



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

Université El Chahid Hamma Lakhder - EL Oued

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie cellulaire et moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

en vertu de la décision 1275

Thème

**Profil Phytochimique Complet et Activités Biologiques Multifonctionnelles
de L'extrait de *Dittrichia Viscosa* : Investigations Antioxydantes, Anti-
Inflammatoires, Antimicrobiennes et Anticoagulantes *In Vitro* et *In Vivo***

Présenté par:

M.:BADEREDDINE Mohammed Lamine

M.: ALLAOUA Seif Eddine

Soutenu le: 14 / 06 / 2026

Jury Members:

Presidant: Dr. BEN AMOR Mohammed Larbi

MCA

Université d'El Oued

Examineur: Dr. MEHELLOU Zineb

MCB

Université d'El Oued

Superviseur: Dr.LAIB Ibtiham

MCB

Université d'El Oued

Année universitaire : 2025/2026

Remerciement

Louange à Dieu par amour, gratitude et reconnaissance. Nous n'aurions jamais pu atteindre cette étape sans Sa grâce divine ; louange à Lui du début à la fin. Et le terme de leur invocation est : « Louange à Dieu, Seigneur de l'Univers ».

Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le Tout-Puissant, qui nous a donné la force, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur **Ibtissam Laïb** pour son orientation, ses précieux conseils, sa grande disponibilité et son soutien constant tout au long de la réalisation de ce projet.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude aux membres du jury qui ont honoré ce travail en acceptant de l'évaluer et de siéger à notre soutenance.

Un grand merci à nos chers parents, pour leur amour infini, leurs sacrifices et leurs prières quotidiennes qui nous ont éclairé le chemin du succès.

Nos sincères remerciements s'adressent également à tous nos amis, nos collègues de laboratoire, et tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de ce travail.

Dédicace

بسم الله الرحمن الرحيم

إلى الذين لم يتركوا يدي حين تعثرت، ولم يملوا الدعاء لي حين غبت... إلى من انحنيا لكي أستقيم.. إلى أبي وأمي...

إلى أبي.. وسندي الذي لم يمل يوماً من حملي يا من تشققت يداه لكي تكون يدي ناعمة تحمل القلم...

يا من أكل التعب من عمره لكي يشتري لي مستقبلاً. كنت تعود منهكاً، وتخفي إرهاقك خلف ابتسامة فخر كلما رأيتني أكبر. أهدي إليك هذا النجاح، وأقبل قدميك التي سعت في مناكب الأرض لتوفر لي لقمة العلم. أنا اليوم لا أحمل شهادة تخرج، بل أحمل ثمرة كفاحك التي سقاها تعبك لسنوات. سامحني إن قصرت.

إلى أمي.. نبض قلبي والسر الذي بيني وبين السماء...

يا من كنت تقاسميني التعب، فتسهرين معي وتنامين قلبي بدقائق لتوقظيني بدعواتك. اليوم يا أمي، حين يذكرون اسمي، سألتفت إليك، لأنك أنت من درست خلف الكواليس، وأنت من خفت، وأنت من بكيت شوقاً لهذه اللحظة. أنظر إلى عينيك الآن وأرى فيها تاريخاً من التضحية... أرى سنوات حُرمت فيها من راحتك لتريني في هذا المكان. شهادتي هذه هي قبلة أضعها على جبينك الطاهر، واعتذار عن كل لحظة قلق تسببت لك بها.

إلى أخواتي، يا رفاق الدرب وشركاء العمر، إليكم يا من كنتم لي خير عون، تقاسمت معي تعب الأيام وشجعتوني في لحظات اليأس. شكراً لوجودكم الذي يمنح الحياة لوناً، ولضحكاتكم التي كانت تخفف عني ضغوط الدراسة. أنتم السند الذي أعتز به، وفرحتي اليوم لا تكتمل إلا برؤية الفخر في أعينكم.

إلى عائلتي وعزوتي إلى من كان عوناً وسنداً في هذا الطريق... لأصحاب الشدائد والأزمات، شكراً لكم جميعاً على كلمات التشجيع، أنتم الوقود الذي دفعني للأمام، ومشارككم لي هذا الإنجاز هي ما يعطيه القيمة والمعنى.

اليوم، أقف وبيدي شهادتي، وقلبي وجوهكم التي كانت دافعي الأول. أهديكم ثمرة سهرنا وتعبنا جميعاً، وأعدكم أن يكون هذا

التخرج مجرد بداية لنجاحات تليق بكم وبحبكم الذي لا ينتهي.

Dédicace

الحمد لله العليّ القدير الذي وفّقني، وأعانني، وأنار لي درب العلم والتفوّق من البداية وحتى التمام، فحمدًا كثيرًا طيبًا مباركًا فيه.

إلى من غمرتني بنصحها العلمي، وكانت خير موجّه وسند، وبذلت من وقتها وعلمها الكثير لإنجاح هذا العمل...

أستاذتي الفاضلة ومشرفتي "ابتسام العايب" لها مني كل التقدير والاحترام.

إلى منبع العطاء والدفء، إلى من ألهمتني بالصبر والرضا، ورافقتني دعاؤها في كل خطوة...

أمي الغالية "برقوش عقيلة" حفظها الله وأدام عليها الصحة والعافية.

إلى السند المتين والقوة، إلى من شقّ لي طريق الحياة بعرقه وكفاحه وتوجيهاته...

أبي العزيز "علاوة زوبير" أطال الله في عمره.

إلى رفيق الدرب وعضدي في الشدائد، من تقاسمت معه الأيام والذكريات...

أخي العزيز "علاوة فايز"

إلى رفقاء الطموح والخطوات، من شاركوني لحظات الجد والمرح وكانوا خير سند...

أصدقائي الأوفياء: صابر تومي، صابر الأبيض، مهيمن، جيلاني، وليد، نور الدين، عبد الحكيم، عبد الباسط، عادل، وكريمو.

إلى كل من ترك أثرًا طيبًا في مسيرتي ولم تسعفني السطور لذكر اسمه.

Résumé

La présente étude visait à analyser la composition phytochimique et les activités biologiques multifonctionnelles de l'extrait aqueux des parties aériennes de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter (Asteraceae) récoltées durant la période de floraison dans la région de Togga (Béjaïa, Algérie). L'extrait a été préparé par macération à froid (30 g de poudre sèche dans 300 mL d'eau distillée pendant 24 h à température ambiante). Le criblage phytochimique, la quantification spectrophotométrique des polyphénols totaux, des flavonoïdes et des tanins condensés, ainsi qu'un profilage avancé par chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UPLC-ESI-MS/MS) ont été réalisés. Les activités biologiques ont été évaluées de manière exhaustive en utilisant des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo*.

L'analyse phytochimique a révélé une teneur élevée en polyphénols totaux ($213,39 \pm 0,00$ mg EAG/g d'extrait), en flavonoïdes ($30,56 \pm 3,47$ mg EQ/g) et en tanins condensés ($12,04 \pm 1,40$ mg EC/g). L'analyse UPLC-ESI-MS/MS a identifié 23 composés, dominés par la L-proline (96,03 %), accompagnée de composés phénoliques bioactifs significatifs tels que l'acide caféique (1,15 %), le kaempférol-3-O-glucoside, l'acide sinapique et le résvératrol.

Les études *in vitro* ont démontré un fort potentiel antioxydant (DPPH : $IC_{50} = 224,68 \pm 19,75$ μ g/mL ; pouvoir réducteur : $EC_{50} = 676 \pm 2,2$ μ g/mL ; capacité antioxydante totale : $45,53 \pm 11,40$ mg AAE/g). L'extrait a montré une activité anti-inflammatoire notable par l'inhibition de la dénaturation thermique de la BSA ($IC_{50} = 6,21 \pm 0,05$ mg/mL, surpassant l'aspirine), un effet antimicrobien sélectif particulièrement contre *Staphylococcus aureus* (zone d'inhibition de 14 mm à 80 mg/mL), une activité anticoagulante via la prolongation du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de prothrombine (TP) de manière dose-dépendante, ainsi qu'une capacité photoprotectrice prometteuse (SPF = $19,91 \pm 1,9$).

Les évaluations *in vivo* sur des rats Wistar ont confirmé les effets anticoagulants par une modulation significative des paramètres de coagulation (TCK, temps de Quick, TP% et INR) après 15 jours d'administration orale, avec une activité optimale observée à 100 mg/kg. Les études de toxicité subaiguë (jusqu'à 3000 mg/kg) n'ont montré aucune mortalité, aucun changement comportemental ni effet physiologique indésirable, témoignant d'une excellente innocuité.

Ces résultats valident scientifiquement les usages médicaux traditionnels de *Dittrichia viscosa* et positionnent son extrait aqueux comme un agent multifonctionnel, naturel et sûr, doté de propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes sélectives et anticoagulantes synergiques. Ce travail ouvre des perspectives prometteuses pour le développement de produits phytopharmaceutiques.

Mots-clés : *Dittrichia viscosa*, extrait aqueux, profilage phytochimique, UPLC-ESI-MS/MS, antioxydant, anti-inflammatoire, antimicrobien, anticoagulant, *in vivo*.

Abstract

The present study aimed to investigate the phytochemical composition and multifunctional biological activities of the aqueous extract of *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter (Asteraceae) aerial parts collected during the flowering period from Togga region (Béjaïa, Algeria). The extract was prepared by cold maceration (30 g of dry powder in 300 mL distilled water for 24 h at room temperature). Phytochemical screening, spectrophotometric quantification of total polyphenols, flavonoids, and condensed tannins, as well as advanced profiling by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (UPLC-ESI-MS/MS) were performed. Biological activities were comprehensively evaluated using both *in vitro* and *in vivo* experimental models.

Phytochemical analysis revealed a high content of total polyphenols (213.39 ± 0.00 mg GAE/g extract), flavonoids (30.56 ± 3.47 mg QE/g), and condensed tannins (12.04 ± 1.40 mg EC/g). UPLC-ESI-MS/MS identified 23 compounds, with L-proline dominating at 96.03%, alongside significant bioactive phenolics such as caffeic acid (1.15%), kaempferol-3-O-glucoside, sinapic acid, and resveratrol.

In vitro studies demonstrated strong antioxidant potential through DPPH radical scavenging ($IC_{50} = 224.68 \pm 19.75$ μ g/mL), reducing power ($E C_{50} = 676 \pm 2.2$ μ g/mL), and total antioxidant capacity (45.53 ± 11.40 mg AAE/g). The extract exhibited notable anti-inflammatory activity by inhibiting BSA thermal denaturation ($IC_{50} = 6.21 \pm 0.05$ mg/mL, outperforming aspirin), selective antimicrobial effect particularly against *Staphylococcus aureus* (inhibition zone of 14 mm at 80 mg/mL), anticoagulant activity via prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time (PT) in a dose-dependent manner, and promising photoprotective capacity ($SPF = 19.91 \pm 1.9$).

In vivo evaluations on Wistar rats confirmed the anticoagulant effects through significant modulation of coagulation parameters (TCK, Quick time, TP%, and INR) after 15 days of oral administration, with optimal activity observed at 100 mg/kg. Subacute toxicity studies (up to 3000 mg/kg) showed no mortality, behavioral changes, or adverse physiological effects, indicating excellent biosafety.

These findings provide scientific validation for the traditional medicinal uses of *Dittrichia viscosa* and establish its aqueous extract as a safe, natural, and multifunctional agent with synergistic antioxidant, anti-inflammatory, selective antimicrobial, and anticoagulant properties. This work opens promising perspectives for the development of phyto-pharmaceutical products.

Keywords: *Dittrichia viscosa*, aqueous extract, phytochemical profiling, UPLC-ESI-MS/MS, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticoagulant, *in vivo*.

الملخص

هدفت الدراسة الحالية إلى تحليل التركيب الكيميائي النباتي والأنشطة البيولوجية متعددة الوظائف للمستخلص المائي للأجزاء الهوائية لنباتة *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter (الفصيلة النجمية) التي تم جمعها خلال فترة الإزهار من منطقة "توجة" (بجاية، الجزائر). تم تحضير المستخلص عن طريق النقع البارد (30 غرام من المسحوق الجاف في 300 مل من الماء المقطر لمدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة). تم إجراء الكشف الكيميائي النباتي، والتقدير الكمي الطيفي للفينولات الكلية والفلافونيدات والعفص المكثف، بالإضافة إلى تحليل متقدم باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة فائقة الأداء المقترنة بمطياف الكتلة المتسلسل (UPLC-ESI-MS/MS). تم تقييم الأنشطة البيولوجية بشكل شامل باستخدام نماذج تجريبية في المختبر (*in vitro*) وفي الجسم الحي (*in vivo*).

كشف التحليل الكيميائي النباتي عن محتوى عالٍ من الفينولات الكلية (213.39 ± 0.00 ملغ EAG/غرام مستخلص)، والفلافونيدات (30.56 ± 3.47 ملغ EQ/غرام)، والعفص المكثف (12.04 ± 1.40 ملغ EC/غرام). حدد تحليل UPLC-ESI-MS/MS وجود 23 مركباً، حيث هيمنت "L-proline" بنسبة 96.03%، إلى جانب مركبات فينولية نشطة بيولوجياً مثل حمض الكافيك (1.15%)، وكايمبفيرول-3-O-غلوكوسيد، وحمض السينابيك، والريسفيراترول.

أظهرت دراسات في المختبر قدرة مضادة للأكسدة قوية ($IC_{50} = 224.68 \pm 19.75$ DPPH: ميكروغرام/مل؛ القدرة الاختزالية: $EC_{50} = 676 \pm 2.2$ ميكروغرام/مل؛ القدرة المضادة للأكسدة الكلية: 45.53 ± 11.40 ملغ AAE/غرام). كما أظهر المستخلص نشاطاً مضاداً للالتهابات ملحوظاً من خلال تثبيط التمسح الحراري للألبومين (BSA) ($IC_{50} = 6.21 \pm 0.05$ ملغ/مل، متفوقاً على الأسبرين)، وتأثيراً مضاداً للميكروبات انتقائياً خاصة ضد البكتيريا العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) (منطقة تثبيط 14 ملم بتركيز 80 ملغ/مل)، ونشاطاً مضاداً للتخثر عبر إطالة زمن السيفالين المنشط (aPTT) وزمن البروثرومبين (PT) بطريقة تعتمد على الجرعة، بالإضافة إلى قدرة واعدة في الحماية من الأشعة فوق البنفسجية ($SPF = 19.91 \pm 1.9$).

أكدت التقييمات في الجسم الحي على جردان "ويستار" التأثيرات المضادة للتخثر من خلال تعديل معنوي في معايير التخثر (TCK، زمن كويك، TP%، و INR) بعد 15 يوماً من الإعطاء الفموي، حيث لوحظت الفعالية المثلّية عند جرعة 100 ملغ/كغ. لم تظهر دراسات السمية الحادة (حتى 3000 ملغ/كغ) أي حالة نفوق أو تغيرات سلوكية أو آثار فيزيولوجية ضارة، مما يشير إلى سلامة حيوية ممتازة.

توفر هذه النتائج دليلاً علمياً يدعم الاستخدامات الطبية التقليدية لنباتة *Dittrichia viscosa*، وتثبت أن مستخلصها المائي عامل طبيعي آمن ومتعدد الوظائف بخصائص تآزرية مضادة للأكسدة والالتهابات والميكروبات والتخثر. يفتح هذا العمل آفاقاً واعدة لتطوير منتجات فيتو-صيدلانية (نباتية دوائية).

الكلمات المفتاحية: *Dittrichia viscosa*، مستخلص مائي، تحليل كيميائي نباتي، UPLC-ESI-MS/MS، مضاد للأكسدة، مضاد للالتهابات، مضاد للميكروبات، مضاد للتخثر، في الجسم الحي.

Liste des abréviations

Liste des abréviations	
AAE	Équivalent Acide Ascorbique
AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMX	Amoxicilline
ANOVA	Analyse de la Variance
aPTT	Temps de Thromboplastine Partielle Activé
Asp	Aspirine
ATCC	American Type Culture Collection
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
BSA	Albumine de Sérum Bovin
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
CE	Énergie de Collision
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EAG	Équivalent Acide Gallique
EC	Équivalent Catéchine
EC₅₀	Concentration Efficace 50 %
EQ	Équivalent Quercétine
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
SPF	Facteur de Protection Solaire
FV	Flavonoïdes
IC₅₀	Concentration Inhibitrice 50 %
INR	Rapport International Normalisé
LC-MS/MS	Chromatographie en Phase Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en Tandem
p	Valeur de probabilité
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ROS / RLO	Espèces Réactives de l'Oxygène / Radicaux Libres de l'Oxygène
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SD	Écart-type (Standard Deviation)
TCA	Temps de Céphaline Activé
TCK	Temps de Céphaline Kaolin

Liste des abréviations

TP	Temps de Prothrombine
UPLC	Chromatographie Liquide Ultra-Haute Performance
UV	Ultraviolet

Liste des figure		
Figure	Titre	page
Figure 01	Caractéristiques morphologiques de <i>Dittrichia viscosa</i> (L.).	10
Figure 02	Représentation du cycle phénologique de <i>Dittrichia viscosa</i> .	11
Figure 03	Carte de répartition géographique de <i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter dans la zone Euro-Méditerranéenne	12
Figure 04	Résumé des diverses activités pharmacologiques des extraits de feuilles de <i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter	24
Figure 05	Les parties aériennes de <i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter collectées au stade de floraison (Septembre 2025) (Photo originale)	27
Figure 06	Preparation of <i>Dittrichia viscosa</i> aqueous extract.	29
Figure 07	Profils chromatographiques LC-MS de l'extrait des parties aériennes de <i>Dittrichia viscosa</i> .	44
Figure 08	Activité antioxydante (IC ₅₀) de l'extrait de <i>Dittrichia viscosa</i> par rapport au témoin positif (Acide ascorbique).	46
Figure 09	Pouvoir réducteur (EC ₅₀) de l'extrait de <i>Dittrichia viscosa</i> par rapport au témoin positif (Acide ascorbique).	47
Figure 10	Activité anti-inflammatoire (IC ₅₀) de l'extrait de <i>Dittrichia viscosa</i> par rapport au témoin positif (Aspirine).	49
Figure 11	Effet de l'extrait aqueux des parties aériennes de <i>D. viscosa</i> sur le temps de céphaline activée (aPTT) : étude dose-réponse.	52
Figure 12	Évaluation <i>in vitro</i> du facteur de protection solaire (SPF) de l'extrait aqueux de <i>Dittrichia viscosa</i> comparé à un témoin positif (Avene).	53

Liste de Tableau		
Tableau	titre	page
Tableau n°01	Position systématique de <i>Dittrichia viscosa</i> .	8
Tableau n°02	Synthèse des activités systémiques de <i>Dittrichia viscosa</i> selon la partie utilisée.	18
Tableau n°03	Synthèse de l'activité anti-inflammatoire de <i>Dittrichia viscosa</i> .	21
Tableau n°04	Zones d'inhibition de l'extrait méthanolique de <i>D. viscosa</i> (en mm).	22
Tableau n°05	Résultats du screening phytochimique de l'extrait aqueux de <i>Dittrichia viscosa</i>	41
Tableau n°06	Analyse quantitative de l'extrait aqueux de <i>Dittrichia viscosa</i> .	42
Tableau n°07	Phytoconstituants de l'extrait aqueux de feuilles de <i>Dittrichia viscosa</i> identifiés par LC–MS.	43
Tableau n°08	Résultats des tests antimicrobiens	51
Tableau n°09	Effet anticoagulant <i>in vitro</i> de différentes concentrations de l'extrait de <i>Dittrichia viscosa</i> par rapport aux témoins négatifs et positifs.	52
Tableau n°10	Évaluation de la toxicité sub-aiguë de l'extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> sur les paramètres physiologiques des rats albinos Wistar.	54
Tableau n°11	Activité anticoagulante <i>in vivo</i> de l'extrait de <i>Dittrichia viscosa</i> chez le rat : effets dose-dépendants sur les paramètres de la coagulation.	54

Sommaire

Remerciement	
Dédicace.....	
Résumé.....	
Liste des abréviations	I
Liste des figure	III
Liste de Tableau.....	IV
Sommaire.....	V
INTRODUCTION.....	2

Partie I Synthèse bibliographique

Chapitre I Présentation de la plant étudié

1. Généralité sur <i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter	7
2. Étude taxonomique :	7
2.1. Position systématique :	7
2.2. Noms communs et appellations vernaculaires :	8
2.3. Diversité spécifique et taxons voisins :	8
3. Description Botanique :	9
3.1. Caractères morphologiques et anatomiques :	9
3.1.1. Port de la plante et système racinaire :	9
3.1.2. Caractères des feuilles :	9
3.1.3. Appareil reproducteur (Inflorescence et fruits) :	9
3.1.4. Trichomes et sécrétions :	9
3.2. Phénologie :	10
4. Habitat et répartition géographique :	11
5. Usages traditionnels et médicinaux :	12
6. Composition phytochimique :	13
6.1. Composés phénoliques et dérivés flavonoïdes :	14
6.2. Terpénoïdes et Lactones sesquiterpéniques :	14
6.3. Huiles essentielles et fractions volatiles :	14
6.4. Profil minéral et oligo-éléments :	15

Chapitre II Activité biologique

1. Activité cicatrisante :	17
2. Effets antipyrétique, antihypertensif et vasodilatateur :	18

3. Activité antioxydante :	19
3.1. Profil phytochimique et potentiel antioxydant :	19
3.2. Évaluation <i>in vitro</i> du pouvoir piégeur de radicaux (DPPH et ABTS) :	19
3.3. Capacité de réduction du fer (FRAP) et chélation des métaux :	19
3.4. Rôle de l'activité antioxydante dans l'inhibition de la glycation :	20
4. Activité anti-inflammatoire :	20
5. Activité antibactérienne :	21
6. Activité anti-diabétique :	22
7. Activité antitumorale et cytotoxicité :	22
8. Activité anti-fongique :	23

Partie II Etude Expérimentale

Chapitre I Matériel et Méthode

I. Matériel	27
1. Matériel végétal (Plant material) :	27
2. Matériel animal :	27
3. Souches microbienne :	28
4. Produits chimiques et réactifs :	28
II. Méthode	28
1. Analyse phytochimique de l'extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> :	28
1.1. Extraction aqueuse de <i>D. viscosa</i> :	28
1.2. Rendement de l'extraction :	29
1.3. Screening Phytochimique :	29
1.3.1. Polyphénols :	30
1.3.2. Alcaloïdes :	30
1.3.3. Flavonoïdes :	30
1.3.4. Terpénoïdes :	30
1.3.5. Saponines :	30
1.3.6. Tannins :	30
1.4. Quantification des composés phytochimiques :	30
1.4.1. Dosage des phénols totaux :	30
1.4.2. Dosage des flavonoïdes totaux :	31
1.4.3. Dosage des tannins condensés :	31
1.5. Analyse par couplage LC-MS	32
2. Activités biologiques <i>in vitro</i> de l'extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> :	32
2.1. Activité antioxydante :	32
2.1.1. Activité de piégeage du radical libre DPPH :	32

2.1.2. Détermination du pouvoir réducteur (Test RP) :	33
2.1.3. Évaluation de la capacité antioxydante totale (Test au phosphomolybdate) :	33
2.2. Activité anti-inflammatoire :	34
2.3. Activité antimicrobienne :	35
2.4. Activité de anticoagulante :	35
2.5. Détermination du facteur de protection solaire (SPF).....	36
3. Activités biologiques <i>in vivo</i> de l' extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> :	36
3.1. Évaluation de la toxicité sub-aiguë (Test de sécurité)	36
3.2. Protocole du traitement (Plan expérimental) :	37
3.3. Sacrifice et collecte des échantillons sanguins :	38
4. Analyse statistique :	38

Chapitre II Résultats et Discussion

1. Analyse phytochimique de l'extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> : ... خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
1.1. Rendement et Screening Phytochimique : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
1.2. Quantification des composés phytochimiques : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
1.3. Profilage phytochimique de l'extrait de <i>Dittrichia viscosa</i> par LC-MS.. خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2. Activités biologiques <i>in vitro</i> de l' extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.1. Activité antioxydante خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.1.1. Activité de piégeage du radical libre DPPH..... خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.1.2. Détermination du pouvoir réducteur (Test RP) : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.1.3. Évaluation de la capacité antioxydante totale : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.2. Activité anti-inflammatoire : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.3. Activité antimicrobienne..... خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.4. Activité de anticoagulante : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
2.5. Détermination du facteur de protection solaire (SPF) : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
3. Activités biologiques <i>in vivo</i> de l' extrait aqueux de <i>D. viscosa</i> : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
3.1. Évaluation de la toxicité sub-aiguë (Test de sécurité) : خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
3.2. Activité anticoagulante <i>in vivo</i> خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.	
Conclusion.....	41

Références Bibliographiques.....

خطأ! الإشارة المرجعية غير معرفة.

Annexes

Introduction

INTRODUCTION

Depuis l'aube de l'humanité, la médecine traditionnelle s'impose comme le pilier fondamental des systèmes de santé à travers le monde, s'appuyant sur l'immense diversité du règne végétal pour concevoir des remèdes thérapeutiques (**World Health Organization [WHO], 2019**). Aujourd'hui, nous assistons à une véritable renaissance scientifique et à un intérêt mondial grandissant pour les composés bioactifs d'origine naturelle (**Atanasov et al., 2015**). Les métabolites secondaires synthétisés par les plantes ne sont plus seulement perçus comme des éléments de la pharmacopée traditionnelle, mais comme des entités chimiques d'une complexité et d'une efficacité remarquables, jouant un rôle clé dans la découverte de nouveaux agents de plomb (**Newman & Cragg, 2020**). Face aux limites évidentes de la chimie de synthèse, la recherche de molécules de substitution issues de matrices végétales représente une stratégie incontournable pour développer des alternatives thérapeutiques plus sûres, hautement biodisponibles et dénuées d'effets secondaires délétères (**Harvey et al., 2015**).

Cette quête moléculaire s'avère particulièrement cruciale dans la prise en charge des désordres métaboliques modernes, au centre desquels se trouve le stress oxydant. Caractérisé par un déséquilibre systémique entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les capacités de défense antioxydante endogène de l'organisme, le stress oxydant agit comme un déclencheur universel de cascades pathologiques (**Sies, 2015**). Il est désormais scientifiquement établi qu'un excès de radicaux libres attaque les macromolécules cellulaires, entretient une relation de cause à effet étroite avec l'inflammation chronique via l'activation de facteurs de transcription pro-inflammatoires, favorise l'adhésion et la prolifération microbienne, altère le système cardiovasculaire et perturbe l'homéostasie de l'hémostase en initiant des processus thrombotiques (**Halliwell & Gutteridge, 2015 ; Biswas, 2016**). L'identification de puissants antioxydants naturels capables de neutraliser ces radicaux libres en amont constitue donc une approche préventive et curative majeure contre de nombreuses affections multifactorielles.

L'urgence de découvrir ces alternatives naturelles est renforcée par les défaillances et l'iatrogénie de la pharmacothérapie conventionnelle actuelle. Les anti-inflammatoires de synthèse, qu'ils soient stéroïdiens ou non stéroïdiens (AINS), bien qu'efficaces à court terme, induisent fréquemment de graves complications gastro-intestinales, rénales et cardiovasculaires lors d'utilisations prolongées (**Lanas & Chan, 2017**). Parallèlement, l'arsenal thérapeutique anticoagulant moderne, notamment les antivitamines K ou les

nouveaux anticoagulants oraux, expose invariablement les patients à des risques hémorragiques majeurs et nécessite un suivi biologique lourd (**Chai-Adisaksopha et al., 2015**). À ce tableau clinique complexe s'ajoute la crise sanitaire mondiale liée à la résistance bactérienne aux antibiotiques, un phénomène alarmant qui rend obsolètes les traitements antibactériens classiques (**Ventola, 2015**). La science se trouve donc à un carrefour où l'exploration de la biodiversité végétale n'est plus une option, mais une nécessité absolue pour renouveler le répertoire des agents thérapeutiques.

Dans ce contexte de criblage pharmacologique, *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter (syn. *Inula viscosa* L.), une plante vivace appartenant à la famille des Asteraceae, suscite une attention académique particulière. Largement distribuée dans le bassin méditerranéen et reconnue pour sa plasticité écologique, cette espèce occupe une place de choix en médecine populaire pour ses vertus cicatrisantes, anti-inflammatoires, antiseptiques et antipyrétiques (**Cafarchia et al., 2002**). Les investigations phytochimiques antérieures ont révélé que cette plante est une véritable usine biochimique, caractérisée par une richesse remarquable en lactones sesquiterpéniques, en acides phénoliques et en flavonoïdes (**Brahmi et al., 2013**). Bien que diverses études aient validé séparément certaines de ses propriétés biologiques isolées, l'intégration fonctionnelle de ses différents mécanismes d'action demeure fragmentaire (**Rhimi et al., 2017**).

C'est précisément à ce niveau que se situe le positionnement scientifique de notre travail. Malgré l'intérêt croissant pour *Dittrichia viscosa*, les études exhaustives examinant sa composition phytochimique parallèlement à ses activités antioxydante, anti-inflammatoire, antimicrobienne et anticoagulante restent limitées. La majorité des données disponibles dans la littérature se concentrent sur des extraits obtenus via des solvants organiques hautement toxiques, négligeant l'évaluation approfondie de l'extrait aqueux traditionnel. De plus, il existe un manque évident d'investigations corrélées combinant des approches de caractérisation de pointe comme la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) avec des validations pharmacologiques intégrées menées simultanément *in vitro* et *in vivo*.

Pour combler ces lacunes, nos travaux s'appuient sur une hypothèse scientifique centrale : nous émettons l'hypothèse que l'extrait aqueux des parties aériennes de *Dittrichia viscosa* renferme un profil unique de phytochimiques bioactifs capables d'exercer de manière synergique des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens sélectifs et anticoagulants, tout en présentant un profil d'innocuité biologique optimal.

L'objectif principal de cette thèse est de caractériser de manière exhaustive le profil phytochimique de l'extrait aqueux de *Dittrichia viscosa* (provenant de la région de Togga, Béjaïa) et d'évaluer de façon intégrée son potentiel pharmacologique ainsi que sa sécurité d'emploi à travers des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo*.

- ✚ La première partie de la thèse comprend deux chapitres bibliographiques. Le chapitre I est consacré à *Dittrichia viscosa* : il décrit ses caractéristiques botaniques, sa répartition géographique, ses usages traditionnels, sa composition phytochimique et les activités biologiques qui lui sont connues. Le chapitre II offre un aperçu général de ces activités biologiques et souligne l'importance des composés bioactifs naturels comme alternatives thérapeutiques prometteuses.
- ✚ La seconde partie de la thèse, consacrée aux travaux expérimentaux, se compose d'un chapitre unique et exhaustif. Elle décrit en détail la préparation de l'extrait aqueux de *Dittrichia viscosa*, son criblage phytochimique et son analyse par LC-MS/MS, ainsi que l'évaluation de ses activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticoagulantes à l'aide de modèles *in vitro* et *in vivo*, et l'évaluation de sa toxicité chez le rat Wistar.

Afin d'atteindre cet objectif global, une série d'étapes méthodologiques ciblées a été mise en œuvre, à savoir :

- ✓ Un criblage phytochimique, une quantification spectrophotométrique des composés phénoliques, des flavonoïdes et des tanins, ainsi qu'un profilage LC-MS/MS ont été réalisés afin d'identifier et de caractériser les principaux composés bioactifs de l'extrait.
- ✓ Évaluation de l'activité antioxydante par les tests de piégeage du radical DPPH, de pouvoir réducteur (PR) et de capacité antioxydante totale (CAT).
- ✓ Évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* par l'inhibition de la dénaturation thermique de la BSA.
- ✓ Étude de l'activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positives, Gram-négatives et les champignons par la méthode de diffusion en puits sur gélose.
- ✓ Évaluation de l'activité anticoagulante *in vitro* par la mesure des paramètres de coagulation (TP et TCA) dans le plasma humain.
- ✓ Évaluation de la biosécurité et de la toxicité subaiguë chez des modèles animaux par le suivi des paramètres comportementaux et physiologiques.
- ✓ Validation des effets anticoagulants *in vivo* chez le rat Wistar par les paramètres TP, Quick, TCK et INR.

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Présentation de la plant étudié

1. Généralité sur *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter

Au sein de l'immense famille des Asteraceae, le genre *Dittrichia* occupe une place prépondérante grâce à sa diversité métabolique et ses vertus thérapeutiques reconnues depuis des siècles (**Sharma et al. 2022**). Ce genre, qui regroupe aujourd'hui cinq espèces distinctes, a fait l'objet d'une révision taxonomique le séparant définitivement du genre *Inula* (**Brullo and De Marco 2000**).

La *Dittrichia viscosa* (L.) Greuther, autrefois classée sous le nom d'*Inula viscosa*, est l'espèce la plus répandue et la plus utilisée dans le bassin méditerranéen (**Brullo and De Marco 2000**). Ce sous-arbrisseau vivace est facilement identifiable par ses feuilles glanduleuses et visqueuses ainsi que sa floraison automnale d'un jaune vif, s'étendant généralement d'août à octobre (**Alcalá Herrera et al., 2019 ; Parolin et al., 2014**).

Dans le domaine de l'ethnomédecine, cette plante est largement sollicitée pour ses propriétés biologiques variées, notamment ses activités anti-inflammatoires, antipyrétiques et antimicrobiennes (**Rebbas et al., 2012 ; Benderradji et al., 2014 ; Aziz et al., 2018**). Cette efficacité thérapeutique repose sur une composition chimique complexe caractérisée par une forte présence de métabolites secondaires tels que les flavonoïdes et les lactones sesquiterpéniques (**Seca et al., 2014 ; Sun et al., 2021**). L'ensemble de ces données bibliographiques souligne l'intérêt pharmacologique majeur de cette espèce, dont le potentiel bioactif reste une thématique centrale de la recherche phytochimique actuelle (**Jerada et al., 2024**).

2. Étude taxonomique

2.1. Position systématique

Sur le plan taxonomique, *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuther est une espèce de plante à fleurs appartenant à la famille des Asteraceae (anciennement appelées Composées). Historiquement, cette espèce était rattachée au genre *Inula* sur le nom de *Inula viscosa*. Cependant, grâce aux révisions nomenclaturales basées sur des caractères morphologiques et caryologiques précis, elle a été officiellement transférée vers le genre *Dittrichia* (**Brullo and De Marco, 2000**) (Tableau n°01).

Cette plante se distingue par son caractère vivace (perennial) et sa résilience dans les écosystèmes méditerranéens. Selon la classification phylogénétique, sa position systématique est représentée comme suit :

Tableau n°01 : Position systématique de *Dittrichia viscosa*. (Brullo and De Marco, 2000 ; Parolin et al., 2014).

Rang Taxonomique	Nom Scientifique
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	<i>Dittrichia</i>
Espèce	<i>Dittrichia viscosa</i> (L.) W. Greuther

2.2. Noms communs et appellations vernaculaires

En dehors de sa nomenclature botanique, *Dittrichia viscosa* est désignée dans la littérature sous de nombreuses appellations communes. Elle est souvent appelée « False yellowhead » ou « Woody fleabane » dans les pays anglophones (**DPIPW, 2011 cité par Alcalá Herrera et al., 2019**). En outre, sa texture caractéristique lui vaut le nom de « Sticky dittrichia », terme qui fait référence à la présence de sécrétions résineuses sur ses parties aériennes (**Parolin et al., 2014**).

2.3. Diversité spécifique et taxons voisins

Le genre *Dittrichia* comprend plusieurs entités biologiques dont la distinction a été clarifiée par les travaux de **Brullo et De Marco (2000)**. Dans le bassin méditerranéen, outre l'espèce type *viscosa*, on trouve des espèces affines telles que *Dittrichia graveolens* et *Dittrichia maritima*.

On observe aussi, dans l'espèce *D. viscosa*, une certaine variabilité infraspécifique. On a en effet décrit deux sous-espèces géographiquement distinctes :

- *D. viscosa* subsp. *revoluta* : se trouve principalement dans le sud-ouest du Portugal.
- *D. viscosa* subsp. *orientalis* : présente dans la partie orientale de la Méditerranée.

Cette complexité taxonomique reflète la grande plasticité écologique de la plante vis-à-vis des différents biotopes méditerranéens (**Brullo and De Marco, 2000 ; Alcalá Herrera et al., 2019**).

3. Description Botanique

3.1. Caractères morphologiques et anatomiques

3.1.1. Port de la plante et système racinaire

Dittrichia viscosa est une plante herbacée vivace, considérée comme un nanophanérophite ou chaméphyte à base ligneuse. Elle est dotée d'un système racinaire très développé, avec une longueur spécifique de l'ordre de 116 cm.g^{-1} et un rapport biomasse souterraine / biomasse aérienne de 0,24. La plante présente des tiges dressées, ramifiées dès la base, formant un dôme très dense pouvant atteindre 150 cm de hauteur (**Parolin et al., 2014**) (Figure 01).

3.1.2. Caractères des feuilles

Les feuilles se distinguent par une grande viscosité, d'où l'épithète de « *viscosa* ». Elles sont allongées, pubescentes, à bords serrulés ou denticulés. Elles mesurent en moyenne à maturité $7 \times 1,8 \text{ cm}$ pour une épaisseur de $197 \mu\text{m}$. La surface foliaire spécifique s'élève à $502 \text{ cm}^2/\text{g}$. Les feuilles supérieures sont franchement amplexicaules, c'est-à-dire qu'elles enserrant la tige à leur base (**Parolin et al., 2014**) (Figure 01).

3.1.3. Appareil reproducteur (Inflorescence et fruits)

Les capitules jaunes sont nombreux, réunis en grappes composées qui forment de longues inflorescences. La corolle des fleurs jaunes a environ 2 centimètres de diamètre. Le fruit est un akène de 2 mm de long, surmonté d'un pappus plumeux formé de 15 soies qui facilitent sa dispersion (**Parolin et al., 2014**) (Figure 01).

3.1.4. Trichomes et sécrétions

La plante est recouverte de poils glanduleux qui produisent une huile odorante et collante. Ces trichomes produisent des lipides, des polysaccharides et des protéines. La face abaxiale de la feuille comporte environ 14 poils glanduleux par mm^2 et la face adaxiale environ 11 poils glanduleux par mm^2 (**Parolin et al., 2014**) (Figure 01).

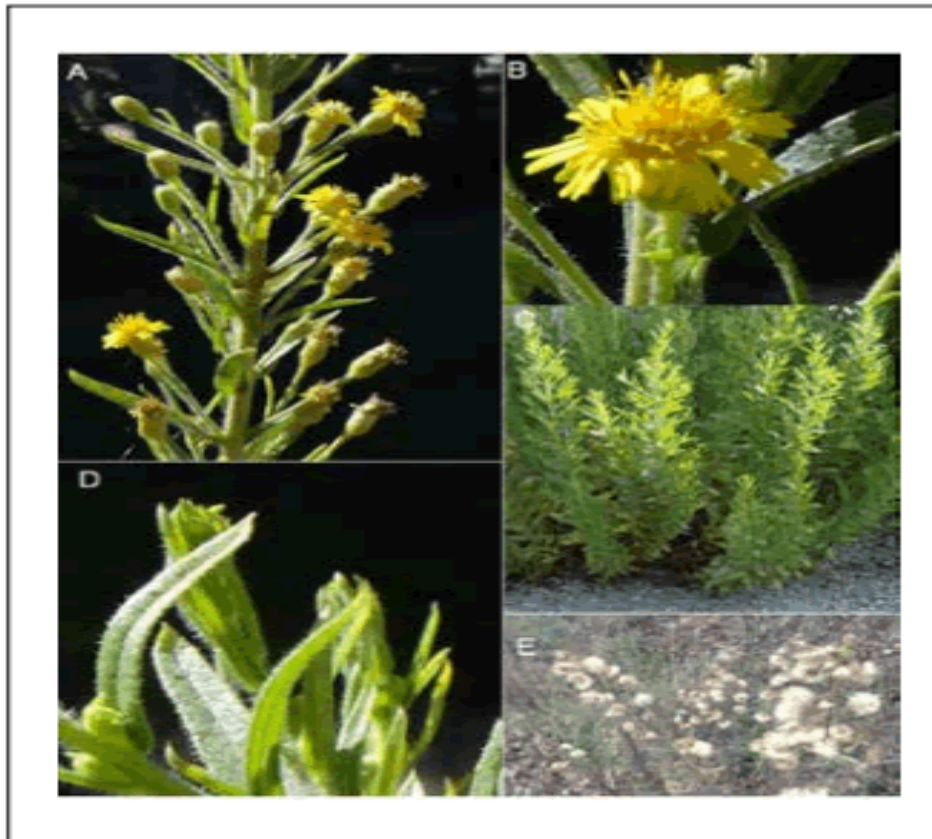


Figure 01 : Caractéristiques morphologiques de *Dittrichia viscosa* (L.).

(A) Panicule montrant les capitules ; (B) Détail d'un capitule ; (C) Aspect général de la plante ; (D) Feuilles pubescentes (pilosité) ; (E) Individus en phase de fructification (**Parolin et al., 2014**).

3.2. Phénologie

Le cycle phénologique de *D. viscosa* se décline en plusieurs phases saisonnières distinctes. Après une période de repos hivernal, la croissance végétative reprend au début du mois d'avril avec l'apparition de nouvelles feuilles. Ce développement se poursuit activement jusqu'à la mi-juin, moment où la croissance s'arrête en raison de l'aridité estivale.

La phase reproductive débute à la fin du mois de juillet par la formation des bourgeons floraux, suivie d'une floraison intense s'étalant d'août à octobre. La fructification commence en septembre, et la maturation des fruits s'achève entre octobre et novembre. Il est à noter qu'entre octobre et novembre, des galles peuvent se former sur la plante et y persister durant tout l'hiver. Enfin, l'arrivée du froid hivernal provoque une sénescence partielle des feuilles (**Alcalá Herrera et al., 2019**) (Figure 02).

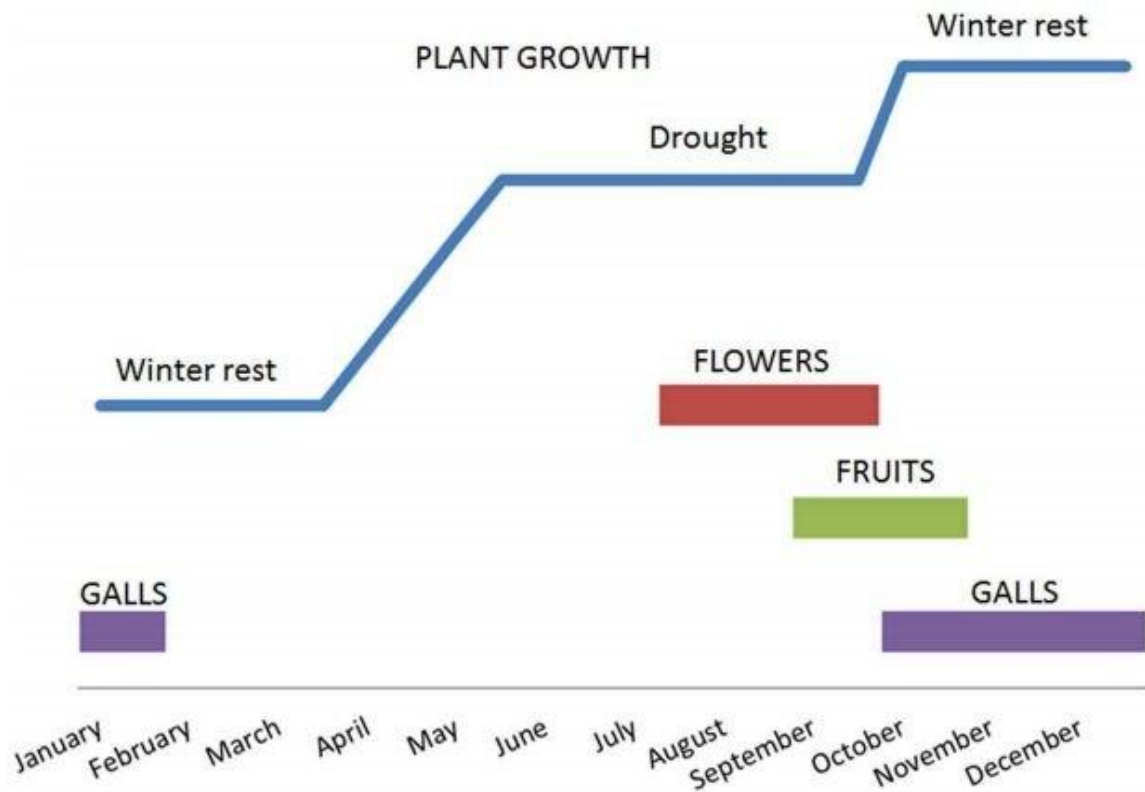


Figure 02 : Représentation du cycle phénologique de *Dittrichia viscosa*. (Source : Alcalá Herrera et al., 2019).

4. Habitat et répartition géographique

Dittrichia viscosa (L.) Greuter est un arbuste de la famille des Composées (ou Astéracées) qui pousse naturellement dans tout le bassin méditerranéen. Il est répandu dans le sud de l'Europe, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, notamment en Algérie (Wacquand, 1990). Depuis plusieurs décennies, on observe une expansion importante de cette espèce dans plusieurs pays riverains de la Méditerranée, phénomène attribuable à l'augmentation des perturbations d'origine anthropique aux abords des zones urbaines contemporaines.

D'un point de vue écologique, cette espèce est surtout considérée comme une plante rudérale qui colonise les milieux perturbés par les activités humaines, notamment les accotements de route et les zones industrielles. Selon (Wacquand, 1990), la particularité de *D. viscosa* vient de sa capacité à coloniser des habitats minéraux variés et nouvellement occupés. Les recherches en nutrition montrent une grande plasticité physiologique au sein des populations, ce qui leur permet de s'adapter aussi bien aux sols calcaires qu'aux sols acides. Cette stratégie physiologique élaborée favorise l'invasivité de l'espèce et sa capacité

à coloniser des écosystèmes variés (Wacquant, 1990). (Figure 03)

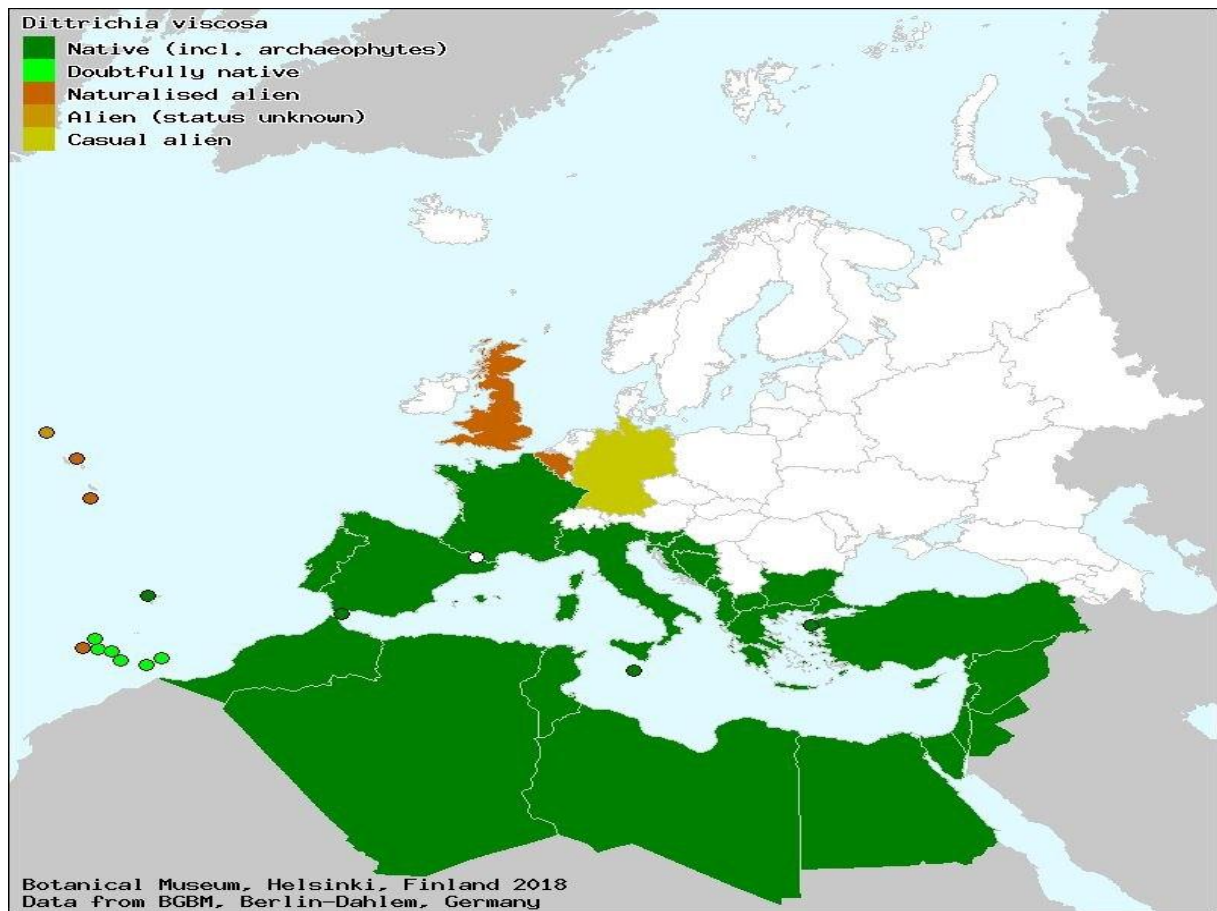


Figure 03 : Carte de répartition géographique de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter dans la zone Euro-Méditerranéenne (Source : Euro+Med PlantBase).

5. Usages traditionnels et médicinaux

La *Dittrichia viscosa* est connue pour ses nombreuses utilisations en médecine traditionnelle à travers le monde, et plus particulièrement dans la région méditerranéenne et en Afrique du Nord, qui ont fait l'objet de la plupart des études sur les usages ethnomédicinaux de l'espèce. On prépare différentes parties de *D. viscosa* de diverses façons pour traiter plusieurs maladies. Les feuilles, employées soit en poudre, soit en cataplasme, sont reconnues pour leur capacité à guérir les blessures et les brûlures, ainsi qu'à soulager les douleurs rhumatismales et les maux de tête (Sarri et al., 2015 ; Belayachi et al., 2013). En décoction, on emploie le feuillage à des fins thérapeutiques contre le diabète, les maladies de cœur et l'hypertension. Boughrara et Belgacem (2016) ont montré qu'en Algérie, la fumigation des feuilles est une méthode de préparation utilisée dans le traitement des maladies cardiaques. Les feuilles ont été utilisées pour traiter, dans plusieurs études, les infections respiratoires comme la bronchite et la tuberculose, les troubles gastro-intestinaux dont la

diarrhée ainsi que les infections antiparasitaires, l'infertilité, le cancer et comme relaxant musculaire (**Ozkan et al., 2019 ; Belayachi et al., 2013**). La littérature rapporte le plus fréquemment l'usage des feuilles de *D. viscosa* dans le traitement des affections cutanées, notamment les plaies, les blessures, les ulcères et les abcès cutanés (**Ozkan et al., 2019 ; Belayachi et al., 2013 ; Cornara et al., 2009**).

Les feuilles sont également associées à d'autres parties de la plante (racines, graines, tiges ou fleurs) pour soigner toutes sortes de maladies. Au Maroc et en Algérie, les feuilles mélangées aux racines ou aux tiges sont utilisées pour traiter le diabète (**Allali et al., 2008 ; Belhaj et al., 2021**), et associées aux graines, elles permettent de gérer l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. D'autres préparations à base des feuilles et des racines de *D. viscosa* sont utilisées comme remèdes anthelmintiques et antidiarrhéiques (**Sarri et al., 2015**), ou pour traiter d'autres affections gastro-intestinales, des problèmes de peau tels que les dermatoses purulentes, les irritations cutanées d'origine allergique, et pour favoriser la maturation des abcès (**Brahmi-Chendouh et al., 2019**). Par ailleurs, des mélanges de racines et de feuilles de *D. viscosa* sont mentionnés pour aider à la prise de poids, agir comme diurétiques ou traiter des affections respiratoires, et sont utilisés comme antipyrétiques, analgésiques pour les douleurs rhumatismales (**Sarri et al., 2015 ; Midaoui et al., 2011 ; Tahri et al., 2012 ; Salhi et al., 2010**), antiseptiques ou même comme insecticides (**Tahri et al., 2012**). Les préparations à base de feuilles et de racines sont également utilisées contre le diabète (**Midaoui et al., 2011 ; El-Hilaly et al., 2003 ; Brahmi-Chendouh et al., 2019**), l'hypertension (**Brahmi-Chendouh et al., 2019**) et le cancer (**El-Hilaly et al., 2003**).

Une étude supplémentaire réalisée en Jordanie par **Al-Dissi et al. (2001)** a montré que *D. viscosa* est utilisée classiquement comme antipyrétique, anti-inflammatoire, antiseptique, antidiabétique et anthelmintique. Elle est également parfois utilisée comme expectorant dans le traitement de maladies respiratoires telles que la bronchite et la tuberculose. De plus, il a été rapporté dans l'étude que la plante est utilisée pour traiter l'anémie, les rhumatismes et comme diurétique (**Al-Dissi et al., 2001**). Tous ces résultats montrent que *D. viscosa* est utilisée traditionnellement en ethnomédecine pour traiter tout un éventail de problèmes de santé (**Jerada et al., 2024**).

6. Composition phytochimique

La richesse thérapeutique de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter est étroitement liée à son profil métabolique d'une complexité remarquable. Cette espèce est considérée comme une

véritable bio-usine capable de synthétiser une vaste gamme de métabolites secondaires. Ces substances, principalement concentrées dans les tissus foliaires, agissent en synergie pour conférer à la plante ses multiples propriétés pharmacologiques (**Barrero et al., 2008 ; Jerada et al., 2025**).

6.1. Composés phénoliques et dérivés flavonoïdes

Cette classe constitue l'une des fractions les plus prédominantes chez *D. viscosa*. Les analyses par couplage HPLC-ESI-MS ont permis d'identifier plus d'une vingtaine de métabolites phénoliques. Parmi eux, les acides caféoylquiniques (notamment l'acide chlorogénique) occupent une place majeure, accompagnés d'une grande diversité de flavonoïdes tels que la quercétine, l'isorhamnétine et le kaempférol (**Rhimi et al., 2017**).

Par ailleurs, le criblage phytochimique récent mené par **Jerada et al., (2025)** a confirmé une présence significative de tanins catéchiques. Sur le plan biologique, ces polyphénols sont les principaux responsables du potentiel antioxydant de la plante, agissant comme des piègeurs de radicaux libres. Ils jouent également un rôle crucial dans les processus anti-inflammatoires, ce qui justifie l'usage traditionnel de cette plante pour traiter les affections cutanées.

6.2. Terpénoïdes et Lactones sesquiterpéniques

Les terpénoïdes représentent la signature chimique par excellence de cette espèce. Comme l'a démontré le travail de référence de **Barrero et al., (2008)**, *D. viscosa* se distingue par une teneur élevée en lactones sesquiterpéniques de type eudesmane. Les molécules pivots identifiées sont l'acide ilicique et l'acide α -costique.

Ces métabolites secondaires sont reconnus pour leurs effets cytotoxiques, ainsi que pour leurs propriétés antifongiques et antibactériennes spécifiques. La littérature souligne que la production de ces terpènes est particulièrement abondante durant la phase de floraison automnale, période où la plante exprime son maximum de potentiel chimique.

6.3. Huiles essentielles et fractions volatiles

Le profil aromatique de *D. viscosa* est défini par une huile essentielle complexe extraite des parties aériennes. Elle est composée d'un mélange de monoterpènes et de sesquiterpènes oxygénés, tels que le bornéol et le caryophyllène. La composition chimique de ces fractions volatiles présente une forte variabilité en fonction de l'origine géographique et

des conditions environnementales (**Rhimi et al., 2017 ; Jerada et al., 2025**). Ces composants contribuent directement à l'efficacité des traitements par fumigation utilisés contre les troubles respiratoires.

6.4. Profil minéral et oligo-éléments

Une valeur ajoutée majeure aux recherches actuelles, notamment celles de **Jerada et al., (2025)**, concerne la caractérisation de la fraction minérale. Les analyses ont révélé que les feuilles sont une source précieuse de macro-éléments essentiels tels que le potassium (K), le calcium (Ca) et le magnésium (Mg). La plante contient également des oligo-éléments indispensables comme le fer (Fe) et le zinc (Zn). Cette richesse minérale complète le profil thérapeutique de l'espèce, notamment dans le soutien des fonctions physiologiques de l'organisme.

Chapitre II :
Activité biologique

Les activités biologiques des plantes médicinales constituent un axe majeur de la recherche pharmacologique moderne, car elles permettent de relier la composition phytochimique des extraits végétaux à leurs effets thérapeutiques potentiels. Dans ce contexte, *Dittrichia viscosa* a fait l'objet de plusieurs investigations scientifiques visant à explorer ses propriétés pharmacologiques, notamment ses effets cicatrisants, anti-inflammatoires, antimicrobiens et anticoagulants. Les paragraphes suivants présentent une synthèse des principales activités biologiques rapportées pour cette espèce.

1. Activité cicatrisante

L'utilisation de la *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter pour traiter les hématomes ainsi qu'un certain nombre d'affections dermatologiques relève d'une pratique largement diffusée dans la pharmacopée traditionnelle méditerranéenne. Des travaux récents, notamment ceux de **Rhimi et al. (2019)**, ont confirmé scientifiquement cette efficacité en mettant en lumière les mécanismes d'action complexes par lesquels les extraits de la plante exercent leur remarquable potentiel cicatrisant, notamment par la modulation du stress oxydatif.

L'un des leviers fondamentaux de cette activité réside dans la richesse métabolique de la plante en composés antioxydants, particulièrement les acides caféoylquiniques (comme l'acide chlorogénique et ses isomères) et les dérivés de la quercétine (comme la rutine). Ces molécules agissent comme des « piègeurs » de radicaux libres (ROS) en neutralisant l'excès d'espèces réactives de l'oxygène au niveau de la lésion. Cette régulation est cruciale car « si un niveau basal de ROS est nécessaire à la signalisation cellulaire, leur accumulation excessive entrave la réparation tissulaire et exacerbe la réponse inflammatoire.

Dans un modèle expérimental *in vivo* sur des souris Swiss Webster, des plaies d'excision de 10 mm ont été traitées quotidiennement avec une pommade à l'extrait éthanolique de *D. viscosa* aux concentrations de 2,5 % et 5 %. Les résultats ont montré une accélération significative de la vitesse de contraction de la plaie comparativement aux groupes témoins. Au douzième jour du traitement, les animaux traités par la pommade à 5 % étaient pratiquement guéris, avec une régénération cutanée optimale.

Cette accélération macroscopique est confirmée par les examens histologiques, qui révèlent une ré-épithélialisation complète et une réorganisation structurale des tissus cutanés. Cette action résulte de la capacité des polyphénols de la plante à stimuler la prolifération cellulaire tout en protégeant les tissus néoformés contre les dommages oxydatifs. Ces

conclusions positionnent donc la *Dittrichia viscosa* comme un agent cicatrisant naturel de premier plan. **Rhimi et al. (2019)**.

2. Effets antipyrétique, antihypertensif et vasodilatateur

Au-delà de ses vertus locales et anti-inflammatoires, la *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter se distingue par des effets systémiques concrets, touchant de près la régulation thermique et l'équilibre cardiovasculaire. Si l'usage traditionnel de cette plante pour apaiser la fièvre ou les soucis circulatoires est ancestral, il repose désormais sur des preuves scientifiques rigoureuses issues de la recherche pharmacologique.

L'action antipyrétique d'un extrait aqueux de *D. viscosa* a été testée avec précision sur des rats albinos Wistar, chez lesquels une pyrexie avait été induite par injection de levure de bière. Selon les observations de **Cahil et Yahia (2017)**, l'administration orale d'une dose de 200 mg/kg permet de réduire drastiquement la température rectale des sujets. Cette efficacité, comparable à celle d'un médicament standard comme le paracétamol, laisse supposer que les actifs de la plante agiraient en freinant la synthèse des prostaglandines directement au niveau de l'hypothalamus.

Par ailleurs, la *D. viscosa* joue un rôle protecteur et régulateur sur le plan cardiovasculaire. Les recherches de **Lahlou et al., (1999)** ont mis en lumière les propriétés antihypertensives de son extrait aqueux chez le rat. En injection intraveineuse, cet extrait provoque une chute de la pression artérielle systolique proportionnelle à la dose administrée. En parallèle, des essais sur anneaux aortiques isolés ont révélé un pouvoir vasodilatateur évident. Cette détente des parois vasculaires semble résulter soit d'un blocage des canaux calciques, soit d'une stimulation de la libération de monoxyde d'azote (NO). Tout cela est dû à la présence de métabolites secondaires tels que les flavonoïdes et les tanins, qui jouent un rôle important dans l'amélioration de la fonction endothéliale et la réduction de la résistance vasculaire périphérique. (**Jerada et al., 2024**) (Tableau n°02).

Tableau n°02 : Synthèse des activités systémiques de *Dittrichia viscosa* selon la partie utilisée Source (**Jerada et al., 2024**).

.Références	Résultats Principaux	Modèle / Dose	Partie Utilisée	Activité Biologique
(Cahil & Yahia, 2017)	Réduction de la température rectale	Rats / 200 mg/kg	Parties aériennes	Antipyrétique

(fièvre)				
(Lahlou et al., 1999)	Baisse de la pression artérielle systolique	Rats (In vivo)	Feuilles (Extrait aqueux)	Antihypertensive
(Lahlou et al., 1999)	Relaxation des vaisseaux sanguins	Anneaux aortiques	Feuilles	Vasodilatatrice

3. Activité antioxydante

3.1. Profil phytochimique et potentiel antioxydant

Les feuilles de *Dittrichia viscosa* constituent une source abondante de composés phénoliques et de flavonoïdes. Selon les analyses effectuées sur l'extrait méthanolique «les teneurs enregistrées atteignent 212,44 mg GAE/g de matière sèche pour les phénols totaux et 123,05 mg QE/g pour les flavonoïdes (Mrid et al., 2022). Ces concentrations élevées sont principalement attribuées à la présence de dérivés de l'acide caféique (Caffeic acid derivatives), qui confèrent à la plante une capacité remarquable à piéger les radicaux libres (Mrid et al., 2022).

3.2. Évaluation *in vitro* du pouvoir piégeur de radicaux (DPPH et ABTS)

Les résultats *in vitro* confirment que les extraits de feuilles possèdent un fort potentiel d'inhibition des radicaux libres :

- Test DPPH : L'extrait méthanolique a montré une performance supérieure à celle de l'extrait aqueux «avec une valeur IC_{50} de 80 $\mu\text{g/mL}$ contre 120 $\mu\text{g/mL}$ pour l'extrait aqueux (Mrid et al., 2022).
- Test ABTS : De même «l'extrait méthanolique a manifesté une capacité de piégeage plus importante que l'extrait aqueux avec une IC_{50} de 223 $\mu\text{g/mL}$ (Mrid et al., 2022).

Ces données mettent en évidence que l'efficacité de la plante dans la neutralisation des radicaux libres est directement liée à la concentration des groupements hydroxyle présents dans ses composés phénoliques (Mrid et al., 2022).

3.3. Capacité de réduction du fer (FRAP) et chélation des métaux

Outre le piégeage des radicaux libres «l'étude a démontré l'aptitude des extraits à céder des électrons (pouvoir réducteur) et à protéger l'organisme contre les dommages oxydatifs induits par les ions métalliques :

- Test FRAP : L'extrait méthanolique a enregistré une capacité réductrice très élevée, s'élevant à 944,19 mg AAE/g (**Mrid et al., 2022**).
- Activité chélatrice du fer (Fe^{2+}) : Les feuilles ont montré un pouvoir chélateur net, où la meilleure valeur IC_{50} pour l'extrait méthanolique a atteint 0,52 mg/mL (**Mrid et al., 2022**).

3.4. Rôle de l'activité antioxydante dans l'inhibition de la glycation

L'activité antioxydante de *D. viscosa* est étroitement corrélée à sa capacité à prévenir la formation des produits de glycation avancée (AGEs). La forte aptitude des extraits à réduire les radicaux libres constitue un mécanisme clé pour protéger les protéines contre les modifications chimiques non enzymatiques provoquées par le stress oxydatif (**Mrid et al., 2022**). Cela ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses pour limiter les complications liées au diabète (**Mrid et al., 2022**).

4. Activité anti-inflammatoire

L'efficacité de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter contre les processus inflammatoires se manifeste par sa capacité notable à protéger les structures protéiques. En effet, les tests effectués sur l'extrait méthanolique de la plante ont révélé un taux d'inhibition de la dénaturation thermique des protéines variant entre 18,16 % et 44,44 % pour des concentrations allant de 1,2 à 2 mg/mL (**Jerada et al., 2024**). Bien que ces valeurs soient inférieures à celles de l'acide acétylsalicylique (aspirine), elles témoignent d'une activité protectrice significative. Cette action est renforcée par une forte inhibition de l'enzyme Elastase, atteignant 72 % à une concentration de 10 mg/mL, une performance comparable à celle de l'épigallocatechine gallate (EGCG), ce qui confirme le rôle de la plante dans la préservation de l'intégrité des tissus au cours des réactions inflammatoires (**Jerada et al., 2024**).

Parallèlement à ces propriétés enzymatiques, les travaux de **Lounis et al., (2018)** ont apporté des preuves rigoureuses concernant le potentiel anti-inflammatoire des feuilles de cette espèce. Tant *in vitro* qu'*in vivo*, l'extrait aqueux a démontré une capacité remarquable à réduire la production de monoxyde d'azote (NO) en inhibant l'expression de l'enzyme iNOS. Ce processus s'accompagne d'une régulation de voies de signalisation complexes impliquant les récepteurs TLR-4, la protéine MyD88 et le facteur de nécrose tumorale TNF- α . Ces mécanismes cellulaires expliquent l'efficacité de la plante à limiter la cascade inflammatoire dès son déclenchement.

Enfin les études expérimentales menées sur des modèles de rats et de souris (inflammations induites par la carraghénane) confirment que l'extrait éthanolique le décocté ainsi que l'extrait aqueux réduisent de manière significative l'œdème de la patte. Cette diminution des manifestations physiques de l'inflammation valide scientifiquement l'usage traditionnel des feuilles et des fleurs de *D. viscosa* dans le traitement des tuméfactions et des états inflammatoires aigus (Jerada et al., 2024 ; Lounis et al., 2018)(Tableau n°03).

Tableau n°03 : Synthèse de l'activité anti-inflammatoire de *Dittrichia viscosa*.

Références	Résultat / Inhibition	Modèle / Concentration	Extrait utilisé	Paramètre évalué
(Jerada et al., 2024)	18,16 % - 44,44	1,2 - 2 mg/mL	Méthanolique	Dénaturation protéique
(Jerada et al., 2024)	72 %	10 mg/mL	Méthanolique	Inhibition de l'Elastase
(Lounis et al., 2018)	Inhibition de l'iNOS	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Aqueux	Production de NO
(Lounis et al., 2018)	Régulation descendante	Macrophages J774A.1	Aqueux	Voie TLR-4 / TNF- α
(Jerada et al., 2024)	Réduction significative	Rats / Souris	Éthanolique / Décoction	Œdème de la patte

Source : Modifié d'après Jerada et al. (2024).

5. Activité antibactérienne

Selon les travaux menés par Mrid et al., (2022), les résultats expérimentaux ont révélé une efficacité variable de l'extrait de feuilles de *Dittrichia viscosa* contre plusieurs souches bactériennes. Cette étude a été réalisée en utilisant la méthode de diffusion sur disque (disc diffusion), où les diamètres des zones d'inhibition ont été mesurés en millimètres (mm) pour évaluer l'effet de l'extrait méthanolique (Tableau n°04).

Les résultats consignés dans le tableau ci-dessous indiquent un pouvoir inhibiteur manifeste de *Dittrichia viscosa* contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. En effet la zone d'inhibition enregistrée pour *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) a atteint $12,5 \pm 1,5$ mm, tandis qu'elle était de $11,5 \pm 0,7$ mm pour *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*). Quant aux bactéries à Gram négatif l'activité s'est révélée modérée avec une zone d'inhibition de $8,5 \pm 1,4$ mm pour *Escherichia coli* (*E. coli*) et de $7,5 \pm 1,0$ mm pour *Agrobacterium tumefaciens*.

Cette action inhibitrice est attribuée à l'interaction des métabolites secondaires, particulièrement les flavonoïdes et les dérivés de l'acide caféique, avec la structure cellulaire bactérienne. Ces molécules agissent en modifiant la perméabilité de la membrane lipidique de la bactérie, ce qui entraîne une fuite des constituants cytoplasmiques et l'arrêt de l'activité métabolique du microorganisme. Il demeure essentiel de souligner que l'efficacité de l'extrait reste tributaire de la sensibilité de la souche bactérienne testée ainsi que de la nature chimique des composés actifs (Mrid et al., 2022).

Tableau n°04 : Zones d'inhibition de l'extrait méthanolique de *D. viscosa* (en mm) Source :
Modifié d'après Mrid et al., (2022).

.Zone d'inhibition (mm)	Gram	Souches Bactériennes
12,5 ± 1,5	(+)	<i>Staphylococcus aureus</i>
11,5 ± 0,7	(+)	<i>Bacillus subtilis</i>
8,5 ± 1,4	(-)	<i>Escherichia coli</i>
7,5 ± 1,0	(-)	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>

6. Activité anti-diabétique

L'efficacité de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter dans la gestion du diabète est basée sur une stratégie d'inhibition des enzymes clés impliquées dans le métabolisme des glucides. Cette activité est principalement due aux flavonoïdes (comme la quercétine et la lutéoline) et aux acides phénoliques (tels que l'acide caféique et l'acide chlorogénique).

Du point de vue mécanistique, ces composés fonctionnent comme de puissants inhibiteurs de l' α -amylase et de l' α -glucosidase. En inhibant ces enzymes, l'extrait végétal diminue la dégradation des glucides complexes en glucose simple, réduisant ainsi l'absorption intestinale du sucre et évitant l'hyperglycémie postprandiale. En outre, les antioxydants qu'ils contiennent protègent les cellules bêta du pancréas contre le stress oxydatif provoqué par le diabète (Mrid et al., 2022 ; Jerada et al., 2024).

7. Activité antitumorale et cytotoxicité

Les études de Mrid et al., (2022) ont montré que la plante pourrait être très prometteuse pour atteindre les cellules cancéreuses. L'effet observé est lié à la présence de lactones sesquiterpéniques et à celle de composés phénoliques spécifiques tels que l'hispiduline.

L'extrait méthanolique présente une cytotoxicité sélective, en provoquant l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les lignées cancéreuses (en particulier les cellules du cancer du sein MDA-MB-468) sans affecter de façon notable les cellules saines. Ce processus s'effectue par activation des voies des caspases et fragmentation de l'ADN des cellules tumorales. En outre «la plante présente une capacité à bloquer la prolifération cellulaire », ralentissant de ce fait le développement tumoral (**Mrid et al., 2022**).

8. Activité anti-fongique

D. viscosa se caractérise par une capacité remarquable à bloquer la croissance des filaments et des colonies fongiques. L'inuviscolide, terpène majeur des feuilles «est le principal constituant responsable de cet effet », auquel contribuent également les acides gras et les huiles essentielles.

Le mécanisme d'action biologique se traduit par une altération de la paroi fongique et une désorganisation de la membrane plasmique. Cette rupture structurelle provoque la perte de l'équilibre osmotique «entraînant la fuite des constituants intracellulaires et la mort du champignon. Cette efficacité a été démontrée contre des souches pathogènes telles que *Candida albicans* et *Aspergillus niger*, ainsi que contre divers champignons phytopathogènes en inhibant la germination de leurs spores (**Jerada et al., 2024**).

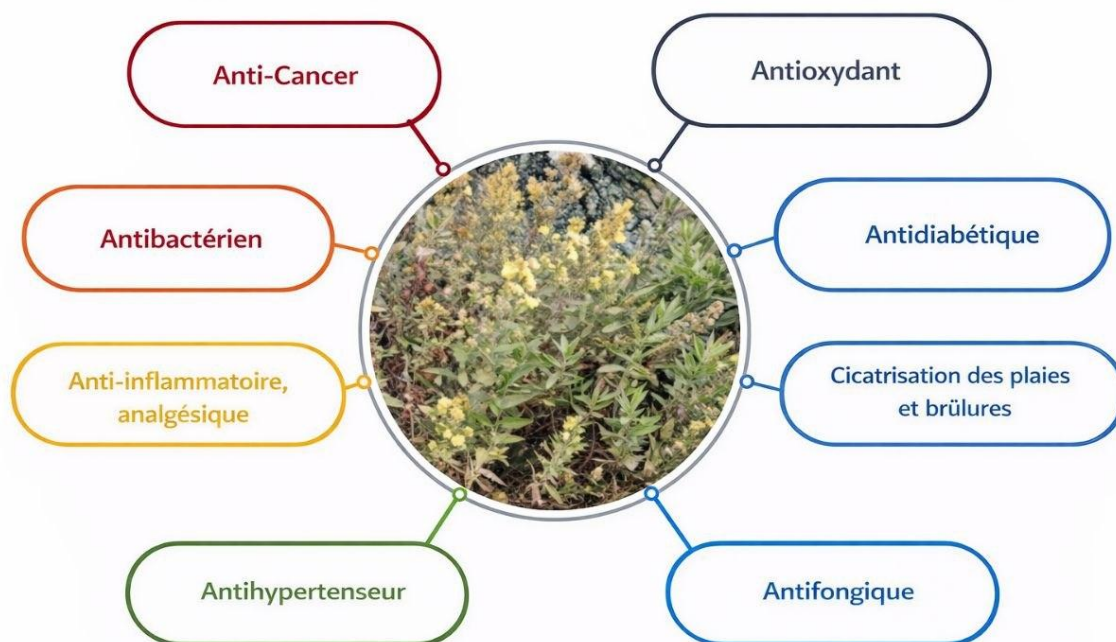


Figure 04 : Résumé des diverses activités pharmacologiques des extraits de feuilles de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter (**Source : Mrid et al., 2022**).

Partie II.

Etude Expérimentale

Chapitre 7 :
Matériel et Méthode

I. Matériel

1. Matériel végétal (Plant material)

Les parties aériennes de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter ont été collectées durant la période de floraison en septembre 2025, dans le Nord de l'Algérie, plus précisément dans la région de Touja (Béjaïa) (36°45'13.31"N 4°53'43.73"E). Afin d'éliminer la poussière et toute autre particule étrangère, les parties aériennes ont été nettoyées à l'eau courante du robinet. Ensuite, elles ont été séchées (à l'ombre), broyées et conservées pour une utilisation ultérieure (Figure 05).



Figure 05 : Les parties aériennes de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter collectées au stade de floraison (Septembre 2025) (Photo originale).

2. Matériel animal

Un total de 25 rats femelles adultes de souche Albino, pesant en moyenne 200 ± 20 g, ont été obtenus auprès de l'Institut Pasteur d'Algérie. Les animaux ont été hébergés et maintenus dans l'animalerie du Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'El-Oued, Algérie.

Les animaux ont été soumis à une période d'adaptation de deux semaines sous des conditions de laboratoire contrôlées avec une photopériode de (12 h de lumière / 12 h d'obscurité), une humidité relative de $60 \pm 5\%$ et une température ambiante de $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Une alimentation standard pour rats et de l'eau du robinet étaient disponibles ad libitum pendant toute la durée des expériences. Les soins et la manipulation des rats durant toutes les procédures expérimentales ont suivi les directives éthiques locales pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire.

3. Souches microbienne

Les échantillons ont été testés pour leur efficacité antibactérienne contre quatre souches bactériennes obtenues auprès du laboratoire de l'Institut Pasteur d'Algérie, comprenant deux bactéries à Gram positif (BS : *Bacillus subtilis* ATCC 25973 ; SA : *Staphylococcus aureus* ATCC 25932) et deux bactéries à Gram négatif (EC : *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. ainsi que vis-à-vis de la souche fongique de référence *Candida albicans* ATCC 10231.

4. Produits chimiques et réactifs

le méthanol (CH_3OH , $\geq 99.8\%$), l'éthanol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$), le chloroforme (CHCl_3), l'acide sulfurique (H_2SO_4), l'acide chlorhydrique (HCl), l'ammoniaque (NH_3) et l'eau distillée. le réactif de Folin-Ciocalteu, le carbonate de sodium (Na_2CO_3 , $\geq 99\%$), le chlorure d'aluminium (AlCl_3 , 99%), le chlorure ferrique (FeCl_3), les réactifs de Mayer et de Wagner, le réactif de vanilline-HCl, l'acétate de sodium (CH_3COONa) et le chlorure de potassium (KCl). l'acide gallique ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$, 98%), la quercétine ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$, $\geq 95\%$), la catéchine et l'acide acétylsalicylique ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, $\geq 99\%$). le radical libre DPPH ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$), l'acide ascorbique ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$, $\geq 99\%$), le ferricyanure de potassium ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), l'acide trichloroacétique (TCA), le molybdate d'ammonium, le tampon phosphate (NaH_2PO_4 / Na_2HPO_4), l'albumine sérique bovine (BSA, $\geq 98\%$) et le milieu de culture Mueller-Hinton (MH). Tous les produits chimiques et réactifs utilisés dans cette étude étaient de qualité analytique et provenaient de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, États-Unis).

II. Méthode

1. Analyse phytochimique de l'extrait aqueux de *D. viscosa*

1.1. Extraction aqueuse de *D. viscosa*

L'extrait aqueux de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter a été préparé par macération de 30 g de poudre des parties aériennes sèches dans 300 mL d'eau distillée pendant 24 heures à température ambiante, sous agitation continue. Après macération, le mélange a été filtré à l'aide de papier filtre Whatman. Le filtrat obtenu a ensuite été concentré à l'aide d'un Séchage thermique. L'extrait final a été pesé puis conservé à 4 °C jusqu'à utilisation (Azmir et al., 2013).

1.2. Rendement de l'extraction

Le rendement d'extraction a été calculé selon la formule standard utilisée dans la littérature, basée sur le rapport entre la masse de l'extrait obtenu et la masse de la matière végétale sèche (Azwanida, 2015). (Figure 06)

$$R(\%) = W1/W2 \times 100$$

W1 correspond à la masse de l'extrait après évaporation du solvant, tandis que.

W2 représente la masse de la poudre végétale utilisée avant extraction.

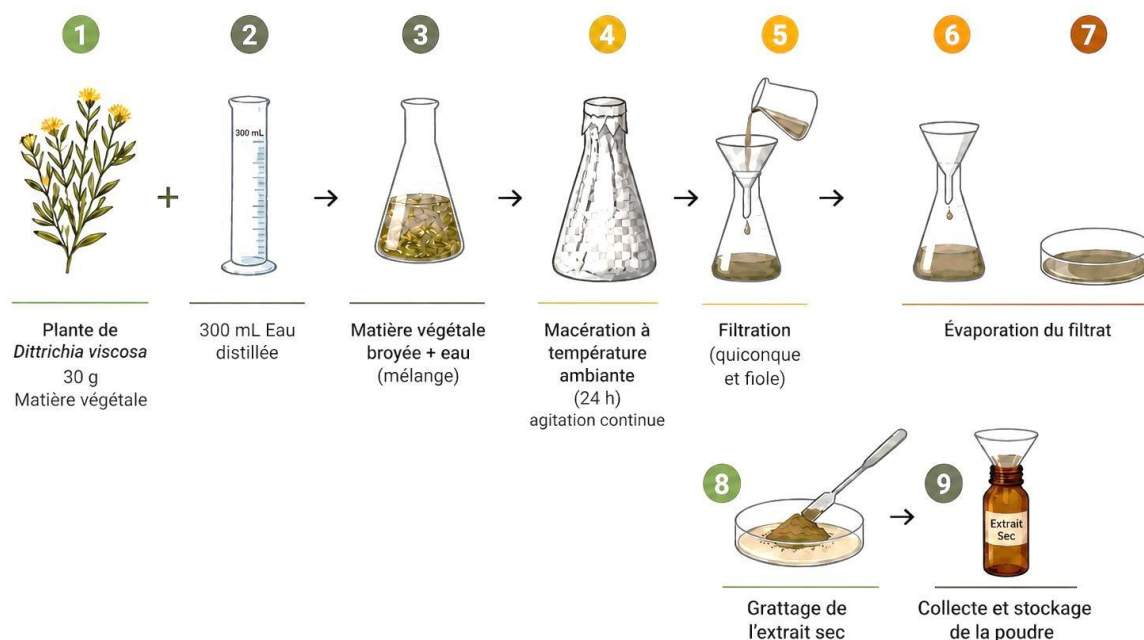


Figure 06 : Preparation of *Dittrichia viscosa* aqueous extract.

1.3. Screening Phytochimique

1.3.1. Polyphénols

2 mL de l'extrait ont reçu quelques gouttes d'une solution de FeCl_3 à 2% (w/v). Le FeCl_3 prend une coloration verdâtre ou bleu-noirâtre lorsque des dérivés polyphénoliques sont présents (Yadav & Agarwala, 2011).

1.3.2. Alcaloïdes

Dans deux tubes à essai introduire 1 mL d'extrait pour l'analyse. Acidifier le milieu avec quelques gouttes d'HCl et ajouter des gouttes du réactif de Mayer au premier tube et quelques gouttes du réactif de Wagner au second tube. L'apparition d'un précipité blanc ou brun respectivement révèle la présence d'alcaloïdes (Bebboucha et al., 2014).

1.3.3. Flavonoïdes

Nous avons ajouté 5 mL de l'extrait à tester 5 mL d'ammoniaque diluée et 1 mL d' H_2SO_4 au tube à essai. La présence de flavonoïdes est démontrée par l'émergence d'une coloration jaune (Yadav & Agarwala, 2011).

1.3.4. Terpénoïdes

Dans un tube à essai nous avons mis 5 mL d'extrait végétal avec 2 mL de chloroforme et 3 mL d'acide sulfurique concentré. Une couleur rouge-brunâtre résulte de la présence de terpénoïdes (Yadav & Agarwala, 2011).

1.3.5. Saponines

Un tube à essai contient 10 mL de l'extrait aqueux. Après avoir agité le tube pendant 15 secondes il a été laissé reposer pendant 15 minutes supplémentaires. Une hauteur de mousse soutenue de plus de 1 cm indiquait la présence de saponines (Yadav & Agarwala, 2011).

1.3.6. Tannins

Dans un tube à essai nous combinons 5 mL de l'extrait avec 1 mL d'une solution aqueuse de chlorure ferrique (FeCl_3) à 2%. Une teinte verdâtre ou bleuâtre-noirâtre indiquait la présence de tannins (Bebboucha et al., 2014).

1.4. Quantification des composés phytochimiques

1.4.1. Dosage des phénols totaux

La teneur en composés phénoliques totaux de l'extrait aqueux de *D. viscosa* a été estimée par la méthode colorimétrique utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, selon le protocole décrit par **Aryal et al. (2019)**.

Brièvement, un volume de 0,2 mL de l'extrait a été mélangé avec 1 mL du réactif de Folin-Ciocalteu (dilué à 10% v/v). Après une période d'incubation de 4 minutes, 800 µL d'une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 75 g/L ont été ajoutés au mélange. La solution résultante a été ensuite incubée à température ambiante pendant 2 heures afin de permettre le développement de la couleur. L'absorbance a été mesurée à 765 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Pour assurer la précision des résultats, toutes les analyses ont été effectuées en triplicat. La concentration en phénols totaux a été déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage établie avec l'acide gallique. Les résultats sont exprimés en milligrammes d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g d'extrait).

1.4.2. Dosage des flavonoïdes totaux

La détermination de la teneur en flavonoïdes totaux de l'extrait de *D. viscosa* a été réalisée par la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium (AlCl_3), en suivant le protocole décrit par **Baba et Malik (2015)**. Selon cette méthode, un volume de 1 mL de l'extrait a été mélangé avec 1 mL d'une solution méthanolique de AlCl_3 (2%). Parallèlement, une gamme étalon a été préparée dans les mêmes conditions en utilisant la quercétine comme standard. Après une période d'incubation de 30 minutes à température ambiante, l'absorbance du mélange a été mesurée à une longueur d'onde de 430 nm contre un blanc réactif.

La concentration en flavonoïdes a été déduite à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage de la quercétine. Les résultats obtenus sont exprimés en milligrammes d'équivalent quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait).

1.4.3. Dosage des tannins condensés

La teneur en tannins condensés (proanthocyanidines) de l'extrait de *D. viscosa* a été déterminée par la méthode au vanilline-HCl, selon le protocole décrit par **Chupin et al., (2013)**.

Brièvement, un volume de l'échantillon a été introduit dans un tube à essai préalablement enveloppé d'un papier aluminium pour le protéger de la lumière. À ce mélange, 3,0 mL d'un réactif de vanilline fraîchement préparé (4% p/v dans le méthanol) ont été ajoutés, suivis de l'incorporation de 1,5 mL d'acide chlorhydrique (HCl) concentré. Après une

incubation de 15 minutes à une température contrôlée (environ 20 °C) l'absorbance a été mesurée à 500 nm contre un blanc. Les résultats ont été déduits à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec la catéchine. La teneur en tannins condensés est exprimée en milligrammes d'équivalent catéchine par gramme d'extrait (mg EC/g d'extrait).

1.5. Analyse par couplage LC-MS

L'analyse des métabolites a été réalisée à l'aide d'un système de chromatographie liquide ultra-haute performance couplé à la spectrométrie de masse en tandem (UPLC-ESI-MS/MS, Shimadzu 8040 UFMS), équipé d'une pompe binaire Nexera XR LC-20AD. La détection ciblée a été effectuée en mode MRM (Multiple Reaction Monitoring), garantissant une grande sélectivité et une sensibilité élevée. Dans ce mode, le premier analyseur sélectionne l'ion précurseur spécifique, ensuite fragmenté dans la cellule de collision par dissociation induite par collision (CID). Les ions fragments obtenus sont ensuite filtrés par le second analyseur, permettant une identification précise des métabolites et une élimination efficace des interférences de matrice.

L'ionisation a été réalisée par électrospray (ESI) sous conditions optimisées : pression du gaz de collision de 230 kPa, tension de la dynode de conversion de -6,0 kV, température de la ligne de désolvatation de 250 °C, débit du gaz de nébulisation de 3,0 L/min, température du bloc chauffant de 400 °C et débit du gaz de séchage de 10 L/min.

La séparation chromatographique a été effectuée sur une colonne Restek Ultra C18 (150 × 2,1 mm, 3 µm) avec une phase mobile composée d'eau (A) et de méthanol (B), tous deux additionnés de 0,1 % d'acide formique. Le débit était de 0,3 mL/min avec un volume d'injection de 5 µL. Un gradient d'élution optimisé a été appliqué pour assurer une séparation efficace des composés.

2. Activités biologiques *in vitro* de l'extrait aqueux de *D. viscosa*

2.1. Activité antioxydante

2.1.1. Activité de piégeage du radical libre DPPH

L'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *D. viscosa*, a été évaluée *in vitro* en utilisant l'essai de piégeage du radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH), avec l'acide ascorbique comme standard de référence. Une solution mère de DPPH (0,1 mM) a été préparée fraîchement en dissolvant 0,91 mg de DPPH (Sigma-Aldrich) dans 23 mL d'éthanol absolu (qualité analytique), en assurant une dissolution complète et une stabilité optimale du radical. Une gamme de concentrations a été préparée par dilutions successives pour obtenir

les concentrations finales suivantes : 312,5, 156,25, 78,125, 39,0625, 19,53125 et 9,765625 µg/mL. L'essai a été réalisé en microplaque 96 puits, où 100 µL de la solution de DPPH ont été mélangés avec 100 µL de chaque dilution de l'extrait ou des solutions témoins. Toutes les conditions expérimentales ont été effectuées en triplicat afin d'assurer la reproductibilité. La microplaque a été incubée à température ambiante (25 ± 2 °C) pendant 30 minutes à l'obscurité afin d'éviter toute photodégradation du radical DPPH. Après incubation, l'absorbance a été mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible en microplaque. L'activité de piégeage des radicaux libres a été exprimée en pourcentage d'inhibition selon la formule suivante :

$$I \% = \frac{Abs(contrôle) - Abs(échantillon)}{A(contrôle)} \times 100$$

où A_0 correspond à l'absorbance du témoin (DPPH seul) et Abs à celle en présence de l'extrait. Les valeurs d'IC₅₀, définies comme la concentration nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux DPPH, ont été déterminées graphiquement en fonction du logarithme des concentrations. L'acide ascorbique a été testé dans les mêmes conditions en tant que contrôle positif afin de comparer le potentiel antioxydant de l'extrait EXT dans des conditions expérimentales standardisées (Blois, 1958; Brand-Williams et al., 1995).

2.1.2. Détermination du pouvoir réducteur (Test RP)

L'évaluation de la capacité de l'extrait aqueux à réduire le fer ferrique (Fe^{+3})

en fer ferreux (Fe^{+2}) a été réalisée selon l'approche méthodologique de **Jayaprakash et al. (2001)**. Le protocole a consisté à combiner différentes concentrations de l'échantillon avec 2,5 mL d'un tampon phosphate (0,2 M ; pH 6,6) et 2,5 mL d'une solution de ferricyanure de potassium [$K_3Fe(CN)_6$] à 1%. Après une incubation thermique à 50°C pendant 20 minutes, la réaction a été stoppée par l'ajout de 2,5 mL d'acide trichloracétique (TCA) à 10%.

Le mélange réactionnel a été ensuite soumis à une centrifugation à 3000 rpm pendant 10 minutes. Une fraction de 2,5 mL du surnageant a été récupérée puis diluée avec 2,5 mL d'eau distillée et additionnée de 0,5 mL de chlorure ferrique ($FeCl_3$) fraîchement préparé à 0,1%. La formation du complexe coloré (bleu de Prusse) a été quantifiée par la mesure de l'absorbance à 700 nm. L'acide ascorbique a servi de standard de référence où une densité optique élevée traduit un potentiel réducteur important.

2.1.3. Évaluation de la capacité antioxydante totale (Test au phosphomolybdate)

Le potentiel antioxydant global de l'extrait aqueux de *D. viscosa* a été quantifié par le test du phosphomolybdate, en se référant à la procédure décrite par **Saeed et al., (2012)**. Ce dosage repose sur la réduction du Molybdène (VI) en Molybdène (V) en milieu acide, menant à la genèse d'un complexe de couleur verte [phosphate/Mo(V)]. En pratique, une fraction de 0,3 mL de l'extrait a été additionnée à 3 mL de la solution réactive (acide sulfurique 0,6 M, phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4 mM). Les échantillons contenus dans des tubes hermétiquement fermés ont été ensuite soumis à un traitement thermique dans un bain-marie à 95 °C durant une période de 90 minutes. Après un refroidissement complet à température ambiante, la densité optique du mélange a été enregistrée à 695 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. L'analyse a été effectuée contre un blanc réactif (0,3 mL d'eau distillée à la place de l'échantillon). La capacité antioxydante a été calculée via une courbe d'étalonnage établie avec l'acide ascorbique et les résultats ont été exprimés en milligrammes d'équivalent acide ascorbique par gramme d'extrait (mg EAA/g).

2.2. Activité anti-inflammatoire

Le potentiel anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *D. viscosa* a été évalué *in vitro* par le test de dénaturation thermique de la sérum-albumine bovine (BSA), une méthode préliminaire largement acceptée pour évaluer les propriétés stabilisatrices de protéines et anti-inflammatoires des composés naturels. Différentes concentrations de l'extrait (10–0,15625 mg/mL) ont été préparées afin d'étudier l'effet inhibiteur dose-dépendant sur la dénaturation protéique. En bref, une solution de BSA (0,3 % dans un tampon TBS, pH 6,4) a été mélangée avec l'extrait, tandis que l'eau distillée et l'aspirine ont servi respectivement de témoins négatif et positif. Les mélanges réactionnels ont été incubés à 37 °C pendant 15 min, puis chauffés à 70 °C pendant 10 min afin d'induire la dénaturation des protéines. Après refroidissement, l'absorbance a été mesurée à 660 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis. Une diminution de l'absorbance par rapport au témoin négatif indiquait une inhibition de la dénaturation protéique et une activité anti-inflammatoire potentielle. Tous les essais ont été réalisés en triplicate, et le pourcentage d'inhibition a été calculé selon la formule standard.

$$I \% = \frac{Abs(contrôle) - Abs(échantillon)}{A(contrôle)} \times 100$$

où A_0 correspond à l'absorbance du témoin négatif et Abs à celle de l'échantillon contenant l'extrait. Cet essai fournit ainsi une évaluation initiale du potentiel anti-inflammatoire de

l'extrait EXT, justifiant des investigations complémentaires visant à identifier les composés actifs et à élucider leurs mécanismes d'action (**Bailey-Shaw et al., 2017**).

2.3. Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de l'extrait aqueux de *D. viscosa* a été évaluée par la méthode de diffusion en puits sur gélose contre plusieurs souches de référence : *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25932, *Bacillus subtilis* ATCC 25973 et *Candida albicans* ATCC 10231. Les essais bactériens ont été réalisés sur gélose Mueller–Hinton (MHA), tandis que la gélose Sabouraud Dextrose (SDA) a été utilisée pour l'évaluation antifongique. Les suspensions microbiennes fraîches ont été ajustées à l'étalon 0,5 McFarland afin d'obtenir une inoculation standardisée et reproductible.

L'extrait *D. viscosa* a été préparé à différentes concentrations (10, 20, 40 et 80 mg/mL), puis 50 µL de chaque dilution ont été déposés dans des puits stériles de 6 mm réalisés sur les milieux préalablementensemencés. Une solution saline stérile a servi de témoin négatif. Après incubation à 37 °C pendant 24 h pour les bactéries et 48 h pour *C. albicans*, l'activité antimicrobienne a été déterminée par la mesure des diamètres des zones d'inhibition (mm). Les valeurs supérieures à 6 mm ont été considérées comme révélatrices d'une activité antimicrobienne significative. Toutes les analyses ont été effectuées en triplicat, et les résultats exprimés en moyenne ± écart-type (ET) (**Bonev et al., 2008; Kiehlbauch et al., 2000**).

2.4. Activité de anticoagulante

L'activité anticoagulante de l'extrait aqueux de *Dittrichia viscosa* (EXT) a été évaluée *in vitro* par la mesure du Temps de Prothrombine (TP) et du Temps de Céphaline Activée (TCA/aPTT) à l'aide d'un coagulomètre semi-automatisé utilisant du plasma humain citraté pauvre en plaquettes. L'extrait, dissous dans une solution saline stérile, a été testé à différentes concentrations (10, 30 et 60 mg/mL) afin d'étudier son effet dose-dépendant sur les voies de la coagulation.

Pour chaque essai, le plasma citraté a été incubé avec l'extrait à 37 °C pendant 15 minutes avant l'ajout des réactifs spécifiques du TP ou du TCA. La coagulation a ensuite été déclenchée automatiquement par addition de CaCl₂, et les temps de coagulation ont été enregistrés en secondes. Des témoins négatifs sans extrait ont été inclus afin d'établir les valeurs basales de coagulation. Toutes les analyses ont été réalisées en triplicat, et les résultats

ont été exprimés en moyenne $\pm$ écart-type. Une prolongation des temps de TP et de TCA a été interprétée comme un indicateur d'activité anticoagulante potentielle de l'extrait EXT (Abdallah et al., 2022).

2.5. Détermination du facteur de protection solaire (SPF)

L'exploration des propriétés photoprotectrices de l'extrait aqueux de *D. viscosa* a été réalisée par la détermination du facteur de protection solaire (SPF) *in vitro*. Cette évaluation repose sur la capacité de l'extrait à absorber les rayonnements UVB en utilisant la méthode spectrophotométrique standardisée par Mansur et al. (1986).

Le protocole a consisté à mesurer les absorbances de l'extrait (dilué dans un solvant approprié) dans la zone UVB allant de 290 à 320 nm, avec des intervalles réguliers de 5 nm. Pour chaque longueur d'onde, l'absorbance a été enregistrée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Le calcul de la valeur du SPF a été effectué en appliquant l'équation mathématique de Mansur :

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

Où :

CF : Facteur de correction (égal à 10).

EE(λ) : Spectre de l'effet érythémal.

I(λ) : Spectre de l'intensité solaire.

Abs(λ) : Absorbance de l'échantillon à la longueur d'onde λ .

3. Activités biologiques *in vivo* de l'extrait aqueux de *D. viscosa*

3.1. Évaluation de la toxicité sub-aiguë (Test de sécurité)

Afin de garantir l'innocuité de l'extrait aqueux de *D. viscosa* avant toute investigation pharmacologique, une étude de toxicité aiguë a été menée conformément aux lignes directrices internationales de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques), en s'appuyant sur l'approche décrite par Para et al., (2020).

L'expérimentation a porté sur cinq lots de rats (ou souris) pesant en moyenne 210 ± 10 g. Le premier lot a servi de témoin négatif (recevant uniquement de l'eau distillée), tandis que les quatre autres lots ont été traités par voie orale avec des doses croissantes et uniques de l'extrait : 100, 1000, 2000 et 3000 mg/kg de poids corporel.

Suite à l'administration, une surveillance rigoureuse a été instaurée sur des périodes de 24 h et 72 h. Suivie d'une période d'observation de 14 jours. Les paramètres cliniques monitorés incluaient la recherche de signes de toxicité (altération du comportement, convulsions, somnolence), les changements du poids corporel, l'apparition d'effets indésirables ainsi que le taux de mortalité. Cette étape est cruciale pour déterminer la dose létale (DL_{50}) et définir la marge de sécurité thérapeutique de la plante.

3.2. Protocole du traitement (Plan expérimental)

Cette phase de l'étude vise à déterminer l'influence de l'extrait aqueux de *D. viscosa* sur les mécanismes de l'hémostase. L'objectif est de vérifier si l'extrait possède des propriétés favorisant la coagulation (effet pro-coagulant) ou, au contraire, s'il retarde ce processus (effet anticoagulant).

Les animaux ont été répartis en cinq (05) lots ($n=5$). Le protocole de gavage a duré 15 jours afin d'évaluer l'effet cumulatif de l'extrait sur la réponse sanguine, suivant un schéma thérapeutique inspiré des travaux de **Kipic et al., (2020)** :

- **Groupe I (Témoin Négatif)** : Les animaux ont reçu uniquement de l'eau distillée par voie orale.
- **Groupe II (Extrait - Dose 1)** : Traité par l'extrait aqueux de *D. viscosa* à une dose de 50 mg/kg (poids corporel).
- **Groupe III (Extrait - Dose 2)** : Traité par l'extrait aqueux de *D. viscosa* à une dose de 100 mg/kg (poids corporel).
- **Groupe IV (Extrait - Dose 3)** : Traité par l'extrait aqueux de *D. viscosa* à une dose de 200 mg/kg (poids corporel).
- **Groupe V (Témoin Positif)** : Traité par l'Étamsylate (médicament de référence) à une dose de 50 mg/kg, servant de base de comparaison pour l'activité antihémorragique/hémostatique.

Le poids corporel de chaque individu a été scrupuleusement enregistré de manière périodique tout au long de la durée de l'expérimentation pour ajuster les doses administrées et surveiller l'état physiologique général des animaux.

3.3. Sacrifice et collecte des échantillons sanguins

À l'issue de la période d'expérimentation et après un jeûne hydrique de 16 heures, les rats ont été soumis à une légère anesthésie au chloroforme. Le sacrifice a été réalisé par décapitation, permettant ainsi de recueillir les échantillons sanguins de manière instantanée.

Le sang a été transféré dans des tubes préalablement marqués et numérotés «contenant du citrate de sodium (anticoagulant de choix pour l'étude de l'hémostase). Afin d'isoler la phase liquide nécessaire aux analyses «les échantillons ont été centrifugés à une vitesse de 2500 tr/min pendant 10 minutes. Le plasma ainsi obtenu a été soigneusement prélevé et conservé à -20 °C jusqu'à la réalisation des tests chronométriques (TP, TCK et INR) suivants :

Le Temps de Quick (TP) : exprimé en secondes et en pourcentage (%).

L'INR (International Normalized Ratio) : pour normaliser les résultats du TP.

Le Temps de Céphaline activée (TCK) : pour explorer la voie intrinsèque de la coagulation.

4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 26.0). Les données sont exprimées sous forme de moyenne $\pm$ erreur standard à la moyenne (SEM). Avant l'analyse, la normalité et l'homogénéité des variances des données ont été vérifiées afin de garantir l'applicabilité des tests paramétriques. Une analyse de variance à un facteur (ANOVA) a été utilisée pour déterminer les différences significatives. Le test post-hoc de Tukey (HSD) a été appliqué pour identifier les comparaisons deux à deux entre les groupes. Un seuil de signification de $p < 0,05$ a été retenu.

Chapitre II :
Résultats et Discussion

Conclusion

Conclusion

En conclusion, ce travail de recherche marque une avancée scientifique majeure dans la valorisation de la biodiversité médicinale algérienne. Pour la première fois, une étude intégrée et exhaustive, alliant un profilage phytochimique de pointe à des évaluations pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*, a été menée sur l'extrait aqueux des parties aériennes de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter récoltées à Togga (Béjaïa).

Grâce à l'analyse par UPLC-ESI-MS/MS, nous avons révélé un profil phytochimique exceptionnel dominé par la L-proline (96,03 %), accompagnée d'une puissante matrice phénolique synergique incluant l'acide caféique, le kaempférol-3-O-glucoside, l'acide sinapique et le résvératrol. Cette composition unique se traduit par des activités biologiques multifonctionnelles remarquables. L'extrait a démontré des effets antioxydants puissants, une activité anti-inflammatoire significative surpassant le médicament de référence (aspirine), une action antimicrobienne sélective mais significative contre *Staphylococcus aureus* et, surtout, des propriétés anticoagulantes robustes, validées tant *in vitro* (prolongation claire du TCA et du TP dose-dépendante) qu'*in vivo* chez les rats Wistar, avec une efficacité optimale à 100 mg/kg. De plus, l'extrait a présenté une capacité photoprotectrice prometteuse (SPF = 19,91) tout en conservant un excellent profil de sécurité, ne montrant aucune toxicité ni effet indésirable jusqu'à 3000 mg/kg.

Ces résultats probants confirment scientifiquement et rationalisent les usages médicaux traditionnels de *Dittrichia viscosa* dans la pharmacopée méditerranéenne et nord-africaine, tout en positionnant son extrait aqueux comme un agent thérapeutique naturel, sûr et hautement prometteur. En se concentrant sur la préparation aqueuse traditionnellement utilisée et en fournissant des preuves *in vivo* solides, ce travail comble des lacunes critiques dans la littérature existante et établit une nouvelle référence pour les recherches futures sur cette espèce.

Cette étude illustre puissamment l'immense potentiel thérapeutique caché au sein de la flore algérienne. *Dittrichia viscosa* émerge comme un candidat précieux pour le développement de produits phytopharmaceutiques innovants ciblant les maladies liées au stress oxydatif, l'inflammation chronique et les troubles thromboemboliques.

Perspectives futures :

Conclusion

- ✓ Isolement bioguidé et identification structurale des composés actifs responsables des activités observées ;
- ✓ Études mécanistiques approfondies (docking moléculaire, voies de signalisation impliquées : NF- κ B, coagulation, etc.) ;
- ✓ Évaluation de la toxicité chronique et de la pharmacocinétique ;
- ✓ Développement de formulations pharmaceutiques (gel topique, extrait standardisé, etc.) ;
- ✓ Essais précliniques avancés et études cliniques afin de valider l'efficacité chez l'homme.

En fin de compte, cette recherche renforce considérablement l'importance stratégique de la préservation et de l'exploitation scientifique du patrimoine végétal médicinal de l'Algérie, au profit de la santé mondiale et du développement durable.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Abdallah, L., et al., (2022). *In Vitro* Activity of Some Medicinal Plants on Blood Coagulation. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 19(2), 143-149.
2. Abdallah, L., Surakji, I., Qawasme, T., Ayyash, D., Shhadeh, R., Omar, G., & Barakat, A. (2022). *In Vitro* Activity of Some Medicinal Plants on Blood Coagulation. Turk J Pharm Sci, 19(3), 330-335. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.14603>
3. Abu-Reidah, I. M., Arráez-Román, D., Warad, I., Fernández-Gutiérrez, A., & Segura-Carretero, A. (2015). Profiling of phenolic compounds of *Dittrichia viscosa* by ultra-high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 102, 123-140.
4. Al-Dissi, N. M., Salhab, A. S., & Al-Hajj, H. A. (2001). Effects of *Inula viscosa* leaf extracts on abortion and implantation in rats. Journal of Ethnopharmacology, 77(1), 117-121.
5. Alcalá Herrera, R., Castro-Rodriguez, J., Fernández-Sierra, M. L., & Campos, M. (2019a). *Dittrichia viscosa* (Asterales: Asteraceae) as an Arthropod Reservoir in Olive Groves. Frontiers in Sustainable Food Systems, 3(64), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00064>
6. Alcalá Herrera, R., et al. (2019b). *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter: A review of its morphology, biology, and ecology. Systematics and Geography of Plants, 89, 241-260.
7. Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M., Tabti, B., Ghalem, S., & Benabadji, N. (2008). Phytotherapy of diabetes in west Algeria. Asian Journal of Chemistry, 20(4), 2701.
8. Araniti, F., et al. (2014). Phytotoxic activity of *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter leaf extracts. Natural Product Research, 28(21), 1832-1836.
9. Aryal, S., Baniya, M. K., Danekhu, K., Kunwar, P., Gurung, R., & Koirala, N. (2019). Total phenolic content, flavonoid content and antioxidant potential of wild vegetables from Western Nepal. Plants, 8(4), 96. <https://doi.org/10.3390/plants8040096>
10. Atanasov, A. G., et al., (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active natural products. Biotechnology Advances, 33(8), 1582-1614.
11. Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M. H. A., Ghafoor, K., Norulaini, N. A. N., & Omar, A. K. M. (2013).

- Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117(4), 426–436. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
12. Azwanida, N. N. (2015). A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4(3), 196.
 13. Baba, S. A., & Malik, S. A. (2015). Determination of total phenolic and flavonoid content, antimicrobial and antioxidant activity of a fruit extract of *Ziziphus mauritiana* Lam. *Journal of Taibah University for Science*, 9(1), 13-20.
 14. Baccouri, B., Rajhi, I., Bouali, I., & Guasmi, F. (2020). Phytochemical analysis and biological activities of *Dittrichia viscosa* extracts. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14(5), 2501-2512.
 15. Bailey-Shaw, Y. A., Williams, L. A., Green, C. E., Rodney, S., & Smith, A. M. (2017). *In-vitro* evaluation of the anti-inflammatory potential of selected jamaican plant extracts using the bovine serum albumin protein denaturation assay. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 47(1), 145-153.
 16. Bambal, V., et al. (2011). *In vitro* determination of sun protection factor of some fruit extracts. *Journal of Young Pharmacists*, 3(3), 216-221.
 17. Barkaoui, M., Katiri, A., Boubaker, H., & Msanda, F. (2017). Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes in Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 204, 10-24.
 18. Barrero, A. F., Herrador, M. M., Arteaga, P., & Catalán, J. V. (2008). *Dittrichia viscosa* L. Greuter: Phytochemistry and Biological Activity. *Natural Product Communications*, 3(11), 1799-1804.
 19. Bebboucha, M., Khadir, A., & Anyut, N. (2014). Antioxidant activity and phytochemical screening of some Algerian medicinal plants. *Journal of Coastal Life Medicine*, 2(3), 209-215.
 20. Belayachi, L., Aceves-Luquero, C., Merghoub, N., et al. (2013). Screening of North African medicinal plant extracts for cytotoxic activity against tumor cell lines. *European Journal of Medicinal Plants*, 3, 310-332.

Références Bibliographiques

21. Belhaj, S., Chaachouay, N., & Zidane, L. (2021). Ethnobotanical and toxicology study of medicinal plants used for the treatment of diabetes in the High Atlas Central of Morocco. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 9(5), 619-662.
22. Belkhodja, H., et al., (2021). Phytochemical screening and antioxidant activity of *Dittrichia viscosa* L. from Northwest Algeria. *Journal of Bioresources Management*, 8(2), 94-106.
23. Benhachemi, R., et al., (2019). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of *Dittrichia viscosa* L. leaves extracts. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4-s), 452-458.
24. Ben Mrid, R., et al., (2022a). *Dittrichia viscosa* L. Leaves: A Valuable Source of Bioactive Compounds. *Molecules*, 27(15), 4825.
25. Bijak, M., et al. (2011). Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from berries of *Aronia melanocarpa*. *Fitoterapia*, 82(6), 811-817.
26. Bijak, M., Ziewiecki, R., Saluk, J., Ponczek, M. B., Pawlaczyk, I., Krotkiewski, H., & Nowak, P. (2014). Thrombin inhibitory activity of some polyphenolic compounds. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(4), 455-463.
27. Biswas, S. K. (2016). Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-9.
28. Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
29. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.-E., & Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.
30. Bonev, B., et al. (2008). Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), 1295-1301.
31. Bors, W., Heller, W., Michel, C., & Saran, M. (1990). Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods in Enzymology*, 186, 343-355.

32. Boughrara, B., & Belgacem, L. (2016). Ethnobotanical study close to the population of the extreme north east of Algeria: the municipalities of El Kala National Park (EKNP). *Industrial Crops and Products*, 88, 2-7.
33. Brahmi, F., Hauchard, D., Guendouze, N., Madani, K., Boulekbache-Makhlouf, L., & Chibane, M. (2013a). Phenolic composition and biological activities of *Dittrichia viscosa* L. Greuter. *Industrial Crops and Products*, 50, 432-439. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.08.012>
34. Brahmi, F., et al. (2013b). Phenolic contents and biological activities of Algerian *Dittrichia viscosa* L. leaves extracts. *Industrial Crops and Products*, 42, 298-308.
35. Brahmi-Chendouh, N., Piccolella, S., Crescente, G., et al. (2019). A nutraceutical extract from *Inula viscosa* leaves: UHPLC-HR-MS/MS based polyphenol profile, and antioxidant and cytotoxic activities. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 692-702.
36. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.-E., & Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.
37. Brullo, S., & De Marco, G. (2000). Taxonomical revision of the genus *Dittrichia* (Asteraceae). *Portugaliae Acta Biologica*, 19, 341-354.
38. Cafarchia, C., et al. (2002). Antifungal activity of essential oil from *Inula viscosa* against dermatophytes. *Phytotherapy Research*, 16(5), 487-489.
39. Cahil, M., & Yahia, M. (2017). Evaluation of antipyretic activity of *Inula viscosa* L. (Asteraceae) aqueous extract. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 5(3), 362-364.
40. Chahmi, N., et al. (2015). Phytochemical screening and evaluation of the sun protection factor of *Dittrichia viscosa* L. *Journal of Materials and Environmental Science*, 6(10), 2822-2828.
41. Chai-Adisaksopha, L., et al. (2015). Major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Blood*, 125(15), 2354-2361.
42. Chandra, S., Chatterjee, P., Dey, P., & Bhattacharya, S. (2012). Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activity of coffee against protein denaturation. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(1), S178-S180.

Références Bibliographiques

43. Chen, C. (2016). Sinapic Acid and Its Derivatives as Medicine in Oxidative Stress-Induced Diseases and Aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3571614.
44. Chupin, L., Motillon, C., Charrier-El Bouhtoury, F., Pizzi, A., & Charrier, B. (2013). Characterization of maritime pine (*Pinus pinaster*) bark tannins: Extraction and purification. *Industrial Crops and Products*, 49, 897-905.
45. Cornara, L., La Rocca, A., Marsili, S., & Mariotti, M. (2009). Traditional uses of plants in the eastern riviera (Liguria, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 125(1), 16-30.
46. Da Silva, A. B., et al. (2014). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of kaempferol. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 12-15.
47. Dai, J., & Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313-7352.
48. Di Santo, A., Mezzetti, A., Napoleone, E., Di Tommaso, R., Donati, M. B., De Gaetano, G., & Lorenzet, R. (2003). Resveratrol and quercetin down-regulate tissue factor expression by endothelial cells and mononuclear cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(5), 1089-1095.
49. El-Hilaly, J., Hmamouchi, M., & Lyoussi, B. (2003). Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology*, 86(2-3), 149-158.
50. Felix, R., et al. (2019). Flavonoids as thrombin inhibitors: A review of their molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3701.
51. Ghasemzadeh, A., & Ghasemzadeh, N. (2011). Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and humans. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(31), 6697-6703.
52. Guglielmone, H. A., Agnese, A. M., Núñez Montoya, S. C., & Cabrera, J. L. (2002). Anticoagulant effect and action mechanism of several flavonoids from medicinal plants. *Phytotherapy Research*, 16(3), 252-255.
53. Gulcin, İ. (2006). Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, 217(2-3), 213-220.

Références Bibliographiques

54. Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*, 141(2), 312-322.
55. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press.
56. Haoui, I., et al., (2015). Antioxidant and antimicrobial activities of several Algerian medicinal plants. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(11), 061-066.
57. Harvey, A. L., et al., (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(2), 111-129.
58. He, H., et al. (2021). Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111161.
59. Huang, D., Ou, B., & Prior, R. L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(6), 1841-1856.
60. Jedinak, A., Muckova, M., Kost'alo, D., Maliar, T., & Masterova, I. (2006). Anticoagulant and antiplatelet effects of polyphenols from *Dittrichia viscosa*. *Phytotherapy Research*, 20(8), 645-649.
61. Jerada, R., Er-Rakibi, A., Cherkani Hassani, A., Benzeid, H., El Ouardi, A., Harhar, H., Goh, B. H., Yow, Y. Y., Ser, H. L., Bouyahya, A., Mojemmi, B., & Doukkali, A. (2024). A comprehensive review on ethnomedicinal uses, phytochemistry, toxicology, and pharmacological activities of *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 14(4), 355-380. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2024.01.001>
62. Jerada, R., El Ouardi, A., Ben Aakame, R., Er-Rakibi, A., Ameer, N., Bougassa, R., ... & Doukkali, A. (2025). Comprehensive Quality Assessment of *Dittrichia viscosa* (L.) from Southeast Morocco: Physicochemical Properties, Phytochemical Composition, Microbiological Profile and Mineral Content Analysis. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 9(2), 653-663.
63. Jayaprakasha, G. K., Singh, R. P., & Sakariah, K. K. (2001). Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models *in vitro*. *Food Chemistry*, 73(3), 285-290.

64. Khaled-Khodja, N., Boulekbache-Makhlouf, L., & Madani, K. (2014). Antioxidant, antimicrobial activities and phenolic content of some Algerian medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 61, 350-359. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.07.037>
65. Kiehlbauch, J. A., Hannett, G. E., Salfinger, M., Archinal, W., Monserrat, C., & Carlyn, C. (2000). Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York state laboratories. *Journal of clinical microbiology*, 38(9), 3341-3348.
66. Kipic, K., et al. (2020). Evaluation of anticoagulant and antiplatelet activities of plant extracts: *In vitro* and *in vivo* models. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis / Blood Research*, 45(2), 112-120.
67. Korać, R. R., & Khambholja, K. M. (2011). Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacognosy Reviews*, 5(10), 164.
68. Ku, S. K., Kim, J. A., & Bae, J. S. (2013). Anticoagulant activities of caffeic acid and ferulic acid derivatives *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 27(4), 211-217.
69. Lahlou, S., Tahraoui, A., Israili, Z., & Lyoussi, B. (1999). Diuretic, antihypertensive and hypotensive effects of *Inula viscosa* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 67(2), 225-236.
70. Lahlou, A., et al., (2022). Phytochemical screening and anti-inflammatory activity of aqueous extracts of Moroccan *Dittrichia viscosa*. *Scientific African*, 16, e01198.
71. Lanas, A., & Chan, F. K. (2017). Peptic ulcer disease. *The Lancet*, 390(10094), 613-624.
72. Liang, X., et al. (2013). Proline essence: an amino acid with multiple roles in plant oxidative stress tolerance. *Plant Signaling & Behavior*, 8(8), e25136.
73. Lounis, H., Saidi, A., Bakli, S., Amira, S., & Gali, L. (2018). *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory potential of *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter leaves. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(12), 579-586. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.248053>
74. Luo, C., et al., (2021). Caffeic acid: A review of its anti-inflammatory effects and mechanisms of action. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 673919.

Références Bibliographiques

75. Magnani, C., Isaac, V. L., Correa, M. A., & Salgado, H. R. (2014). Antitumor and anti-inflammatory activities of caffeic acid and unknown compounds. *Journal of Clinical Medicine Research*, 6(5), 304-307.
76. Mahmoudi, S., Katiri, A., Bougertoula, A., & Khodir, M. (2016). Antioxidant and antimicrobial activities of *Dittrichia viscosa* L. leaves extracts from Algeria. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 16(3), 217-225.
77. Mancuso, G., et al. (2021). Asteraceae as a source of bioactive compounds for cosmeceutical applications. *Antioxidants*, 10(12), 1993.
78. Manousos, S., et al. (2016). Hemostatic and anticoagulant properties of medicinal plants: A focus on Asteraceae. *Journal of Ethnopharmacology*.
79. Mansur, J. S., Breder, M. N., Mansur, M. C., & Azulay, R. D. (1986). Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 61(3), 121-124.
80. Marchese, A., et al., (2016). Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A review. *Molecules*, 21(9), 1171.
81. Medeiros, A. K., Carvalho, G. C., Mesquita, J. X., Queiroz, A. F., Monteiro, N. K., Rocha, H. A., & Santos, E. A. (2016). Anticoagulant activity of a sulfated polysaccharide isolated from the green seaweed *Caulerpa cupressoides* var. *lycopodium*. *Journal of Applied Phycology*, 28(5), 2971-2980.
82. Memar, M. Y., et al., (2017). Carvacrol and thymol: strong antimicrobial agents against resistant bacteria. *Reviews in Medical Microbiology*, 28(2), 63-68.
83. Midaoui, M. E., Maataoui, A., Benbella, M., et al. (2011). Ethnobotanical study of some aromatic and medicinal plants in the Middle Atlas mountains of Morocco. *Natural Product Communications*, 6(10).
84. Mizushima, Y., & Kobayashi, M. (1968). Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20(3), 169-173.
85. Mrid, R. B., Bouchmaa, N., Kabach, I., Zouaoui, Z., Chtibi, H., Maadoudi, M. E., ... & Nhiri, M. (2022b). *Dittrichia viscosa* L. Leaves: A Valuable Source of Bioactive

- Compounds with Multiple Pharmacological Effects. *Molecules*, 27(7), 2108. <https://doi.org/10.3390/molecules27072108>
86. Musa, K. H., Abdullah, A., Kuswanto, K., & Subramaniam, V. (2013). A comparative study of DPPH radical-scavenging and ferric reducing antioxidant power (FRAP) of some edible tropical fruits. *International Food Research Journal*, 20(1), 51-55.
87. Mssillou, I., Agour, A., El Ghouizi, A., Hamamouch, N., & Lyoussi, B. (2022a). Chemical Composition and *In Vitro* Antibacterial Activity of *Dittrichia viscosa* L. Greuter Phytochemical Extracts. *Journal of Chemistry*, 2022, Article ID 8243351. <https://doi.org/10.1155/2022/8243351>
88. Mssillou, I., Bakour, M., Slighoua, M., Laaroussi, H., Revilla, G., & Lyoussi, B. (2022b). *Dittrichia viscosa* L. Greuter: Phytochemical Screening and *In Vivo* Wound Healing Activity. *Molecules*, 27(13), 3989. <https://doi.org/10.3390/molecules27133989>
89. Mssillou, I., et al., (2022c). Antioxidant and antibacterial activities of *Dittrichia viscosa* L. extracts. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 11(3), 342-351.
90. Navarrete, S., Alarcón, M., & Palomo, I. (2017). Aqueous extract of *Dittrichia viscosa* L. Greuter inhibits platelet coagulation cascades through specific polyphenolic pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 844-852.
91. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770-803.
92. Nićiforović, N., & Abramović, H. (2014). Sinapic acid and its derivatives: natural sources and bioactivity. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(1), 34-51.
93. Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 593-656.
94. Onyeka, C. P., et al., (2021). Mechanisms of protein denaturation inhibition by medicinal plant extracts. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 30(2), 24-32.
95. Oussaid, S., et al., (2017). Anticoagulant activity of aqueous extracts of *Dittrichia viscosa*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(03), 118-122.

Références Bibliographiques

96. Ozkan, E., Karakas, F. P., Yildirim, A., et al., (2019). Promising medicinal plant *Inula viscosa* L.: antiproliferative, antioxidant, antibacterial and phenolic profiles. *Progress in Nutrition*, 21(3), 652-661.
- Ozkan, E. E., et al. (2016). Secondary metabolites of *Inula* species. *Molecules*, 21(11), 1603.
97. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
98. Para, I., Albu, A., & Porfire, A. (2020). Acute and sub-acute toxicity study of a standardized plant extract in rats. *Toxicology Reports*, 7, 720-726.
99. Parolin, P., Scotta, M. I., & Bresch, C. (2014a). *Dittrichia viscosa*, a plant with many properties. *Journal of Mediterranean Ecology*, 12, 33-42.
100. Parolin, P., Ion Scotta, M., & Bresch, C. (2014b). Biology of *Dittrichia viscosa*, a Mediterranean ruderal plant: a review. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, 83, 251-262.
101. Pawlaczyk, I., et al., (2009). Polyphenolic-polysaccharide compounds from selected medicinal plants of Asteraceae: Chemical characterization and blood coagulation activity. *Thrombosis Research*, 123(4), 623-633.
102. Prieto, P., et al., (1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex. *Analytical Biochemistry*, 269(2), 337-341.
103. Raskin, I. (1992). Role of salicylic acid in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 43(1), 439-463.
104. Rhimi, W., Ben Salem, I., Immediato, D., Saidi, M., Boulila, A., & Cafarchia, C. (2017a). Chemical Composition, Antibacterial and Antifungal Activities of Crude *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter Leaf Extracts. *Molecules*, 22(7), 942.
105. Rhimi, W., et al., (2017b). Chemical composition and antibacterial activity of *Dittrichia viscosa* L. extracts. *Journal of New Sciences, Agriculture and Biotechnology*, 45(1).

Références Bibliographiques

106. Rhimi, W., Ielciu, I., Humadi, A., & Di Renzo, L. (2017c). Chemical composition and antioxidant activity of *Dittrichia viscosa* L. aqueous extract. *Journal of New Sciences*, 42, 2300-2309.
107. Rhimi, W., Hlel, R., Ben Salem, I., Boulila, A., Rejeb, A., & Saidi, M. (2019). *Dittrichia viscosa* L. Ethanolic Extract Based Ointment with Antiradical, Antioxidant, and Healing Wound Activities. *BioMed Research International*, 2019, Article ID 4081253. <https://doi.org/10.1155/2019/4081253>
108. Riaz, A., Rasul, A., Hussain, G., Shah, M. A., & Sarfraz, I. (2018). Astragalin: A bioactive phytochemical with potential therapeutic activities. *Phytotherapy Research*, 32(8), 1435-1451.
109. Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7), 933-956. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9)
110. Saeed, N., Khan, M. R., & Shabbir, M. (2012). Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilis leptophylla* L. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 221.
111. Saewan, N., & Jimtaisong, A. (2015). Photoprotection of natural flavonoids. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(9), 129-141.
112. Saggam, A., et al. (2022). Mechanism of action of plant-based anticoagulants: Integration of network pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 893325.
113. Salhi, S., Fadli, M., Zidane, L., & Douira, A. (2010). Études floristiques et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Moroc). *Mediterranean Botany*, 31, 133.
114. Saraf, S., & Kaur, C. D. (2010). *In vitro* sun protection factor determination of herbal oils used in cosmetics. *Pharmacognosy Research*, 2(1), 22.
115. Sarri, M., Boudjelal, A., Hendel, N., Sarri, D., & Benkhaled, A. (2015). Flora and ethnobotany of medicinal plants in the southeast of the capital of Hodna (Algeria). *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 1(1), 24-30.

Références Bibliographiques

116. 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.
117. Seca, A. M., Silva, A. M., Billa, A. J., & Cavaleiro, J. A. (2014). The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacology to individual bioactivity. *Molecules*, 19(3), 3346-3419. <https://doi.org/10.3390/molecules19033346>
118. Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
119. Smeriglio, A., et al. (2017). Polyphenols and health: A review of clinical evidence. *Phytotherapy Research*, 31(1), 3-34.
120. Sun, W., Shahrajabian, M. H., & Cheng, Q. (2021). Flavonoids, an important category of secondary metabolites in medicinal plants. *Current Pharmaceutical Design*, 27(3), 342-355.
121. Szabados, L., & Saviouré, A. (2010). Proline: a multifunctional amino acid. *Trends in Plant Science*, 15(2), 89-97.
122. Tahri, N., El Basti, A., Zidane, L., et al. (2012). Étude ethnobotanique des plantes médicinales dans la province de Settât (Maroc). *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 12(2), 192-208.
123. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.
124. Vlot, A. C., Dempsey, D. A., & Klessig, D. F. (2009). Salicylic acid, a multifaceted hormone to combat disease. *Annual Review of Phytopathology*, 47, 177-206.
125. Wacquant, J. P. (1990). Biogeographical and physiological aspects of the invasion by *Dittrichia* (ex-*Inula*) *viscosa* W. Greuter, a ruderal species in the Mediterranean Basin. *Biological Invasions in Europe and the Mediterranean Basin*, pp. 357-364.
126. Walsh, S. E., et al. (2003). Activity and mechanisms of action of selected monoterpenes against *S. aureus* and *E. coli*. *Journal of Applied Microbiology*, 95(2), 273-280.
127. World Health Organization. (2019). WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization.

Références Bibliographiques

128. Xia, N., et al. (2017). Resveratrol and Oxidative Stress: A Review. *Nutrients*, 9(6), 599.
129. Yadav, R. N. S., & Agarwala, M. (2011). Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*, 3(12), 10-14.
130. Zhu, L., et al., (2021). Kaempferol and its glycosides: A review of their biological activities and bioavailability. *Food Research International*, 141, 110091.

Annexes



Figure : Étape d'extraction de la plante

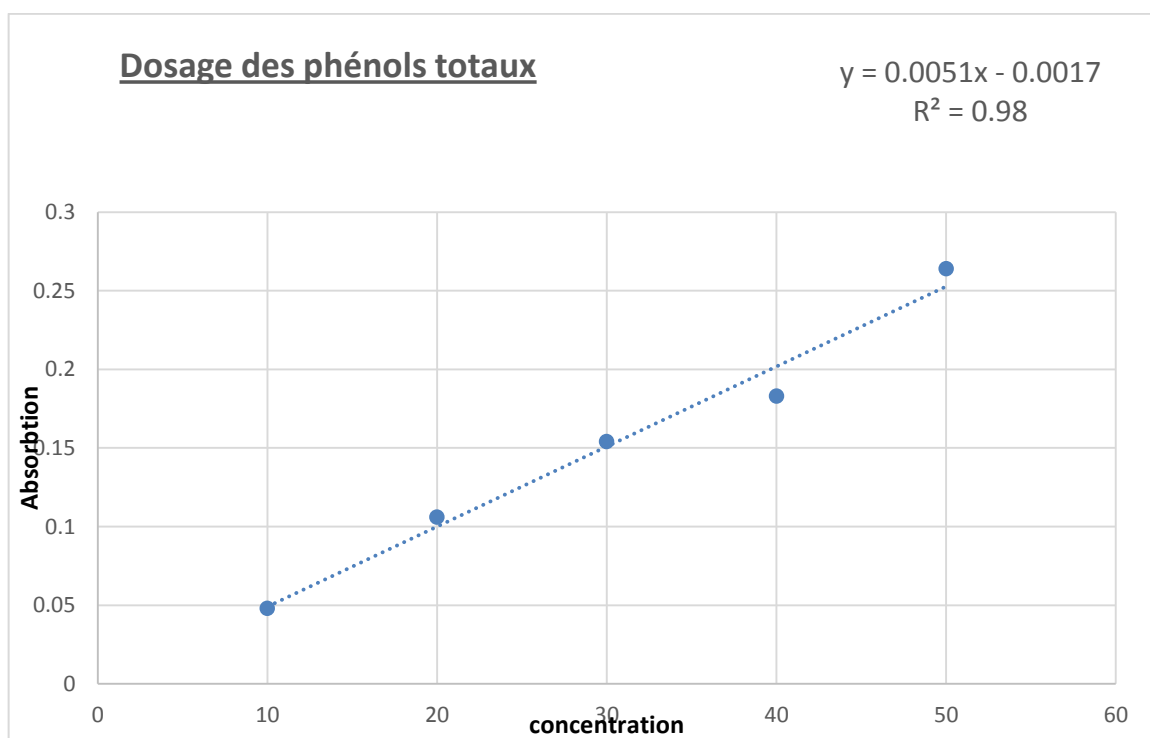


Figure : Dosage des phénols totaux

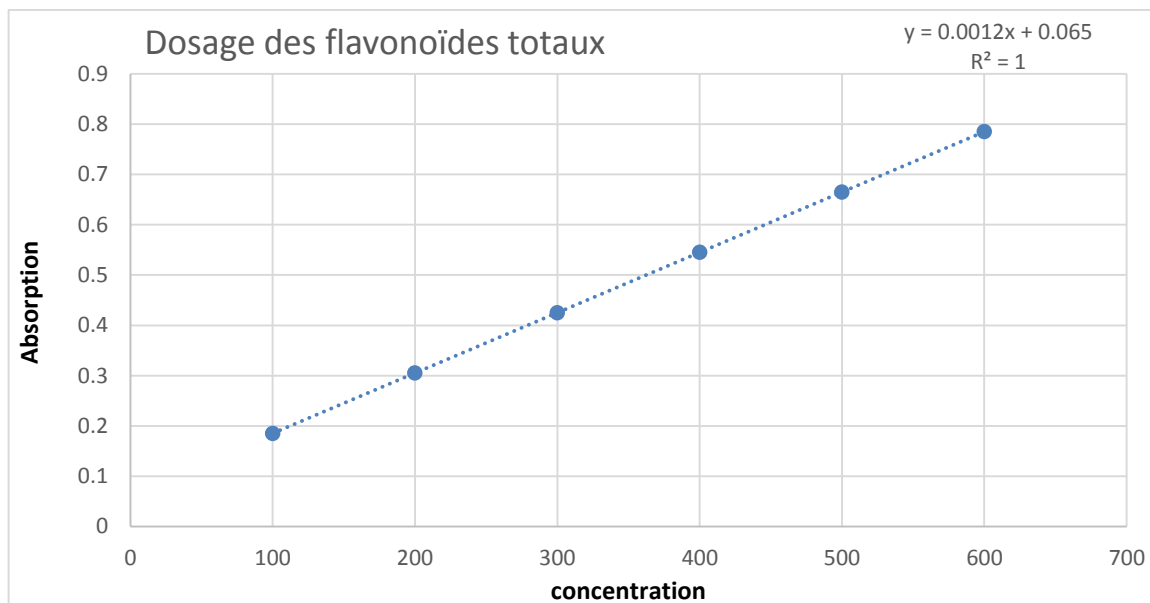


Figure : Dosage des flavonoïdes totaux

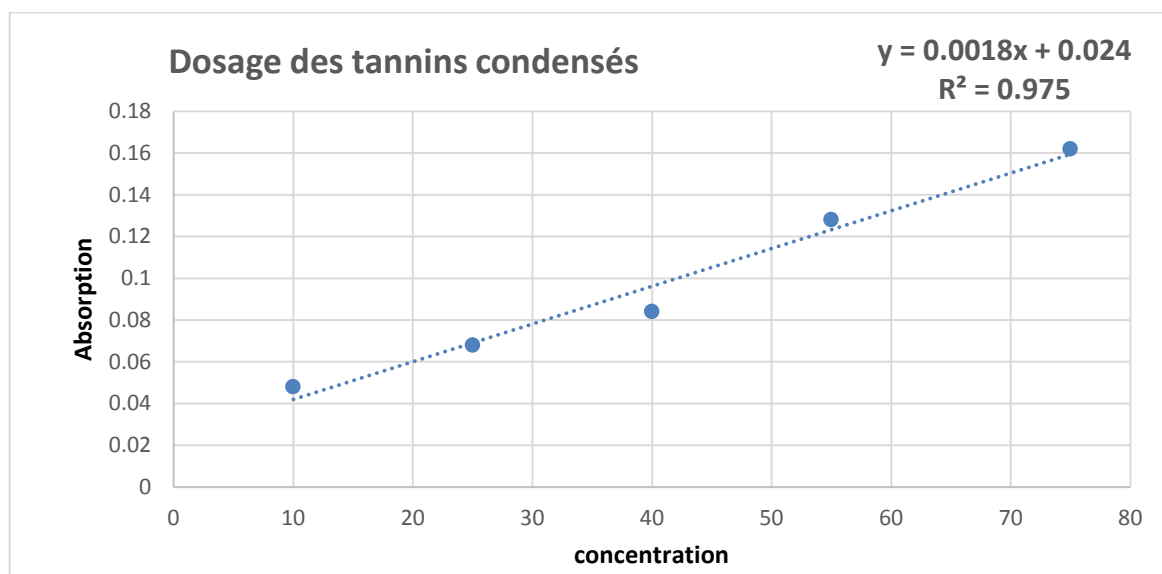


Figure : Dosage des tannins condensés

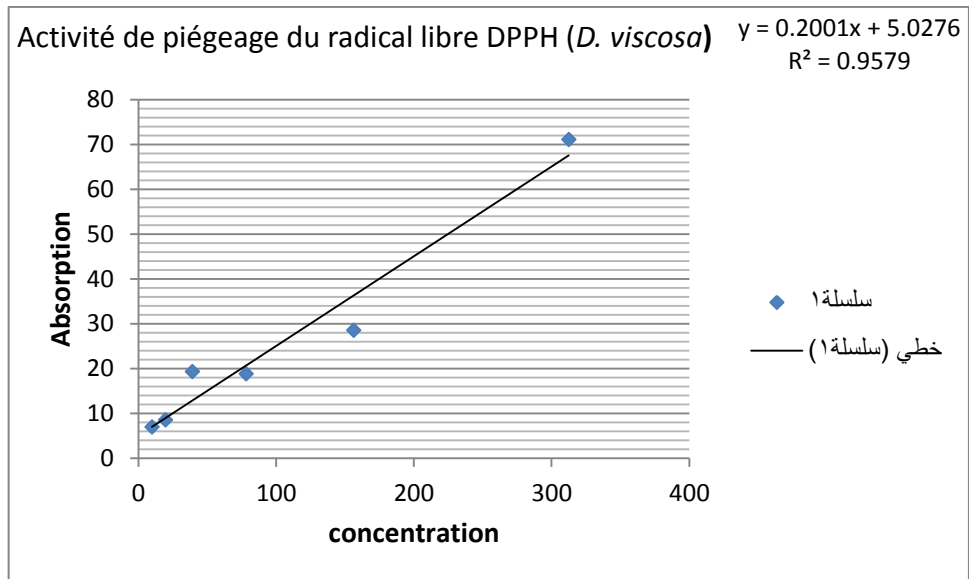
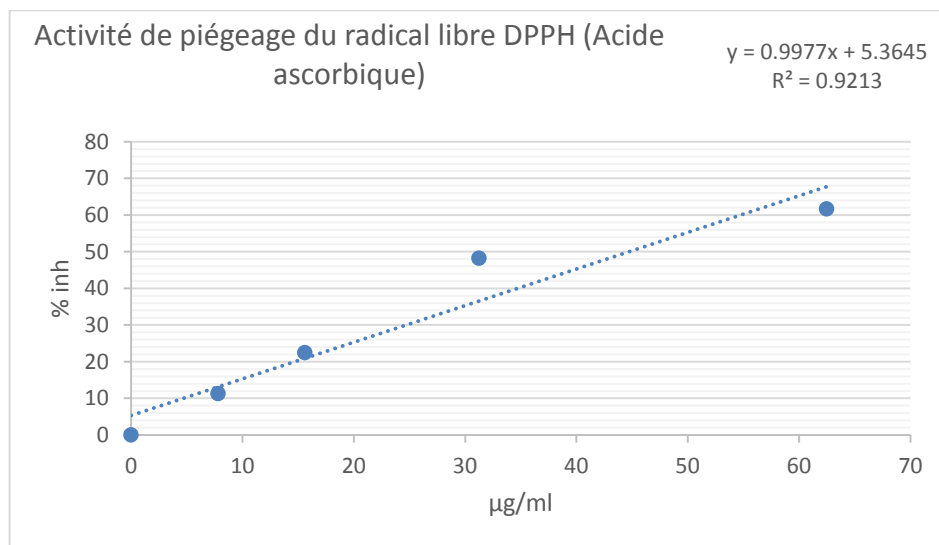
Figure : Activité de piégeage du radical libre DPPH (*D. viscosa*)

Figure : Activité de piégeage du radical libre DPPH (Acide ascorbique)

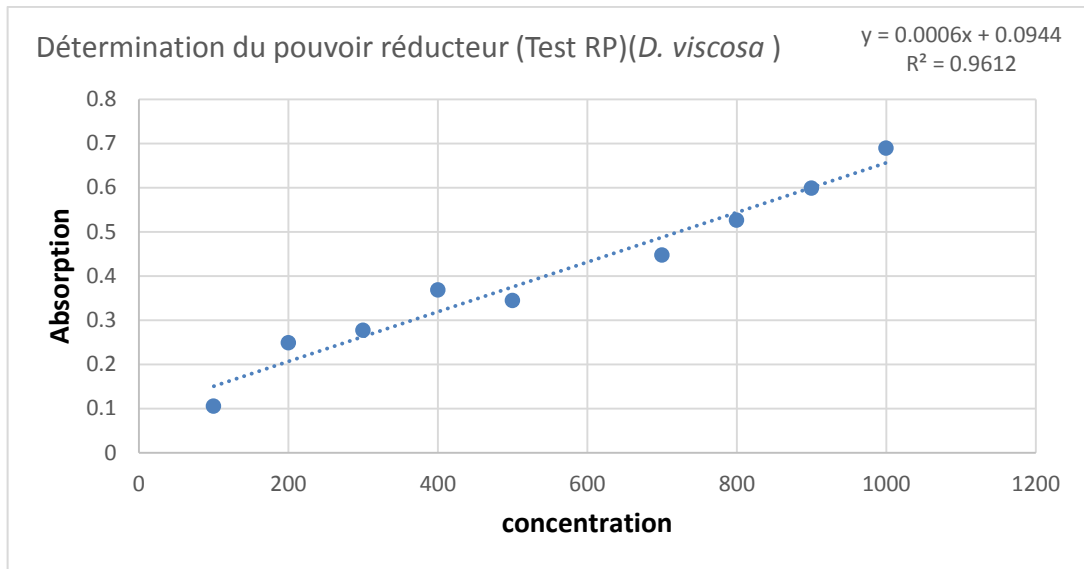


Figure : Détermination du pouvoir réducteur de l'extrait aqueux de *D. viscosa*

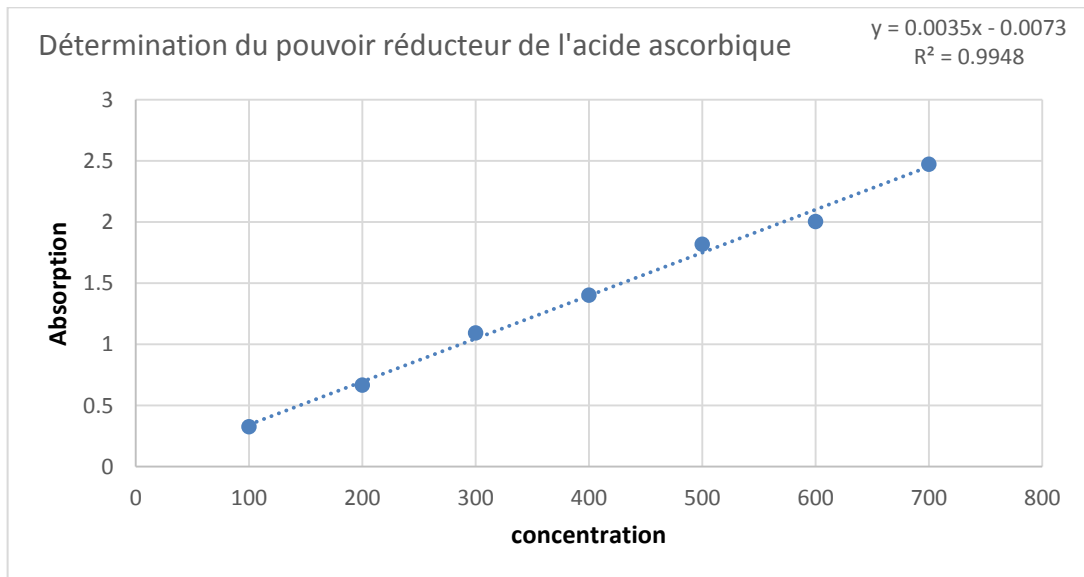


Figure : Détermination du pouvoir réducteur de l'acide ascorbique

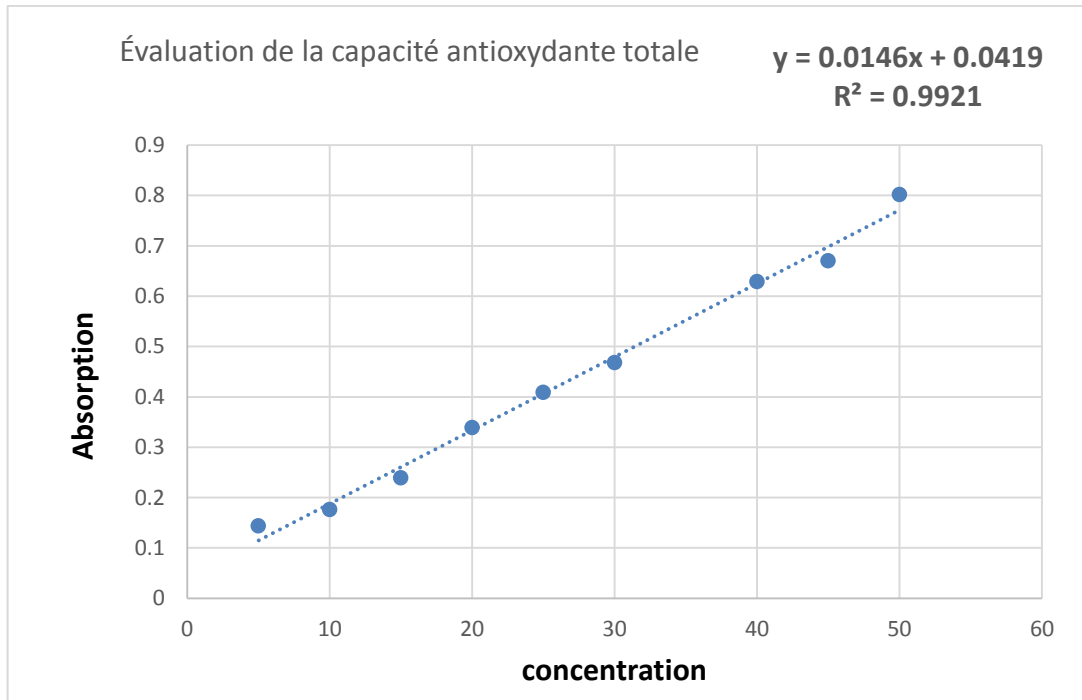


Figure : Évaluation de la capacité antioxydante totale

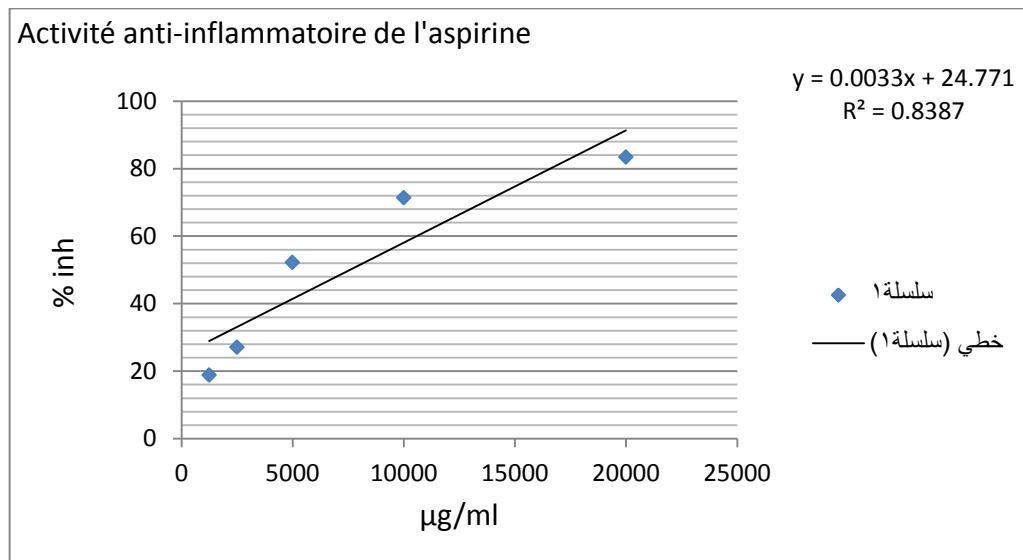


Figure : Activité anti-inflammatoire de l'aspirine

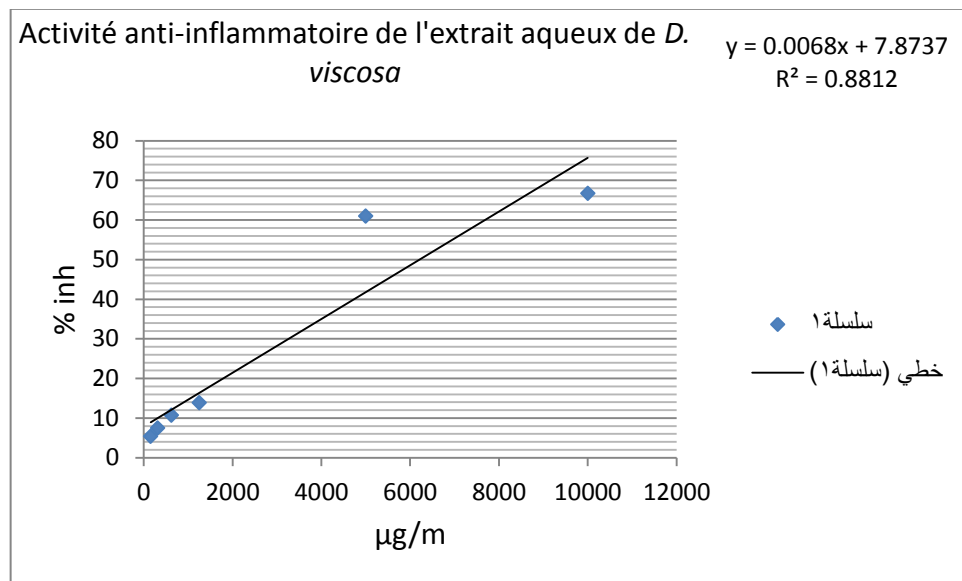


Figure : Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *D. viscosa*

EXT

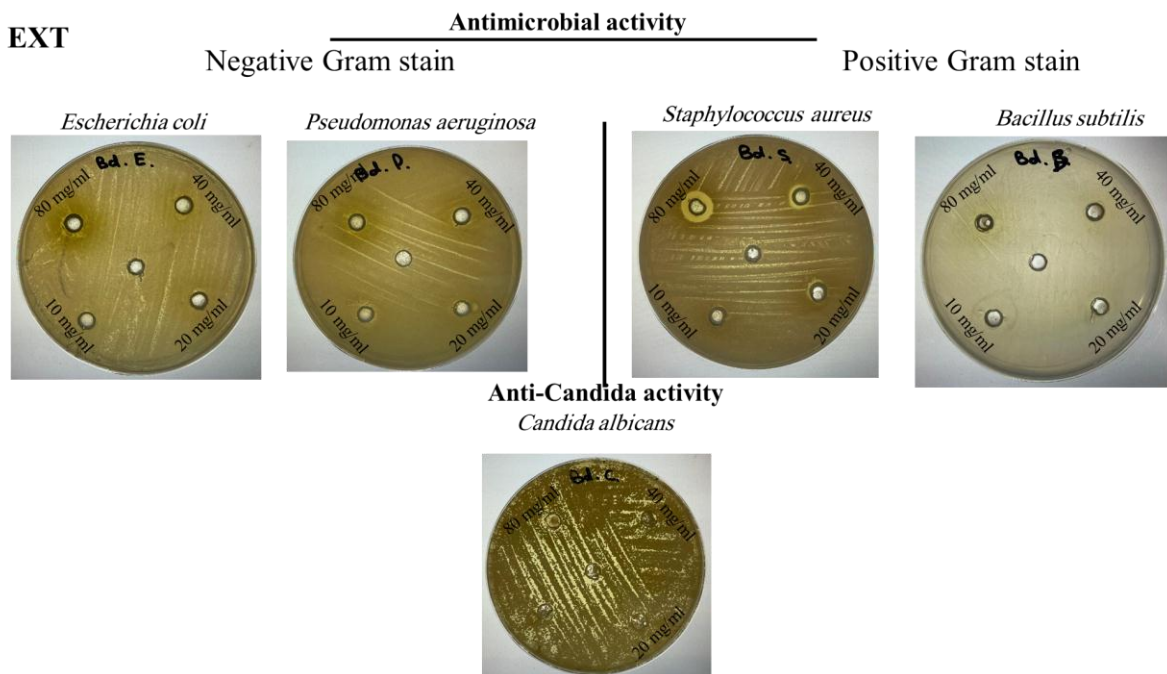


Figure : Activité antimicrobienne de l'extrait aqueux de *D. viscosa*

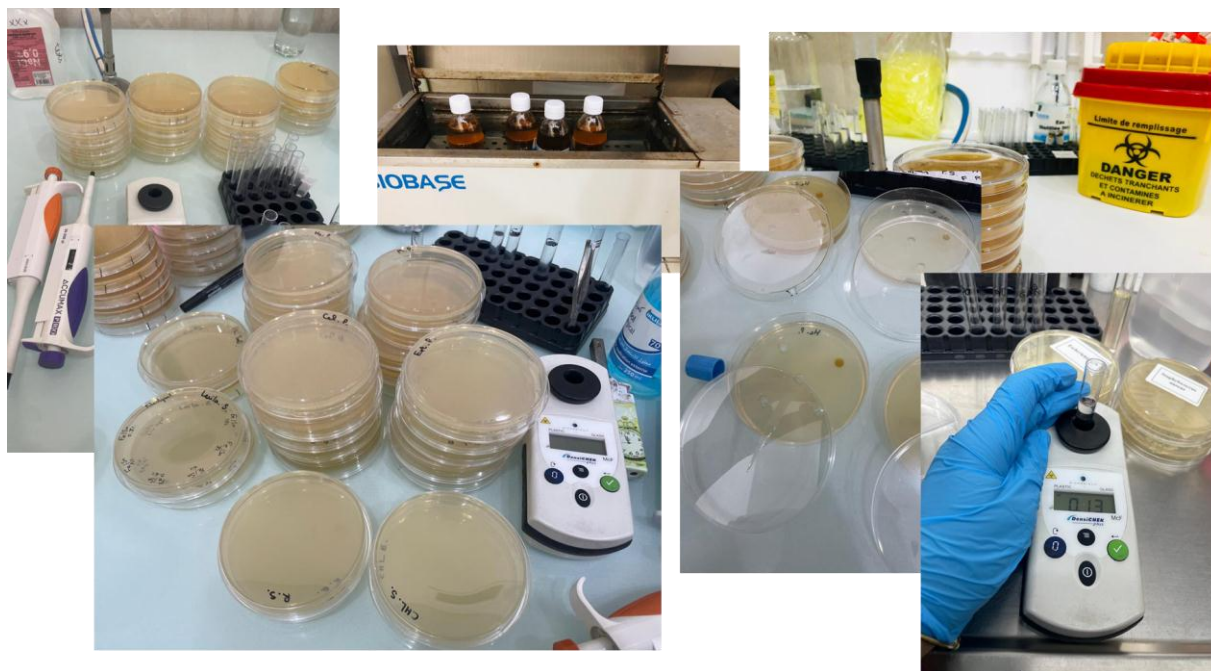


Figure : Étape de manipulation de l'Activité antimicrobienne



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي

مركز تطوير المقاولاتية لجامعة الوادي



الكلية/ المعهد : كلية العلوم الطبيعية والحياة

القسم: البيولوجيا الخلوية والجزيئية

المستوى و التخصص : ماستر 2 – بيوكيمياء تطبيقية

مذكرة التخرج لنيل شهادة جامعية – مشروع مؤسسة اقتصادية

عنوان المشروع:

دراسة النشاط المضاد للتخثر لمستخلص نبتة المكروان وآفاق تطويره في صيغة كبسولات نباتية

اللجنة الوطنية
للإبتكار

مقدمة في اطار الحصول على شهادة مؤسسة اقتصادية (مصغرة) في اطار القرار الوزاري 1275

المعدل و المتمم بالقرار الوزاري 008 المؤرخ في 23 فيفري 2025

BIOMAGRA



الفهرس

أولاً: فريق العمل والإشراف

- 1- فريق العمل
- 2- فريق الإشراف

ثانياً: تعريف المشروع

1. تحديد النشاط
2. قطاع النشاط
3. رمز النشاط

ثالثاً: وصف فكرة المشروع

1. ما هي منتجاتي / خدماتي
2. من سيشتري منتجاتي / خدماتي
3. أين سيقام مشروع وكيف ستصل منتجاتي/خدماتي للزبائن
4. كيف سيتشغل مشروع
5. مبررات اختيار فكرة مشروع

رابعاً: دراسة السوق

1. طبيعة وحجم المنافسة: من هم المنافسون المباشرون وغير المباشرين؟
2. حجم السوق المستهدف والمحتمل
3. تحليل SWOT: نقاط القوة والضعف والفرص والتهديدات لمشروع
4. نموذج العمل التجاري BMC لمشروع

خامساً: الدراسة التقنية

1. احتياجات المشروع من الموارد البشرية: (ما هي الاحتياجات من الموظفين؟)
2. موقع إقامة مشروع ومبررات اختياره: أين سيكون موقع مشروع؟

سادساً: تقدير تكاليف وإيرادات مشروع

1 - تقدير تكاليف مشروع

- 1.1 تقدير المبلغ الإجمالي للاستثمار في مشروع
- 2.1 تقدير مشتريات مشروع من المواد الأولية في مشروع
- 3.1 تقدير تكاليف اليد العاملة في مشروع
- 4.1 تقدير التكاليف المشتركة لمشروع
- 5.1 تقدير تكاليف اهتلاك الاستثمارات لمشروع

2- تقدير إيرادات مشروع

- 1.2 تقدير حجم المبيعات السنوية لمشروع
- 2.2 حساب النتيجة السنوية لمشروع

دراسة النشاط المضاد للتخثر لمستخلص نبتة المكرمان وآفاق تطويره في صيغة كبسولات نباتية

أولاً: فريق العمل والإشراف

1-فريق العمل

فريق المشروع	التخصص	الكلية/ المعهد	الخبرة/ الكفاءة في مجال المشروع
الطالب: بدر الدين محمد الامين	بيوكيمياء تطبيقية	كلية علوم الطبيعة والحياة	بيوكيمياء تطبيقية – تحليل وتركيب المستخلصات النباتية
الطالب: علاوة سيف الدين	بيوكيمياء تطبيقية	كلية علوم الطبيعة والحياة	بيوكيمياء تطبيقية – دراسات الأنشطة البيولوجية وتحليل UPLC-ESI-MS/MS

2-فريق الإشراف

المشرف	التخصص	الكلية
المشرف الرئيسي: د. ابتسام العايب	بيوكيمياء تطبيقية	كلية علوم الطبيعة والحياة

ثانياً: تعريف المشروع:

تحديد النشاط	قطاع النشاط	رمز النشاط (وفق مدونة الأنشطة للمركز الوطني للسجل التجاري cnrc)
تصنيع وتسويق كبسولات عشبية تحتوي على المستخلص المائي لنبتة <i>Dittrichia viscosa</i> للاستخدام الطبي الداخلي	الصناعة الدوائية والفيتو-صيدلانية	4772 – تجارة التجزئة في المستحضرات الصيدلانية والمنتجات الطبية

ملاحظة: هذا المشروع يستوجب الحصول على: (1) ترخيص تصنيع المواد الصيدلانية من وزارة الصحة، (2) تسجيل المنتج لدى الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية (ANMP)، (3) شهادة مطابقة معايير الممارسات الصناعية الجيدة (BPF).

ثالثاً: وصف فكرة المشروع:

ينبغي ان يكون صاحب / أصحاب المشروع على دراية بكل تفاصيل المشروع وقادرين على تقديم وصف ملخص ودقيق عنه ، من خلال الإجابة بدقة على العناصر التالية :

ما هي منتجاتي أو خدماتي:

المنتج الرئيسي: كبسولات BIOMAGRA – كبسولات عشبية تحتوي على المستخلص المائي المجفف لأجزاء نبتة *Dittrichia viscosa* الهوائية. يُعدّ هذا المستخلص غنياً بالمركبات الفينولية (213.39 ملغ EAG/غ)، والفلافونيدات (30.56 ملغ EQ/غ)، والعفص المكثف (12.04 ملغ EC/غ)، فضلاً عن 23 مركباً حيواً تم تحديدها بتقنية UPLC-ESI-MS/MS أبرزها: حمض الكافيك، الكايمبفيرول-3-O-غلوكوسيد، حمض السينايك، والريسفيراترول. الخصائص العلاجية المثبتة: (1) مضاد أكسدة قوي (IC₅₀ DPPH = 224.68 µg/mL)، (2) مضاد التهابات يتفوق على الأسبرين (IC₅₀ = 6.21 mg/mL)، (3) مضاد للميكروبات ضد *Staphylococcus aureus* تثبيط 14 ملم)، (4) مضاد للتخثر (إطالة aPTT و PT)، (5) حماية من الأشعة فوق البنفسجية (SPF = 19.91) صيغة المنتج: كبسولات جيلاتينية صيدلانية، 100 ملغ من المستخلص الجاف/كبسولة، علبة 30 كبسولة

من سيشتري منتجاتي / خدماتي:

الشريحة الأولى: الأفراد الباحثون عن علاجات طبيعية للأمراض الالتهابات المزمنة، والاضطرابات التخثرية الخفيفة، والإجهاد التأكسدي.

الشريحة الثانية: الصيدليات الخاصة والمستوصفات في ولايات وادي سوف، الوادي، بسكرة، وورقلة.

الشريحة الثالثة: المؤسسات والمصحات التي تعتمد الطب التكميلي والعشبي.

الشريحة الرابعة (مستقبلي): شركات التوزيع الصيدلاني الوطنية ومنصات التجارة الإلكترونية.

أين سيقام مشروعك وكيف تصل منتجاتي / خدماتي للزبائن :

الموقع: المنطقة الصناعية بمدينة الوادي (وادي سوف). سيضم: (1) وحدة إنتاج صغيرة وفق معايير BPF ، (2) مخزن للمواد الأولية والمنتجات، (3) مكتب إداري وتجاري.

قنوات التوزيع: البيع المباشر للصيدليات، التوزيع عبر موزعين معتمدين، إنشاء صفحة إلكترونية ومنصات تواصل اجتماعي، والمشاركة في المعارض الصحية.

كيف سيشغل مشروعك:

يُدير المشروع من قبل المؤسسين (بدر الدين محمد الأمين وعلاوة سيف الدين) بصفة مسيرين. يتضمن الفريق صيدلانياً مشرفاً على الجودة، وعمالاً في الإنتاج والتعبئة، وعون مبيعات. يُجرى التصنيع وفق: النوع البارد ثم تجفيف الرذاذ (Spray Drying) ثم تعبئة الكبسولات وفق معايير الجودة الصيدلانية الجزائرية.

مبررات اختيار فكرة مشروعك:

1. إثبات علمي قاطع: أثبتت مذكرتنا الأنشطة البيولوجية المتعددة عبر تجارب in vitro و in vivo دقيقة، مع سلامة تامة حتى 3000 ملغ/كغ.

2. وفرة المادة الأولية وانخفاض تكلفتها: نبات بري ينمو تلقائياً في شمال الجزائر.

3. فجوة سوقية حقيقية: غياب شبه تام لمنتجات صيدلانية جزائرية من هذه النبتة رغم استخدامها في الطب التقليدي.

4. توجه عالمي نحو الطب النباتي: تنامي إقبال المستهلكين على المنتجات الطبيعية بديلاً عن الأدوية الكيميائية.

5. توافق مع السياسات الوطنية لتطوير القطاع الصيدلاني المحلي وتقليص الاستيراد.

رابعاً: دراسة السوق

1. طبيعة وشدة المنافسة: من هم المنافسون المباشرون وغير المباشرون؟

شدة المنافسة

طبيعة المنافسة

دراسة النشاط المضاد للتخثر لمستخلص نبتة المكرمان وآفاق تطويره في صيغة كبسولات نباتية

المنافسون	مباشرة	غير مباشرة	قوية	متوسطة	ضعيفة
مستوردو المكملات العشبية (آسيوية/أوروبية)	✓		✓		
شركات الصيدلة الوطنية (BIOPHARM, SAIDAL)		✓		✓	
باعة الأعشاب التقليديون (الطارون)		✓			✓

أذكر استراتيجيات مؤسستك في التعامل مع منافسيها:

التميز بالإثبات العلمي الصارم (أوراق بحثية محكمة)، تقديم سعر تنافسي أقل من المستوردات، بناء الثقة عبر شفافية المكونات وشهادات المطابقة، والتوزيع التدريجي من المنطقة المحلية نحو الوطنية.

2. حجم السوق المستهدف والمحتمل:

- حجم السوق المستهدف: الأفراد في ولاية الوادي والولايات المجاورة (بسكرة، ورقلة، غرداية) ممن يعانون من الالتهابات المزمنة واضطرابات التخثر والإجهاد التأكسدي، يُقدَّر تعدادهم بين 150.000 و 200.000 فرد في المرحلة الأولى، فضلاً عن نحو 200 صيدلية في هذه الولايات.

- حجم السوق المحتمل: مجمل المهتمين بالطب النباتي في الجزائر يتجاوز 2 مليون شخص على المستوى الوطني، خاصة مع ارتفاع الوعي الصحي بعد جائحة كوفيد-19. العوامل المحفزة: الرغبة في منتجات طبيعية آمنة وانخفاض الآثار الجانبية وسهولة الاستخدام

3. تحليل SWOT: نقاط القوة والضعف والفرص والتهديدات لمشروع:

- نقاط القوة: كل العناصر (داخل المؤسسة) التي تشكل مصدر قوة لمشروع (قد تكون: مهارات خاصة، موارد بشرية، موارد مادية،)
- نقاط الضعف: كل العناصر (داخل المؤسسة) التي تشكل نقطة ضعف أو تقف عائقاً أمام مشروع حالي أو مستقبلي

• الفرص: كل العناصر الخارجية التي لها أثر إيجابي على تنفيذ مشروع أو تطوره في المستقبل

• التهديدات: كل العناصر الخارجية التي لها أثر سلبي على تنفيذ مشروع أو تطوره في المستقبل

جدول تحليل SWOT

SWOT	عوامل تساعد في تحقيق الأهداف	عوامل تعطل تحقيق الأهداف
عوامل داخلية	نقاط القوة Strengths	نقاط الضعف Weaknesses
	1. إثبات علمي صارم لفعالية وسلامة المستخلص	1. تكاليف الترخيص الصيدلاني مرتفعة في المرحلة الأولى
	2. كفاءة تقنية عالية للمؤسسين في هذا المجال تحديداً	2. الحاجة إلى معدات تصنيع متخصصة (مجفف الرذاذ)

3. تكلفة منخفضة للمادة الأولية (نبات بري محلي)	3. محدودية الوعي الشعبي بالنبتة مقارنة بالأعشاب الشائعة
عوامل خارجية	الفرص Opportunities التحديات Threats 1. توجه حكومي لدعم الصناعة الصيدلانية المحلية 2. تنامي الطلب المحلي والعالمي على المنتجات الطبيعية 3. دعم صناديق المقاولاتية الجامعية (ANSEJ, CNAC) 1. بيروقراطية الترخيص الصيدلاني وطول إجراءاته 2. إمكانية دخول منافسين بمنتجات مماثلة بعد نجاح المشروع 3. تقلبات كمية الحصاد بسبب الجفاف أو تغيرات مناخية

اللجنة الوطنية للتسويقية لمتابعة
الابتكار وزيادة الاعمال الجامعية
NCCFIUE

4. نموذج العمل التجاري BMC لمشروع:

الشركاء الرئيسيون	الأنشطة الرئيسية	القيمة المقترحة	العلاقة مع العملاء	العملاء
موردو نبتة <i>D. viscosa</i> المجففة مورد كبسولات فارغة صيدلانية مختبرات تحليل الجودة المعتمدة الصيدليات والموزعون	جمع النبتة وتجفيفها وطحنها تحضير المستخلص المائي وتجفيف الرذاذ تعبئة الكبسولات ومراقبة الجودة التسويق والتوزيع	كبسولات طبيعية آمنة ذات فعالية علاجية مثبتة علمياً (مضادة للأكسدة، الالتهاب، الميكروبات والتخثر). منتج جزائري بسعر معقول.	توعية صحية عبر منصات التواصل استشارة مجانية مع الصيدلاني ضمان جودة وإرجاع عند الشكوى	الأفراد الباحثون عن علاج طبيعي الصيدليات والمستوصفات مراكز الطب التكميلي
الموارد الرئيسية		قنوات توزيع		
• النبتة (مادة خام) • معدات التصنيع والتعبئة • خبرة الفريق العلمية • الترخيص الصيدلاني		• الصيدليات مباشرة • موزعون معتمدون • منصات إلكترونية • معارض صحية		
التكاليف		الإيرادات		
تكاليف استثمارية (معدات، ترخيص، تهيئة) + تكاليف تشغيلية (مواد أولية، أجور، إيجار، تسويق)		مبيعات الكبسولات للصيدليات والأفراد (علبة 30 كبسولة بسعر مقترح 1000 – 1500 دج)		

خامسا: الدراسة التقنية

1. احتياجات المشروع من الموارد البشرية:

طبيعة المستخدمين	العدد	الكفاءات / الشهادات
المسير: بدر الدين محمد الأمين وعلوة سيف الدين – إدارة عامة وإشراف على الإنتاج	2	ماسر بيوكيمياء تطبيقية
الإطارات: مشرف مراقبة الجودة والتسجيل الصيدلاني	1	دكتوراه / ماسر علم الصيدلة أو علوم الغذاء
عمال التحكم: تقني مختبر + مسؤول تسويق ومبيعات	2	تقني سامي في الكيمياء أو البيولوجيا، ليسانس تسويق
عمال التنفيذ: عاملا إنتاج وتعبئة (2) + حارس أمن (1)	3	شهادة تعليم ثانوي / تكوين مهني

2. اختيار موقع إقامة المشروع :

الموقع: المنطقة الصناعية بمدينة الوادي (وادي سوف)، ولاية الوادي. المساحة: 100 – 150 م² (وحدة إنتاج + مخزن + مكتب).

مبررات الاختيار: (1) توافر البنية التحتية (كهرباء، ماء، مواصلات)، (2) وجود خريجي جامعة الوادي كعمالة مؤهلة، (3) دعم مركز تطوير المقاولاتية الجامعية، (4) انخفاض تكلفة الإيجار مقارنة بالمدن الكبرى، (5) قرب أسواق التوزيع الإقليمية.

سادسا: تقدير تكاليف وإيرادات المشروع

1 - تقدير تكاليف المشروع

1.1 تقدير المبلغ الإجمالي للاستثمار: (تكلفة المشروع)

المبلغ (دج)	البيان
2.500.000	آلات ومعدات الإنتاج (مجفف رذاذ، خلاط، مرشح، آلة تعبئة الكبسولات)
800.000	تهئية المحل (تركيب، طلاء، تكييف، نظام تهوية)
1.200.000	العتاد المتنقل (سيارة نقل صغيرة)
150.000	العتاد المكتبي (مكاتب، كراسي، خزائن)
120.000	عتاد الإعلام الآلي (حاسوبان، طباعة)
80.000	عتاد السمعي البصري والاتصالات
200.000	تركيب التجهيزات
500.000	المصاريف العامة للإنشاء (ترخيص، تسجيل، دراسات قانونية)

دراسة النشاط المضاد للتخثر لمستخلص نبتة المكرمان وآفاق تطويره في صيغة كبسولات نباتية

400.000	رأس المال العامل (مواد أولية السنة الأولى)
5.950.000	المبلغ الإجمالي للاستثمار (تكلفة المشروع)
2.500.000	آلات ومعدات الإنتاج (مجفف رذاذ، خلاط، مرشح، آلة تعبئة الكبسولات)
800.000	تهيئة المحل (تركيب، طلاء، تكييف، نظام تهوية)

2.1 تقدير مشتريات المشروع من المواد الأولية

السنة 3	السنة 2	السنة 1	قائمة المواد الأولية	
1200	800	500	الكمية (كغ)	1. نبتة D. viscosa مجففة ومطحونة
280	300	300	سعر الوحدة (دج/كغ)	
336.000	240.000	150.000	تكلفة المادة 1 (دج)	
300.000	200.000	120.000	الكمية (وحدة)	2. كبسولات جيلاتينية فارغة صيدلانية
1.8	2	2	سعر الوحدة (دج)	
540.000	400.000	240.000	تكلفة المادة 2 (دج)	
10.000	6.500	4.000	الكمية (علبة)	3. مواد التعبئة والتغليف (علب، ورق)
45	50	50	سعر الوحدة (دج)	
450.000	325.000	200.000	تكلفة المادة 3 (دج)	
1.326.000	965.000	590.000	إجمالي مبالغ المشتريات من المواد الأولية	

3.1 تقدير تكاليف اليد العاملة

قيمة الاجر			عدد العمال			تسمية المنصب
السنة 3	السنة 2	السنة 1	السنة 3	السنة 2	السنة 1	
55.000 دج	50.000 دج	45.000 دج	2	2	2	المسئران (بدر الدين محمد الامين وعلاوة سيف الدين)
70.000 دج	65.000 دج	60.000 دج	1	1	1	مشرف مراقبة الجودة (صيدلاني)
42.000 دج	38.000 دج	35.000 دج	2	2	2	تقني مختبر + مسؤول تسويق
29.000 دج	27.000 دج	25.000 دج	4	3	3	عمال إنتاج + حارس أمن

- ينبغي ان لا يقل الاجر الشهري الصافي عن الحد الأدنى المضمون

4.1 تقدير التكاليف الخارجية للمشروع

السنة 03	السنة 02	السنة 01	البيان
145.000	130.000	120.000	مصاريف الكهرباء/الغاز/الماء
100.000	90.000	80.000	تكاليف الصيانة و التصليح

دراسة النشاط المضاد للتخثر لمستخلص نبتة المكرمان وآفاق تطويره في صيغة كبسولات نباتية

264.000	252.000	240.000	تكاليف الايجار
70.000	65.000	60.000	مصاريف تأمين العتاد و المعدات
250.000	200.000	150.000	مصاريف التسويق (الدعاية والإشهار)
20.000	30.000	50.000	تكاليف التكوين والتدريب
70.000	65.000	60.000	مصاريف عامة (أعباء خارجية) أخرى
919.000	832.000	760.000	المجموع

1.5 تقدير تكاليف اهتلاك الاستثمارات

البيان	مدة الاهتلاك (بالسنوات)	قسط الاهتلاك السنوي (دج)
آلات ومعدات الإنتاج – 2.500.000 دج	7	357.143
العتاد المتنقل – 1.200.000 دج	5	240.000
العتاد المكتبي – 150.000 دج	5	30.000
عتاد الإعلام الآلي – 120.000 دج	3	40.000
عتاد السمعي البصري والاتصالات – 80.000 دج	3	26.667
تهئية المحل – 800.000 دج	10	80.000
المبلغ الإجمالي		773.810

- يطبق الاهتلاك الخطي (تحدد مدة الاهتلاك وفقا لقرار وزارة المالية المؤرخ في 14 أفريل 2025 المعدل والمتمم للقرار الصادر بتاريخ 25 فيفري 2024 الذي يحدد مدة اهتلاك التثبيات المطبقة لتحديد النتيجة الجبائية – الجريدة الرسمية عدد 29 لسنة 2025)

3-تقدير إيرادات المشروع

1.3 تقدير حجم المبيعات السنوية

البيان	السنة 1	السنة 2	السنة 3
الكمية المباعة	3.500	6.000	9.000
سعر الوحدة (دج)	1.000	1.000	1.000
قيمة مبيعات المنتج 1 (دج)	3.500.000	6.000.000	9.000.000
الكمية المباعة	500	1.200	2.500
سعر الوحدة (دج)	1.500	1.500	1.500
قيمة مبيعات المنتج 2 (دج)	750.000	1.800.000	3.750.000
إجمالي المبيعات	4.250.000	7.800.000	12.750.000

2.3 حساب النتيجة السنوية

البيان	السنة 01	السنة 02	السنة 03
رقم الأعمال (المبيعات) ... (1)	4.250.000	7.800.000	12.750.000
المشتريات المستهلكة ... (2)	590.000	965.000	1.326.000
الأعباء الخارجية ... (3)	760.000	832.000	919.000
القيمة المضافة ... (4) = (1) - (2) - (3)	2.900.000	6.003.000	10.505.000
الأجور و الأعباء الاجتماعية ... (5)	1.512.000	1.764.000	2.226.000
إجمالي فائض الاستغلال ... (6) = (4) - (5)	1.388.000	4.239.000	8.279.000
الإهلاكات و المؤونات ... (7)	773.810	773.810	773.810
نتائج الاستغلال (8) = (6) - (7)	614.190	3.465.190	7.505.190
الضرائب على الشركات / IFU (9)	116.696	658.386	1.425.986
صافي الدخل (10) = (8) - (9)	497.494	2.806.804	6.079.204
تطور رقم الأعمال	(مرجعي) +83%	+ 83%	+ 63%

خاتمة:

على المستوى المحلي: يُساهم المشروع في خلق 8 مناصب شغل مباشرة في ولاية الوادي، ودعم سلسلة توريد محلية تشمل جامعي الأعشاب والمزارعين، مع تنشيط الاقتصاد الجهوي وتقليص الهشاشة الاجتماعية.

على المستوى الوطني: يُقلّص المشروع الاعتماد على استيراد المكملات الدوائية الطبيعية من الخارج، ويُضخّ في خزانة الدولة الضرائب والرسوم، ويُرسّخ ثقافة التصنيع الصيدلاني المحلي القائم على البحث العلمي. كما يفتح المجال أمام تصدير المنتجات مستقبلاً نحو الأسواق المغاربية والأفريقية.