadratique moyen (RMSD) entre les poses dockées et cristallines. L'expérience de redocking a été réalisée pour les différentes structures protéiques (codes PDB : 1HD2, 3LN1, 4EY7, 3A4A et 1POI) comme le montre la figure 31. La meilleure pose obtenue pour chaque structure protéique a une valeur de déviation quadratique moyenne (RMSD) inférieure à 2 Å. Ces résultats indiquent que le logiciel Molegro était capable de reproduire avec précision les poses de la structure cristalline des ligands.

Les tableaux 18, 19, 20, 21 et 22 présentent les données obtenues pour les composés présentant le Moldock Score le plus élevé (en kcal/mol), l'énergie de liaison hydrogène (en kcal/mol) et les interactions stériques des acides aminés pour les protéines choisies. Ces simulations fournissent des prédictions sur le potentiel de liaison des composés à la protéine cible, ce qui peut être utile pour orienter les expériences ultérieures et l'optimisation des candidats médicaments potentiels.

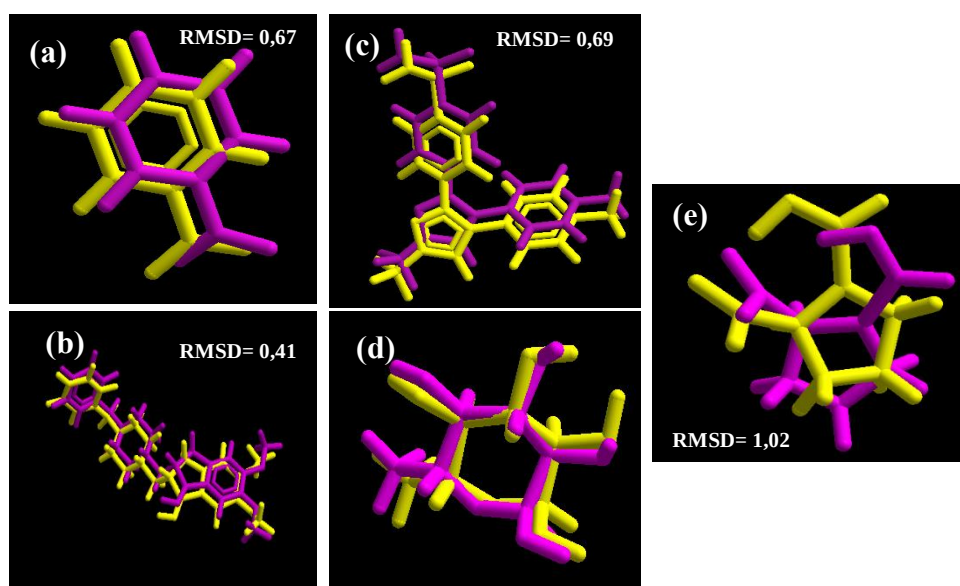


Figure 33. Relation conformationnelle entre la pose et son ligand de référence dans la poche inhibitrice. (Jaune = originale, mauve = dockée) ; (a) : 1HD2.pdb ; (b) : 4EY7.pdb ; (c) : 3LN1.pdb ; (d) : 3A4A.pdb ; (e) : 1POI.pdb

7.2.1. Evaluation de l'activité antioxydante *in silico*

L'acide coumarique a présenté six interactions conventionnelles de liaison hydrogène, notamment avec les résidus Arg127, Gly46, Cys47, Thr44, Leu149 et Pro45. D'autre part, le bêta-carotène a affiché le meilleur MolDock score entre les autres composés (soit -135,26). De manière similaire, les composés thymol et l'Acide 4-méthoxybenzoïque ont créé des liaisons hydrogènes avec un ensemble commun de résidus, à savoir Gly46, Cys47 et Thr44.

Tableau 18 : résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (1HD2) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés.

Ligand	Moldock Score	H-Bond	H-Bond Interaction	Steric interaction
Référence	-52,19	-7,70	- Gly46 - Cys47 - Arg127	Thr44
Thymol	-62,5047	-5,81	- Gly46 - Cys47 - Thr44	- Pro40 - Arg147
Acide 4-méthoxybenzoïque	-60,94	-4,56	- Gly46 - Cys47 - Thr44	- Arg127 - Cys47
Acide coumarique	-108,24	-13,83	- Arg127 - Gly46 - Cys47 - Thr44 - Leu149 - Pro45	- Thr147 - Phe120 - Cys147 - Arg127 - Thr147 - Pro45 - Gly46 - Leu149
Acide 2-Méthoxybenzoïque	-58,45	- 4,07	- Thr44 - Cys47	- Arg127 - Cys47 - Gly46
Bêta-carotène	-135,26			- Arg127 - Phe120 - Leu149 - Ile119
kaempférol	-73,36	-2,09	Thr147	- Ile119 - Pro45 - Thr44 - Thr147

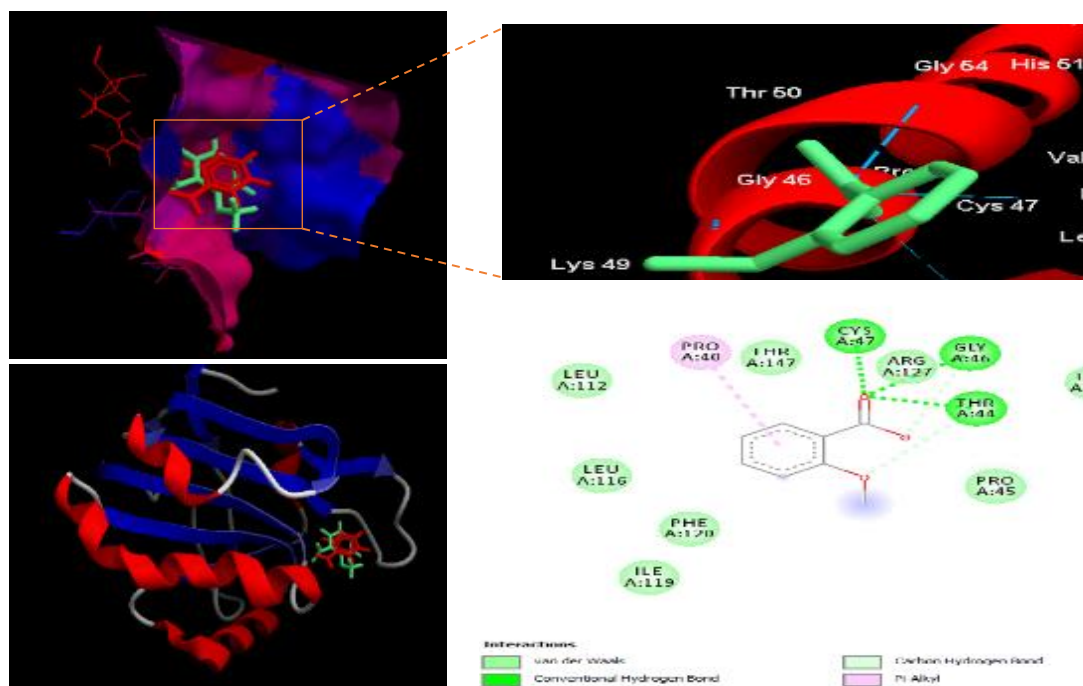


Figure 34. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'Acide 2-méthoxybenzoïque et le site actif de 1HD2

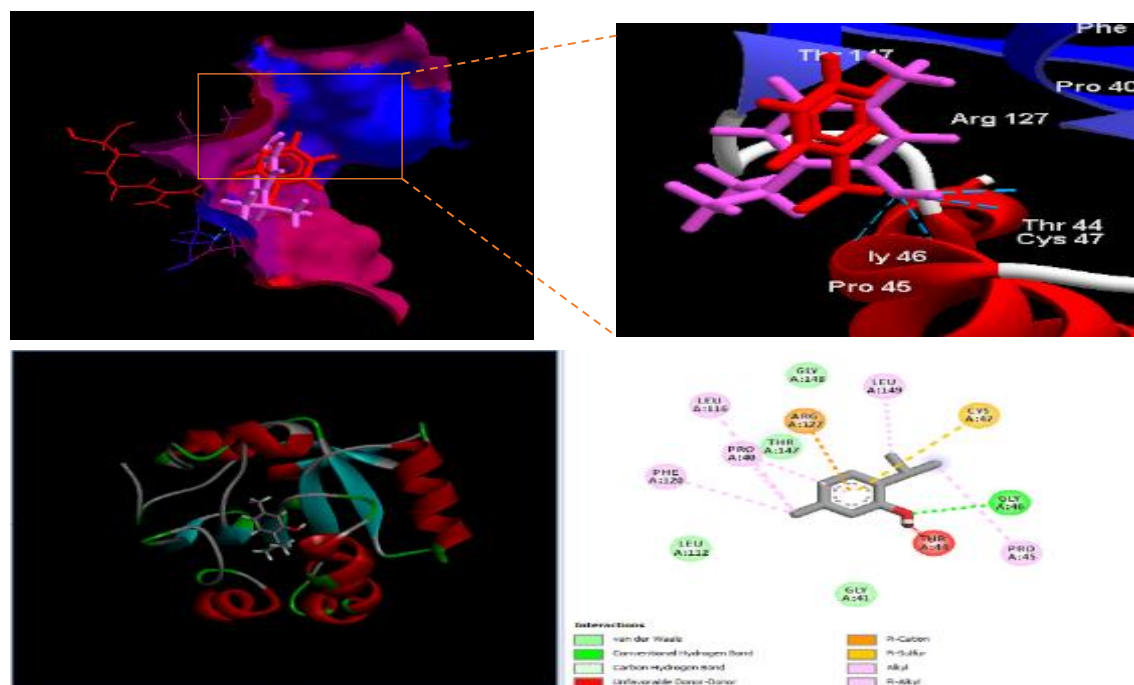


Figure 35. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le Thymol et le site actif de 1HD2

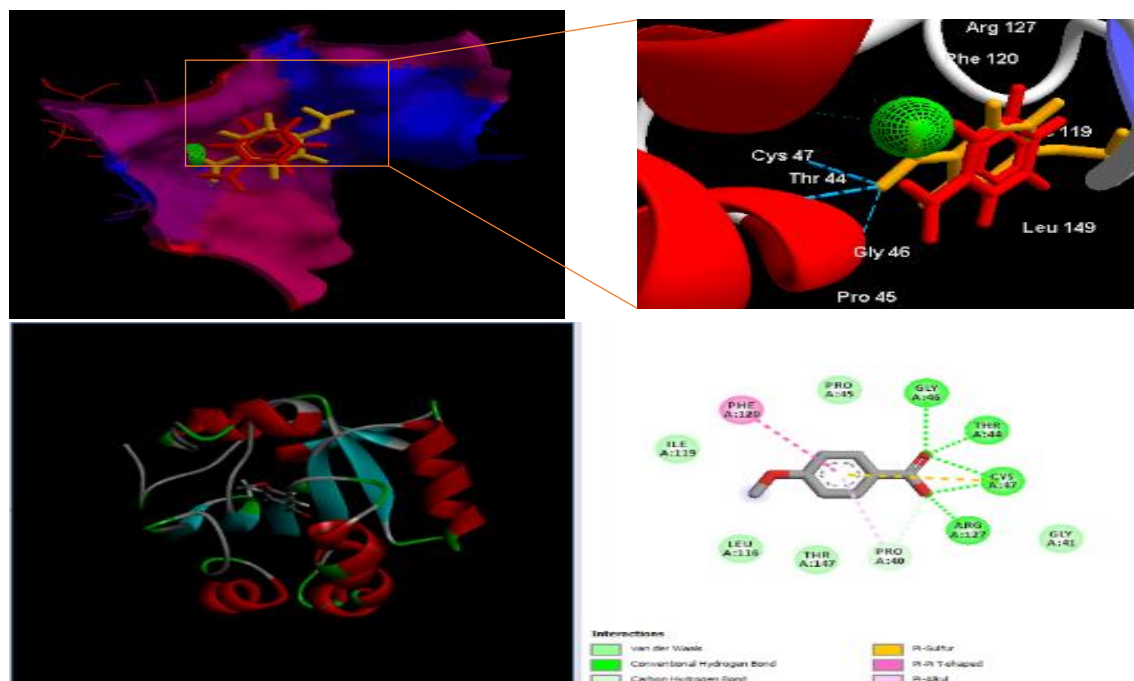


Figure 36. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'Acide 4-méthoxybenzoïque le site actif de 1HD2

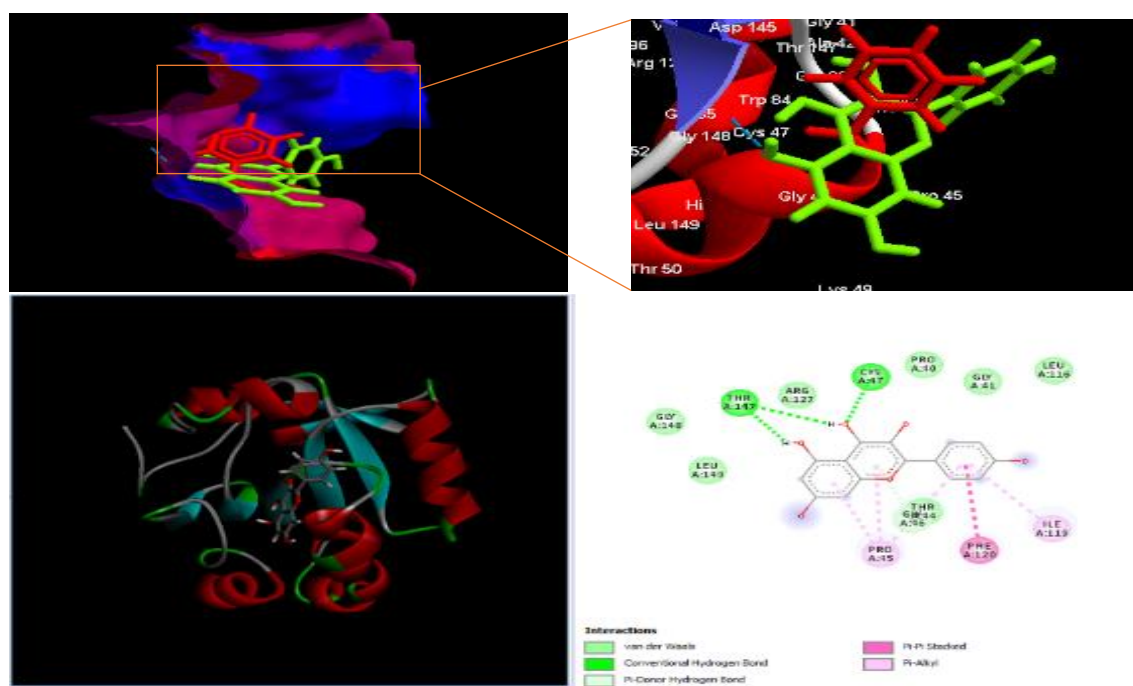


Figure 37. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de 1HD2

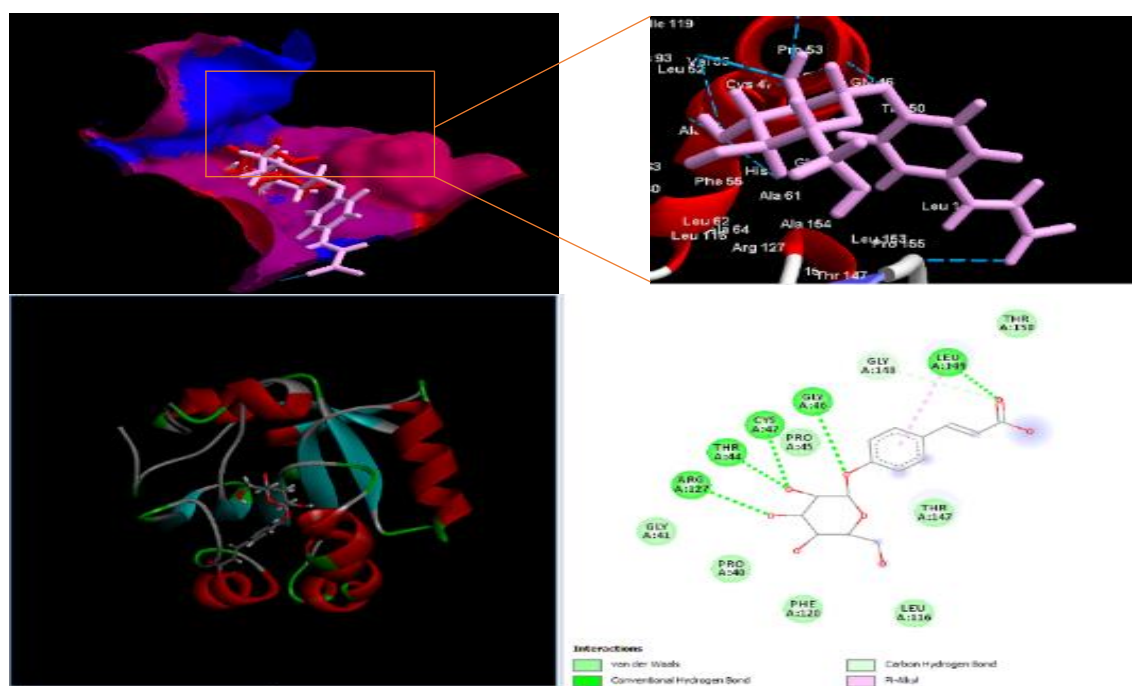


Figure 38. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide coumarique et le site actif de 1HD2

7.2.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in silico*

Le kaempférol a présenté sept interactions conventionnelles de liaison hydrogène avec la protéine 3LN1, notamment entre l'atome d'oxygène et les résidus Gln 178, Phe 504, Ser 339, His 75, Tyr 341, Ser 516 et Tyr 371. D'autre part, l'acide coumarique forme des liaisons hydrogène avec les résidus Arg 106, Met 508 et Tyr 371, ce composé affiche également le meilleur score MolDock entre les autres composés (soit -138,581). De manière similaire, l'acide 2-Méthoxybenzoïque a créé des liaisons hydrogènes avec les résidus Arg 106, Met 508 et Tyr 371. Enfin le 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-diméthyl-, formate, (E) a présenté deux interactions conventionnelles de liaison hydrogènes, l'une entre l'atome d'oxygène et le résidu tyr 341, et l'autre avec le résidu Arg106.

Tableau 19 : résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (3LN1) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés.

Ligand	Moldock Score	H-Bond	H-Bond Interaction	Steric interaction
Référence	- 163,349	- 4,1427	• Leu 338 • Arg 499 • Ser 339 • - Gln 178	• Leu 517 • His 75
Thymol	- 82,0849	- 0,21252	Tyr 341	
kaempférol	- 126,404	- 10,613	• Gln 178 • Phe 504 • Ser 339 • His 75 • Tyr 341 • Ser 516 • Tyr 371	• Leu 338 • Ile 503
Acide coumarique	- 138,581	- 4,53641	• Arg 66 • Met 508	Tyr 371
Acide 2-Méthoxybenzoïque	- 89,4353	- 2,3583	• Arg 66 • Tyr 371 • Met 508	
3-cyclohexene-1-ethanol, β ,4-diméthyl-	- 84,349		Leu 338	• Val 509 • Gly 512 • Phe 367
Formiate de 2,6-octadiène-1-ol, 3,7-diméthyl-, (E)	- 108,214	-3,17	• Tyr 341 • Arg 106	

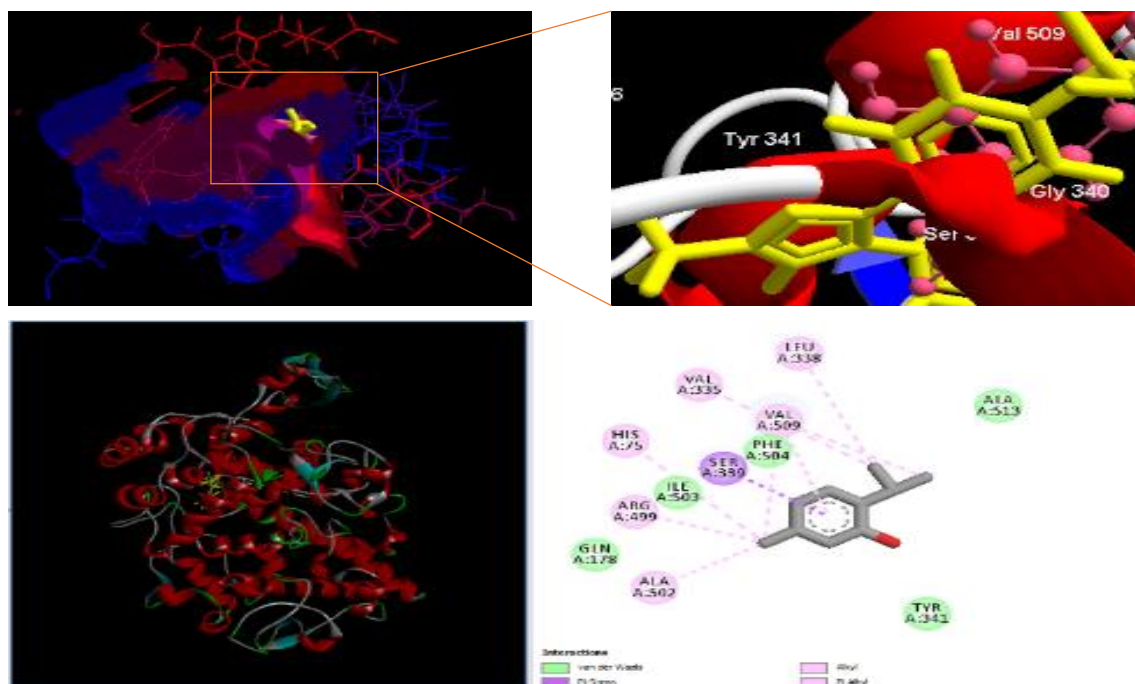


Figure 39. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le Thymol et le site actif de la 3LN1

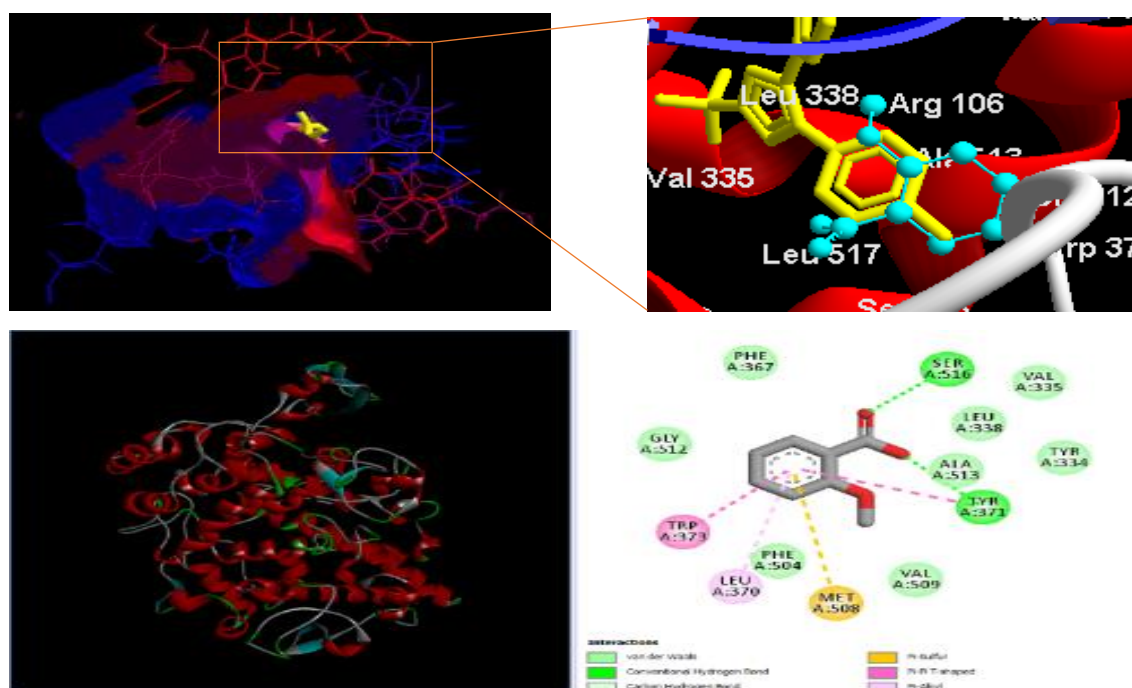


Figure 40. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide 2-méthoxybenzoïque et le site actif de la 3LN1

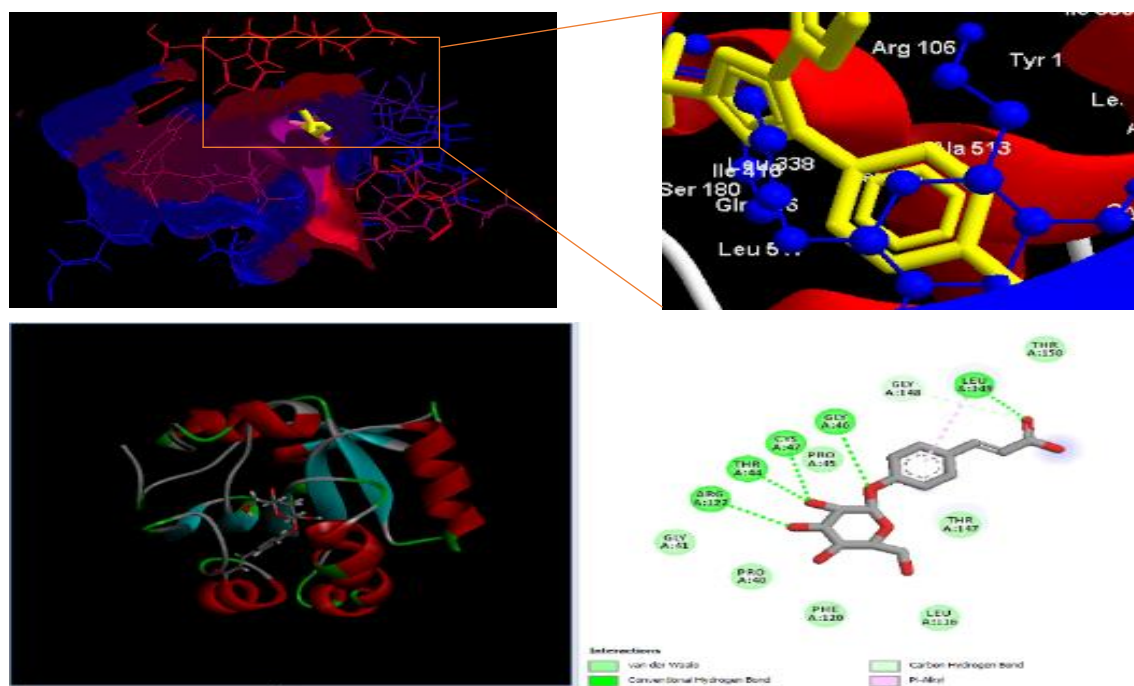


Figure 41. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide coumarique et le site actif de la 3LN1

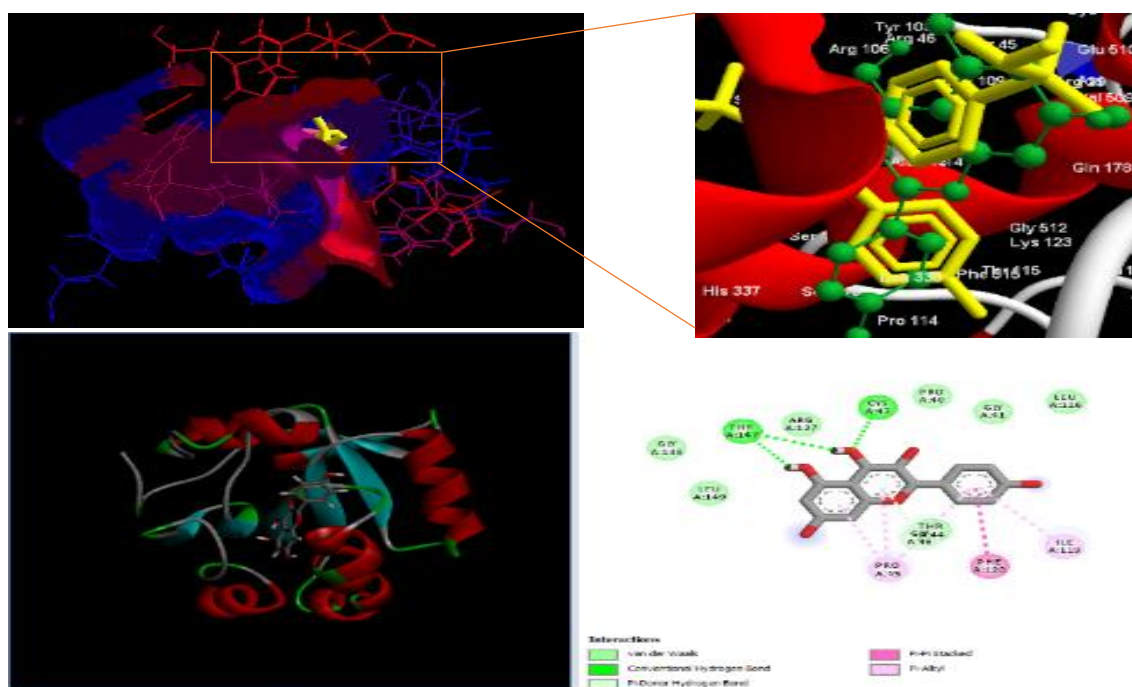


Figure 42. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de la 3LN1

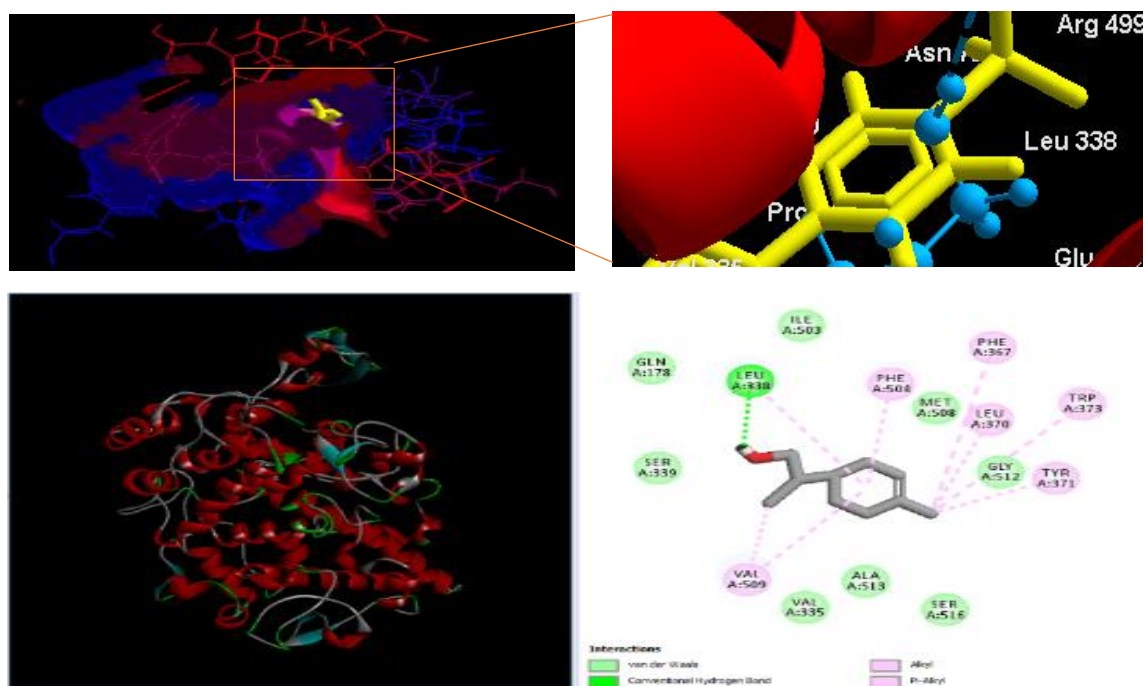


Figure 43. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre 3-cyclohexène-1-éthanol, β ,4-diméthyl- et le site actif de la 3LN1

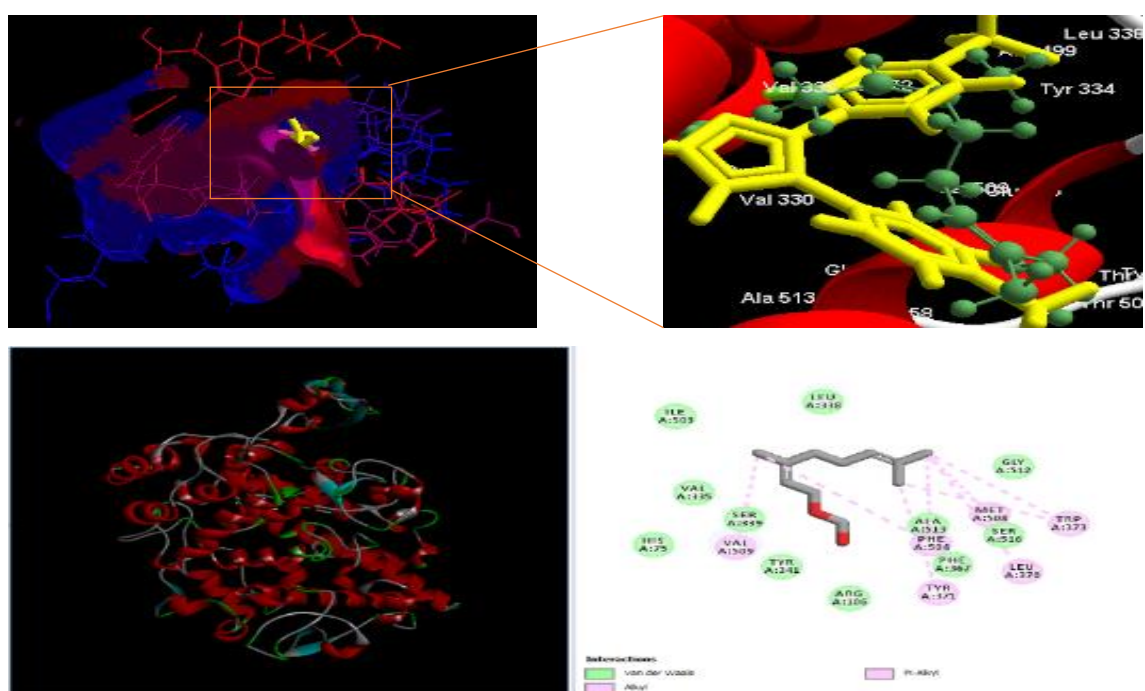


Figure 44. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le formate de 2,6-octadiène-1-ol, 3,7-diméthyl-, (E) et le site actif de la 3LN1

7.2.3. Evaluation de l'activité Anti-diabétique *in silico*

Seul le kaempférol qui a présenté des interactions conventionnelles de liaison hydrogène avec La protéine 3A4A en formant des liaisons hydrogène avec les résidus Asp 352, Arg 442, Asp 69, His112 et Glu 277.

Tableau 20 : résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (3A4A) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés.

Ligand	Moldock Score	H-Bond	H-Bond Interaction
référence	- 93,9497	- 18,164	• His112 • Asp 69 • Arg 442 • Glu 277 • Asp 352 • Arg 213 • Asp 215 • His351 • Glu 277
kaempférol	-112,90	-8,98	• Asp 352 • Arg 442 • Asp 69 • His112 • Glu 277

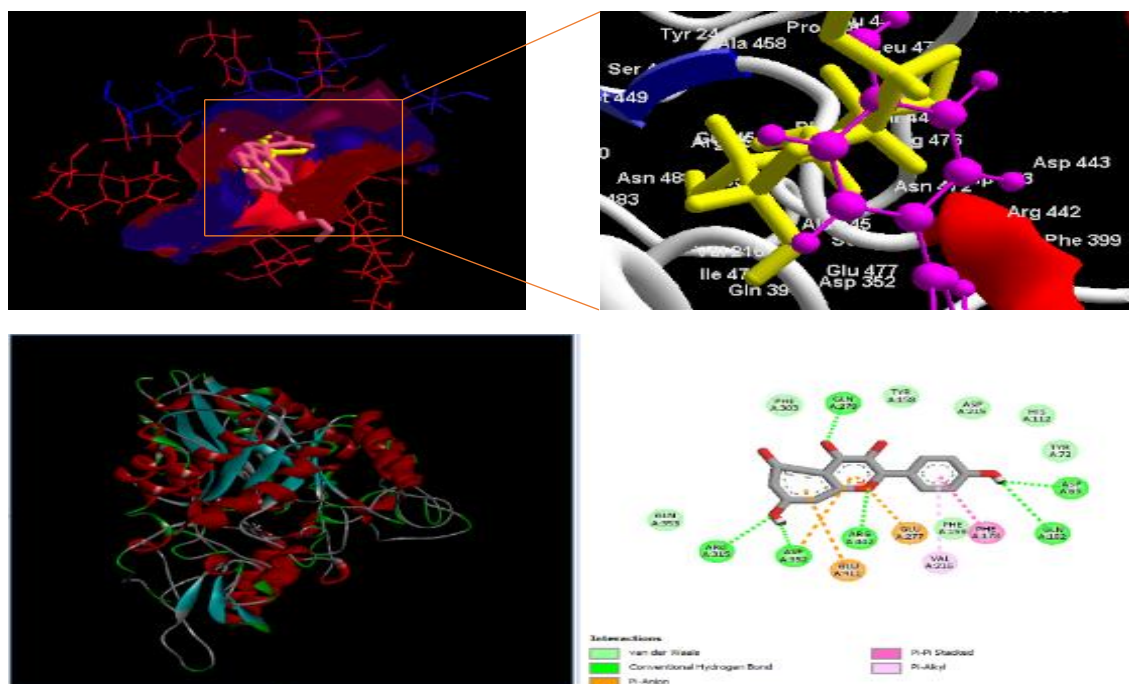


Figure 45. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de la 3A4A

7.2.4. Evaluation de l'activité Anti-alzheimer *in silico*

- **Evaluation de l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase *in silico***

Le 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E) a présenté deux interactions conventionnelles de liaison hydrogène avec les résidus Arg 296 et Phe 295. D'autre part, le 1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S-(Z)]- forme une liaison hydrogène avec le résidu Tyr124. Ce composé affiche également le meilleur score MolDock entre les autres composés (soit -110,02). Le 3-Cyclohexene-1-ethanol,beta.,4-dimethyl-a présenté une interaction conventionnelle de liaison hydrogène avec le résidu Arg 296, tout en affichant des interactions stériques avec les résidus Phe 295 et Phe 338.

Quant à l'acide 4-Méthoxybenzoïque, il a présenté un profil d'interaction similaire au précédent avec une liaison hydrogène établie avec le résidu Arg 296 et des interactions stériques impliquant Phe 295 et Phe 338, pour un score MolDock de -75,87. L'acide 2-Méthoxybenzoïque a affiché, pour sa part, la plus faible affinité de la série avec un score MolDock (soit -60,18), formant des liaisons hydrogène avec les résidus Tyr 337 et Tyr 341, ainsi qu'une interaction stérique avec His 447.

Le Kaempférol a affiché un score MolDock de -112,73 et a formé trois liaisons hydrogène avec les résidus Ser 293, Asp 74 et Tyr 341, avec des interactions stériques impliquant Phe 338, Tyr 337, Tyr 124 et Arg 296. Enfin, l'acide coumarique a présenté le meilleur score MolDock de la série (-132,58) avec cinq liaisons hydrogène (Gly 121, Ser 203, Gly 122, Glu 202 et Tyr 337) et des interactions stériques avec les résidus Arg 296, His 447, Trp 86, Phe 295, Tyr 341 et Phe 338.

Tableau 21 : résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (4EY7) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés.

Ligand	Moldock Score	H-Bond	H-Bond Interaction	Steric interaction
référence			Phe 295	Ser293
1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S-(Z)]-	-110,02	-2,5	Tyr124	
2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E)	-98,37	-6	Arg 296 Phe 295	Arg 296 Phe 295
3-Cyclohexene-1-	-77,27	-4,98	Arg 296	Phe 295

ethanol, .beta.,4-dimethyl-				Phe 338
Acide 4-Méthoxybenzoïque	-75,87	-2,48	Arg 296	Phe 295 Phe 338
Acide 2-Méthoxybenzoïque	-60,18	-0,73	Tyr337 Tyr341	His447
kaempférol	-112,73	-8,67	Ser293 Asp74 Tyr341	Phe 338 Tyr337 Tyr124 Arg 296
Acide coumarique	-132,58	-10,88	Gly 121 Ser203 Gly122 Glu202 Tyr337 Arg296	His447 Trp86 Phe295 Tyr341 Phe338

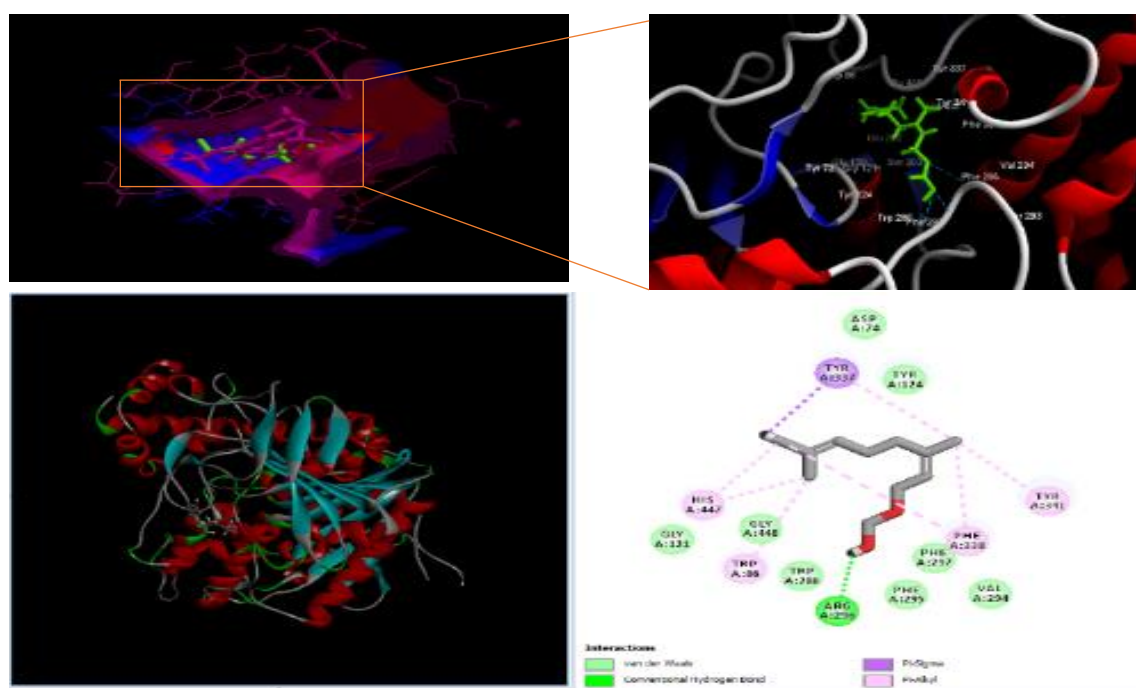


Figure 46. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E) et le site actif de la 4EY7

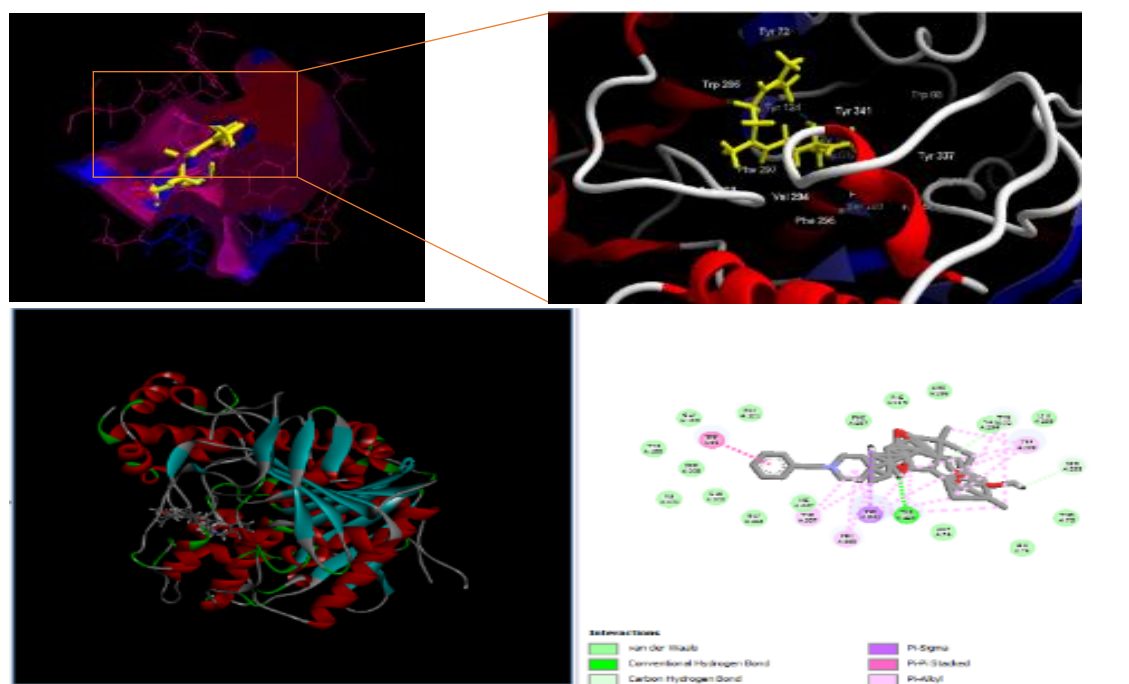


Figure47. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre 1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S-(Z)]- et le site actif de la 4EY7

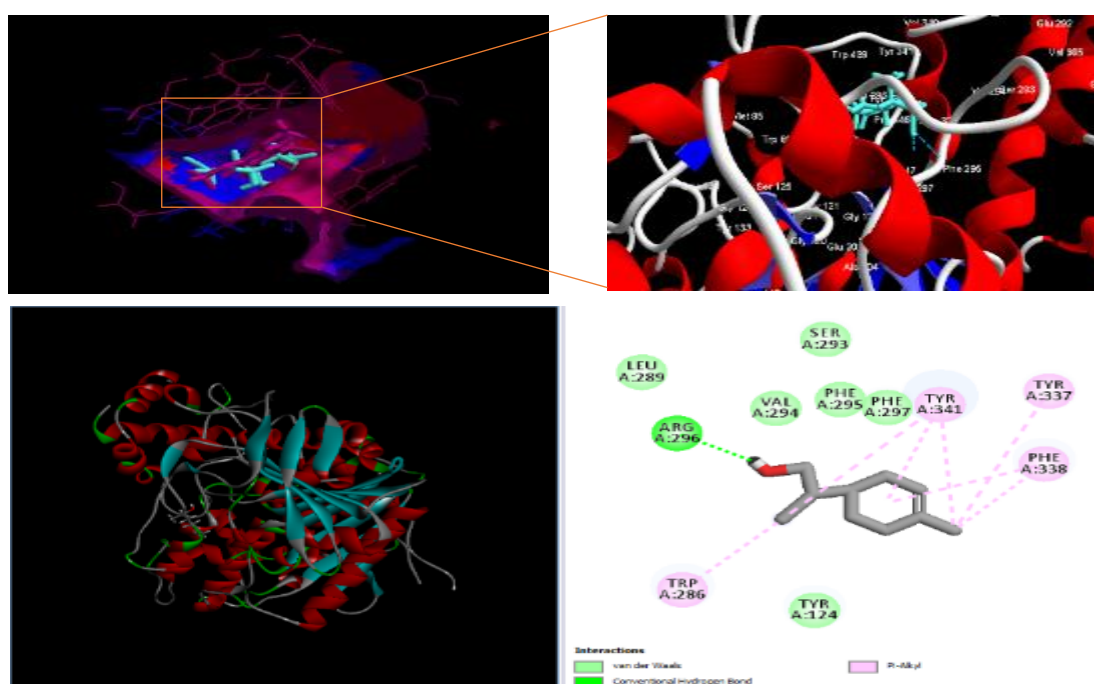


Figure 48. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le 3-Cyclohexene-1-ethanol, .beta.,4-dimethyl et le site actif de la 4EY7

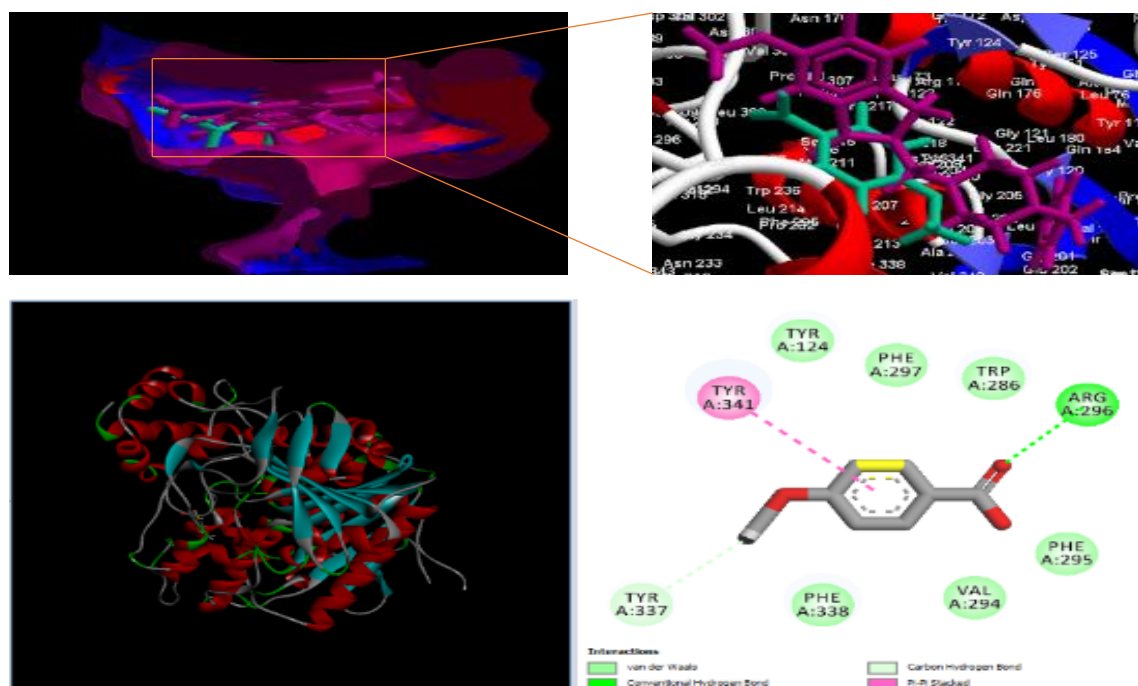


Figure 49. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le 4-Methoxybenzoic Acide et le site actif de la 4EY7

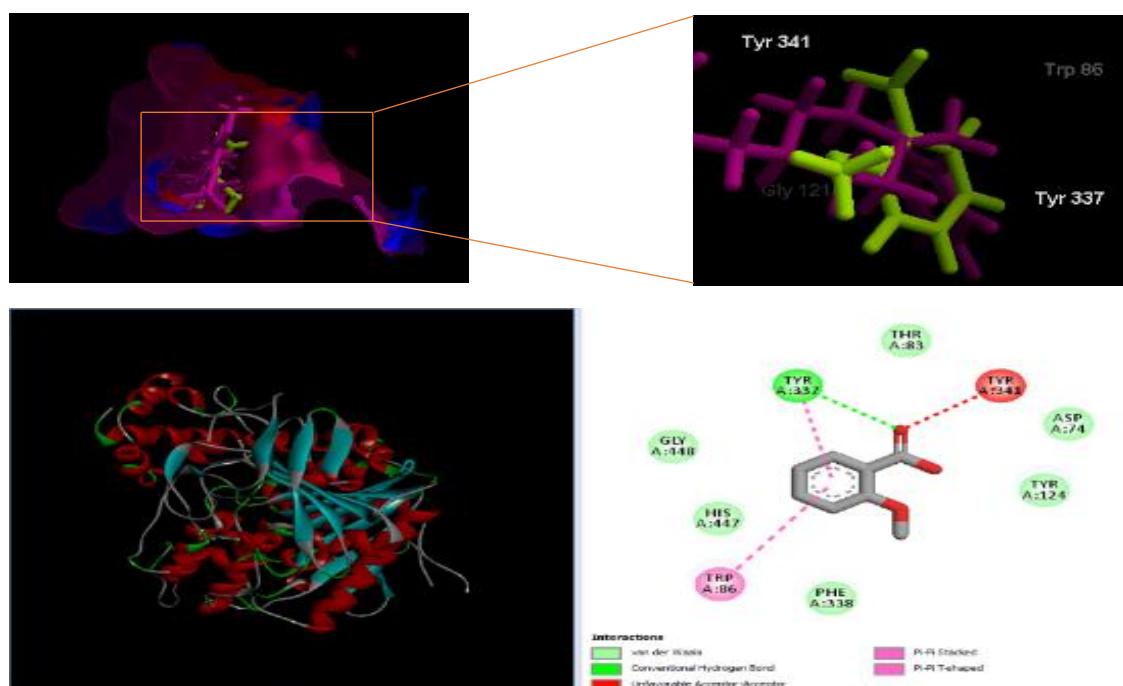


Figure 50. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide 2-Méthoxybenzoïque et le site actif de la 4EY7

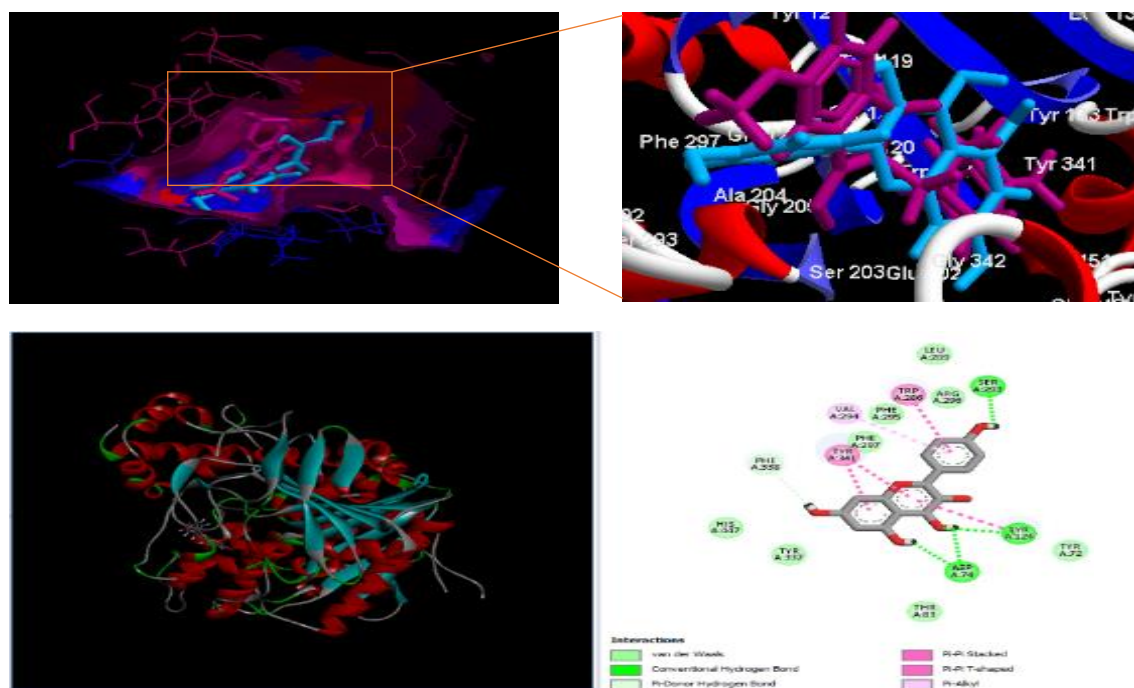


Figure 51. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre le kaempférol et le site actif de la 4EY7

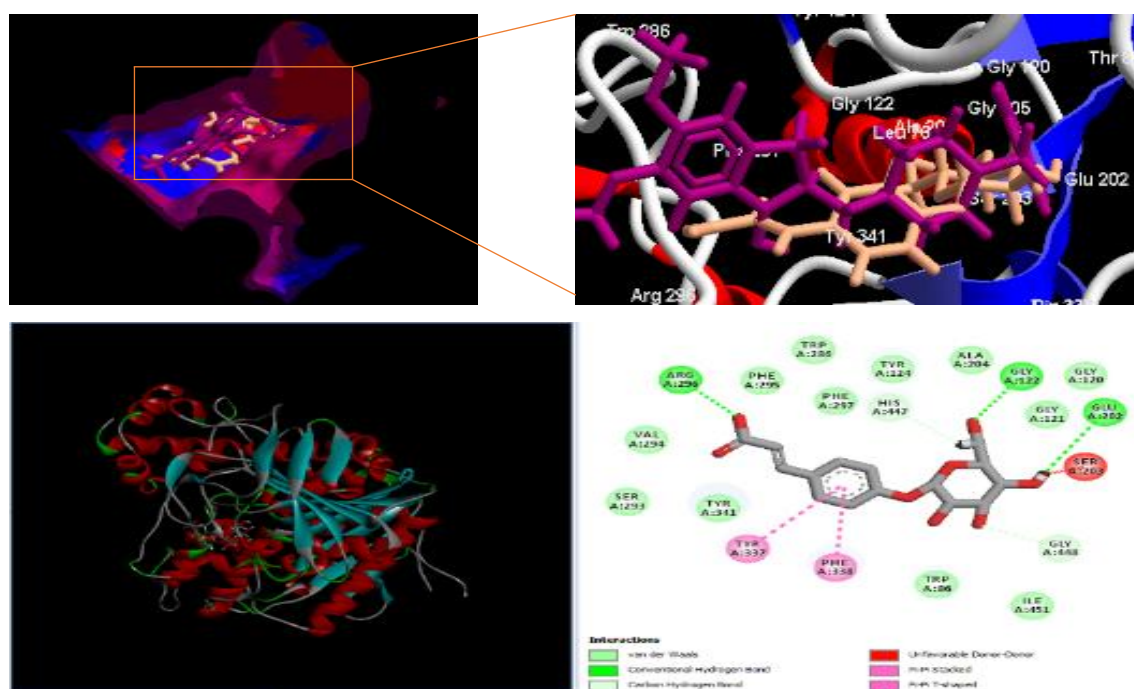


Figure 52. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'Acide coumarique et le site actif de la 4EY7

• Evaluation de l'activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase *in silico*

Seul l'acide 2-Méthoxybenzoïque qui a présenté des interactions conventionnelles de liaison hydrogène avec La protéine 1POI en formant des liaisons hydrogène avec les résidus Ser198, Gly 116 et Gly 117.

Tableau 22 : Résultat du docking moléculaire des meilleurs ligands avec le récepteur (1POI) avec un Moldock Score (kcal/mol), liaison hydrogène (kcal/mol), interaction des acides aminés h-bond et interaction stérique des acides aminés.

Ligand	Moldock Score	H-Bond	H-Bond Interaction
Référence	- 43,23	- 2,35	- Gly 116 - Gly117 - Ala 199
l'acide 2-Méthoxybenzoïque	-68,48	-4,34	- Ser198 - Gly 116 - Gly117

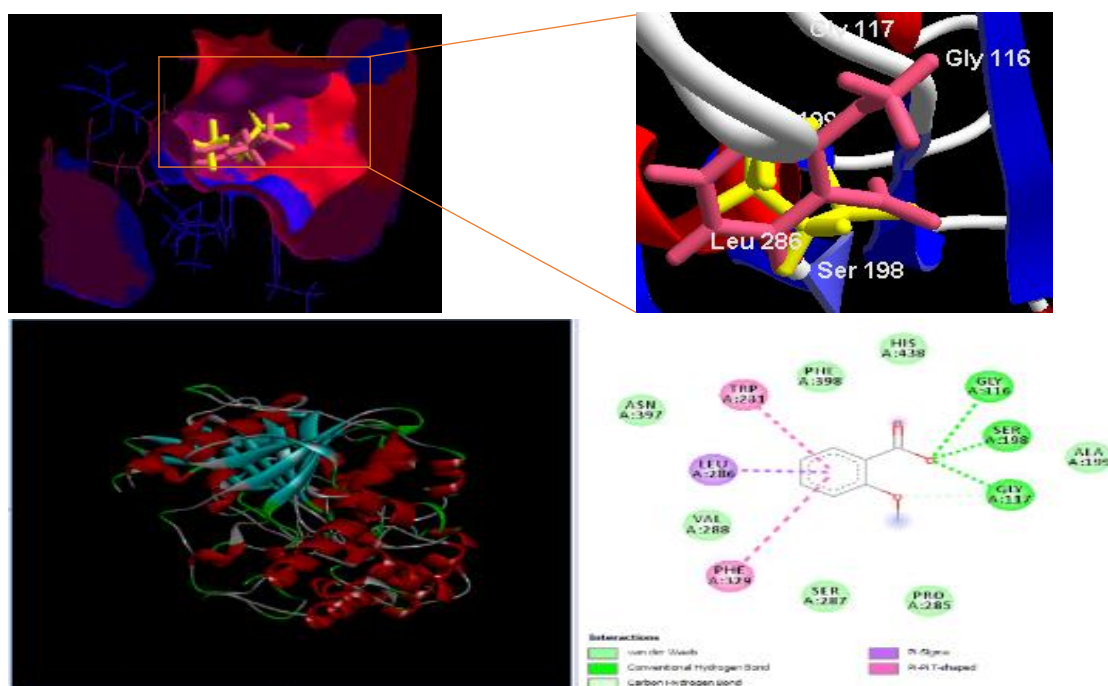


Figure 53. Représentation des interactions moléculaires en 2D et 3D entre l'acide 2-Méthoxybenzoïque et le site actif de la 1POI

8. Etude *in vitro*

8.1. Evaluation de l'activité antioxydante *in vitro*

8.1.2. Résultats de l'activité antioxydante pour l'extrait méthanolique

L'évaluation du potentiel antioxydant de l'extrait méthanolique des cinq régions a révélé une variabilité significative, où l'échantillon d'Annaba s'est distingué par la plus forte activité de piégeage du radical DPPH ($IC_{50} : 7,79 \pm 4 \mu g/mL$), avec une performance similaire au standard BHA ($6,14 \pm 0,21 \mu g/mL$) et supérieure au BHT ($15,50 \pm 0,90 \mu g/mL$), suivie par Souk Ahras ($18,75 \pm 1,04 \mu g/mL$) et Guelma ($39,11 \pm 1,57 \mu g/mL$), tandis que les régions de Tébessa et Biskra ont présenté les activités les plus faibles ($99,63 \pm 1,45 \mu g/mL$ et $111,94 \pm 0,75 \mu g/mL$, respectivement).

L'analyse des données du test ABTS a montré que les régions de Souk Ahras ($IC_{50} : 26,46 \pm 0,54 \mu g/mL$), Guelma ($27,99 \pm 0,23 \mu g/mL$) et Annaba ($29,79 \pm 0,51 \mu g/mL$) présentent une bonne activité antioxydante bien qu'inférieure à celle des standards BHA et BHT, tandis que Biskra est la moins active ($54,36 \pm 0,39 \mu g/mL$).

En revanche, les résultats du test de la phénantroline soulignent l'efficacité de l'échantillon de Souk Ahras ($A_{0,5} : 13,50 \pm 1,50 \mu g/mL$) et d'Annaba ($15,50 \pm 1,50 \mu g/mL$).

Enfin, le test du pouvoir réducteur a révélé que les extraits d'Annaba et de Souk Ahras ($A_{0,5} : 11,25 \pm 0,85 \mu g/mL$ et $13,81 \pm 2,50 \mu g/mL$) dépassent considérablement le standard BHT ($> 200 \mu g/mL$).

Tableau 23 : Activité antioxydante de l'extrait méthanolique

Samples	DPPH assay $IC_{50}(\mu g/mL)$	ABTS assay $IC_{50}(\mu g/mL)$)	Phenanthroline assay $A_{0,5}(\mu g/mL)$	Reducing power assay $A_{0,5}(\mu g/mL)$
Annaba	$7,79 \pm 4$	$29,79 \pm 0,51$	$15,50 \pm 1,50$	$11,25 \pm 0,85$
Guelma	$39,11 \pm 1,57$	$27,99 \pm 0,23$	$17,50 \pm 1,50$	$22,40 \pm 1,15$
Souk Ahras	$18,75 \pm 1,04$	$26,46 \pm 0,54$	$13,50 \pm 1,50$	$13,81 \pm 2,50$
Tébessa	$99,63 \pm 1,45$	$45,31 \pm 1,12$	$38,40 \pm 2,10$	$45,15 \pm 2,30$
Biskra	$111,94 \pm 0,75$	$54,36 \pm 0,39$	$48,20 \pm 1,90$	$58,60 \pm 3,10$
BHT	$15,50 \pm 0,90$	$12,30 \pm 0,40$	$2,24 \pm 0,17$	> 200
BHA	$6,14 \pm 0,21$	$1,81 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,07$	$5,25 \pm 0,20$
Acide ascorbique	NT	NT	$8,30 \pm 0,7$	$6,77 \pm 1,15$

IC_{50} : concentration correspondant à 50 % d'inhibition ; **$A_{0,50}$** : concentration correspondant à une absorbance de 0,50. Ces valeurs ont été déterminées par régression linéaire et sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-type ($n=3$). BHA : butylated hydroxyanisole, BHT : butylated hydroxytoluene, NT : non testé.

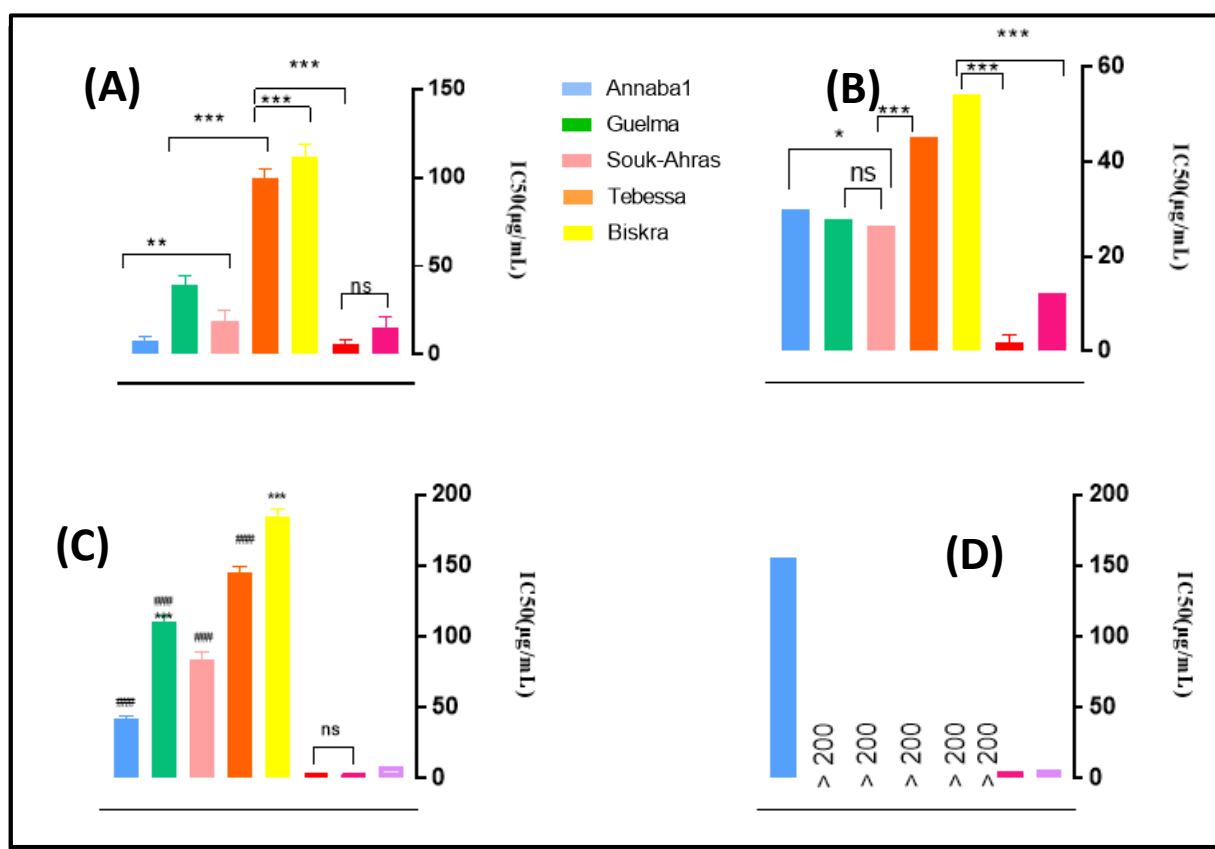


Figure 54. activités antioxydantes exprimées en valeurs IC₅₀ de l'extrait méthanolique étudié et des étalons déterminés par les tests DPPH (A), ABTS (B), phénanthroline (C) et pouvoir réducteur (D). Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour l'analyse statistique, suivie d'un test post hoc de Turkey. (*) pour la comparaison avec le BHA et (#) pour la comparaison avec le BHT ou l'acide ascorbique

8.1.3. Résultats de l'activité antioxydante pour l'extrait de Dichlorométhane

Les extraits de dichlorométhane présentent une faible activité antioxydante par rapport aux standards. La région d'Annaba est la plus efficace, suivie par Souk Ahras, tandis que les régions de Guelma, Tébessa et Biskra sont les moins actives.

Tableau 24 : activité antioxydante de l'extrait Dichlorométhane.

Samples	DPPH assay IC ₅₀ (µg/mL)	ABTS assay IC ₅₀ (µg/mL)	Phenanthroline assay A0.5(µg/mL)	Reducing power assay A0.5(µg/mL)
Annaba	415,20±5,30	230,45±4,15	42,10±2,10	155,60±3,80
Guelma	> 800	512,30±3,20	110,40±3,50	> 200
Souk Ahras	>800	471,12±2,96	83,67±0,29	>200
Tébessa	>800	685,50±5,10	145,20±4,20	> 200
Biskra	>800	790,15±6,40	185,30±5,10	> 200
BHT	12,99±0,41	1,29±0,30	2,24±0,17	>200
BHA	6,14±0,21	1,81±0,06	0,93±0,07	5,25±0,20
Acide ascorbique	NT	NT	8,30±0,7	6,77±1,15

IC₅₀ : concentration correspondant à 50 % d'inhibition ; **A0,50** : concentration correspondant à une absorbance de 0,50. Ces valeurs ont été déterminées par régression linéaire et sont exprimées en moyenne ± écart-type (n=3). BHA : butylated hydroxyanisole, BHT : butylated hydroxytoluene, NT : non testé.

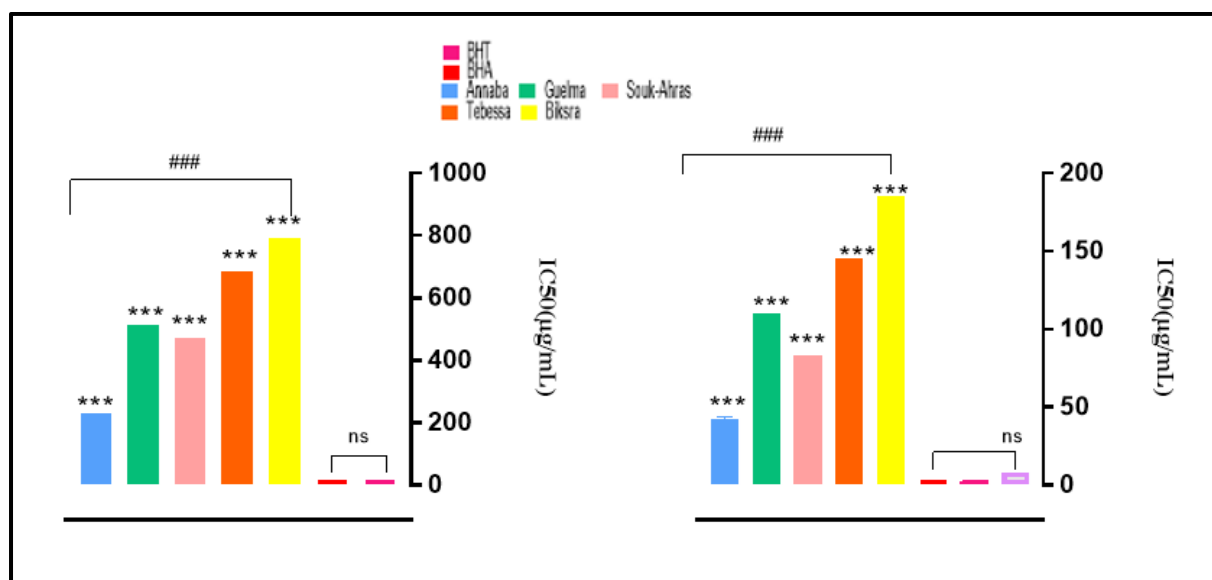


Figure 55. Activités antioxydantes exprimées en valeurs IC₅₀ de l'extrait Dichlorométhane étudié et des étalons déterminés par les tests ABTS et phénanthroline. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour l'analyse statistique, suivie d'un test post hoc de Turkey. (*) pour la comparaison avec le BHA et (#) pour la comparaison avec le BHT ou l'acide ascorbique

8.1.4. Résultats de l'activité antioxydante pour l'extrait de l'Ether de pétrole

L'extrait EDP présente une activité antioxydante extrêmement faible pour toutes les régions étudiées. Seul le test ABTS affiche une légère activité pour Annaba, Souk Ahras et Guelma, tandis que les autres tests pour toutes les régions demeurent totalement inactifs.

Tableau 25 : activité antioxydante de l'extrait Ether de pétrole.

Samples	DPPH assay IC ₅₀ (µg/mL)	ABTS assay IC ₅₀ (µg/mL)	Phenanthroline assay A _{0.5} (µg/mL)	Reducing power assay A _{0.5} (µg/mL)
Annaba	>800	615,40±5,10	>200	>200
Guelma	>800	785,20±3,90	>200	>200
Souk Ahras	>800	709,59±4,52	>200	>200
Tebessa	>800	>800	>200	>200
Biskra	>800	>800	>200	>200
BHT	12.99±0.41	1.29±0.30	2,24±0,17	>200
BHA	6.14±0.21	1,81±0.06	0,93±0,07	5.25±0.20
Acide ascorbique	NT	NT	8.30±0.7	6.77±1.15

IC₅₀ : concentration correspondant à 50 % d'inhibition ; **A_{0.5}** : concentration correspondant à une absorbance de 0,50. Ces valeurs ont été déterminées par régression linéaire et sont exprimées en moyenne ± écart-type (n=3). BHA : butylated hydroxyanisole, BHT : butylated hydroxytoluene, NT : non testé.

8.1.5. Résultats de l'activité antioxydante pour l'huile essentielle

L'étude *in vitro* de l'activité antioxydante des huiles essentielles des cinq régions a montré qu'elle était généralement faible par rapport aux standards utilisés (BHT, le BHA et l'acide ascorbique). Aucun des échantillons n'a montré d'activité significative dans les tests DPPH, FRAP, phénanthroline comme l'indique le tableau (24).

Cependant, les résultats du test ABTS (figure 33) montrent une différence significative de l'activité antioxydante entre les différents échantillons. L'huile essentielle d'Annaba présente l'activité la plus élevée, avec une valeur IC₅₀ de 7,17±0,18 µg/mL, l'échantillon de Biskra vient ensuite avec une valeur IC₅₀ de 12,35±0,46 µg/mL. En revanche, les huiles essentielles de Guelma et de Tébéssa ont une activité antioxydante plus faible, avec des valeurs IC₅₀ de 30,38±0,38 µg/mL et 125,63±0,27 µg/mL, respectivement.

Tableau 26 : comparaison de l'activité antiradicalaire ABTS entre les extraits et les Standards.

Echantillons	DPPH assay IC ₅₀ (µg/mL)	ABTS assay IC ₅₀ (µg/mL)	Phenanthroline assay A _{0.5} (µg/mL)	Reducing power assay A _{0.5} (µg/mL)
Annaba	>800	7,17±0,18	>200	>200
Guelma	>800	30,38±0,38	>200	>200
Souk Ahras	>800	45,30	>200	>200
Tébessa	>800	125,63±0,27	>200	>200
Biskra	>800	12,35±0,46	>200	>200
BHT	12.99±0.41	1.29±0.30	2,24±0,17	>200
BHA	6.14±0.21	1,81±0.06	0,93±0,07	5.25±0.20
Acide ascorbique	NT	NT	8.30.±0.7	6.77±1.15

IC₅₀ : concentration correspondant à 50 % d'inhibition ; **A_{0.5}** : concentration correspondant à une absorbance de 0,50. Ces valeurs ont été déterminées par régression linéaire et sont exprimées en moyenne ± écart-type (n=3). BHA : butylated hydroxyanisole, BHT : butylated hydroxytoluene, NT : non testé.

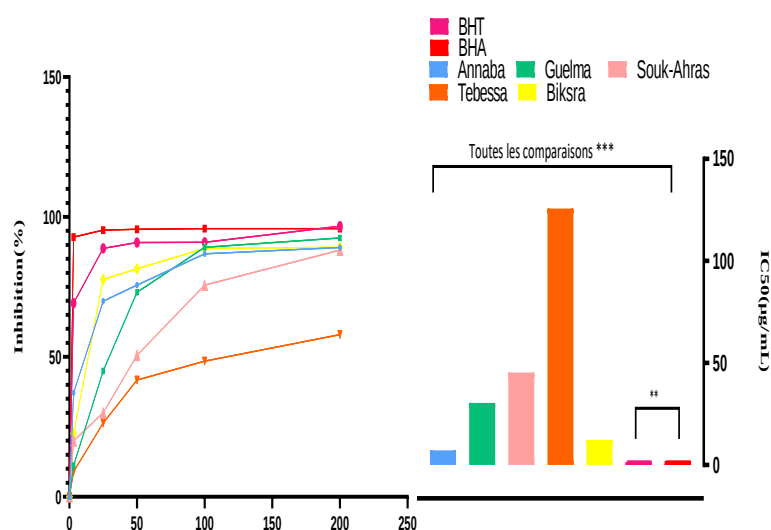


Figure 56. Comparaison de l'activité antiradicalaire ABTS entre les échantillons de HE et les Standards

8.2. Activité du facteur de protection solaire

Les résultats de l'activité photoprotectrice ont permis d'obtenir les résultats rapportés dans le tableau (29) et la figure (56) qui suivent.

Les échantillons ont présenté des variations notables dans les valeurs SPF. L'extrait méthanolique, a montré une activité supérieure à celle des trois autres extraits. Les valeurs SPF sont relativement élevées et constantes dans toutes les régions, avec seulement de légères variations. Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative. La région de Tébessa a présenté un effet photoprotecteur le plus élevé (soit 33,32), tandis que Souk-Ahras a révélé la plus faible capacité d'absorption des UV (soit 32,96).

Ceux obtenus par le dichlorométhane varient considérablement d'une région à l'autre. Les régions de Annaba et Tébessa se distinguent par les valeurs les plus élevées (soit 30,95 et 31,93) respectivement, suivis par Guelma et Biskra (soit 28,89 et 27,40) respectivement.

En revanche, l'extrait EDP a présenté une protection solaire moyenne avec des valeurs SPF inférieures à celles des autres solvants allant de 14,5 à 18,97.

Enfin l'huile essentielle n'a montré aucune protection solaire, toutes les valeurs sont inférieures à 6.

Tableau 27 : activité photoprotectrice de différents extraits de *Teucrium polium*.

Echantillons	SPF			HE
	MeoH	DCM	EDP	
Annaba	33,05±0,07	30,95±0,57	14,50±0,56	4,62±0,14
Guelma	33,29±0,64	28,89±0,35	14,35±0,12	4,13±0,20
Souk Ahras	32,96±0,69	15,45±0,45	11,40±0,20	3,89±1,29
Tébessa	33,32±0,92	31,93±0,70	21,26±0,38	4,95±0,35
Biskra	32,97±0,66	27,40±0,78	18,97±0,39	4,62±0,54

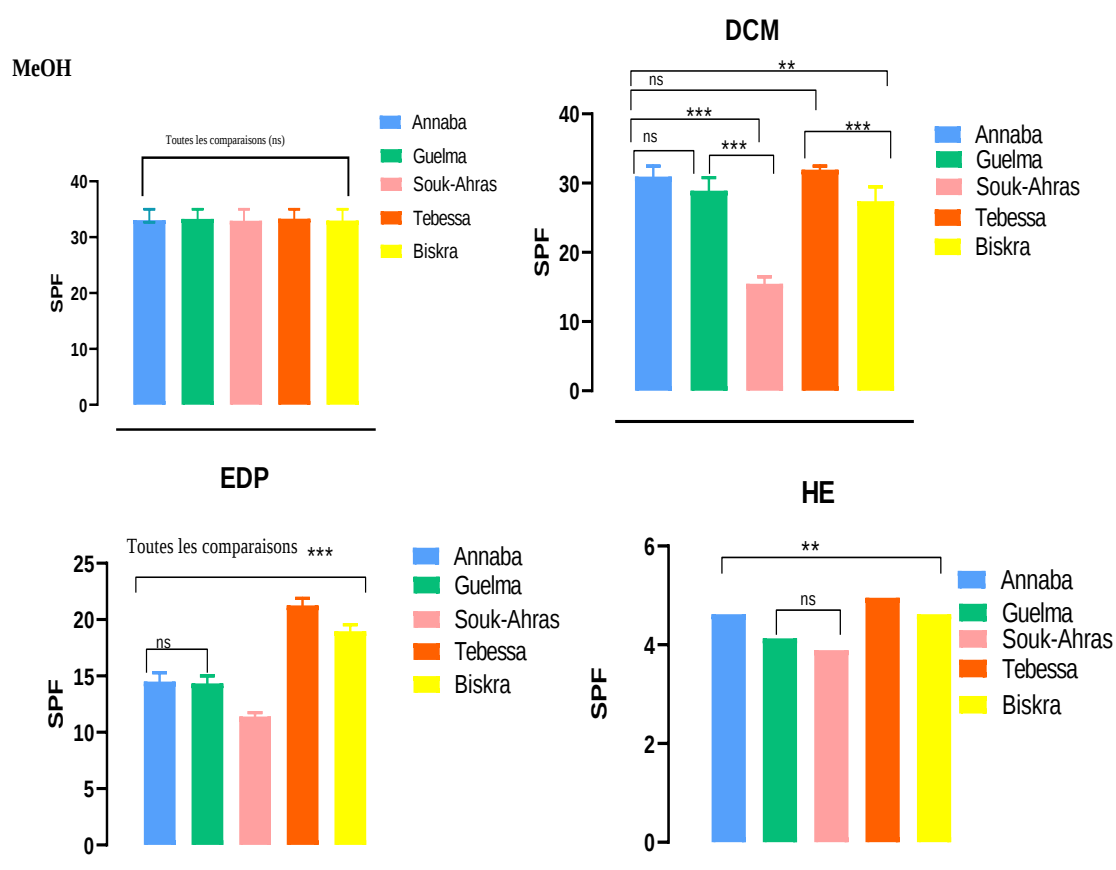


Figure 57. Valeurs du facteur de protection solaire des extraits de *T. polium*. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne $\pm$ écart-type. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour l'analyse statistique

8.3. Activité inhibitrice de l' α -glucosidase

L'analyse du résultat de l'activité inhibitrice de α -glucosidase a montré un résultat significatif pour l'extrait méthanolique, l'éther de pétrole et l'huile essentielle. En revanche, une absence totale d'activité pour l'extrait DCM. L'extrait d'éther de pétrole (EDP) d'Annaba a montré la plus forte puissance avec la IC₅₀ la plus faible (soit $64,00 \pm 0,56 \mu\text{g/mL}$), suivi par l'extrait méthanolique de Tébessa (IC₅₀ : $64,76 \pm 0,92 \mu\text{g/mL}$).

Tableau 28 : activité inhibitrice de α -glucosidase

Echantillons	α -glucosidase				
	MEOH	DCM	EDP	HE	ACARBOSE
Annaba	$82,38 \pm 0,07$	ND	$64 \pm 0,56$	$69,29 \pm 1,70$	$51,40 \pm 1,65$
Guelma	$88,33 \pm 0,64$	ND	$69,01 \pm 0,12$	$74,05 \pm 1,70$	
Souk Ahras	$72,23 \pm 0,69$	ND	$79,34 \pm 0,20$	$75,2 \pm 1,70$	
Tébessa	$64,76 \pm 0,92$	ND	$77 \pm 0,38$	$69,63 \pm 1,70$	
Biskra	$75,93 \pm 0,66$	ND	$69 \pm 0,39$	$77,55 \pm 1,70$	

ND : non détecté

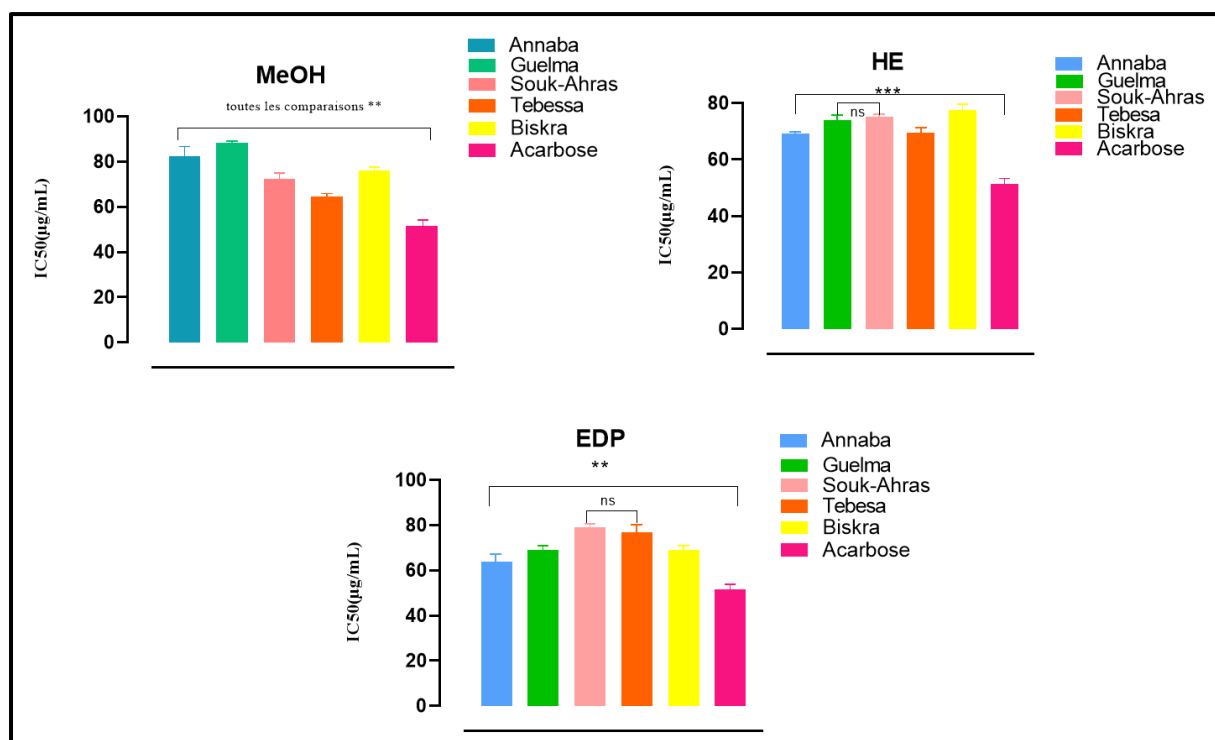


Figure 58. Activité inhibitrice de α -glucosidase

8.4. Activité anti-Alzheimer

Les résultats ont montré que la plante *T. polium* n'est pas une source prometteuse d'inhibiteurs de l'AChE et BChE. Tous les extraits possèdent une activité très faible, voire inexistante. En comparant les régions, l'activité varie fortement, les valeurs des IC₅₀ des trois extraits (MeOH, EDP et HE) de la région de Tébessa (soit 539±1,85 ; 576,99±0,43 ; 589±1,70) respectivement surpassent celles observées pour les régions de Annaba et Guelma. L'échantillon de la région de Souk-Ahras a montré une activité uniquement pour l'huiles essentielle (soit 638,7±1,23). Tandis que l'échantillon de Biskra est totalement inactif dans tous les extraits testés.

8.4.1. Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)

Tableau 29 : activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)

Echantillons	AChE				
	MEOH	DCM	EDP	HE	Pyridostigmine bromide
Annaba	597±0,08	ND	626,7±0,56	ND	6,00576±0,33
Guelma	690,5±0,44	ND	669±0,21	ND	
Souk Ahras	ND	ND	ND	638,7	
Tébessa	539±1,85	ND	576,99±0,43	589±±1,70	
Biskra	ND	ND	ND	ND	

ND : non détecté

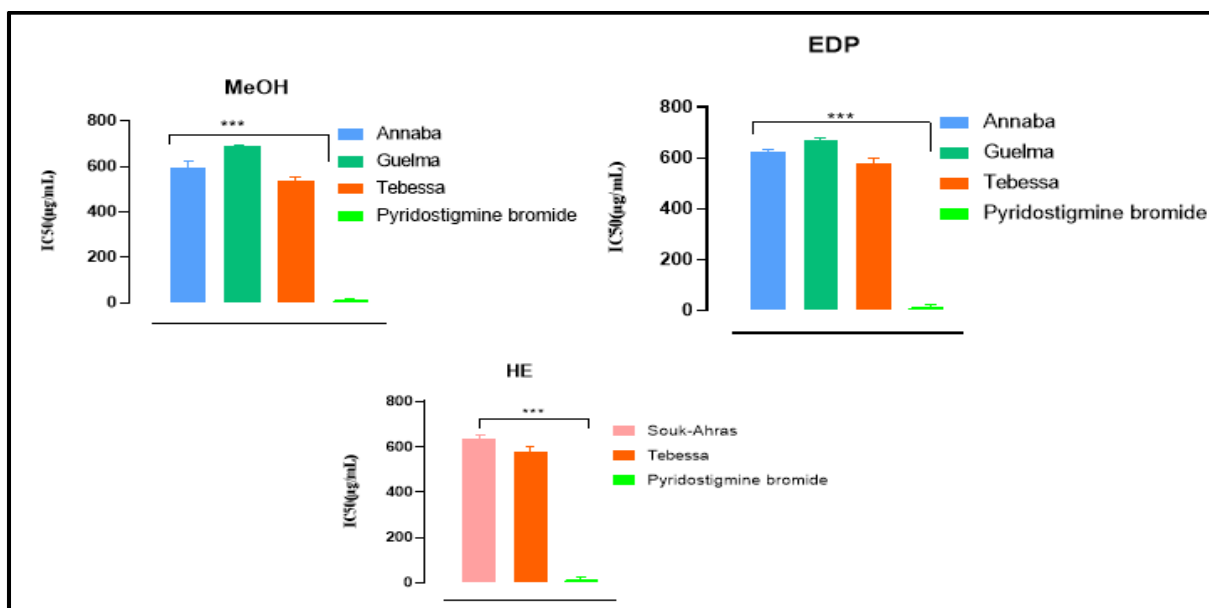


Figure 59. Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)

8.4.2. Activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase (BChE)

L'évaluation de divers extraits n'a révélé aucune activité inhibitrice sur la butyrylcholinestérase.

Tableau 30 : activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase (BChE)

Echantillons	BCHE				
	MEOH	DCM	EDP	HE	Pyridostigmine bromide
Annaba	ND	ND	ND	ND	36,03456
Guelma	ND	ND	ND	ND	
Souk Ahras	ND	ND	ND	ND	
Tébessa	ND	ND	ND	ND	
Biskra	ND	ND	ND	ND	

8.5. Activité anti-inflammatoire

Aucune activité anti-inflammatoire n'a été observée.

Discussion

Les composés phénoliques représentent une catégorie importante de métabolites secondaires dans les plantes. Ils ont un effet pharmacologique significatif sur la santé humaine. Ces composés jouent un rôle crucial dans les mécanismes de défense des plantes et présentent divers potentiels pharmacologiques (Morton, 1962). La présence de tanins, d'anthocyanes et de flavonoïdes dans tous les échantillons est une indication de la richesse en composés phénoliques. Ces composés sont connus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et pour être potentiellement bénéfiques pour la santé.

Cette analyse met en évidence l'impact du type de solvant et des différences régionales sur l'extraction des polyphénols et des huiles essentielles. D'après ces résultats, on déduit que l'espèce *T.Polium*, comme d'autres espèces de la famille des Lamiacée, est riche en divers métabolites secondaires, L'abondance en principes actifs lui confère des propriétés pharmacologiques remarquables, ce qui pourrait justifier ses multiples indications thérapeutiques et pour lesquelles elle est utilisée en médecine traditionnelle. La plupart de ces résultats sont conformes à ceux de Fettah. (2019) sur la même espèce de la région de Beni-souik wilaya de Biskra et à ceux de Krache. (2018) de la région de sétif à l'exception des saponosides qui sont absents dans notre étude et pour le test des sucres réducteurs qui s'est révélé positif. Ces résultats s'alignent aussi sur ceux d'études antérieures de Khadhri et al. (2022).

Le rendement d'extraction dépend généralement de la méthode d'extraction, le choix du solvant extracteur et des conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée (Jerković et al., 2012). Les résultats obtenus pour l'extrait méthanolique se concordent avec ceux obtenus par Sharififar et al. (2009) où le rendement variait de 14,9% et 8,8% en matière sèche. Fettah. (2019) a obtenu un rendement de 2,2 % et 0,22% après extraction par le DCM et EDP respectivement de la partie aérienne de *T.polium* de la région de Biskra. Ce rendement d'extraction est très proche du notre.

Les solvants de diverses polarités présentent la capacité de dissoudre et d'extraire divers composés, et la proportion de solvant utilisée a un impact sur la quantité des composés phénoliques extraits (Chenna, 2024) , ce qui pourrait expliquer les variations de rendement d'extraction ainsi que les concentrations en polyphénols et en flavonoïdes totaux observées dans nos échantillons.

Selon Ghazghazi et al. (2013) la teneur totale en composés phénoliques de l'extrait méthanolique de *T.polium* de la Tunisie était de 347 ($\mu\text{g GAE/mL}$). Bakari et al. (2015) ont signalé une teneur totale en composés phénoliques des extraits variant de $48,88 \pm 0,01$ à $400,00 \pm 0,01$ mg de GAE/g d'une autre région de la Tunisie. El Atki et al. (2019) ont trouvé une quantité de polyphénols totaux de $95,53 \pm 1,65$ mg de EAG / g ES récoltée du Maroc. Les composés phénoliques sont souvent extraits en plus grande quantité dans des solvants les plus polaires. Une justification possible serait due à la formation de complexes par une partie des composés phénoliques avec des glucides et des protéines, qui sont plus extractibles dans le méthanol que dans d'autres solvants (Ait Chaouche et al., 2018).

La spectroscopie UV-Vis est une technique qui permet de détecter des composés dans lesquels peuvent se produire des transitions électroniques du type $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ à la suite de l'interaction avec la lumière dans les domaines ultraviolet et visible de l'électromagnétisme. Lumière dans les régions ultraviolette et visible du spectre électromagnétique. Les maxima d'absorption peuvent être corrélés avec des composés contenant des liaisons π et des paires d'électrons solitaires.

LC-MS/MS a été largement utilisée dans les analyses qualitative et quantitative pour l'identification des composés phytochimiques, offrant une sélectivité et une sensibilité élevées par rapport à d'autres méthodes chromatographiques. Nos résultats sont en accord avec des études antérieures qui ont indiqué que le genre *Teucrium* contient différentes classes de phytoconstituants tels que les monoterpènes, les sesquiterpènes (Bruno et al., 1993) , les polyphénols, les flavonoïdes (Kawashty et al., 1999a ; Rizk et al., 1986) et les esters d'acides gras (Boulila et al., 2008 ; Souleima et al., 2009).

Noumi et al. (2020) révèlent la présence d'un total de 20 petits peptides (tripeptides), dans l'extrait méthanolique de *Teucrium polium*.

De nombreuses études antérieures ont décrit la présence de divers flavonoïdes tels que l'apigénine, la lutéoline, la rutine, le cirsiol, la cirsimaritrine, la salvigénine et l'eupatorine dans les racines, les parties aériennes et les inflorescences de la plante (Kawashty et al., 1999b ; Mitreski et al., 2014).

La chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse (CG-SM) est une technique instrumentale extrêmement puissante et adaptable, qui trouve diverses applications dans le domaine des sciences appliquées et de la technologie. Les résultats de Saleh et al. (2020) ont montré que les hydrocarbures sesquiterpéniques (54,48 %) étaient les principaux composés identifiés de l'HE de *T.polium*, suivis par les hydrocarbures monoterpéniques (23,52 %) et les sesquiterpènes oxygénés (22,0 %). La prépondérance des sesquiterpènes dans la présente étude est cohérente

avec d'autres études rapportant la caractérisation chimique d'HE de *T. polium* poussant en Jordanie (Aburjai et al., 2006), en France (Cozzani et al., 2005), en Algérie (Kabouche et al., 2007; Lograda et al., 2014; Kerbouche et al., 2015), en Serbie (Kovacevic et al., 2001) et en Iran (Sabzeghabaie & Asgarpanah, 2015). Dans un autre rapport provenant de la même région (Tebessa), l' α -cubébène (40,26%), le 3-carène (12,64%), l'émophilène (5,5%), le β -muurolène (4,16%) ont été décrits comme les principaux composants de *T. polium*. Menichini et al. (2009) et De Martino et al. (2010) ont rapporté que le carvacrol (10,1 et 9,6 %) est parmi les composants les plus abondants dans *T. polium* de Grèce et d'Italie, en plus du β -caryophyllène (9,8 et 10,1 %), du torreyol (7,6 et 6,5 %) et de l'oxyde de caryophyllène (5,0 %) respectivement. En revanche, les huiles essentielles de *T. polium* provenant de l'Iran (Khani & Heydarian, 2014) se sont révélées riches en cadinol (46,2 %), en oxyde de caryophyllène (25,9 %), en α -muurolol épi (8,1 %), en cadalène (3,7 %) et en longiverbénone (2,9 %). La composition de cette HE est complètement différente de la nôtre. Comme l'ont noté Antunes et al. (2004), qui ont étudié la composition chimique des huiles essentielles de cinq populations de *Teucrium capitatum* cultivées au Portugal, il existe un grand polymorphisme dans les huiles volatiles de *T. capitatum*, avec des différences significatives trouvées dans les principaux constituants, probablement dues à des facteurs génétiques. En fait, même pour des plantes récoltées au même stade de développement et dans des localités très proches présentant des caractéristiques écologiques similaires, les huiles diffèrent particulièrement. Dans ce sens, Sadeghi et al. (2014) ont examiné la variabilité de la composition chimique de l'huile essentielle de *Teucrium polium* L. provenant de différentes populations latitudinales dans quatre sites et ont constaté que le rapport sesquiterpène / monoterpène des plantes récoltées à haute altitude était supérieur à celui des plantes récoltées à basse altitude.

La compréhension de l'influence de l'ensemble des conditions environnementales et géographiques sur la composition des huiles essentielles ouvre de nouvelles perspectives pour la production et la commercialisation de ces produits. D'une part, elle permet d'identifier les régions les plus propices à la production d'huiles essentielles de qualité supérieure afin d'offrir aux consommateurs des huiles essentielles authentiques et de qualité. D'autre part, elle permet de développer des stratégies d'optimisation des pratiques culturales pour maximiser la production de certains composés d'intérêt.

Les composés uniques trouvés dans chaque échantillon reflètent les adaptations spécifiques de la plante à son environnement local. Ces variations chimiques peuvent aider la plante à mieux survivre et se reproduire dans des conditions spécifiques. Ainsi, la présence de composés uniques dans des échantillons de la même espèce végétale, mais provenant de localités

différentes, manifeste la diversité chimique adaptative de cette espèce, définissant ainsi différents chimiotypes (Cook et al., 2018; Bernal et al., 2022; Murovec et al., 2022). Elle met également en évidence la richesse et la complexité du monde végétal, où une seule plante peut offrir une multitude de profils thérapeutiques en fonction de son environnement (Grof-Tisza et al., 2022) de cette diversité chimique est essentielle pour l'avenir de la recherche pharmaceutique.

L'analyse des sols révèle des différences significatives entre les cinq régions, expliquant en partie les variations observées dans la composition chimique des huiles essentielles et démontrant que les huiles essentielles d'une même plante peuvent avoir des compositions chimiques différentes selon leur origine géographique, ces variations étant attribuables aux conditions environnementales et géographiques spécifiques de chaque région. En effet, les molécules bioactives naturelles font l'objet de nombreuses recherches et d'une nouvelle haleine vers l'exploitation des métabolites secondaires d'une manière générale et celle des huiles essentielles en particulier, tant dans la santé et vis-à-vis des maladies pernicieuses (cancer) que dans l'industrie agro-alimentaire. Ces composés sont largement recherchés pour leurs propriétés biologiques.

Ainsi, cette recherche a été étendue pour inclure le docking moléculaire de composés identifiés pour diverses protéines cibles impliquées dans l'inflammation, le diabète et la maladie d'Alzheimer et également pour leurs propriétés antioxydantes.

Divers tests ont été effectués pour évaluer le potentiel antioxydant et la capacité de neutralisation des radicaux libres des huiles essentielles et des extraits de la plante. Ces dernières étant des mélanges complexes de composés chimiques, un seul test peut ne pas être en mesure de mesurer l'activité antioxydante de tous les composés présents dans l'huile ou l'extrait brut. Bien que ces tests ne constituent pas une preuve définitive de l'activité antioxydante, ils servent de point de départ pour une évaluation préliminaire et fournissent une image complète de l'activité antioxydante des huiles essentielles puisqu'elles peuvent agir par le biais de plusieurs mécanismes. Les différents tests ont des niveaux de sensibilité et de spécificité variables. Un test peut être plus sensible à un certain type de radicaux libres, tandis qu'un autre peut être plus spécifique à un mécanisme d'action particulier. La combinaison de plusieurs tests augmente la fiabilité et la précision des résultats.

Dans notre cas, les résultats de l'activité antioxydante de l'huile essentielle selon le test ABTS diffèrent de ceux des autres tests, Cela peut s'expliquer par le fait que, le test ABTS étant moins sensible à l'encombrement stérique, il peut interagir avec un plus large éventail de composés, y compris les composés volumineux, ce qui permet une mesure plus précise de leur activité

antioxydante. L'encombrement stérique fait référence à l'espace physique occupé par les molécules (Xaba et al., 2020 ; Armbrüster et al., 2010) . En raison de leur taille et de leur forme, les molécules volumineuses peuvent avoir des difficultés à interagir avec les radicaux. Certains antioxydants volumineux peuvent être incapables d'accéder au radical et de lui donner des électrons, ce qui conduit à des résultats erronés et à une sous-estimation de leur véritable activité antioxydante (Gurská et al., 2021 ; Mukherji et al., 2021 ; Sun et al., 2023).

La principale raison de l'effet inhibiteur de nos extraits sur l'activité de l' α -glucosidase est leur teneur élevée en polyphénols et en flavonoïdes. La bibliographie indique que les meilleurs inhibiteurs des enzymes digestives sont les composés phénoliques, principalement les flavonols. La structure chimique des flavonoïdes, le nombre de cycles et l'emplacement de leurs groupes hydroxyles dans la molécule empêchent ces enzymes de former des liaisons hydrophiles et hydrophobes avec les polymères glucidiques, où les groupes -OH peuvent interagir avec les chaînes latérales des acides aminés acides du site actif de l'enzyme, tels que Asp197 et Glu233.

Nos résultats se convergent avec ceux de Salehi et al. (2013) ou ils ont confirmé que l'extrait méthanolique de *T. polium* présentait des propriétés inhibitrices de l' α -glucosidase avec une valeur IC₅₀ de $10,2 \pm 0,4$ µg/mL.

Concernant l'activité Anti-alzheimer et contrairement à nos résultats, Benchikha et al. (2022) ont rapporté que l'extrait hydroalcoolique de *T. polium* présentait une excellente activité contre la BChE et l'AChE avec des valeurs d'IC₅₀ de 28,69 et 4,93 µg/mL, respectivement, soit des valeurs supérieures à celles présentées par la galantamine, de plus, une étude menée par Vladimir-Knežević et al. (2014) sur l'extrait éthanolique de plusieurs Lamiaceae cultivées en Croatie a montré que *T. polium* figurait parmi les extraits végétaux les plus puissants, avec des taux d'inhibition significatifs de l'AChE supérieurs à 75 % à une concentration de 1 mg/mL.

Les résultats mettent en évidence la capacité de l'extrait MeOH à protéger efficacement contre les UV dans les compositions de protection solaire. Des recherches supplémentaires sur les éléments précis de cet extrait qui absorbent les UV et sur leurs modes d'action permettraient d'améliorer les compositions de protection solaire et de créer des solutions plus efficaces.

Les résultats obtenus par Ansari et al. (2013) ont montré que l'extrait aqueux de *T. polium* a une large bande d'absorption du spectre des rayons ultraviolets (UV) allant de 250 nm à 380 nm.

Conclusion

Et Perspectives

Conclusion

L'Algérie possède, sans aucun doute, l'une des flores les plus diversifiées au monde renfermant un grand nombre de plantes aromatiques et médicinales depuis le littoral méditerranéen jusqu'aux limites du Sahara. La valorisation d'un tel patrimoine est susceptible d'améliorer la médecine traditionnelle et de contribuer significativement au développement de nombreux secteurs, notamment industriel, pharmaceutique, agricole et agroalimentaire. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne, et plus précisément, d'une plante aromatique *Teucrium polium* L.

Nos travaux ont mis en évidence l'influence déterminante de l'origine géographique et des facteurs environnementaux sur la plasticité métabolique de cette plante. Les analyses ont révélé des variations significatives des rendements d'extraction, l'extrait méthanolique s'étant distingué par les teneurs les plus élevées en composés phénoliques et flavonoïdes dans toutes les régions, avec un maximum atteint pour les zones de Tébessa et Guelma.

La caractérisation par GC-MS et LC-ESI-MS/MS a permis d'identifier une grande diversité de métabolites, dont 12 composés ubiquistes aux cinq régions d'étude, avec une prédominance marquée de l'acide coumarique, du thymol et du bêta-carotène. Sur le plan biologique, l'extrait méthanolique s'est révélé être le plus performant pour l'ensemble des tests effectués, confirmant un fort potentiel antioxydant et photoprotecteur.

L'approche *in silico* a permis de mieux comprendre le mode d'action de nos molécules. Le criblage ADMET a confirmé la bonne biodisponibilité orale et l'innocuité globale des composés majoritaires 94 % d'entre eux présentant une faible toxicité aiguë ($DL_{50} > 2000$ mg/kg). Parallèlement, les simulations de docking moléculaire ont identifié des interactions fortes entre des composés clés (acide coumarique, thymol, kaempférol) et des cibles protéiques liées à l'inflammation (COX-2), au diabète et aux mécanismes antioxydants, bien que le potentiel inhibiteur vis-à-vis des cholinestérases soit resté limité.

Pour les activités biologiques *in vitro*, les résultats obtenus ont montré que l'extrait méthanolique s'est révélé être le plus actif et efficace pour l'ensemble des tests effectués.

Les résultats des propriétés physico-chimiques des sols dans les cinq régions étudiées ont révélé des variations significatives pour plusieurs paramètres, il apparaît notamment que la richesse du sol en phosphore et en calcium, ainsi que sa conductivité, exercent un effet inhibiteur sur la synthèse des composés phénoliques et des flavonoïdes.

Afin de consolider ces observations, des recherches futures pourraient être envisagées pour approfondir notre compréhension.

- Premièrement, l'isolement et la purification des composés actifs des différents extraits ayant montré des interactions prometteuses avec les protéines cibles.
- Parallèlement, exploration des techniques d'encapsulation pour améliorer la stabilité des composés actifs, prévenir leur dégradation et ouvrir de nouvelles voies d'administration.
- Explorer l'hémisynthèse de composés purifiés afin de modifier leur structure chimique. Cela pourrait optimiser leur activité biologique, leur stabilité, leur solubilité ou réduire leur toxicité potentielle, conduisant ainsi à de nouveaux candidats médicaments.
- Etude des activités biologiques de la plante, *in vivo*, pour valider les résultats obtenus, *in vitro*.
- Application dans l'industrie parapharmaceutique en élaborant des produits de soins de la peau et en agroalimentaire comme complément alimentaire

Références Bibliographiques

« A »

Abdelkrim, C., Belboukhari, N., Karima, S., & Hacini, S. (2006). Plants of Algerian semi-arid regions used for the treatment of gastro-intestinal disorders. *Algerian Journal of Arid region*, 5, 07.

ABEDDOU.pdf. (s. d.). Consulté 20 juillet 2025, à l'adresse <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/7722/1/ABEDDOU.pdf>

ABTS - an overview | ScienceDirect Topics. (s. d.). Consulté 24 octobre 2025, à l'adresse <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/abts>

Aburjai, T., Hudaib, M., & Cavrini, V. (2006). Composition of the Essential Oil from Jordanian Germander (*Teucrium polium* L.). *Journal of Essential Oil Research - J ESSENT OIL RES*, 18, 97-99. <https://doi.org/10.1080/10412905.2006.9699398>

Aguirre, N. M., Grunseich, J. M., Lima, A. F., Davis, S. D., & Helms, A. M. (2023). Plant communication across different environmental contexts suggests a role for stomata in volatile perception. *Plant, Cell & Environment*, 46(7), 2017-2030. <https://doi.org/10.1111/pce.14601>

Ait Chaouche, F. S., Mouhouche, F., & Hazzit, M. (2018). Antioxidant capacity and total phenol and flavonoid contents of *Teucrium polium* L. grown in Algeria. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 11(2), 135-144. <https://doi.org/10.3233/MNM-17189>

Aktürk Esen S, Kahvecioğlu S, Gül CB, Aktaş N, Esen İ. (2019) Toxic effects of herbal medicines: *Teucrium polium* and acute kidney injury. *European Respiratory Journal*, 5 : 1028–1030.

Alami, M. M., Guo, S., Mei, Z., Yang, G., Wang, X., Alami, M. M., Guo, S., Mei, Z., Yang, G., & Wang, X. (2024). Environmental factors on secondary metabolism in medicinal plants: Exploring accelerating factors. *Medicinal Plant Biology*, 3(1). <https://doi.org/10.48130/mpb-0024-0016>

Alonso, H., Bliznyuk, A. A., & Gready, J. E. (2006). Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design. *Medicinal Research Reviews*, 26(5), 531-568. <https://doi.org/10.1002/med.20067>

Al-Robai, S. A., Ahmed, A. A. E., Mohamed, H. A., Ahmed, A. A., Zabin, S. A., & Alghamdi, A. A. (2022). Qualitative and Quantitative Ethnobotanical Survey in Al Baha Province, Southwestern Saudi Arabia. *Diversity*, 14(10), 867. <https://doi.org/10.3390/d14100867>

Alyar, S., Şen, T., Şen, C., Alyar, H., Adem, S., & Özdemir Özmen, Ü. (2019). Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition, molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases of sulfa drugs. *Journal of Molecular Structure*, 1185. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.002>

Ansari, M., Sharififar, F., Kazemipour, M., Sarhadinejad, Z., & Mahdavi, H. (2013). *Teucrium polium* L. extract adsorbed on zinc oxide nanoparticles as a fortified sunscreen. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3(4), 188-193. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.121289>

Antunes, T., Sevinat-Pinto, I., Barroso, J. G., Cavaleiro, C., & Salgueiro, L. R. (2004). Micromorphology of trichomes and composition of essential oil of *Teucrium capitatum*. *Flavour and Fragrance Journal*, 19(4), 336-340. <https://doi.org/10.1002/ffj.1310>

Arena, M., Postemsky, P., & Curvetto, N. (2017). Changes in the phenolic compounds and antioxidant capacity of *Berberis microphylla* G. Forst. Berries in relation to light intensity and fertilization. *Scientia Horticulturae*, 218, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2017.02.004>

Armbrüster, M., Kovnir, K., Behrens, M., Teschner, D., Grin, Y., & Schlögl, R. (2010). Pd–Ga

Intermetallic Compounds as Highly Selective Semihydrogenation Catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 132(42), 14745-14747. <https://doi.org/10.1021/ja106568t>

Aswad, M., Rayan, M., Abu-Lafi, S., Falah, M., Raiyn, J., Abdallah, Z., & Rayan, A. (2018). Nature is the best source of anti-inflammatory drugs : Indexing natural products for their anti-inflammatory bioactivity. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 67(1), 67-75. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1096-5>

Ayeni, E. A., Gong, Y., Yuan, H., Hu, Y., Bai, X., & Liao, X. (2022). Medicinal Plants for Anti-neurodegenerative diseases in West Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114468. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114468>

Awor et Samseny R-R. Contribution à l'étude phytochimique d'une plante traditionnellement utilisée comme poison d'épreuve au Gabon : le Strychnos IcajaBaillon (Mbundu), Loganiacée. Thèse, Université de Bamako, Faculté de Médecine, de Pharmacie Et d'Odonto - Stomatologie, Mali. 2003. Available on: http://indexmedicus.afro.who.int/iah/fulltext/Thesis_Bamako/04P17 .PDF. available on : www.kenya.net/fmpos/theses/2006/pharma/pdf/06P18.pdf

Azeez, L., Lateef, A., & Adebisi, S. A. (2017). Silver nanoparticles (AgNPs) biosynthesized using pod extract of *Cola nitida* enhances antioxidant activity and phytochemical composition of *Amaranthus caudatus* Linn. *Applied Nanoscience*, 7(1), 59-66. <https://doi.org/10.1007/s13204-017-0546-2>

B

Baali, N., Belloum, Z., Baali, S., Chabi, B., Pessemesse, L., Fouret, G., Ameddah, S., Benayache, F., Benayache, S., Feillet-Coudray, C., Cabello, G., & Wrutniak-Cabello, C. (2016). Protective Activity of Total Polyphenols from *Genista quadriflora* Munby and *Teucrium polium* geyrii Maire in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Nutrients*, 8(4), 193. <https://doi.org/10.3390/nu8040193>

Bachtarzi K, Hilmi S, Laouar H, Belkheiri A, Pacha YH. (2016) The chronic toxic effect of *Teucrium polium* aqueous extract on some blood parameters in rat. *Der Pharma Chemica*, 8: 384–387

Bakari, S., Ncir, M., Felhi, S., Hajlaoui, H., Saoudi, M., Gharsallah, N., & Kadri, A. (2015). Chemical composition and *in vitro* evaluation of total phenolic, flavonoid, and antioxidant properties of essential oil and solvent extract from the aerial parts of *Teucrium polium* grown in Tunisia. *Food Science and Biotechnology*, 24(6), 1943-1949. <https://doi.org/10.1007/s10068-015-0256-z>

Balayssac, S., Trefi, S., Gilard, V., Malet-Martino, M., Martino, R., & Delsuc, M.-A. (2009). 2D and 3D DOSY 1H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures : Application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50(4), 602-612. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.10.034>

Beg, S., Swain, S., Hasan, H., Barkat, M. A., & Hussain, M. S. (2011). Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents : Recent advances, current clinical status and future perspectives. *Pharmacognosy Reviews*, 5(10), 120-137. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.91102>

Behbahani, M., Moradi, M., & Mohabatkar, H. (2021). *In silico* design of a multi-epitope peptide construct as a potential vaccine candidate for Influenza A based on neuraminidase protein. *In Silico Pharmacology*, 9(1), 36. <https://doi.org/10.1007/s40203-021-00095-w>

Benchikha, N., Messaoudi, M., Larkem, I., Ouakouak, H., Rebiai, A., Boubekeur, S., Ferhat, M. A., Benarfa, A., Begaa, S., Benmohamed, M., Almasri, D. M., Hareeri, R. H., & Youssef, F. S. (2022a). Evaluation of Possible Antioxidant, Anti-Hyperglycaemic, Anti-Alzheimer and Anti-Inflammatory

Effects of *Teucrium polium* Aerial Parts (Lamiaceae). *Life*, 12(10), 1579. <https://doi.org/10.3390/life12101579>

Benchikha, N., Messaoudi, M., Larkem, I., Ouakouak, H., Rebiai, A., Boubekour, S., Ferhat, M. A., Benarfa, A., Begaa, S., Benmohamed, M., Almasri, D. M., Hareeri, R. H., & Youssef, F. S. (2022b). Evaluation of Possible Antioxidant, Anti-Hyperglycaemic, Anti-Alzheimer and Anti-Inflammatory Effects of *Teucrium polium* Aerial Parts (Lamiaceae). *Life*, 12(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/life12101579>

Bernal, F. A., Matulevich, J. A., Corredor, J. A., & Coy-Barrera, E. (2022). GC/MS-Based Fingerprinting Reveals Two Chemotypes in the Leaf Essential Oils from *Magnolia grandiflora* Trees within The Urban Forestry of a Colombian Andean Plateau. *Chemistry & Biodiversity*, 19(9), e202200448. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200448>

Bićanić, L., Mežnarić, S., & Gobin, I. (2020). Antimicrobial activity of the volatile phase of essential oils and their constituents on *Legionella pneumophila*. *Sanitarno Inženirstvo International Journal of Sanitary Engineering Research*, 14(1), 54-61. <https://doi.org/10.2478/ijser-2020-0005>

Bigdelou, Z., Johari, B., Kadivar, M., Rismani, E., Asadi, Z., Rahmati, M., & Saltanatpour, Z. (2019). Investigation of specific binding of designed oligodeoxynucleotide decoys to transcription factors in HT29 cell line undergoing epithelial–mesenchymal transition (EMT). *Journal of Cellular Physiology*, 234(12), 22765-22774. <https://doi.org/10.1002/jcp.28841>

Block, K. I., Gyllenhaal, C., Lowe, L., Amedei, A., Amin, A. R. M. R., Amin, A., Aquilano, K., Arbiser, J., Arreola, A., Arzumanyan, A., Ashraf, S. S., Azmi, A. S., Benencia, F., Bhakta, D., Bilsland, A., Bishayee, A., Blain, S. W., Block, P. B., Boosani, C. S., ... Zollo, M. (2015). Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment. *Seminars in Cancer Biology*, 35 Suppl(Suppl), S276-S304. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.09.007>

Blois, M. S. (1958). Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>

Boulila, A., Béjaoui, A., Messaoud, C., & Boussaid, M. (2008). Variation of volatiles in Tunisian populations of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Chemistry & Biodiversity*, 5(7), 1389-1400. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890127>

Bourgau, F., Gravot, A., Milesi, S., & Gontier, E. (2001). Production of plant secondary metabolites : A historical perspective. *Plant Science*, 161, 839-851. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(01\)00490-3](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(01)00490-3)
Bourgou, S., Kchouk, M., Bellila, A., & Marzouk, B. (2010). Effect of salinity on phenolic composition and biological activity of *Nigella sativa*. *Acta Horticulturae*, 853, 57-60. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2010.853.5>

Bruno, M., de la Torre, M. C., Rodríguez, B., & Omar, A. A. (1993). Guaiane sesquiterpenes from *Teucrium leucocladum*. *Phytochemistry*, 34(1), 245-247. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)90812-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90812-4)

Bureau National d'Études pour le Développement Rural. (s. d.). Consulté 9 janvier 2026, à l'adresse <https://www.bneder.dz/>

C

Chan, L. K., Koay, S. S., Boey, P. L., & Bhatt, A. (2010). Effects of abiotic stress on biomass and anthocyanin production in cell cultures of *Melastoma malabathricum*. *Biological Research*, 43(1), 127-135.

Chang, M. C., Mahar, R., McLeod, M. A., Giacalone, A. G., Huang, X., Boothman, D. A., & Merritt, M. E. (2022). Synergistic Effect of β -Lapachone and Aminoxyacetic Acid on Central Metabolism in Breast Cancer. *Nutrients*, 14(15), Article 15. <https://doi.org/10.3390/nu14153020>

Chenna, H. (2024). Etude phytochimique et évaluation des effets protecteurs de *matricaria pubescens* sur la variation des paramètres biochimiques et du stress oxydatifs chez des rats mâles de la souche wistar recevant un régime hypergras [Université Badji Mokhtar Annaba]. <https://dspace.univ-annaba.dz/handle/123456789/3589>

Cuendet, M. (1999). Recherche de nouveaux composés capteur de radicaux libres et antioxydants à partir d'une plante d'Indonésie: *Fragraea blumei* (Loganiaceae) et de trois plantes d'altitude: *Bartsia alpina* (Scrophulariaceae), *Loiseleuria procumbens* (Ericaceae) e

Cook, D., Mott, I., Lee, S., Johnson, R., & Stonecipher, C. (2018). Genetic Relationships among Different Chemotypes of *Lupinus sulphureus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05884>

Cozzani, S., Muselli, A., Desjobert, J.-M., Bernardini, A.-F., Tomi, F., & Casanova, J. (2005). Chemical composition of essential oil of *Teucrium polium* subsp. *Capitatum* (L.) from Corsica. *Flavour and Fragrance Journal*, 20, 436-441. <https://doi.org/10.1002/ffj.1463>

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

D

Das, D. R., Kumar, D., Kumar, P., & Dash, B. P. (2020). Molecular docking and its application in search of antisickling agent from *Carica papaya*. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, 8(1), 105-116. <https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80117>

Dağ M, Öztürk Z, Aydinli M, Koruk I, Kadayifçi A. (2014) Postpartum hepatotoxicity due to herbal medicine *Teucrium polium*. *Annals of Saudi Medicine*, 34: 541–543.

De Martino, L., Formisano, C., Mancini, E., De Feo, V., Piozzi, F., Rigano, D., & Senatore, F. (2010). Chemical composition and phytotoxic effects of essential oils from four *Teucrium* species. *Natural Product Communications*, 5(12), 1969-1976.

Diallo, D., Sanogo, R., Yasambou, H., Traoré, A., Coulibaly, K., & Maïga, A. (2004). Étude des constituants des feuilles de *Ziziphus mauritiana* Lam. (Rhamnaceae), utilisées traditionnellement dans le traitement du diabète au Mali. *Comptes Rendus. Chimie*, 7(10-11), 1073-1080. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2003.12.035>

Dimitrios, B. (2006). Sources of natural phenolic antioxidants. *Trends in Food Science & Technology*, 17(9), 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.04.004>

Ding, H., Reiss, A. B., Pinkhasov, A., & Kasselmann, L. J. (2022). Plants, Plants, and More Plants : Plant-Derived Nutrients and Their Protective Roles in Cognitive Function, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *Medicina*, 58(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/medicina58081025>

E

El Atki, Y., Aouam, I., el Kamari, F., Taroq, A., Lyoussi, B., Taleb, A., & Abdellaoui, A. (2019). Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activities of extracts from *Teucrium polium* growing wild in Morocco. *Materials Today: Proceedings*, 13, 777-783. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.04.040>

El-Haoud H, Boufellous M, Berrani A, Tazougart H, Bengueddour R (2018). Screening phytochimique d'une plantemédicinal : *Mentha spicata* L. American Journal of Innovative Research and Applied Sciences 7:226-233. (PDF) Teneur en polyphénols, activité antioxydante et antibactérienne des feuilles de *Salvia officinalis* L. des hauts plateaux d'Ouled Tebben, Algérie : une évaluation préliminaire.

Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)

Elyashberg, M., & Argyropoulos, D. (2021). Computer Assisted Structure Elucidation (CASE) : Current and future perspectives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 59(7), 669-690. <https://doi.org/10.1002/mrc.5115>

F

Fernandes, F., Barroso, M. F., De Simone, A., Emriková, E., Dias-Teixeira, M., Pereira, J. P., Chlebek, J., Fernandes, V. C., Rodrigues, F., Andrisano, V., Delerue-Matos, C., & Grosso, C. (2022). Multi-target neuroprotective effects of herbal medicines for Alzheimer's disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 290, 115107. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115107>

Ferriol, M., Perez, I., Merle, H., & Boira, H. (2006). Ecological germination requirements of the aggregate species *Teucrium pumilum* (Labiatae) endemic to Spain. *Plant and Soil*, 284, 205-216. <https://doi.org/10.1007/s11104-006-0039-7>

Fettah, A. (2019). Étude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydante—Antibactérienne) des extraits de la plante *Teucrium polium* L. sous espèce Thymoïdes de la région Beni Souik, Biskra [Doctoral, UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA]. https://doi.org/10.1/Th%C3%A8se_FETTAH_Asma.pdf

G

Ghazghazi, H., Chedia, A., & Abderrazak, M. (2013). Comparaison des contenus en polyphénols et de l'activité antioxydante des extraits méthanoliques de quatre plantes collectées du nord de Tunisie. 25. Gregory, J., Vengalasetti, Y. V., Bredesen, D. E., & Rao, R. V. (2021). Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 11(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/biom11040543>

Grof-Tisza, P., Kruiženga, N., Tervahauta, A. I., & Blande, J. D. (2022). Volatile-Mediated Induced and Passively Acquired Resistance in Sagebrush (*Artemisia tridentata*). *Journal of Chemical Ecology*, 48(9), 730-745. <https://doi.org/10.1007/s10886-022-01378-y>

Guedes, I., Magalhães, C., & Dardenne, L. (2014). Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, 6, 75-87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>

Gueroui, M., & Benemebarek, K. (2025). Conception *in silico* de nouveaux analogues de la pipérine [Thesis, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine]. <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/6024>

Gurská, M., Brezová, V., Šalitroš, I., Švorc, L., Špánik, I., Moncol', J., Pavlik, J., & Szolcsányi, P. (2021). Polyradical Proxyl/Tempo Conjugates Connected by Ester/Amide Bridges : Synthesis, Physicochemical Studies, and DFT Calculations. *ChemPlusChem*, 86(3), 396-405. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000803>

H

- Hadj-Said, D., & Bouazza, B. (2023). Medicinal plants used for the treatment of respiratory diseases in Kabylia, north of Algeria : An ethnomedicinal survey. *Journal of Herbal Medicine*, 40, 100685. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100685>
- Haghighi, O. (2021). In Silico Study of the Structure and Ligand Preference of Pyruvate Kinases from *Cyanobacterium Synechocystis* sp. PCC 6803. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 193(11), 3651-3671. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03630-9>
- Haghighi, O., & Moradi, M. (2020). In Silico Study of the Structure and Ligand Interactions of Alcohol Dehydrogenase from *Cyanobacterium Synechocystis* Sp. PCC 6803 as a Key Enzyme for Biofuel Production. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 192. <https://doi.org/10.1007/s12010-020-03400-z>
- Haghighi, Z., Karimi, N., Modarresi, M., & Mollaei, S. (2012). Enhancement of compatible solute and secondary metabolites production in *Plantago ovata* Forsk. By salinity stress. *J. Med. Plants Res*, 6, 3495-3500.
- Halliwell, B. (1997). Antioxidants and Human Disease : A General Introduction. *Nutrition Reviews*, 55(1), S44-S49. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1997.tb06100.x>.
- Halvorsen, B. L., Holte, K., Myhrstad, M. C. W., Barikmo, I., Hvattum, E., Remberg, S. F., Wold, A.-B., Haffner, K., Baugerød, H., Andersen, L. F., Moskaug, Ø., Jacobs, D. R., & Blomhoff, R. (2002). A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *The Journal of Nutrition*, 132(3), 461-471. <https://doi.org/10.1093/jn/132.3.461>.
- Hammoudi roukia, hadj mahammed mahfoud, ramdane farah et khodir abed allah. Université Kasdi Merbah, Ouergla, Algérie. Activité antibactérienne des extraits phénoliques de la plante *Teucrium polium* geyrii ISSN 2170-1318 Algerian journal of arid environment vol. 2, n°1, Juin 2012:49-55.
- Hancioglu, N. E., Kurunc, A., Tontul, I., & Topuz, A. (2021). Growth, water use, yield and quality parameters in oregano affected by reduced irrigation regimes. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(3), 952-959. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10703>.
- Harborne, J.B. (1989) Methods in Plant Biochemistry. In Dey, P.M. and Harborne, J.B., Eds., Plant Phenolics, Academic Press, London, 283-323. - References—Scientific Research Publishing. (s. d.). Consulté 28 juillet 2025, à l'adresse <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1307085>
- Hmiri, S., Mohamed, R., Habib, Z., Satrani, B., Ghanmi, M., & Ajjouri, M. (2011). Évaluation du potentiel antifongique des huiles essentielles de *mentha pulegium* et d'eucalyptus camaldulensis dans la lutte biologique contre les champignons responsables de la détérioration des pommes en conservation. 80, 824-836.
- Holopainen, J. K., Virjamo, V., Ghimire, R. P., Blande, J. D., Julkunen-Tiitto, R., & Kivimäenpää, M. (2018). Climate Change Effects on Secondary Compounds of Forest Trees in the Northern Hemisphere. *Frontiers in Plant Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01445>
- Hossain, Md. D., Sato, T., & Higuchi, M. (2013). A Green Copper-Based Metallo-Supramolecular Polymer : Synthesis, Structure, and Electrochromic Properties. *Chemistry – An Asian Journal*, 8(1), 76-79. <https://doi.org/10.1002/asia.201200668>
- Huang, Z., Bi, T., Jiang, H., & Liu, H. (2024). Review on NMR as a tool to analyse natural products extract directly : Molecular structure elucidation and biological activity analysis. *Phytochemical*

Analysis, 35(1), 5-16. <https://doi.org/10.1002/pca.3292>

Haddouchi, F., Chaouche, T. M., & Noureddine, H. (2018). Screening phytochimique, activités antioxydantes et pouvoir hémolytique de quatre plantes sahariennes d'Algérie. *Phytothérapie*, 16, S254-S262. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0140>

I

Ilboudo S., Ouedraogo M., Some N., et Guissou PI. Criblage phytochimique et évaluation de la toxicité aigüe de *Pisolithustinctorius* (Basidiomycète). *Journal des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*. 2009; 10(2):6-13. Available on : http://www.ufrspb.ci/cf/doc2_87.pdf.

J

Jamloki, A., Bhattacharyya, M., Nautiyal, M. C., & Patni, B. (2021). Elucidating the relevance of high temperature and elevated CO₂ in plant secondary metabolites (PSMs) production. *Heliyon*, 7(8), e07709. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07709>

Janick, J. (2003). Herbals : The Connection Between Horticulture and Medicine. *HortTechnology*, 13(2), 229-238. <https://doi.org/10.21273/HORTTECH.13.2.0229>

Jerković, I., Gašo-Sokač, D., Pavlović, H., Marijanović, Z., Gugić, M., Petrović, I., & Kovač, S. (2012). Volatile Organic Compounds from *Centaurium erythraea* Rafn (Croatia) and the Antimicrobial Potential of Its Essential Oil. *Molecules*, 17(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/molecules17022058>

Jiang, J., & Xiong, Y. L. (2016). Natural antioxidants as food and feed additives to promote health benefits and quality of meat products: A review. *Meat Science*, 120, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.04.005>

Jones, M. E. (1953). Albrecht Kossel, A Biographical Sketch. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 26(1), 80-97.

Joshi, R. K., Satyal, P., & Setzer, W. N. (2016). Himalayan Aromatic Medicinal Plants : A Review of their Ethnopharmacology, Volatile Phytochemistry, and Biological Activities. *Medicines*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/medicines3010006>

K

Kabouche, A., Kabouche, Z., Sajjadi, S. E., & Ghannadi, A. (2007). Analysis of the Essential Oil of *Teucrium polium* ssp. *Aurasiacum* from Algeria. *Journal of Essential Oil Research*, 19, 44-46. <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699227>

Kaur, C. D., & Saraf, Prof. S. (2009). Herbal Photoprotective Formulations and their Evaluation. *The Open Natural Products Journal*, 2, 71-76. <https://doi.org/10.2174/1874848100902010071>

Kaur, C. D., & Saraf, S. (2010). *In vitro* sun protection factor determination of herbal oils used in cosmetics. *Pharmacognosy Research*, 2(1), 22-25. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.60586>

Kawashty, S. A., Gamal El-Din, E. M., & Saleh, N. A. M. (1999a). The flavonoid chemosystematics of two *Teucrium* species from Southern Sinai, Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology*, 27(6), 657-660. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(97\)00109-9](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(97)00109-9)

Kawashty, S. A., Gamal El-Din, E. M., & Saleh, N. A. M. (1999b). The flavonoid chemosystematics of two *Teucrium* species from Southern Sinai, Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology*, 27(6), 657-660. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(97\)00109-9](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(97)00109-9)

Kerbouche, L., Hazzit, M., Ferhat, M.-A., Baaliouamer, A., & Miguel, M. (2015). Biological Activities of Essential Oils and Ethanol Extracts of *Teucrium polium* subsp. *Capitatum* (L.) Briq. And *Origanum floribundum* Munby. *Journal of essential oil-bearing plants JEOP*, 18. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2014.935065>

Khadhri, A., Aouadhi, C., Masson, E., & Pizzi, A. (2022). Comparison of Essential Oil Composition, Phenolic Compound and Biological Activities of *Salvia microphylla* and *Teucrium polium* (Lamiaceae). *Journal of Renewable Materials*, 10(6), 1607-1621. <https://doi.org/10.32604/jrm.2022.018950>

Khani, A., & Heydarian, M. (2014). Fumigant and repellent properties of sesquiterpene-rich essential oil from *Teucrium polium* subsp. *Capitatum* (L.). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(12), 956-961. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60169-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60169-3)

Kim, J. B., Yu, J.-H., Ko, E., Lee, K.-W., Song, A. K., Park, S. Y., Shin, I., Han, W., & Noh, D. Y. (2010). The alkaloid Berberine inhibits the growth of Anoikis-resistant MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest. *Phytomedicine*, 17(6), 436-440. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.08.012>

Kim, K., Vance, T. M., & Chun, O. K. (2016). Greater Total Antioxidant Capacity from Diet and Supplements Is Associated with a Less Atherogenic Blood Profile in U.S. Adults. *Nutrients*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/nu8010015>

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004a). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery : Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004b). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery : Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>

Klose, J., Griehl, C., Roßner, S., & Schilling, S. (2022). Natural Products from Plants and Algae for Treatment of Alzheimer's Disease : A Review. *Biomolecules*, 12(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/biom12050694>

Korkina, L. G., Mayer, W., & de Luca, C. (2017). Meristem Plant Cells as a Sustainable Source of Redox Actives for Skin Rejuvenation. *Biomolecules*, 7(2), 40. <https://doi.org/10.3390/biom7020040>

Korkina, L., Kostyuk, V., Potapovich, A., Mayer, W., Talib, N., & De Luca, C. (2018). Secondary Plant Metabolites for Sun Protective Cosmetics : From Pre-Selection to Product Formulation. *Cosmetics*, 5(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5020032>

Kovacevic, N., Lakušić, B., & Ristic, M. (2001). Composition of the Essential Oils of Seven *Teucrium* Species from Serbia and Montenegro. *The Journal of Essential Oil Research*, 13, 163-165. <https://doi.org/10.1080/10412905.2001.9699649>

Krache, I. (2018). Effets anti-inflammatoire antioxydants et toxiques de l'extrait de *teucrium polium* L. [Thesis]. <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/handle/123456789/1656>

Kuete, V. (2017). Medicinal Spices and Vegetables from Africa, 1st Edition Therapeutic Potential against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases. In *Medicinal Spices and Vegetables from Africa : Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases*.

Kumar, A., & Zhang, K. Y. J. (2018). Advances in the Development of Shape Similarity Methods and Their Application in Drug Discovery. *Frontiers in Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00315>

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids : An overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>

L

L'Alloret, F., Candau, D., Seit , S., Pygmalion, M.-J., Ruiz, L., Josso, M., Meaudre, H., Gauchet, L., Pena, A.-M., & Colonna, A. (2012). New Combination of Ultraviolet Absorbers in an Oily Emollient Increases Sunscreen Efficacy and Photostability. *Dermatology and Therapy*, 2(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s13555-012-0004-8>

Lei, J., Mahar, R., Chang, M. C., Collins, J., Merritt, M. E., Garrett, T. J., & Yost, R. A. (2023). Segmented Flow Strategies for Integrating Liquid Chromatography–Mass Spectrometry with Nuclear Magnetic Resonance for Lipidomics. *Analytical Chemistry*, 95(3), 1908-1915. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c03974>

Li, B., Cantino, P. D., Olmstead, R. G., Bramley, G. L. C., Xiang, C.-L., Ma, Z.-H., Tan, Y.-H., & Zhang, D.-X. (2016). A large-scale chloroplast phylogeny of the Lamiaceae sheds new light on its subfamilial classification. *Scientific Reports*, 6(1), 34343. <https://doi.org/10.1038/srep34343>

Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M. R., & Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 148, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>

Ling, Q., Zhang, B., Wang, Y., Xiao, Z., Hou, J., Xiao, C., Liu, Y., & Jin, Z. (2022). Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Essential Oils of Citral-Rich Chemotype *Cinnamomum camphora* and *Cinnamomum bodinieri*. *Molecules*, 27(21), 7356. <https://doi.org/10.3390/molecules27217356>

Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery : Principles, applications and recent advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), 1923-1938. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445>

Lograda, T., Messaoud, R., Chalard, P., Figueredo, G., & Deghar, A. (2014). *Chemical analysis and antimicrobial activity of Teucrium polium L. essential oil from eastern Algeria*.

Lytovchenko, A., Beleggia, R., Schauer, N., Isaacson, T., Leuendorf, J. E., Hellmann, H., Rose, J. K., & Fernie, A. R. (2009). Application of GC-MS for the detection of lipophilic compounds in diverse plant tissues. *Plant Methods*, 5(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1746-4811-5-4>

M

Maccioni, R. B., Calf , C., González, A., & L ttges, V. (2022). Novel Nutraceutical Compounds in Alzheimer Prevention. *Biomolecules*, 12(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/biom12020249>

Meguellati H, Ouafi S, Saad S, Djemouai N. (2019) Evaluation of acute, subacute oral toxicity and wound healing activity of mother plant and callus of *Teucrium polium* L. subsp. *geyrii* Maire from Algeria. *South African Journal of Botany*, 127: 25–34.

Mahar, R., Dixit, S., Joshi, T., Kanojiya, S., Mishra, D. K., Konwar, R., & Shukla, S. K. (2016). Bioactivity guided isolation of oxypregnane-oligoglycosides (calotroposides) from the root bark of *Calotropis gigantea* as potent anticancer agents. *RSC Advances*, 6(106), 104215-104226.

<https://doi.org/10.1039/C6RA23600F>

Mahar, R., Manivel, N., Kanojiya, S., Mishra, D. K., & Shukla, S. K. (2022). Assessment of Tissue Specific Distribution and Seasonal Variation of Alkaloids in *Alstonia scholaris*. *Metabolites*, 12(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/metabo12070607>

Malode, L., Manwar, J., Panchale, W., Bartere, S., & Bakal, R. (2021). Potential of medicinal plants in management of diabetes: An updates. *GSC Advanced Research and Reviews*, 8, 149-169. <https://doi.org/10.30574/gscarr.2021.8.1.0151>

Mansur, J. de S., Breder, M. N. R., Mansur, M. C. d'Ascensão, & Azulay, R. D. (1986). Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. *An. bras. dermatol*, 121-124.

Mamadou B., 2012. - Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* smith une plante médicinale africane récoltée au Mali ». Thèse de doctorat, Mali, 92p

Matos, S., Teixeira, H., Neves de Lima, Á. A., Veiga, V., & Koester, L. (2019). Essential Oils and Isolated Terpenes in Nanosystems Designed for Topical Administration: A Review. *Biomolecules*, 9, 138. <https://doi.org/10.3390/biom9040138>

Mehmood, M. (2014). Use of Bioinformatics Tools in Different Spheres of Life Sciences. *Journal of Data Mining in Genomics & Proteomics*, 5. <https://doi.org/10.4172/2153-0602.1000158>

Menichini, F., Conforti, F., Rigano, D., Formisano, C., Piozzi, F., & Senatore, F. (2009). Phytochemical composition, anti-inflammatory and antitumour activities of four *Teucrium* essential oils from Greece. *Food Chemistry*, 115(2), 679-686. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.12.067>

Mishra, S. B. (2022). *An analytical review of plants for anti diabetic activity with their phytoconstituent & mechanism of action*. https://www.academia.edu/77404626/An_analytical_review_of_plants_for_anti_diabetic_activity_with_their_phytoconstituent_and_mechanism_of_action

Mitreski, I., Stanoeva, J. P., Stefova, M., Stefkov, G., & Kulevanova, S. (2014). Polyphenols in Representative *Teucrium* Species in the Flora of R. Macedonia: LC/DAD/ESI-MSn Profile and Content. *Natural Product Communications*, 9(2), 1934578X1400900211. <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900211>

Monakhova, Y. B., Diehl, B. W. K., Do, T. X., Schulze, M., & Witzleben, S. (2018). Novel method for the determination of average molecular weight of natural polymers based on 2D DOSY NMR and chemometrics: Example of heparin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 149, 128-132. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.016>

Morton, R. A. (1962). Natural Phenolic Compounds. *Nature*, 193(4820), 1015-1015. <https://doi.org/10.1038/1931015a0>

Mukherji, A., Addanki, R. B., Halder, S., & Kancharla, P. K. (2021). Sterically Strained Brønsted Pair Catalysis by Bulky Pyridinium Salts: Direct Stereoselective Synthesis of 2-Deoxy and 2,6-Dideoxy- β -thioglycosides from Glycals. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(23), 17226-17243. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02305>

Müller, A., Dückting, P., & Weiler, E. W. (2002). A multiplex GC-MS/MS technique for the sensitive and quantitative single-run analysis of acidic phytohormones and related compounds, and its application to *Arabidopsis thaliana*. *Planta*, 216(1), 44-56. <https://doi.org/10.1007/s00425-002-0866-6>

Müller, L., Gnoyke, S., Popken, A. M., & Böhm, V. (2010). Antioxidant capacity and related parameters of different fruit formulations. *LWT - Food Science and Technology*, 43(6), 992-999. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.02.004>

Mulugeta, S. M., & Radácsi, P. (2022). Influence of Drought Stress on Growth and Essential Oil Yield of *Ocimum* Species. *Horticulturae*, 8(2), 175. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8020175>

Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity : A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3380. <https://doi.org/10.3390/ijms22073380>

Murovec, J., Eržen, J. J., Flajšman, M., & Vodnik, D. (2022). Analysis of Morphological Traits, Cannabinoid Profiles, THCAS Gene Sequences, and Photosynthesis in Wide and Narrow Leaflet High-Cannabidiol Breeding Populations of Medical Cannabis. *Frontiers in Plant Science*, 13, 786161. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.786161>

N

Nabati, F., Moradi, M., & Mohabatkari, H. (2020). In silico analyzing the molecular interactions of plant-derived inhibitors against E6AP, p53, and c-Myc binding sites of HPV type 16 E6 oncoprotein. *Molecular Biology Research Communications*, 9(2), 71-82. <https://doi.org/10.22099/mbrc.2020.36522.1483>

NF ISO 10693. (s. d.). Afnor EDITIONS. Consulté 19 novembre 2025, à l'adresse <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-iso-10693/qualite-du-sol-determination-de-la-teneur-en-carbonate-methode-volumetrique/fa029432/350>

Nkhili, E., Loonis, M., Mihai, S., El Hajji, H., & Dangles, O. (2014). Reactivity of food phenols with iron and copper ions : Binding, dioxygen activation and oxidation mechanisms. *Food & Function*, 5(6), 1186-1202. <https://doi.org/10.1039/c4fo00007b>

Noumi, E., Snoussi, M., Anouar, E. H., Alreshidi, M., Veetil, V. N., Elkahoui, S., Adnan, M., Patel, M., Kadri, A., Aouadi, K., De Feo, V., & Badraoui, R. (2020). HR-LCMS-Based Metabolite Profiling, Antioxidant, and Anticancer Properties of *Teucrium polium* L. Methanolic Extract : Computational and In Vitro Study. *Antioxidants*, 9(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/antiox9111089>

O

Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, 44(6), 307-315. <https://doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>

P

Pallela, R., Na-Young, Y., & Kim, S.-K. (2010). Anti-photoaging and Photoprotective Compounds Derived from Marine Organisms. *Marine Drugs*, 8(4), 1189-1202. <https://doi.org/10.3390/md8041189>
Pandey, R., Mahar, R., Hasanain, M., Shukla, S. K., Sarkar, J., Rameshkumar, K. B., & Kumar, B. (2016). Rapid screening and quantitative determination of bioactive compounds from fruit extracts of *Myristica* species and their *in vitro* antiproliferative activity. *Food Chemistry*, 211, 483-493. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.05.065>

Pant, P., Pandey, S., & Dall'Acqua, S. (2021). The Influence of Environmental Conditions on Secondary Metabolites in Medicinal Plants : A Literature Review. *Chemistry & Biodiversity*, 18(11), e2100345. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100345>

Patil, I. (2021). Visualizations with statistical details : The « ggstatsplot » approach. *Journal of Open Source Software*, 6(61), 3167. <https://doi.org/10.21105/joss.03167>

Physiological and antioxidant responses of Mentha pulegium (Pennyroyal) to salt stress | Request PDF. (s. d.). Consulté 7 janvier 2026, à l'adresse https://www.researchgate.net/publication/226850033_Physiological_and_antioxidant_responses_of_Mentha_pulegium_Pennyroyal_to_salt_stress

Q

Qaderi, M. M., Martel, A. B., & Strugnell, C. A. (2023). Environmental Factors Regulate Plant Secondary Metabolites. *Plants*, 12(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/plants12030447>.

Quezel, P., Santa, S., 1963. Nouvelle flore de l'Algerie et des regions desertiques meridionales. Tome II. Editions CNRS, Paris, pp. 405.

R

Radi, F. zahrae, Bouhrim, M., Mechchate, H., Al-zahrani, M., Qurtam, A. A., Aleissa, A. M., Drioiche, A., Handaq, N., & Zair, T. (2022). Phytochemical Analysis, Antimicrobial and Antioxidant Properties of *Thymus zygis* L. and *Thymus wilddenowii* Boiss. Essential Oils. *Plants*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/plants11010015>

Radice, M., Manfredini, S., Ziosi, P., Dissette, V., Buso, P., Fallacara, A., & Vertuani, S. (2016). Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. *Fitoterapia*, 114, 144-162. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.003>

Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. (2013) *Teucrium polium* and kidney. *Journal of Renal Injury Prevention*, 2: 3–4.

Rahman, A., Albadrani, G. M., Waraich, E. A., Awan, T. H., Yavaş, İ., Hussain, S., Rahman, A., Albadrani, G. M., Waraich, E. A., Awan, T. H., Yavaş, İ., & Hussain, S. (2023). Plant Secondary Metabolites and Abiotic Stress Tolerance: Overview and Implications. In *Plant Abiotic Stress Responses and Tolerance Mechanisms*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.111696>

Rahmati, M., Johari, B., Kadivar, M., Rismani, E., & Mortazavi, Y. (2020). Suppressing the metastatic properties of the breast cancer cells using STAT3 decoy oligodeoxynucleotides : A promising approach for eradication of cancer cells by differentiation therapy. *Journal of Cellular Physiology*, 235(6), 5429-5444. <https://doi.org/10.1002/jcp.29431>

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)

Reshi, Z. A., Ahmad, W., Lukatkin, A. S., & Javed, S. B. (2023). From Nature to Lab : A Review of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways, Environmental Influences, and In Vitro Approaches. *Metabolites*, 13(8), 895. <https://doi.org/10.3390/metabo13080895>

Rizk, A., Hammouda, F., Rimpler, H., & Kamel, A. (1986). Iridoids and Flavonoids of *Teucrium polium* Herb. *Planta medica*, 52, 87-88. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969087>

Roesler, D., Czypionka, T., Eisenberg, S., Kraus, M., Reiss, M., & Zech, C. (2024). Impact of *in-silico* technologies in the development of high-risk medical devices on healthcare. *European Journal of Public*

Health, 34(Supplement_3), ckae144.1210. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae144.1210>

Roy, A. (2017). A review on the alkaloids an important therapeutic compound from plants. *International Journal of Plant Biotechnology*, 3, 1-9.

S

Sabbahi, M., El-Hassouni, A., Tahani, A., & El-Bachiri, A. (2019). Volatile Variability and Antioxidant Activity of *Rosmarinus officinalis* Essential Oil as Affected by Elevation Gradient and Vegetal Associations. *Asian Journal of Chemistry*, 31(6), 1279-1288. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2019.21898>

Sabzeghabaie, A., & Asgarpanah, J. (2015). Essential oil composition of *Teucrium polium* L. fruits. *Journal of Essential Oil Research*, 28, 1-4. <https://doi.org/10.1080/10412905.2015.1082947>

Sadeghi, H., Jamalpoor, S., & Shirzadi, M. (2014). Variability in essential oil of *Teucrium polium* L. of different latitudinal populations. *Industrial Crops and Products*, 54, 130-134. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.01.015>

Sadeghi, M., Moradi, M., Madanchi, H., & Johari, B. (2021). In silico study of garlic (*Allium sativum* L.)-derived compounds molecular interactions with α -glucosidase. *In Silico Pharmacology*, 9(1), 11. <https://doi.org/10.1007/s40203-020-00072-9>

Said-Al Ahl, H. (2021). Medicinal and aromatic plants production under salt stress. A review. *Herba Polonica*, 57, 72-87.

Salam, U., Ullah, S., Tang, Z.-H., Elateeq, A. A., Khan, Y., Khan, J., Khan, A., & Ali, S. (2023). Plant Metabolomics : An Overview of the Role of Primary and Secondary Metabolites against Different Environmental Stress Factors. *Life*, 13(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/life13030706>

Saleh, I., Abd-ElGawad, A., El Gendy, A. E.-N., Abd El Aty, A., Mohamed, T., Kassem, H., Aldosri, F., Elshamy, A., & Hegazy, M.-E. F. (2020). Phytotoxic and Antimicrobial Activities of *Teucrium polium* and *Thymus decussatus* Essential Oils Extracted Using Hydrodistillation and Microwave-Assisted Techniques. *Plants*, 9(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/plants9060716>

Salehi, P., Asghari, B., Esmaceli, M., & Dehghan, H. (2013). α -Glucosidase and α -amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes. *Journal of medicinal plant research*, 7, 257-266.

Salmaso, V., & Moro, S. (2018). Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00923>

Sammar, M., Abu-Farich, B., Rayan, I., Falah, M., & Rayan, A. (2019). Correlation between cytotoxicity in cancer cells and free radical-scavenging activity : *In vitro* evaluation of 57 medicinal and edible plant extracts. *Oncology Letters*, 18(6), 6563-6571. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11054>

Sayre, R. M., Agin, P. P., LeVee, G. J., & Marlowe, E. (1979). A comparison of *in vivo* and *in vitro* testing of sunscreens formulas. *Photochemistry and Photobiology*, 29(3), 559-566. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1979.tb07090.x>

Scharffetter-Kochanek, K., Wlaschek, M., Brenneisen, P., Schauen, M., Blandschun, R., & Wenk, J. (1997). UV-induced reactive oxygen species in photocarcinogenesis and photoaging. *Biological Chemistry*, 378(11), 1247-1257.

Sharififar, F., Dehghn-Nudeh, G., & Mirtajaldini, M. (2009). Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food Chemistry*, 112(4), 885-888. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.064>

Simonyan, K. V., & Chavushyan, V. A. (2016). Protective effects of hydroponic *Teucrium polium* on hippocampal neurodegeneration in ovariectomized rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 415. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1407-3>

Souleima, H., Barrek, S., Skanji, T., Zarrouk, H., & Ghrabi-Gammar, Z. (2009). Fatty acid, tocopherol, and sterol content of three *Teucrium* species from Tunisia. *Chemistry of Natural Compounds*, 45, 304-308. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9355-5>

Srihari, S. (2017). Systems approaches for identifying disease genes and drug targets. *Methods*, 131, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.10.002>

Stankovic, M. S. (Éd.). (2020). *Lamiaceae Species*. MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/books978-3-03928-419-1>

Sun, Y., Liu, F., Sanders, J. N., & Houk, K. N. (2023). Role of Steric Effects on Rates of Hydrogen Atom Transfer Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 88(17), 12668-12676. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01361>

Surya, S., Salam, A. D., Tomy, D. V., Carla, B., Kumar, R. A., & Sunil, C. (2014). Diabetes mellitus and medicinal plants-a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(5), 337-347. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60585-5](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60585-5)

Szydlowska-Czerniak, A., Dianoczki, C., Recseg, K., Karlovits, G., & Szlyk, E. (2008). Determination of antioxidant capacities of vegetable oils by ferric-ion spectrophotometric methods. *Talanta*, 76(4), 899-905. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.04.055>

T

Topcu, G., Ay, M., Bilici, A., Öztürk, M., & Ulubelen, A. (2007). A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry*, 103, 816-822. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.028>

U

Ugolini, L., Cilia, G., Pagnotta, E., Malaguti, L., Capano, V., Guerra, I., Zavatta, L., Albertazzi, S., Matteo, R., Lazzeri, L., Righetti, L., & Nanetti, A. (2021). Glucosinolate Bioactivation by *Apis mellifera* Workers and Its Impact on *Nosema ceranae* Infection at the Colony Level. *Biomolecules*, 11(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/biom11111657>

V

Vellido, A. (2020). The importance of interpretability and visualization in machine learning for applications in medicine and health care. *Neural Computing and Applications*, 32, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00521-019-04051-w>

Venkatasai, N. N., Shetty, D. N., Vinay, C. M., Sekar, M., Muthusamy, A., & Rai, P. S. (2025). A comprehensive review of factors affecting growth and secondary metabolites in hydroponically grown medicinal plants. *Planta*, 261(3), 48. <https://doi.org/10.1007/s00425-025-04619-y>

Vladimir-Knežević, S., Blažeković, B., Kindl, M., Vladić, J., Lower-Nedza, A. D., & Brantner, A. H. (2014). Acetylcholinesterase Inhibitory, Antioxidant and Phytochemical Properties of Selected

Medicinal Plants of the Lamiaceae Family. *Molecules*, 19(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/molecules19010767>

W

Wei, H., Saladi, R., Lu, Y., Wang, Y., Palep, S. R., Moore, J., Phelps, R., Shyong, E., & Lebwohl, M. G. (2003). Isoflavone genistein : Photoprotection and clinical implications in dermatology. *The Journal of Nutrition*, 133(11 Suppl 1), 3811S-3819S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3811S>

Wright, T. I., Spencer, J. M., & Flowers, F. P. (2006). Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(6), 933-946; quiz 947-950. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.062>

X

Xaba, B. M., Modise, S. J., Okoli, B. J., Monapathi, M. E., & Nelana, S. (2020). Characterization of Selected Polymeric Membranes Used in the Separation and Recovery of Palladium-Based Catalyst Systems. *Membranes*, 10(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/membranes10080166>

Xiao, F., Xu, T., Lu, B., & Liu, R. (2020). Guidelines for antioxidant assays for food components. *Food Frontiers*, 1(1), 60-69. <https://doi.org/10.1002/fft2.10>

Y

Younes, F. Étude botanique, phytochimique et activités biologiques d'une espèce végétale utilisé au médecine traditionnelle Algérienne (*Teucrium polium*). Université Mohamed Khider. Biskra.

Z

Zanzabil, K. Z., Hossain, M. S., & Hasan, M. K. (2023). Diabetes Mellitus Management : An Extensive Review of 37 Medicinal Plants. *Diabetology*, 4(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/diabetology4020019>

Zha, W., Liang, G., Xiao, J., Studer, E. J., Hylemon, P. B., Pandak, W. M., Wang, G., Li, X., & Zhou, H. (2010). Berberine inhibits HIV protease inhibitor-induced inflammatory response by modulating ER stress signaling pathways in murine macrophages. *PloS One*, 5(2), e9069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009069>

Zhang, S., Zhang, L., Zou, H., Qiu, L., Zheng, Y., Yang, D., & Wang, Y. (2021). Effects of Light on Secondary Metabolite Biosynthesis in Medicinal Plants. *Frontiers in Plant Science*, 12, 781236. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.781236>

Zhao, F., Chen, Y.-P., Salmaki, Y., Drew, B., Wilson, T., Scheen, A.-C., Celep, F., Bräuchler, C., Bendiksby, M., Wang, Q., Min, D.-Z., Peng, H., Olmstead, R., Li, B., & Xiang, C.-L. (2021). An updated tribal classification of Lamiaceae based on plastome phylogenomics. *BMC Biology*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00931-z>

Zhou, H.-C., Shamala, L. F., Yi, X.-K., Yan, Z., & Wei, S. (2020). Analysis of Terpene Synthase Family Genes in *Camellia sinensis* with an Emphasis on Abiotic Stress Conditions. *Scientific Reports*, 10(1), 933. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57805-1>

Ziegler, J., & Facchini, P. J. (2008). Alkaloid Biosynthesis : Metabolism and Trafficking. *Annual Review of Plant Biology*, 59(Volume 59, 2008), 735-769. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.59.032607.092730>

Zobayed, S. M. A., Afreen, F., & Kozai, T. (2007). Phytochemical and physiological changes in the leaves of St. John's wort plants under a water stress condition. *Environmental and Experimental Botany*, 59(2), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2005.10.002>

Zoratti, L., Karppinen, K., Luengo Escobar, A., Häggman, H., & Jaakola, L. (2014). Light-controlled flavonoid biosynthesis in fruits. *Frontiers in Plant Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00534>

.

Annexes

Annexe 1. Composition chimique de l'huile essentielle des cinq régions

Compounds	RI ^a	Area %				
		Annaba	Guelma	Tebessa	Biskra	Souk-Ahras
2-Hexenal, (E)-	742	-	-	-	0,10	-
Methanol, (1,4-dihydrophenyl)-	770	-	-	-	0,02	-
1-Butanol, 2-methyl-, acetate	776	-	-	-	0,02	-
Bicyclo[3.1.0]hex-2-ene,2-methyl-5-(1-methyl	827	0.84	0.39	0,24	0,9	0 ,58
3-Thujene	828	-	-	-	0,79	
1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)-	834	5.65	8.97	-	-	
Santolina triene	836	-	-	9,83	10,65	
Camphene	845	0.49	0.72	1,21	1,23	1,35
Bicyclo[3.1.0]hex-2-ene, 4-methylene-1-(1-me	851	-	-	0,19	0,17	0,22
Bicyclo[2.2.1]heptane, 2,2-dimethyl-3-methyl	873	9.41	13.57	-	-	19,53
Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2-methyl	876					26.88
Cyclohexane, 1-methylene-3-(1-methylethenyl)-, (R)-	877	-	-	13,98	-	
1,7-Octadiene, 2-methyl-6-methylene-	877	0.09	-	-	-	
3-Isopropenyl-5-methyl-1-cyclohexene	877	-	-	-	18,14	
1-Octen-3-ol	880	-	0.15	0,48		0,42
5-Hepten-2-one, 6-methyl-	885	-	-	-	0,08	
.beta.-Myrcene	889	4.90	4.53	-	3,11	
2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E)	891	-	-	4,90	-	7,03
3-Octanol	892	-	0.21	-	-	
alpha.-phellandrene	896		0.16	0,22	0,23	
4,7-Methano-1H-indene, 2,4,5,6,7,7a-hexahyd	897					0.16
Bicyclo[3.1.0]hex-2-ene, 2-methyl-5-(1-methyl	896	0.14	-	-	-	
1,3-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methyleth	906	0.41	0.25	-	-	0,23
(+)-4-Carene	906	-	-	0,26	0,33	
o-Cymene	913	0.62	0.35	0,84	-	0,23

D-Limonene	918	8.09	6.57	-	-	
918 (1-methyl-4-prop-1-en-2-yl-cyclohexyl)ethano	918					10.15
3-Cyclohexene-1-ethanol, .beta.,4-dimethyl-	919	-	-	7,61	-	
Cycloheptene, 5-ethylidene-1-methyl-	920	-	-	-	9,75	
2(3H)-Furanone, 5-ethenyldihydro-5-methyl-	925	-	-	-	0,27	
(3E)-3,7-dimethylocta-1,3,7-triene	926	0.10	-	0,14	-	
1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)-	934	0.44	0.14	0,66	0,32	
gamma.-Terpinene	940	0.49	0.27	0,33	0,34	0,28
2-Furanmethanol, 5-ethenyltetrahydro-.alpha.,.	950	-	-	-	0,20	
4-Isopropylidene-1-cyclohexene	961	0.36	0.24	0,45	0,52	0,39
967 3-Oxatricyclo[4.1.1.0 ^{2,4}]octane, 2,7,7-trimeth	967					0.14
Linalool	970	-	0.34	0,43	1,74	1,09
Furan, 3-(4-methyl-3-pentenyl)-	971	0.07	-	-	-	
Nonanal	973	0.18	0.13	0,16	-	
2,6-Heptadienal, 2,4-dimethyl-	973					0.22
1-Octen-3-yl-acetate	980	-	0.13	0,13	0,40	0,16
1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol	987	-	-	0,20	0,21	
Bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol, 6,6-dimethyl-2-met	995	-	0.30	0,49	0,95	1,42
(+)-2-Bornanone	998	-	1.13	0,86	-	
Camphor	998	-	-	-	0,75	
999 trans-Verbenol	999					0.55
2-Decene, 2,4-dimethyl-	1010	-	-	-	0,16	
Pinocarvone	1011	-	-	0,39	-	0,55
Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, (1	1014	-	0.17	-	0,21	0,26
Borneol	1014	-	-	0,28	-	
3-Cyclohexen-1-ol, 4-methyl-1-(1-methylethyl	1022	0.05	0.28	0,14	0,43	0,14
Ethanone, 1-(2-methylphenyl)-	1026	-	-	-	0,17	
L-.alpha.-Terpineol	1031	-	0.15	0,20	-	0,27
Myrtenal	1034	0.08	0.65	0,98	-	
(1R)-(-)-Myrtenal	1035	-	-	-	1,30	1,60
Decanal	1041	0.05	-	-	-	
Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one, 4,6,6-trimethy	1043	-	-	0,09	0,19	0,27

2-Cyclohexen-1-ol, 2-methyl-5-(1-methylethen	1049	-	-	0,07	0,15	
(-)-Carvone	1065	-	-	0,11	0,29	0,12
1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl acetate	1092	-	0.30	-	0,35	0,39
Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, ac	1092	-	-	0,33	-	
2H-1-Benzopyran, 3,4,4a,5,6,8a-hexahydro-2,	1096	0.08	-	-	-	
(+)-3-Carene, 10-(acetylmethyl)-	1100	-	-	-	0,07	
Isopinocarveol	1104	-	-	-	0,03	
cis-3-Hexenyl tiglate	1115	-	-	-	0,03	
beta.-Guaiene	1117	-	-	0,08	-	
10s,11s-Himachala-3(12),4-diene	1118	0.08	-	-	-	
(1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo	1124	0.37	-	-	-	
Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2-(1-methyl	1124	-	-	0,37	-	
Bicyclogermacrene	1124	-	0,19	-	-	
1,5-Cyclodecadiene, 1,5-dimethyl-8-(1-methyl	1124	-	-	-	0,12	
Copaene	1132	0.06	0.12	0,96	0,76	0,65
alpha.-Cubebene	1132	-	-	0,11	0,07	
Eugenol	1135	-	-	0,04	-	
Tetracyclo[6.1.0.0(2,4).0(5,7)]nonane,3,3,6,6,	1139	-	-	-	0,1	
Azulene, 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4-dimet	1145	-	0,19	-	-	
1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octa	1145	-	-	0,18	-	
Cycloheptane, 4-methylene-1-methyl-2-(2-met	1145	0.25	-	-	-	
4(H)-Pyridine, N-acetyl-	1150	0.83	-	-	-	
Cyclobuta[1,2:3,4]dicyclopentene, decahydro-	1154	-	-	1,90	0,50	
(-)-.beta.-Bourbonene	1155	3.14	1,71	-	-	0,75
1-Methyl-1-ethenyl-2,4-bis(1'-methylethenyl)c	1158	-	0,93	-	1,46	
Tetradecane		-	0,48	-		0,18
Octadecane, 1-chloro-	1161	0.72	-	-		
Silane, trichlorooctadecyl-	1161	-	-	0,70		
(-)-Isoledene	1164	0.18	-	-		
(4aR,8aS)-4a-Methyl-1-methylene-7-(propan-	1169	0.55	-	-	0,37	
1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7b-o	1169	-	-	0,37	-	

Bicyclo[5.2.0]nonane, 2-methylene-4,8,8-trim	1171	/	0,44	-	-	
Caryophyllene	1176	5.37	5,24	1,58	3,65	1,88
Longifolen-v1	1177	-	-	1,32	-	
cis-Muurola-4(15),5-diene	1180	-	-	0,74	-	0,17
(1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-met	1181	1.04	0,72	-	-	0,41
(-)-.alpha.-Panasinsen	1184	0.81	-	1,34	-	
Azulene, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4-dimeth	1186	-	3,08	-	1,61	
1H-Cycloprop[e]azulene, decahydro-1,1,7-tri	1186	0.37	-	-	-	
gamma.-Muurolene	1189	-	0,50	-	-	
1.beta.,4.beta.H,10.beta.H-Guaia-5,11-diene	1189	0.77	-	-	-	
(1S,4aR,7R)-1,4a-Dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl	1189	-	-	0,74	-	
1194 Bicyclo[3.1.1]hept-2-ene, 2,6-dimethyl-6-(4-m	1194					1.40
beta.-Bisabolene	1195	-	4,43	-	-	0,41
.alpha.-Humulene	1195	2.91	-	-	2,33	
Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-	1196	-	-	2,06	-	
Naphthalene, 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-1,8a-	1199	-	1.38	-	-	
Octadecane, 1-chloro-	1199	2.11	-	-	-	
Neoalloocimene	1199	-	-	1,77	-	
Alloaromadendrene	1199	-	-	-	0,84	0,66
(-)-Germacrene D	1212	-	-	-	3,92	1,43
(1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-met	1215	19.66	17,72	15,45	-	
alpha.-Gurjunene	1217	-	-	-	2,67	
(1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo	1223	8.09	5,06	5,88	2,07	
1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7b-o	1228	-	-	-	3,30	0,89
Naphthalene, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-7-m	1231	1.96	-	4,20	-	1,45
(2S,4aR,8aR)-4a,8-Dimethyl-2-(prop-1-en-2-y	1234	-	-	-	4,73	
delta.-Cadinene	1238	7.76	3.79	4,66	-	
Naphthalene, 1,2,4a,5,6,8a-hexahydro-4,7-dim	1245	1.81	1.24	1,74	-	1,31
Cyclohexene, 4-[(1E)-1,5-dimethyl-1,4-hexadi	1245	-	-	-	1,27	
alpha.-Calacorene	1247					0.20
1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S	1256	-	0,78	-	-	

1,5-Cyclodecadiene, 1,5-dimethyl-8-(1-methyl	1257	1.61	-	1,46	-	
1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S-	1260	-	-	-	8,05	
(1S,3aR,4R,8R,8aS)-1-Isopropyl-3a-methyl-7	1262	-	0,14	-	-	
(2E,4S,7E)-4-Isopropyl-1,7-dimethylcyclodec	1267	-	-	1,21	-	
1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7	1268	1.12	-	-	-	1,80
5-Oxatricyclo[8.2.0.04,6]dodecane, 4,12,12-tr	1272	0.82	-	-	-	
Caryophyllene oxide	1272	-	-	0,76	-	1,01
Salvial-4(14)-en-1-one	1277	0.31	0.20	-	-	
(1R,4aR,7R,8aR)-7-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1	1277	-	-	-	0,75	
(1R,7S,E)-7-Isopropyl-4,10-dimethylenecyclo	1286	-	0,29	0,38	-	0,40
(1R,3E,7E,11R)-1,5,5,8-Tetramethyl-12-oxabi	1286	-	-	-	0,47	
gamma.-HIMACHALENE	1295	0.41	-	-	-	
4a(2H)-Naphthalenol, 1,3,4,5,6,8a-hexahydro-	1295	-	-	0,34	-	
tau.-Cadinol	1302	0.99	1,10	1,01	2,05	1,56
alpha.-Cadinol	1310	0.72	0,89	-	-	1,26
.tau.-Muurolol	1310	-	-	0,74	0,92	
2,5,5,8a-Tetramethyl-4-methylene-4a,5,6,7,8,8	1316	0.21	-	-	-	
Cyclohexanemethanol, 4-ethenyl-.alpha.,.alpha	1318	-	-	-	0,36	
4,14-Dimethyl-11-isopropyltricyclo[7.5.0.0(10	1320	-	0.55	-	-	
(4aR,5R,9aR)-1,1,4a,8-Tetramethyl-2,3,4,4a,5	1320	-	-	0,27	-	
4-Isopropyl-1,6-dimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-oct	1321	0.23	-	-	-	
.alpha.-Bisabolol	1326	-	-	0,13	-	
1,1,4,7-Tetramethyldecahydro-1H-cyclopropa	1326	-	-	-	0,29	0,17

Cyclohexanol, 3-ethenyl-3-methyl-2-(1-methyl	1332	0.37	0.54	0,97	0,34	0,42
Ylangenol	1339	0.06	-	-	-	
1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, [S	1340	-	-	-	0,17	
trans-Geranylgeraniol	1345	-	-	-	0,13	
1,1,4,7-Tetramethyldecahydro-1H-cyclopropa	1357	-	0.17	-	-	
1-((1S,3aR,4R,7S,7aS)-4-Hydroxy-7-isopropyl	1357	-	-	-	0,17	0,13
Mintsulfide	1360	0.06	-	-	-	
Azulene, 1,2,3,3a,4,5,6,7-octahydro-1,4-dimet	1379	0.05	-	-	0,10	
1.beta.,4.beta.H,10.beta.H-Guaia-5,11-diene	1379	-	-	0,24	0,12	
Caryophyllane, 4,8-.beta.-epoxy	1397	-	0,16	-	-	
Caryophyllene oxide	1397	-	-	-	0,04	
2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	1411	0.29	0.27	-	-	
1-Naphthalenepropanol, .alpha.-ethenyldecahy	1424	0.10	0.33	-	-	0,13
(6,8-Bis-hydroxymethyl-4-isopropyl-7-methyl	1436	-	0.10	-	-	0,16
(E)-Labda-8(17),12-diene-15,16-dial	1449	-	0,15	-	-	0,12
9-Isopropyl-1-methyl-2-methylene-5-oxatricyc	1481	-	0.12	-	-	
2-Naphthalenamine, N-phenyl-	1573	0.07	-	-	-	

Annexe 2. Enquête ethnobotanique *Teucrium Polium* L.

A propos de vous :

Sexe :

☐ Homme

☐ Femme

Âge :

☐ < 20 ans

☐ 40-49 ans

☐ 20-29 ans

☐ 50-59 ans

☐ 30-39 ans

☐ 60 et +

Etat de connaissance de la plante :

Connaissez- vous la plante : ☐ Oui

☐ Non

Comment appelez-vous الجعدة : (Autres noms vernaculaires) :

.....
.....
.....
.....

(Dans le cas où vous connaissez الجعدة).

Domaines d'utilisation الجعدة :

☐ Thérapeutique

☐ Cosmétique

☐ Ornementale

☐ Industriel

☐ Autres

Sous quelle forme utilisez-vous الجعدة en thérapeutique :

☐ Tisane

☐ Décoction

☐ Macération

☐ Teinture

☐ Cataplasme

☐ Autres

(Dans le cas où vous avez déjà utilisé الجعدة en thérapeutique).

Parties utilisées du الجعدة :

☐ Plante entière

☐ Feuilles

☐ Fleurs

☐ Racine

☐ Suc

☐ Autres

Maladies traitées par le الجعدة :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Comment vous jugez l'efficacité du الجعدة :

☐ Nulle

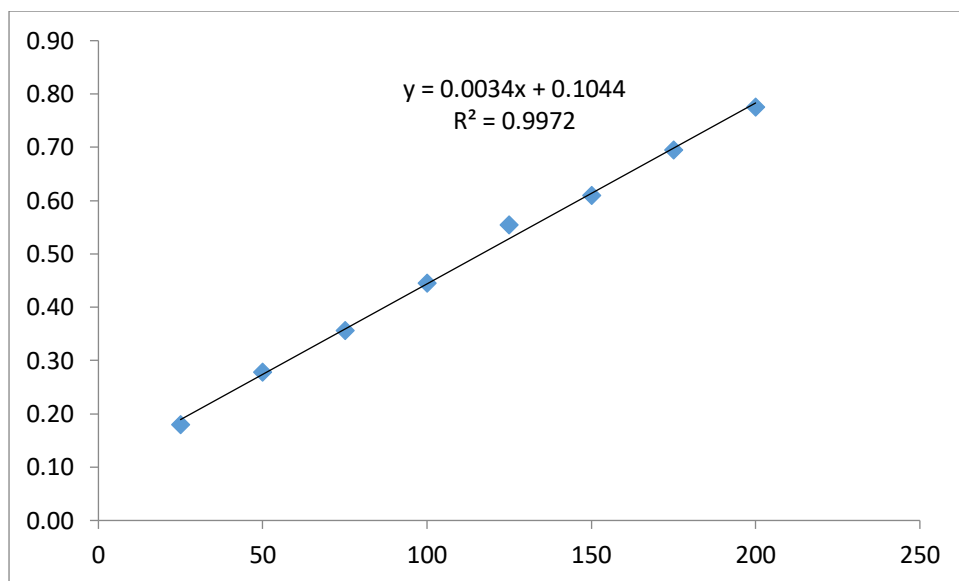
☐ Insuffisante

☐ Moyenne

☐ Bonne

☐ Excellente

Annexe 3. Courbe d'étalonnage de l'acide gallique



Annexe 4. Courbe d'étalonnage de la quercetine.

