



République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche scientifique
Université d'El Oued



Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie cellulaire et moléculaire

MÉMOIRE DE MASTER

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Domaine : Sciences
biologiques

Spécialisation : Toxicologie

THEME

**Caractérisation et activité biologique de l'extrait de
feuilles de *Ficus carica L.*, évaluation *in vitro* et *in silico***

Présenté par :

Rayane SADAQUI

Fatima zahra GUIZOUT

Chourouk CHEMSA

Membres du Jury:

- | | | | |
|-------|-----------------|-----|-------------|
| • Dr. | Aicha TEDJANI | MCB | Président |
| • Dr. | Imane CHELLALBA | MCB | Examineur |
| • Dr. | Said TOUATI | MCB | Superviseur |

Année académique: 2025 – 2026





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ ﴾ صدق الله العظيم

Louange à Allah qui nous a permis d'achever ce travail et qui nous a ouvert les portes du savoir et de la connaissance. Que la paix et les bénédictions soient sur notre Prophète Mohammed, ainsi que sur sa famille et ses compagnons.

Après effort et persévérance, nous adressons nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à Allah Tout-Puissant, qui nous a aidés à réaliser ce mémoire, en espérant qu'il soit un travail utile et béni.

Nous adressons nos plus vifs remerciements et notre profonde reconnaissance à notre encadrant, le professeur Saïd Touati, pour ses orientations précieuses, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous exprimons également notre gratitude aux membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce mémoire, ainsi que pour leurs remarques scientifiques qui contribueront à enrichir ce travail.

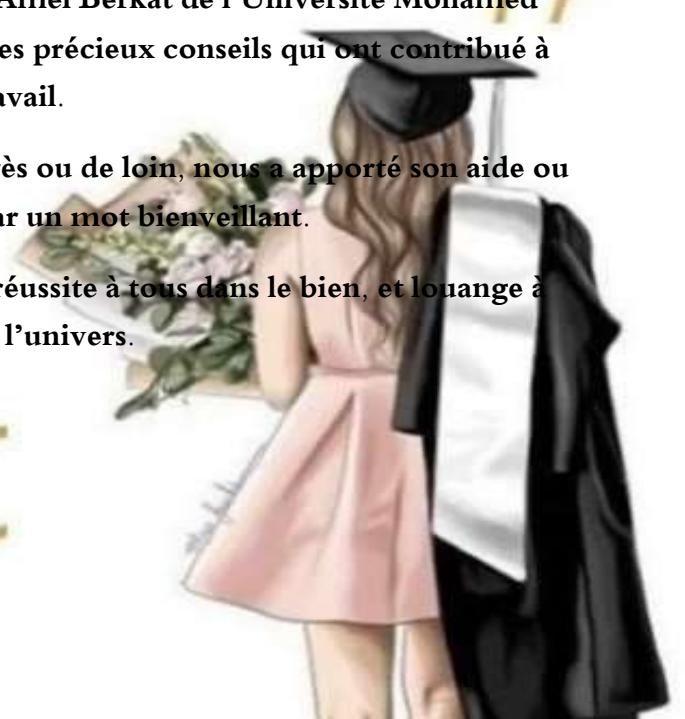
Nous n'oublions pas de remercier l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation et nous ont accompagnés durant notre parcours universitaire.

Nous adressons nos sincères remerciements à Madame Sana Goubi, responsable du laboratoire, ainsi qu'à l'enseignante Bouchra, pour leur aide, leurs conseils et leur soutien au sein du laboratoire, ce qui a grandement facilité la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier la docteur Amel Berkat de l'Université Mohamed Khider de Biskra, pour son soutien, son aide et ses précieux conseils qui ont contribué à enrichir ce travail.

Enfin, nous remercions toute personne qui, de près ou de loin, nous a apporté son aide ou son soutien, ne serait-ce que par un mot bienveillant.

En conclusion, nous prions Allah d'accorder la réussite à tous dans le bien, et louange à Allah, Seigneur de l'univers.





DÉDICACE

﴿ بِرَحْمَةِ اللَّهِ الْكَرِيمِ آمَنُوا وَآلِهِمْ أَوْثَرُوا الْعِلْمَ حَرَامًا ﴾

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. Louange à Allah, une louange digne de Sa majesté et de l'immensité de Son pouvoir, une louange par laquelle les bienfaits se succèdent et les degrés s'élèvent, et par Sa grâce les travaux s'accomplissent et les difficultés s'allègent. Que la paix et les bénédictions soient sur notre Prophète Mohammed, sceau des prophètes et des messagers, par qui Allah a éclairé les chemins, apaisé les cœurs, transmis le message, accompli la mission et conseillé la **أُمَّة**, ainsi que sur sa famille pure et ses compagnons, et ceux qui les suivent avec droiture jusqu'au Jour du Jugement.

Avec toute la fidélité et la reconnaissance, et dans un moment qui résume un parcours de travail et de patience, je dédie ce modeste travail à ceux qui ont été la lumière de mon chemin, le soutien de ma force, et la raison, après Allah, de mon arrivée à ce stade.

À ma mère et à mon père, sens de la vie et son pilier, source d'une invocation ininterrompue, à ceux qui ont semé en moi la force et la patience, qui ont supporté pour moi les difficultés sans fatigue ni lassitude, à ceux dont la satisfaction a toujours été mon objectif et les prières la clé de ma réussite, je vous dédie cet accomplissement avec fierté et honneur. Vous êtes une bénédiction inépuisable et un bienfait inoubliable.

, À mes chers frères et sœurs : Tourkia fatiha, karima, said, compagnons de vie et chaleur du foyer, partenaires des plus beaux souvenirs et soutien à chaque étape, qui ont toujours été à mes côtés par leurs paroles et leur présence dans toutes les circonstances.

À mes amies qui ont marqué mon parcours de manière indélébile : fatima zahra Guizout, Rahma Messoudi et kouds ardjoun , merci pour vos cœurs sincères, votre compagnie qui m'a allégé bien des fardeaux et votre soutien constant.

À mon amie chère Nourhan Bait, malgré la distance qui nous a séparées, les cœurs sont restés proches et les souvenirs ainsi que le soutien n'ont jamais cessé. Tu as été et tu restes une belle partie de ce parcours.

Et à toute personne qui m'a sincèrement aimée, encouragée ne serait-ce que par un mot, et soutenue même par une simple prière, je dédie ce travail en signe de gratitude et de fidélité, en priant Allah de le mettre dans la balance de vos bonnes actions.

En conclusion, je demande à Allah de faire de ce travail une œuvre sincère pour Son noble visage, d'en faire profiter autrui, et de nous accorder à tous succès et droiture dans ce monde et dans l'au-delà

SADAoui RAYANE



DÉDICACE

﴿ وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ ۖ عَلَيْهِ تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ ۝ ﴾

Louange à Allah, dont les bienfaits permettent l'accomplissement des bonnes œuvres, et qui m'a accordé l'aide et la réussite pour achever ce travail. À Lui revient toute la louange, du début à la fin.

À mon père et à ma mère, qu'Allah leur fasse miséricorde, combien j'aurais souhaité que vous soyez à mes côtés en ce jour pour voir la fierté dans vos yeux. Mais ma consolation est que chaque réussite que j'atteins porte une part de votre fatigue, de vos prières et de votre amour. Qu'Allah vous accorde Sa vaste miséricorde et vous accueille dans Son vaste Paradis. Ce travail vous est dédié avant toute autre personne.

À mes frères et sœurs : Mounia, Talia, Dounia, Khouloud, Abdallah, Lahssan et Rahim, qui ont été mon soutien à différentes étapes de ma vie, partageant avec moi les moments de fatigue et d'espoir. Leur présence a été une source de force et une motivation pour continuer. Je vous exprime toute ma reconnaissance et mon affection.

À moi-même, qui a su endurer les difficultés, surmonter les obstacles et croire qu'au-delà de chaque effort se trouve une réussite qui mérite d'être atteinte.

Ce travail est le fruit de ma patience et de ma persévérance.

À mes chers amis : Rayane Saadaoui, Rania Degga, Mabroka Ben Sihad, et Kaltoum Dridi qui m'ont accompagné dans ce parcours, partageant avec moi les plus beaux souvenirs comme les moments les plus difficiles, et ayant été un soutien précieux. Merci du fond du cœur.

Aux plus belles choses que la vie m'a offertes : Toulin, Mohamed Islam, Ahmed Yassine et Maryam, vous êtes la lumière qui remplit mes journées de joie, et le sourire qui donne un sens à chaque effort. Mon affection pour vous dépasse les mots.

Et à tous ceux qui m'ont soutenu par une prière sincère, une parole bienveillante ou un geste qui a marqué mon chemin, je dédie ce modeste travail avec amour et gratitude, en priant Allah de nous accorder à tous la réussite et le bien.

FATIMA ZAHRA GUIZOUT



DÉDICACE

Toutes mes louanges et remerciements reviennent à Dieu.

À celle dont les prières furent le secret de ma réussite et dont la satisfaction est mon but ultime ,

À ma chère mère, source de tendresse et de générosité, qui ne m'a jamais manqué de conseils ni de prières en mon absence.

À celle qui m'a enseigné la patience et le sens des responsabilités, et qui fut ma fierté ,

•À mon père bien-aimé, qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire et ne m'a jamais quitté.

À celle qui fut mon soutien, ma sœur et mon amie, et qui m'a donné de sa force et de sa détermination ,

À ma sœur Huda, ma partenaire sur ce chemin et ma source d'inspiration.

Et à mes sœurs et à mon frère, que Dieu ait son âme, et à tous ceux qui m'ont tendu la main et soutenu par une parole bienveillante ou une prière sincère durant ce parcours.

Je vous dédie le fruit de ce modeste effort, en reconnaissance de votre bonté et de votre amour.



CHEMSA CHOUROUK

Résumé

Depuis l'Antiquité, *Ficus carica L.* (figuier commun) est reconnu pour ses diverses propriétés thérapeutiques. Récemment, ses feuilles ont suscité un grand intérêt scientifique en raison de leur richesse en composés bioactifs, tels que les composés phénoliques, les flavonoïdes et les coumarines. Cette présente mémoire vise à valoriser les feuilles de figuier récoltées dans la région d'El Oued, en étudiant leurs propriétés phytochimiques et en évaluant leurs activités antioxydantes et anti-inflammatoires. L'étude met un accent particulier sur le rôle potentiel de ces extraits dans le traitement des radicaux libres de la figue. Sur le plan méthodologique, un extrait brut a été préparé par macération dans du méthanol à 80 %, permettant d'obtenir un rendement d'extraction de 17 %. Des analyses phytochimiques qualitatives et quantitatives ont été réalisées pour déterminer la teneur totale en polyphénols, flavonoïdes et tanins condensés. De plus, des bioessais *in vitro* ont été conduits : l'activité anti-inflammatoire a été évaluée via le test d'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA), et l'activité antioxydante via le test de piégeage du radical libre DPPH. Cette recherche met en évidence le potentiel prometteur des extraits foliaires de *Ficus carica L.* comme source naturelle d'antioxydants capables de contrer les dommages oxydatifs et l'inflammation associés aux maladies chroniques. Les résultats de simulations informatiques (amarrage moléculaire) ont confirmé la capacité de composés clés à se lier à des enzymes impliquées dans l'inflammation et le stress oxydatif. Ce travail démontre donc que les extraits de *Ficus carica L.* possèdent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes prometteuses, ce qui en fait un candidat naturel et sûr pour un usage thérapeutique.

Mots-clés: *Ficus carica L.*, feuilles de figuier, composés phénoliques, , antioxydants, anti-inflammatoire, docking moléculaire, extrait méthanolique.

الملخص:

منذ العصور القديمة، عُرف نبات التين (*Ficus carica L.*) بخصائصه العلاجية المتعددة. في الآونة الأخيرة، حظيت أوراقه باهتمام علمي متزايد نظراً لغناها بالمركبات النشطة بيولوجياً، مثل المركبات الفينولية والفلافونويدات والكومارينات. تهدف هذه المذكرة إلى تثمين أوراق التين المجمعة من منطقة الوادي، من خلال دراسة خصائصها الكيميائية النباتية وتقييم أنشطتها المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات. تركز الدراسة بشكل خاص على دور هذه المستخلصات في التعامل مع الجذور الحرة في التين. تم تحضير مستخلص خام عن طريق النقع في الميثانول بتركيز 80%، حيث بلغ مردود الاستخلاص 17%. كما أُجريت تحاليل كيميائية نباتية نوعية وكمية لتحديد المحتوى الإجمالي من البوليفينولات والفلافونويدات والعفص المكثف. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء اختبارات في المختبر (*in vitro*) ، حيث تم تقييم النشاط المضاد للالتهابات بواسطة اختبار تثبيط تمسخ ألبومين مصل الأبقار (BSA) ، بينما تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام اختبار كبح الجذور الحرة (DPPH). أبرزت النتائج الإمكانيات الواعدة لمستخلصات أوراق التين كمصدر طبيعي لمضادات الأكسدة القادرة على مواجهة الأضرار التأكسدية والالتهابات المرتبطة بالأمراض المزمنة. كما أكدت نتائج المحاكاة الحاسوبية (الالتحام الجزيئي) قدرة المركبات الرئيسية على الارتباط بالإنزيمات المستهدفة للالتهاب والإجهاد التأكسدي. وعليه، تُظهر هذه الدراسة أن مستخلصات *Ficus carica L.* تمتلك خصائص واعدة مضادة للالتهاب ومضادة للأكسدة، مما يجعلها مرشحاً طبيعياً وآمناً للاستخدام العلاجي.

الكلمات المفتاحية: التين (*Ficus carica L.*) ، أوراق التين، المركبات الفينولية، مضادات الأكسدة، مضادات لالتهابات، الالتحام الجزيئي، المستخلص الميثانولي.

Abstract

Since ancient times, *Ficus carica* L. (the common fig) has been known for its various therapeutic properties. Recently, its leaves have garnered significant scientific interest due to their richness in bioactive compounds such as phenolic compounds, flavonoids, and coumarins. This thesis aims to valorize fig leaves collected from the El Oued region by studying their phytochemical properties and evaluating their antioxidant and anti-inflammatory activities. The study places particular emphasis on the potential role of these extracts in treating fig free radicals. A crude extract was prepared by maceration in 80% methanol, yielding an extraction rate of 17%. Qualitative and quantitative phytochemical analyses were conducted to determine the total content of polyphenols, flavonoids, and condensed tannins. In addition, in vitro bioassays were carried out. Anti-inflammatory activity was evaluated using the bovine serum albumin (BSA) denaturation inhibition assay, while antioxidant activity was assessed through the DPPH free radical scavenging assay. The findings highlight the promising therapeutic potential of *Ficus carica* L. leaf extracts as a natural source of antioxidants capable of counteracting oxidative damage and inflammation associated with chronic diseases. Furthermore, computer simulation results (molecular docking) confirmed the ability of key compounds to bind to enzymes involved in inflammation and oxidative stress. Therefore, this work demonstrates that *Ficus carica* L. extracts possess promising anti-inflammatory and antioxidant properties, making them a natural and safe candidate for therapeutic applications.

Keywords: *Ficus carica* L., fig leaves, phenolic compounds, antioxidants, anti-inflammatory, molecular docking, methanolic extract.

TABLE DES MATIERES

Résumé

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

Introduction

Synthèse bibliographique

I. Présentation Générale de Ficus carica L.	1
II. Profil Phénotypique de Ficus carica L.	2
III. Classification Botanique de Ficus carica L	3
IV. Composition Phytochimique des Feuilles de Ficus carica L.	5
IV.1. Composés Phénoliques et Flavonoïdes	5
IV.2. Coumarines et Furocoumarines	6
IV.3. Terpénoïdes et Stéroïdes	6
IV.4. Composés Volatils	6
IV.5. Acides Organiques et Autres Constituants	7
V. Bienfaits Nutritionnels des Feuilles de Ficus carica L.	9
VI. Activité Anti-inflammatoire des Feuilles de Ficus carica L.	9
VII. Activité Antioxydante des Feuilles de Ficus carica L.	11
VIII. Activité Antibactérienne des Feuilles de Ficus carica L.	12
IX. Profil Toxicologique des Feuilles de Ficus carica L.	13
X. Stress Oxydatif — Généralités et Définition	14
XI. Les Radicaux Libres — Nature et Classification	15
XII. Origines des Radicaux Libres	16
XII.1. Origines Endogènes	16
XII.2. Origines Exogènes	18
XIII. Développement de l'Hypothyroïdie et Stress Oxydatif	19
XIV. Systèmes de Défense Antioxydante	21
XIV.1. Antioxydants Enzymatiques	21
XIV.2. Antioxydants Non-Enzymatiques	22
XIV.3. Régulation Transcriptionnelle de la Réponse Antioxydante	23

XV. Impact des Feuilles de Ficus carica L. comme Antioxydant sur la Voie du Stress Oxydatif.....	23
XV.1. Mécanismes d'Action Antioxydante des Extraits Foliaires	23
XV.2. Effets sur les Enzymes Antioxydantes dans les Modèles de Stress Oxydatif.....	24
XV.3. Impact Spécifique dans le Contexte de l'Hypothyroïdie	25

Matériel et méthodes

I. Les outils, les appareils et les équipements utilisés	27
II. Préparation des extraits végétaux.....	28
III. Analyse phytochimique	30
III.1 Analyse phytochimique qualitative	30
III.2 Analyse Phytochimique quantitative	31
III.2.1 Détermination de la teneur totale en polyphénols (TPC).....	31
III.2.2 Détermination de la teneur totale en flavonoïdes (TFC).....	32
III.2.3 Détermination de la teneur en tannins condensés (CTC)	33
IV. Bioessais in vitro	33
VI. Produits chimiques et réactifs.....	35
VII. Protocole.....	35
VIII. Généralités.....	36
XI. Étude de l'activité antioxydante par le test du radical DPPH	37
X. Préparation des ligands.....	39
X.1 Extraction des structures chimiques.....	39
X.2 Conversion et optimisation	39
XI. Préparation de la protéine	40
XI.1 Sélection de la protéine cible	40
XII. Identification du site de liaison	40
XIII. Définition de la grille d'amarrage	41
XIV. Protocole d'amarrage moléculaire	41
XIV.1 Paramètres d'amarrage	41
XV. Validation du protocole d'amarrage.....	42
XVI. Visualisation et analyse des interactions	42
XVII. Stratégie d'analyse et d'interprétation des données	43
XVIII. Fiabilité statistique et computationnelle	43

Résultats et Discussion

I. Rendement d'extraction des feuilles de Ficus carica L.	44
II. Étude phytochimique de l'extrait	44
II.1. Criblage phytochimique	44
III.2. Analyse quantitative des extraits.....	45
III.2.1. Dosage des composés phénoliques totaux	45
III.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux	46
III.2.3. Dosage des tanins condensés.....	46
III. Étude in vitro	48
III.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	48
III.2. Évaluation de l'activité antioxydante.....	49
IV. Étude de docking moléculaire des phytoconstituants de Ficus carica avec la BSA (PDB ID : 4F5S).....	51
IV.1. Analyse détaillée du composé présentant la meilleure affinité (rutine).....	52
IV.2. Analyse de l'isoquercitrine et de l'acide chlorogénique	53
IV.3. Comportement de liaison des triterpénoïdes	55
IV.4. Coumarines et composés volatils.....	56
IV.5. Relation structure-activité (RSA)	56
IV.6. Interprétation générale	57
Conclusion	
References	

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Titre	Page
Figure 01	coupe longitudinale du fruit du figuier	03
Figure 02	photographie d'une feuille de l'espèce <i>Ficus carica</i> L	04
Figure 03	Synthèse de la composition phytochimique des feuilles de <i>Ficus carica</i> L	08
Figure 04	Schéma illustrant la nature et la classification des radicaux libres	16
Figure 05	Schéma des mécanismes d'action antioxydante des extraits foliaires de <i>Ficus carica</i> L .	24
Figure 06	Etapes de préparation de l'extrait de feuilles de figuier.	29
Figure 07	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux	45
Figure 08	Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux	46
Figure 09	Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins condensés	46
Figure 10	Diagramme en barres représentant la teneur en polyphénols, flavonoïdes et tanins	47
Figure 11	Effet de la concentration de l'extrait de <i>Ficus carica</i> L. sur le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la BSA	48
Figure 12	Inhibition comparative de la dénaturation de la BSA par l'extrait de <i>Ficus carica</i> L. et l'aspirine	49
Figure 13	Courbe de régression du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'extrait de <i>Ficus carica</i> L.	49
Figure 14	Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique pour la détermination de l'activité antioxydante totale	50
Figure 15	Pose de liaison 3D de la rutine dans le site de liaison de la BSA (PDB ID : 4F5S)	52
Figure 16	Diagramme d'interaction 2D de la rutine avec la BSA montrant les interactions clés des résidus.	53
Figure 17	Interactions 3D et 2D de l'isoquercitrine avec la BSA	54
Figure 18	Interactions 3D et 2D de l'acide chlorogénique avec la BSA.	54
Figure 19	:Interactions de liaison 3D et 2D de l'acide oléanolique avec la BSA.	55
Figure 20	Modes de liaison comparatifs de la coumarine et de composés volatils sélectionnés dans la BSA.	

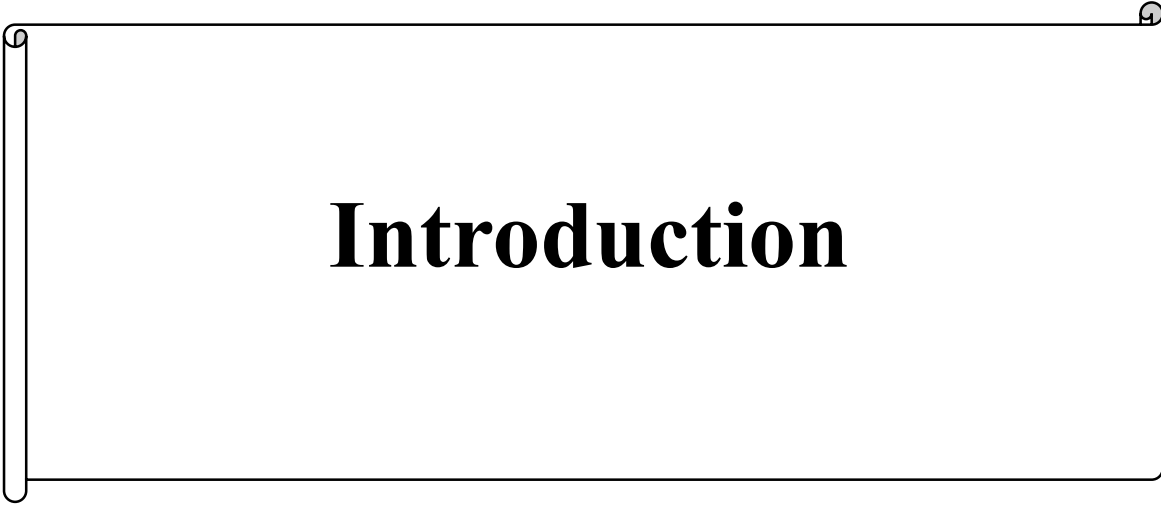
LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre	Page
Tableau 1	La classification taxonomique complète de <i>Ficus carica</i> L	04
Tableau 2	Résultats de screening phytochimique d'extrait	44
Tableau 3	Résultats de l'amarrage moléculaire des phytoconstituants de <i>Ficus carica</i> avec la BSA (PDB ID : 4F5S)	51
Tableau 4	Interactions clés des acides aminés entre la rutine et la BSA.	53
Tableau 5	Interactions clés des acides aminés entre l'acide oléanolique et la BSA.	55

LISTE DES ABREVIATIONS

BSA	Bovine Serum Albumin
DPPH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
UPLC-MS/MS	Ultra Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry
UHPLC-QTOF-MS	Ultra High Performance Liquid Chromatography – Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry
IC50	Concentration Inhibitrice 50 %
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
IL-1 β	Interleukine 1 Bêta
IL-6	Interleukine 6
IL-1 α	Interleukine 1 Alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
LPS	Lipopolysaccharide
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
COX-2	Cyclooxygenase-2
JAK	Janus Kinase
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
ERA	Espèces Réactives de l'Azote
ERON	Espèces Réactives de l'Oxygène et de l'Azote
O ₂ • ⁻	Radical Superoxyde
•OH	Radical Hydroxyle
H ₂ O ₂	Peroxyde d'Hydrogène
ONOO ⁻	Peroxynitrite
NO•	Monoxyde d'Azote
NOX	NADPH Oxydase
XO	Xanthine Oxydase
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
DUOX	Dual Oxidase
TPO	Thyroperoxydase
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TAS	Total Antioxidant Status
TOS	Total Oxidant Status
OSI	Oxidative Stress Index
MDA	Malondialdéhyde

TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
SOD	Superoxyde Dismutase
CAT	Catalase
GPx	Glutathion Peroxydase
GSH	Glutathion Réduit
Prx	Peroxyrédoxine
DNA	Acide Désoxyribonucléique
RNA	Acide Ribonucléique
ATP	Adénosine Triphosphate
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
EAG	Équivalent Acide Gallique
EQ	Équivalent Quercétine
UV	Ultraviolet
RE	Réticulum Endoplasmique



Introduction

Introduction

Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales occupent une place centrale dans les pratiques thérapeutiques humaines à travers le monde. Parmi elles, *Ficus carica* L., communément appelé figuier commun, se distingue par une longue histoire d'utilisation à la fois alimentaire et médicinale qui remonte à plusieurs millénaires. Appartenant à la famille des Moracées, cet arbre fruitier est l'une des premières plantes cultivées par l'homme et constitue aujourd'hui l'un des fruits les plus consommés sur la planète, aussi bien à l'état frais qu'à l'état séché [1].

Le figuier commun est originaire d'Asie du Sud-Ouest et s'est répandu dans tout le bassin méditerranéen grâce à l'activité humaine. Sa culture est attestée dans de nombreuses régions du monde, notamment en Turquie, en Égypte, au Maroc, en Espagne, en Grèce, en Italie et en Californie, régions caractérisées par des étés chauds et secs et des hivers doux [1].

En dehors de ses fruits largement appréciés, toutes les parties de la plante — feuilles, racines, latex, écorce et tiges — ont fait l'objet d'une attention croissante dans la recherche pharmacologique et phytochimique contemporaine [2]

Les feuilles de *Ficus carica* L. représentent une source particulièrement riche en composés bioactifs. Elles contiennent une large gamme de phytoconstituants incluant des composés phénoliques, des flavonoïdes, des coumarines, des acides organiques, des terpènes et des composés volatils, qui leur confèrent des activités biologiques remarquables [3].

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les extraits de feuilles de figuier possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes, antidiabétiques, hépatoprotectrices et même anticancéreuses [2]

Dans le contexte actuel de la santé publique mondiale, le stress oxydatif est reconnu comme un facteur pathogénique transversal impliqué dans l'émergence et la progression d'un large éventail de maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies neurodégénératives, certains cancers et les troubles endocriniens [4]. L'hypothyroïdie, en particulier, a été associée à un état de déséquilibre oxydatif, caractérisé par une augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et une diminution de la capacité antioxydante totale [5].

Face aux limites et aux effets secondaires des traitements pharmacologiques conventionnels, l'exploration de produits naturels comme alternatives thérapeutiques est en plein essor. Les composés polyphénoliques issus des plantes médicinales, en particulier ceux des feuilles de

Introduction

Ficus carica, représentent une piste prometteuse pour contrer le stress oxydatif et ses manifestations pathologiques [2] Cette mémoire vise à valoriser les feuilles de *Ficus carica* L. à travers l'étude de leurs propriétés phytochimique et de leurs activités biologiques, en procédant à l'extraction des composés actifs ainsi qu'à leur analyse qualitative et quantitative, avec un accent particulier sur les composés phénoliques, les flavonoïdes et les tanins. Elle a également pour objectif d'évaluer les activités antioxydante et anti-inflammatoire de ces extraits à l'aide de tests in vitro, ainsi que d'étudier leur rôle dans la réduction du stress oxydatif et de ses effets.

Synthèse bibliographique

I. Présentation Générale de *Ficus carica* L.

Ficus carica L. est un arbre fruitier à feuilles caduques qui appartient au genre *Ficus*, l'un des plus grands genres d'angiospermes avec plus de 800 espèces réparties dans les régions tropicales et subtropicales du globe [2]. Le figuier commun est considéré comme l'un des arbres fruitiers les plus anciens cultivés par l'humanité ; des preuves archéologiques suggèrent que sa domestication remonte à plus de 11 000 ans au Moyen-Orient [6]. Il est mentionné dans de nombreux textes religieux et culturels, notamment dans le Coran, la Bible et la Torah, témoignant de son importance symbolique et pratique dans les civilisations antiques [7].

Sur le plan écologique, *Ficus carica* L. est une espèce tempérée adaptée aux conditions climatiques méditerranéennes, caractérisées par des étés chauds et secs et des hivers doux. L'arbre peut atteindre 3 à 10 mètres de hauteur et présente une écorce grisâtre légèrement rugueuse. Il est fortement adapté aux sols pauvres et aux conditions de sécheresse, ce qui en fait une culture particulièrement résiliente [1]. Son aire de distribution naturelle s'étend du bassin méditerranéen à l'Asie Centrale, mais il est aujourd'hui cultivé sur tous les continents dans les zones à climat chaud.

Économiquement, la culture du figuier revêt une importance considérable. La production mondiale de figes fraîches a été estimée à plus de 1 153 tonnes en 2019 [9]. Les principaux pays producteurs sont la Turquie, l'Égypte, le Maroc, l'Iran et l'Algérie. Les figes constituent une source alimentaire majeure dans ces régions, consommées fraîches, séchées, ou transformées en confitures, en pâtes, en sirops et en boissons fermentées [10]. En parallèle, un marché croissant se développe pour les extraits de *Ficus carica* L. destinés aux industries nutraceutique, cosmétique et pharmaceutique.

L'ensemble des parties de l'arbre — fruits, feuilles, latex, racines, écorce et tiges — trouvent des applications dans la médecine traditionnelle des différentes régions du monde où il est cultivé. Les feuilles de figuier, bien que souvent considérées comme un sous-produit agricole sans valeur ajoutée, représentent en réalité un réservoir de molécules bioactives d'une grande diversité chimique et d'un potentiel thérapeutique considérable [11]. Des études récentes ont montré que ces feuilles contiennent plus de 126 constituants chimiques identifiés, exerçant un large spectre d'activités pharmacologiques [2].

II. Profil Phénotypique de *Ficus carica* L.

Le profil phénotypique de *Ficus carica* L. se caractérise par une morphologie distinctive facilement reconnaissable. L'arbre est déciduel, à feuilles caduques, développant un port arbustif ou arborescent selon les conditions environnementales [1]. Ses racines sont pivotantes, non adventives, et son système racinaire peut être particulièrement développé pour explorer les couches profondes du sol à la recherche d'eau dans les milieux arides.

Les feuilles constituent l'une des caractéristiques phénotypiques les plus remarquables de l'espèce. Elles sont grandes, stipulées, pétiolées, palmatilobées à 3 à 5 lobes, avec une base cordée, une marge ondulée ou irrégulièrement dentée et un apex aigu à obtus [1]. La surface adaxiale est scabre-pubescente, de couleur vert foncé, tandis que la face abaxiale est plus claire et souvent pubescente. Les stipules sont rapidement caduques et laissent une cicatrice annulaire visible sur les rameaux. Les feuilles peuvent atteindre 15 à 30 centimètres de longueur et dégagent une odeur caractéristique due à la présence de composés volatils tels que les terpènes et les aldéhydes [1].

Les jeunes rameaux et les feuilles contiennent un latex blanc laiteux, riche en enzymes protéolytiques (ficine, amylase, lipodiasse) et en furocoumarines, qui joue un rôle de défense contre les herbivores et les pathogènes [2]. Ce latex est sécrété abondamment lors de la rupture des tissus et constitue une caractéristique distinctive du genre *Ficus*.

Les fleurs de *Ficus carica* L. sont petites, unisexuées, regroupées à l'intérieur d'une inflorescence charnue creuse appelée sycone ou syconium, structure unique parmi les angiospermes [1]. La pollinisation est assurée par un insecte spécifique, une guêpe chalcidienne du genre *Blastophaga*, dans un remarquable exemple de mutualisme spécialisé. Les fruits commerciaux, issus de variétés parthénocarpiques, se développent sans fécondation et sans la présence de graines viables.

Le fruit de *F. carica*, appelé figue, est en réalité une infrutescence charnue (sycone) de forme ovoïde à piriforme, de couleur variable selon les variétés, allant du vert au violet foncé en passant par le jaune et le brun [10]. La pulpe est sucrée, riche en sucres, en fibres et en composés phénoliques. La diversité phénotypique de *Ficus carica* L. est considérable, avec plusieurs centaines de variétés cultivées recensées dans le monde, chacune présentant des caractéristiques morphologiques, organoleptiques et phytochimiques propres [12].



Figure 01: Coupe longitudinale du fruit du figuier [8].



Figure02: photographie d'une feuille de l'espèce *Ficus carica* L (Vidaud J, 1997)

III. Classification Botanique de *Ficus carica* L

La classification botanique de *Ficus carica* L. s'inscrit dans un cadre taxonomique bien établi. Cette espèce appartient à l'ordre des Rosales (anciennement classée dans les Urticales) et à la famille des Moracées, qui compte environ 40 genres et plus de 1 400 espèces réparties dans les régions tropicales et tempérées du monde [1]. La famille des Moracées est caractérisée par la présence de latex dans les tissus, des fleurs groupées en inflorescences spécialisées et des fruits charnus agrégés ou multiples.

Le genre *Ficus* est l'un des plus grands genres d'angiospermes, avec plus de 800 à 850 espèces décrites comprenant des arbres, des arbustes, des hémipiphytes, des grimpantes et des lianescentes, présentes principalement dans les régions tropicales et subtropicales [2]. Certaines espèces du genre, comme *Ficus elastica* (caoutchouc) et *Ficus benjamina*, sont largement utilisées comme plantes ornementales, tandis que d'autres, comme *Ficus religiosa* (arbre de la Bodhi) et *Ficus benghalensis* (banian), ont une importance culturelle et religieuse profonde.

Synthèse bibliographique

Tableau 01 : La classification taxonomique complète de *Ficus carica* L.

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta (Plantes vasculaires)
Division	Magnoliophyta (Plantes à fleurs)
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Sous-classe	Hamamelididae (ancienne classification)
Ordre	Rosales (classification APG IV)
Famille	Moraceae
Genre	<i>Ficus</i>
Espèce	<i>Ficus carica</i> L.

L'épithète spécifique *carica* fait référence à la Carie, une région d'Asie Mineure (Turquie actuelle) d'où l'espèce est supposée être originaire, bien que certains auteurs estiment son origine dans une région allant de l'Afrique du Nord à l'Asie du Sud-Ouest [1]. Le binôme linnéen *Ficus carica* a été officiellement établi par Carl von Linné dans son ouvrage *Species Plantarum* en 1753, et il est aujourd'hui accepté comme nom valide selon les règles du Code International de Nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes.

Sur le plan de la systématique moléculaire, des études récentes basées sur l'analyse phylogénétique des séquences d'ADN ont confirmé le positionnement de *Ficus* dans les Rosales, à proximité des familles Ulmaceae, Urticaceae et Cannabaceae [14]. Ces analyses ont également permis de mieux comprendre les relations évolutives au sein du genre *Ficus* et ont conduit à des révisions taxonomiques importantes.

IV. Composition Phytochimique des Feuilles de *Ficus carica* L.

Les feuilles de *Ficus carica* L. sont caractérisées par une composition phytochimique extrêmement riche et diversifiée, constituant une véritable bibliothèque de molécules bioactives. Les études phytochimiques systématiques conduites sur ces feuilles ont permis d'identifier et de quantifier de nombreuses classes de composés secondaires, notamment les polyphénols, les flavonoïdes, les coumarines, les terpènes, les acides organiques et les composés volatils [1].

IV.1. Composés Phénoliques et Flavonoïdes

Les composés phénoliques représentent la classe de métabolites secondaires la plus abondante dans les feuilles de *F. carica*. Parmi les acides phénoliques identifiés, les acides caféoylquinique (3-O- et 5-O-), l'acide férulique, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide coumarique et l'acide syringique ont été retrouvés dans diverses études [1]. Ces acides phénoliques jouent un rôle crucial dans les activités antioxydantes et anti-inflammatoires des extraits foliaires.

Les flavonoïdes constituent une autre classe majeure de polyphénols dans les feuilles de figuier. Plusieurs études ont identifié des flavonols (quercétine, kaempférol, rutine), des flavones (apigénine, lutéoline), des flavanones (hespérétine), des flavanols (catéchine) et des isoflavones prénylées dans les extraits foliaires [15]. Parmi ces composés, la quercétine-3-O-glucoside, la quercétine-3-O-rutinoside et la rutine ont été particulièrement bien documentées [1]. Ces flavonoïdes exercent de multiples effets biologiques, notamment l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6), la neutralisation des radicaux libres et l'inhibition des enzymes oxydatives [15].

Une étude utilisant la chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS) a identifié 157 composés dans les feuilles et les fruits de *F. carica*, incluant 58 flavonoïdes, 29 coumarines, 19 acides, 15 terpénoïdes, 11 alcaloïdes et 25 autres composés [16]. Cette étude a notamment montré que les coumarines sont particulièrement abondantes dans les feuilles, contrairement aux flavonoïdes glycosides prénylés qui dominent dans les fruits.

La teneur en polyphénols totaux des extraits foliaires varie considérablement selon la méthode d'extraction, le solvant utilisé, le cultivar et les conditions de récolte. Des valeurs allant de $10,70 \pm 0,20$ à $23,04 \pm 0,30$ mg EAG/g de matière sèche ont été rapportées pour différents cultivars et méthodes d'extraction [12]. L'extraction ultrasonique s'est révélée supérieure à la

macération simple pour l'obtention de teneurs plus élevées en polyphénols et en activité antioxydante.

IV.2. Coumarines et Furocoumarines

Les coumarines et furocoumarines constituent une classe phytochimique particulièrement caractéristique des feuilles de *F. carica*. Les deux principales furocoumarines identifiées sont le psoralène et la bergaptène (5-méthoxypsoralène), présentes en concentrations significativement plus élevées dans les feuilles que dans les fruits [17]. Ces composés sont responsables de l'activité photodermatosante (phytophotodermatite) observée lors d'un contact cutané avec le latex ou les feuilles suivi d'une exposition au rayonnement UV [2].

Le psoralène et la bergaptène possèdent également des propriétés biologiques intéressantes, notamment antibactériennes, antifongiques et nématocides. Une étude a montré que la bergaptène exerce une activité anti-inflammatoire significative en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires induites par le LPS et en inhibant l'expression de l'iNOS et de la COX-2, ainsi qu'en supprimant la voie de signalisation JAK-STAT [15]. Une analyse par UPLC-MS des feuilles de *F. carica* a également détecté l'acide 9-oxo-octadécadiénoïque, un oxylipide signalé pour la première fois dans ces feuilles [18].

IV.3. Terpénoïdes et Stéroïdes

Les feuilles de *F. carica* contiennent également des terpénoïdes et des stéroïdes, notamment des triterpènes tels que le bauerénol, l'acétate de lupéol, le méthyl masliniate et l'acide oléanolique [1]. Le lupéol, un triterpène pentacyclique alimentaire présent dans les feuilles de figuier, a démontré des propriétés anti-inflammatoires et anti-arthritiques, bien que son mécanisme d'action reste à élucider [2]. La présence de stéroïdes et de triterpénoïdes contribue également aux activités anti-inflammatoires et immunomodulatrices des extraits foliaires [19].

IV.4. Composés Volatils

La composition en composés volatils des feuilles de *F. carica* est particulièrement diversifiée, comprenant des aldéhydes (méthylbutanal, 2-méthylbutanal, hexanal, (E)-2-hexanal), des alcools (1-penten-3-ol, 3-méthyl-1-butanol, benzyl alcool, phényléthanol), des cétones (3-pentanone), des esters (hexanoate de méthyle, acétate d'hexyle, benzoate d'éthyle), des monoterpènes (limonène, menthol), des sesquiterpènes (β -caryophyllène, germacrène D, α -muuorène, α -cadinène), des norisoprénoïdes (β -cyclocitral) et des composés divers

(psoralène) [1]. Parmi les constituants majeurs de l'huile essentielle des feuilles, le ficusine (32,8%), l'oxyde de caryophyllène (9,0%) et la bergaptène (6,1%) ont été identifiés [20]. Ces composés volatils contribuent aux propriétés antimicrobiennes et antioxydantes des feuilles.

IV.5. Acides Organiques et Autres Constituants

Les feuilles de *F. carica* sont également riches en acides organiques, notamment les acides oxalique, citrique, malique, quinique, shikimique et fumarique [17]. Ces acides organiques participent à l'activité antioxydante globale des extraits foliaires. D'autres constituants, tels que les acides gras (acide palmitique, acide stéarique, acide α -linoléique, acide linoléique), les alcools gras (phytol), les phytostérols (β -sitostérol, stigmastérol, germanicol, lanostérol) et les acides aminés, ont également été identifiés dans les feuilles [2].

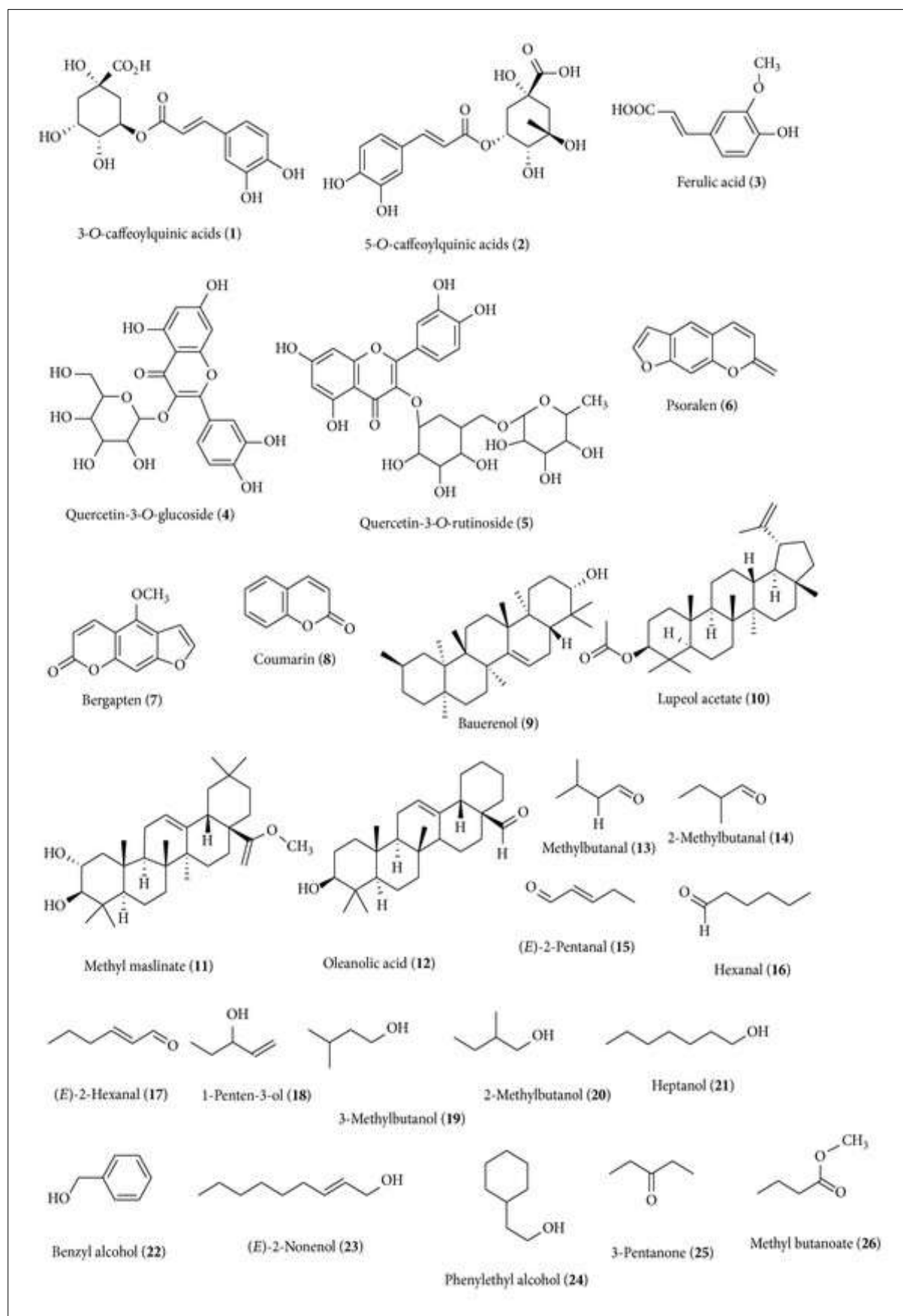


Figure 03 : Synthèse de la composition phytochimique des feuilles de *Ficus carica L* [1].

V. Bienfaits Nutritionnels des Feuilles de *Ficus carica* L.

Au-delà de leur richesse en métabolites secondaires, les feuilles de *Ficus carica* L. présentent également des propriétés nutritionnelles intéressantes. Elles contiennent des vitamines (notamment la vitamine C, la vitamine E sous forme d' α -tocophérol, la vitamine K et des vitamines du groupe B), des minéraux essentiels (calcium, potassium, magnésium, fer, zinc, cuivre, manganèse) et des sucres (glucose, fructose, saccharose) [2].

La vitamine E (α -tocophérol) est présente en quantité notable dans les feuilles de *F. carica*, contribuant à leur activité antioxydante lipophile. Une étude a démontré que les extraits foliaires contiennent de l' α -tocophérol comme isoforme prédominante des tocophérols, représentant plus de 78% du total des tocophérols (...). La présence de vitamine C et de polyphénols crée une synergie antioxydante importante, dans laquelle la vitamine C peut régénérer la vitamine E oxydée par les radicaux peroxydes lipidiques.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) prédominent dans les feuilles de *F. carica*, représentant 53 à 71% du total des acides gras selon les variétés étudiées (...). Ces acides gras essentiels, notamment les acides linoléique (oméga-6) et α -linolénique (oméga-3), sont importants pour la santé cardiovasculaire et possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Cette composition favorable en acides gras contribue au profil nutritionnel global positif des feuilles de figuier.

Sur le plan de la phytothérapie traditionnelle, les feuilles de figuier ont été utilisées pour traiter de nombreuses affections, notamment les troubles gastro-intestinaux (coliques, indigestion, perte d'appétit, diarrhée), les affections respiratoires (maux de gorge, toux, bronchite), les pathologies inflammatoires et les maladies cardiovasculaires [1]. Ces utilisations traditionnelles sont aujourd'hui de plus en plus validées par des données pharmacologiques expérimentales.

Des études récentes ont également montré que les feuilles de *F. carica* contiennent des sucres, des polysaccharides, des oxalates, des acides aminés et des protéines [28]. Ces macronutriments, combinés à la richesse en micronutriments et en phytoconstituants, font des feuilles de figuier un aliment fonctionnel potentiellement précieux pour la prévention des maladies chroniques.

VI. Activité Anti-inflammatoire des Feuilles de *Ficus carica* L.

L'activité anti-inflammatoire des feuilles de *Ficus carica* L. constitue l'une des propriétés biologiques les mieux documentées de cette plante. L'inflammation est un processus

physiologique fondamental de défense de l'organisme, mais lorsqu'elle devient chronique, elle est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies auto-immunes [15].

Des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont clairement établi que les extraits de feuilles de *F. carica* exercent une activité anti-inflammatoire significative par plusieurs mécanismes. *In vivo*, l'extrait éthanolique des feuilles (EEFC-II) à une dose de 600 mg/kg a exhibé un effet anti-inflammatoire maximum de 75,90% dans l'inflammation aiguë (méthode de l'œdème de la patte induit par la carragénine chez le rat) et une réduction de 71,66% dans l'inflammation chronique (méthode de granulome au coton), des effets supérieurs à ceux de l'indométhacine, médicament anti-inflammatoire de référence [21].

Sur le plan moléculaire, les composés polyphénoliques des feuilles de *F. carica* exercent leurs effets anti-inflammatoires principalement en inhibant les cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6, ainsi qu'en supprimant l'expression de l'iNOS (synthase inductible de l'oxyde nitrique) et de la COX-2 (cyclooxygénase-2) [15]. Une étude a montré que l'extrait foliaire provoque une régulation négative statistiquement significative de l'expression des gènes VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial), TNF- α et IL-1 α dans les cellules de kératinocytes humains (HaCaT), fournissant une explication moléculaire aux effets anti-inflammatoires observés cliniquement [22].

L'activité anti-inflammatoire est attribuable à plusieurs classes de composés présents dans les feuilles. La bergaptène inhibe la voie de signalisation JAK-STAT et supprime la production de ROS par les cellules phagocytaires [15]. Le lupéol, triterpène présent dans les feuilles, diminue la génération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β) dans les macrophages traités au LPS [15]. La ficusoïdine, un composé spécifique des feuilles, exerce également des effets anti-inflammatoires documentés [15]. Les saponines stéroïdiennes foliaires réduisent la production d'IL-1 β , d'IL-6 et de NO [15].

Une étude sur le modèle animal de la cicatrisation cutanée a montré que la crème à 5% d'extrait foliaire de figuier noir (*Ficus carica*) a exhibé une activité anti-inflammatoire significativement plus élevée que les groupes témoins, avec une augmentation de la production de collagène, une angiogenèse et une réépithélialisation accrues, ainsi qu'une réduction de la densité des cellules inflammatoires [23]. Une revue systématique portant sur 19 études a confirmé que l'administration de *F. carica* augmente les enzymes antioxydantes

(catalase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase) et diminue la peroxydation lipidique, tout en réduisant les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- α dans les inflammations aiguës et chroniques [7].

VII. Activité Antioxydante des Feuilles de *Ficus carica* L.

L'activité antioxydante des feuilles de *Ficus carica* L. est l'une des propriétés biologiques les plus étudiées et les mieux établies de cette plante. De nombreuses études in vitro ont évalué le pouvoir antioxydant des extraits foliaires par différentes méthodes complémentaires, notamment les tests DPPH, ABTS, FRAP et la méthode β -carotène/acide linoléique [3].

Une étude comparant l'activité antioxydante de différentes fractions d'extraits de feuilles de *F. carica* a montré que l'extrait brut méthanolique présentait la teneur en phénols la plus élevée (79,72 mg EAG/g) et la teneur en flavonoïdes la plus importante (77,13 mg EQ/g), ainsi que la meilleure activité antioxydante dans les tests DPPH, ABTS et FRAP [3]. Ces résultats confirment la corrélation positive bien établie entre la teneur en composés phénoliques et l'activité antioxydante des extraits végétaux.

Des valeurs d'IC₅₀ (concentration inhibitrice 50%) particulièrement faibles ont été rapportées pour les extraits de feuilles de figuier, indiquant une activité antioxydante puissante. Pour l'extrait méthanolique des feuilles, une IC₅₀ de 7,99 μ g/mL a été mesurée par la méthode DPPH, comparativement à 13,40 μ g/mL pour les extraits de fruits, démontrant la supériorité antioxydante des feuilles par rapport aux fruits [24]. Ces valeurs placent les extraits foliaires de *F. carica* parmi les antioxydants végétaux les plus puissants.

Une étude de profilage phénolique utilisant la chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la spectroscopie de masse (UHPLC-QTOF-MS) a caractérisé 91 composés phénoliques dans les feuilles de *F. carica*, comprenant des acides hydroxybenzoïques, des acides hydroxycinnamiques, des hydroxycoumarines et des flavonoïdes (flavonols, flavones, flavanones, flavanonols, flavanols et isoflavones) [25]. Cette diversité phénolique exceptionnelle explique l'activité antioxydante remarquable des feuilles par plusieurs mécanismes complémentaires : la neutralisation des radicaux libres par don d'hydrogène, la chélation des ions métalliques pro-oxydants (Fe²⁺, Cu²⁺), l'inhibition des enzymes génératrices de radicaux libres (XO, NADPH oxydase) et l'activation des enzymes antioxydantes (SOD, CAT, GPx) [1].

L' α -tocophérol (vitamine E) présent dans les feuilles contribue de manière significative à l'activité antioxydante liposoluble en protégeant les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique [26]. Les flavonoïdes totaux extraits des feuilles de figuier par extraction ultrasonique ont montré des effets neutralisants marqués sur les radicaux hydroxyles et les radicaux anions superoxyde de manière dépendante de la concentration [27]. Cette polyvalence antioxydante des feuilles de *F. carica* en fait un candidat particulièrement intéressant pour la prévention et le traitement des maladies associées au stress oxydatif.

VIII. Activité Antibactérienne des Feuilles de *Ficus carica* L.

L'activité antibactérienne des feuilles de *Ficus carica* L. a été largement évaluée contre un grand nombre de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, démontrant un spectre antibactérien large. Cette propriété est attribuable à la richesse des feuilles en composés phénoliques, en flavonoïdes, en terpénoïdes et en furocoumarines [2].

Des études ont montré que les extraits éthanoliques des feuilles exercent une activité antibactérienne efficace contre plusieurs espèces bactériennes pathogènes importantes, notamment *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* [28]. Des zones d'inhibition allant de 18 à 28 mm ont été observées à des concentrations de 200 et 500 mg/mL [28]. L'extrait méthanolique des feuilles a montré des valeurs de CMI (concentration minimale inhibitrice) comprises entre 6,25% et 12,5% w/v contre *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes* [29].

L'huile essentielle des feuilles de *F. carica* a également démontré une activité antibactérienne prometteuse, avec des valeurs de CMI comprises entre 4,75 et 38 mg/mL contre tous les micro-organismes testés [20]. Remarquablement, une étude a démontré pour la première fois un effet synergique entre l'huile essentielle des feuilles de figuier et les antibiotiques conventionnels, en particulier contre les bactéries Gram-positives, avec des valeurs de l'indice de concentration inhibitrice fractionnaire (ICIF) allant de 0,312 à 0,750, réduisant les CMI des antibiotiques de 1 à 16 fois [20]. Cette synergie représente une perspective thérapeutique particulièrement intéressante dans le contexte de la résistance aux antibiotiques.

Concernant les mécanismes d'action antibactérienne, les composés bioactifs des feuilles de figuier agissent par plusieurs voies : perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne par les terpènes et les acides phénoliques, inhibition de la synthèse des acides nucléiques et

des protéines bactériennes par les flavonoïdes, chélation des ions métalliques essentiels au métabolisme bactérien et interférence avec les systèmes enzymatiques bactériens [2]. Les furocoumarines (psoralène, bergaptène) ont également démontré des propriétés antibactériennes en raison de leur capacité à s'insérer dans l'ADN bactérien en présence de rayonnement UV.

Une étude sur la biofilm et l'activité antibactérienne a montré que les nanoparticules d'oxyde de calcium synthétisées par voie verte à partir de l'extrait de *F. carica* présentent une inhibition des bactéries dans l'ordre suivant : *P. aeruginosa* ($28 \pm 1,0$ mm) > *S. aureus* ($23 \pm 0,3$ mm) > *K. pneumoniae* ($18 \pm 0,9$ mm) > *P. vulgaris* ($13 \pm 1,6$ mm) > *E. coli* ($11 \pm 0,5$ mm) [30]. Ces nanoparticules ont également inhibé significativement la formation de biofilm, ouvrant des perspectives dans le traitement des infections à biofilm.

IX. Profil Toxicologique des Feuilles de *Ficus carica* L.

L'évaluation du profil toxicologique des feuilles de *Ficus carica* L. est essentielle pour garantir leur utilisation sûre en médecine traditionnelle et en phytothérapie clinique. Les études toxicologiques disponibles suggèrent que les extraits de feuilles de figuier présentent généralement un faible profil de toxicité aux doses thérapeutiques, bien que certaines précautions s'imposent [2].

Des études de toxicité aiguë ont montré que la valeur DL50 par voie orale de l'extrait aqueux de feuilles de *F. carica* n'a pu être établie à partir d'une gamme de doses allant de 50 à 6 000 mg/kg, aucune mortalité n'ayant été observée à ces doses (...). De même, la DL50 des extraits de feuilles et de tiges de *F. carica* a été trouvée supérieure à 5 000 mg/kg, indiquant un profil de sécurité favorable selon les critères de classification toxicologique internationale [2].

Une étude de toxicité subchronique (4 semaines) chez des rats Wistar albinos ayant reçu diverses doses (100, 200 et 400 mg/kg) d'extrait aqueux de feuilles de *F. carica* a révélé que l'administration orale a conduit à des augmentations significatives du volume des globules rouges (VGM), des érythrocytes et de l'hémoglobine, indiquant un effet hépatoprotecteur potentiel (...). Des diminutions dose- et temps-dépendantes des activités sériques de l'ALAT et de l'ASAT ont été observées, suggérant un effet hépatoprotecteur des extraits foliaires (...).

La principale préoccupation toxicologique liée aux feuilles de *F. carica* concerne les furocoumarines (psoralène, bergaptène), qui peuvent induire une phytophotodermatite lors d'un contact cutané suivi d'une exposition aux rayonnements UV [2]. Ces composés se lient à

l'ADN en présence de lumière UV, provoquant des réticulations qui empêchent la division cellulaire, la réparation et la synthèse de l'ADN, entraînant des lésions cutanées vésiculeuses [2]. Cet effet phototoxique est principalement dû à deux furocoumarines naturelles : le 5-méthoxypsoralène et le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) [2].

Des cas de réactions cutanées inflammatoires (phytophotodermatites) ont été signalés suite au contact externe avec le latex de *F. carica*, principalement issu des feuilles et des jeunes pousses [2]. Les symptômes incluent douleur, démangeaisons, rougeur, gonflement et parfois développement de cloques. Par conséquent, la manipulation des feuilles fraîches doit s'accompagner de précautions appropriées (port de gants, évitement de l'exposition solaire après contact).

Sur le plan de la toxicité reproductive, une étude de Makoolati et al. a montré que *F. carica* n'exerce pas d'effets nocifs sur les cellules souches spermatogoniales et améliore au contraire leur viabilité et leur prolifération [2]. Les études de biosécurité chez des rats ont confirmé que l'extrait aqueux de feuilles de *F. carica* ne présente pas de toxicité préoccupante aux doses usuelles recommandées et peut être utilisé à dosage modéré et prescrit (...). Cependant, des études cliniques contrôlées à long terme restent nécessaires pour établir définitivement les profils de sécurité chez l'homme.

X. Stress Oxydatif — Généralités et Définition

Le stress oxydatif (SO) est défini comme un état de déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ERON) et leur élimination par le système antioxydant cellulaire, conduisant à des dommages oxydatifs des biomolécules [31]. Ce concept a été introduit pour la première fois par Helmut Sies en 1985 et est depuis devenu l'un des paradigmes centraux de la biologie cellulaire et de la pathologie moléculaire [32].

Dans des conditions physiologiques normales, les ERON sont produites en quantités faibles et contrôlées, jouant des rôles essentiels comme seconds messagers dans des voies de signalisation cellulaire importantes, incluant la régulation de la croissance, la différenciation cellulaire, l'apoptose, la réponse immunitaire et la défense contre les pathogènes [31]. Le maintien d'un état redox équilibré (homéostasie redox) est crucial pour la fonction cellulaire normale et implique l'équilibre précis entre la production et l'élimination des ERON [31].

Lorsque la production d'ERON dépasse la capacité du système antioxydant à les neutraliser, un état de stress oxydatif s'installe, conduisant à l'oxydation des lipides membranaires

(peroxydation lipidique), des protéines (carbonylation, oxydation des groupes thiol), des glucides et des acides nucléiques (formation de 8-OHdG) [31]. Ces dommages oxydatifs aux molécules essentielles perturbent la fonction cellulaire et tissulaire, contribuant à la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques et dégénératives [4].

XI. Les Radicaux Libres — Nature et Classification

Les radicaux libres sont des espèces chimiques extrêmement réactives caractérisées par la présence d'un ou plusieurs électrons non appariés dans leurs orbitales moléculaires, ce qui les rend thermodynamiquement instables et chimiquement très réactives [31]. Cette instabilité les conduit à réagir rapidement avec d'autres molécules pour capturer ou céder un électron, initiant ainsi des réactions en chaîne d'oxydoréduction qui peuvent se propager et causer des dommages étendus aux biomolécules cellulaires [4].

Parmi les radicaux libres les plus importants en biologie, on distingue les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA). Les ERO comprennent le radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$), le radical hydroxyle ($\bullet OH$), le radical peroxy ($ROO\bullet$) et le radical alcoxy ($RO\bullet$) [31]. Les non-radicaux incluent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2) et le peroxynitrite ($ONOO^-$) [31]. Le radical superoxyde ($O_2^{\bullet -}$) est le précurseur primaire des ERO produit par les cellules, et son augmentation est directement liée au stress oxydatif et aux dommages cellulaires [31].

Le radical hydroxyle ($\bullet OH$) est considéré comme le radical libre le plus réactif et le plus toxique en biologie. Il est généré principalement par les réactions de Fenton et de Haber-Weiss, impliquant le peroxyde d'hydrogène et les ions métalliques de transition (Fe^{2+} , Cu^{2+}) [31]. En raison de sa haute réactivité, le $\bullet OH$ réagit non spécifiquement avec toutes les biomolécules environnantes (ADN, protéines, lipides) à une vitesse limitée par la diffusion, et aucun système enzymatique n'est capable de le décomposer directement [31].

Les ERA incluent l'oxyde nitrique ($NO\bullet$) et le dioxyde d'azote ($NO_2\bullet$). L' $NO\bullet$ est une molécule signal importante, produite par les oxyde nitrique synthases (NOS), qui joue des rôles essentiels dans la régulation vasculaire, la neurotransmission et l'immunité [31]. Cependant, en conditions de stress oxydatif, l' $NO\bullet$ réagit avec le radical superoxyde pour former le peroxynitrite ($ONOO^-$), un oxydant puissant et cytotoxique [31].

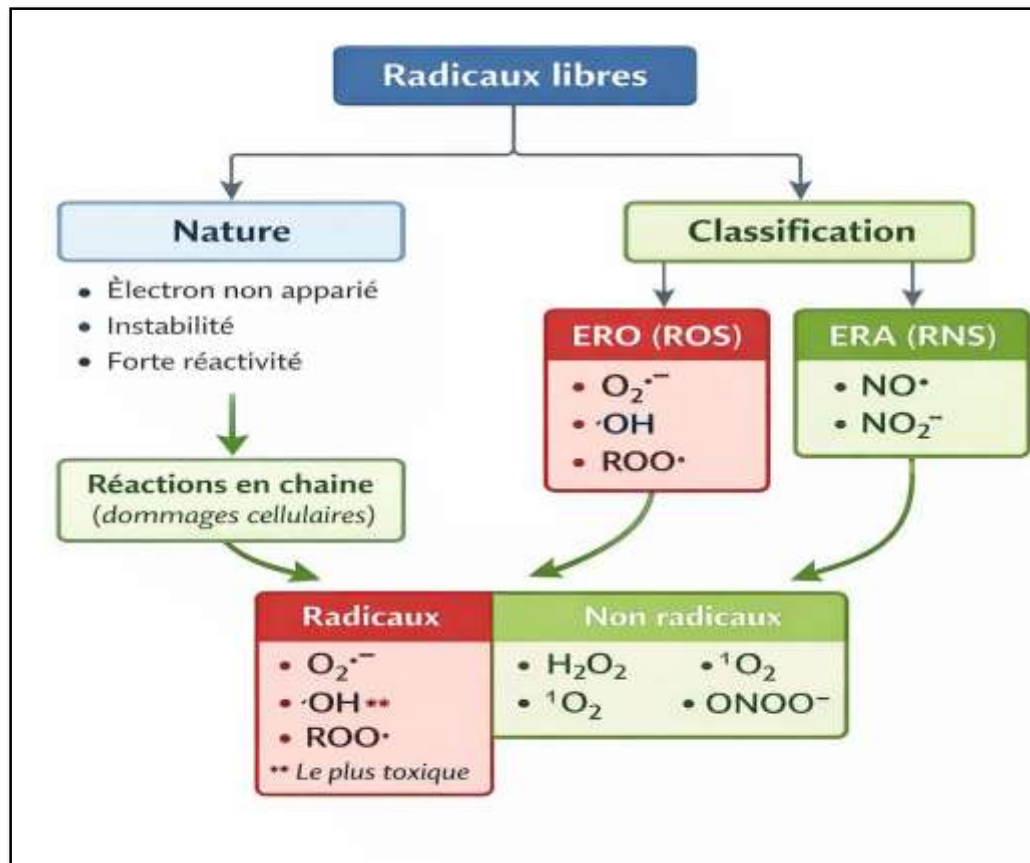


Figure 04 : Schéma illustrant la nature et la classification des radicaux libres .

XII. Origines des Radicaux Libres

XII.1. Origines Endogènes

Les sources endogènes de radicaux libres et d'ERON représentent la principale contribution à la production totale dans les organismes vivants. Ces sources résultent de processus métaboliques normaux et pathologiques survenant dans différents compartiments cellulaires [31].

Les mitochondries constituent la principale source endogène d'ERON. Lors de la phosphorylation oxydative, 1 à 3% de l'oxygène consommé est réduit de manière incomplète en $O_2^{\bullet-}$ au niveau des complexes I et III de la chaîne de transport des électrons (CTE) [31]. Cette production est normalement maintenue à de faibles niveaux grâce au système antioxydant mitochondrial. En conditions pathologiques (ischémie, inflammation, exposition aux toxines), la production mitochondriale d'ERON peut s'emballer, conduisant à un stress oxydatif sévère et à une dysfonction mitochondriale [31].

Les NADPH oxydases (NOX) constituent une autre source endogène majeure d'ERON. Cette famille d'enzymes compte sept membres (NOX1 à NOX5, DUOX1 et DUOX2), présents dans les membranes cellulaires et produisant essentiellement l' $O_2 \bullet^-$ [31]. La découverte initiale du rôle des NOX dans l'explosion respiratoire des neutrophiles a mis en évidence leur importance dans la défense antibactérienne. Les NOX participent également à la régulation de l'expression génique, à la prolifération, à la synthèse hormonale et à la différenciation cellulaire [31].

Le réticulum endoplasmique (RE) est une source importante de $H_2 O_2$, généré principalement lors du repliement des protéines par les disulfure isomérases [31]. Le stress du RE, déclenché par l'hypoxie, l'accumulation d'acides gras saturés et d'autres facteurs, peut conduire à l'activation de la réponse aux protéines mal repliées (UPR), qui amplifie la production d'ERON et peut induire l'apoptose [31].

Les peroxysomes génèrent du $H_2 O_2$ comme principal sous-produit de la β -oxydation des acides gras, par l'action d'oxydases telles que l'acyl-CoA oxydase et la D-amino acid oxydase [31]. En conditions normales, ce $H_2 O_2$ est rapidement dégradé par la catalase et la peroxyrédoxine 5 peroxysomales. Une production excessive peut toutefois provoquer un stress oxydatif et réguler des voies de signalisation comme la voie FOXO3 et l'autophagie [31].

Les xanthines oxydases (XO) sont des enzymes cytosoliques impliquées dans le catabolisme des purines, qui produisent du $H_2 O_2$ lors de l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine en acide urique [31]. L'importance des XO est soulignée par leur contribution à l'activation de l'inflammasome dans les macrophages, et leur suractivation dans des organes comme le cœur et le rein lors d'épisodes ischémiques peut contribuer à des lésions d'ischémie-reperfusion [31].

L'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) est une source constitutive de $NO\bullet$, requérant la présence de calcium intracellulaire (Ca^{2+}) et du cofacteur BH4 pour sa fonction normale [31]. En conditions de déficit en BH4 ou de stress oxydatif, l'eNOS peut se découpler et produire de l' $O_2 \bullet^-$ plutôt que du $NO\bullet$, contribuant ainsi paradoxalement au stress oxydatif vasculaire au lieu d'exercer une vasoprotection [31].

D'autres sources endogènes comprennent les enzymes du cytochrome P450, la myéloperoxydase (MPO) des neutrophiles activés, la lipooxygénase, la cyclooxygénase et les

voies cataboliques des neurotransmetteurs par les monoamine oxydases (MAO) [33]. L'ensemble de ces sources endogènes souligne la complexité du réseau de production des ERON dans les cellules vivantes.

XII.2. Origines Exogènes

En dehors des sources endogènes issues du métabolisme cellulaire normal, les ERON peuvent également être générées par l'exposition à des facteurs environnementaux et exogènes. Ces sources exogènes sont d'une importance croissante dans le contexte de l'augmentation des expositions environnementales et des changements de mode de vie modernes [31].

Les rayonnements ultraviolets (UV) constituent une source exogène majeure de radicaux libres. Le rayonnement UV génère des ERON, incluant l' $O_2^{\bullet-}$, l'oxygène singulet (1O_2), le $\bullet OH$ et le H_2O_2 , par divers mécanismes affectant directement les composants cellulaires ou par photosensibilisation [31]. Le rayonnement UV endommage l'ADN (augmentation du 8-OHdG), dégrade l'ADN mitochondrial, détériore la CTE et active des voies de signalisation inflammatoires (MAPK, AP-1, NF- κB) [31].

Les rayonnements ionisants (RI) constituent également une source importante d'ERON exogènes. Les RI induisent la radiolyse des molécules d'eau, générant des ERO hautement réactives [31]. Une méta-analyse portant sur 41 études a montré que les RI génèrent des ERON même à faibles doses, avec augmentation des concentrations de malondialdéhyde (MDA), de $NO\bullet$ et d'ions calcium, et diminution de l'activité de la SOD et de la CAT [31].

Les métaux lourds et de transition représentent une autre source exogène importante d'ERON. Les métaux redox-actifs comme le fer (Fe), le cuivre (Cu), le chrome (Cr) et le cobalt (Co) participent directement aux réactions de Fenton et de Haber-Weiss, générant le radical hautement toxique $\bullet OH$ [31]. Les métaux redox-inactifs comme le cadmium (Cd), le zinc (Zn), le nickel (Ni) et l'aluminium (Al) produisent des ERON par des mécanismes indirects, notamment la perturbation de la CTE, l'interaction avec les systèmes antioxydants et l'induction de la peroxydation lipidique [31].

Les pesticides constituent un groupe de xénobiotiques particulièrement préoccupant en termes d'induction de stress oxydatif. Les pesticides augmentent la production des ERON et des ERN par activation des NOX, surproduction de $NO\bullet$ et augmentation des niveaux de Ca^{2+} [31]. Ils inhibent également des hydrolases, notamment l'acétylcholinestérase, dont

l'inhibition est associée à une augmentation des ERON chez les travailleurs agricoles exposés aux pesticides organophosphorés [31].

Les polluants atmosphériques, notamment les particules fines (PM), constituent des facteurs de risque environnemental majeurs. Les PM augmentent la production de H_2O_2 , $d^{11}O_2$, $d'O_2^{\bullet-}$ et de $\bullet OH$ en abaissant le potentiel de la membrane mitochondriale et en perturbant l'homéostasie calcique [31]. L'altération de l'homéostasie redox induite par les PM active des voies de signalisation inflammatoires (ERK, MAPK, NF- κ B) conduisant à la production de cytokines inflammatoires aux effets cardiovasculaires, athérosclérotiques et neurologiques délétères [31].

L'alcool et le tabac sont deux facteurs exogènes majeurs d'induction de stress oxydatif. La consommation d'alcool provoque une augmentation des ERON, partiellement liée à l'acétaldéhyde formé lors du métabolisme de l'éthanol, qui perturbe l'homéostasie calcique et augmente la production d'ERON au niveau des complexes I et III de la CTE mitochondriale [31]. La fumée de cigarette contient plus de 5 000 substances chimiques dont 150 sont toxiques et 60 ont été établies comme cancérigènes ; elle induit la production excessive d'ERON et réduit la disponibilité des antioxydants endogènes [31].

Les médicaments constituent également une source exogène importante d'ERON. De nombreux médicaments, notamment les chimiothérapies anticancéreuses (doxorubicine, cisplatine), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les agents antirétroviraux, génèrent des ERON par la formation d'intermédiaires réactifs lors de leur métabolisme [31]. Le cisplatine, par exemple, provoque un épuisement des antioxydants critiques, des modifications du potentiel de la membrane mitochondriale et une activation des NOX [31].

XIII. Développement de l'Hypothyroïdie et Stress Oxydatif

L'hypothyroïdie est une pathologie endocrinienne caractérisée par une insuffisance de production ou d'action des hormones thyroïdiennes, principalement la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Elle peut être primaire (dysfonction de la glande thyroïde elle-même), secondaire (déficit en TSH hypophysaire) ou tertiaire (déficit en TRH hypothalamique) [35]. Parmi les étiologies les plus fréquentes en zones iodosuffisantes, la thyroïdite auto-immune de Hashimoto représente la cause principale d'hypothyroïdie dans les pays développés.

La relation entre les hormones thyroïdiennes et le stress oxydatif est bidirectionnelle et complexe. Les hormones thyroïdiennes exercent un contrôle majeur sur le métabolisme

oxydatif cellulaire, la biogenèse mitochondriale et les systèmes de défense antioxydante [5]. Cette influence globale sur le métabolisme énergétique explique pourquoi les dysthyroïdies — tant l'hyperthyroïdie que l'hypothyroïdie — sont associées à des états de déséquilibre oxydatif, bien que par des mécanismes distincts [5].

Dans l'hypothyroïdie, le stress oxydatif est principalement lié à une diminution de la disponibilité en antioxydants plutôt qu'à une augmentation directe de la production d'ERON comme c'est le cas dans l'hyperthyroïdie [5]. Plusieurs études ont démontré des niveaux élevés de malondialdéhyde (MDA), un marqueur de la peroxydation lipidique, dans l'hypothyroïdie, avec une corrélation significative avec les niveaux de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides, suggérant que le stress oxydatif est au moins partiellement lié au métabolisme lipidique perturbé dans cette condition [5].

Une étude a montré que le statut antioxydant total (TAS) est diminué dans les patients hypothyroïdiens, tandis que le statut oxydatif total (TOS) et l'indice de stress oxydatif (OSI) sont augmentés de manière progressive au cours de la transition de l'état euthyroïdien vers l'hypothyroïdie subclinique puis vers l'hypothyroïdie avérée dans le cadre de la thyroïdite de Hashimoto [34]. La TSH en excès est connue pour produire directement un stress oxydatif, contribuant à la cascade d'événements oxydatifs dans l'hypothyroïdie [5].

Sur le plan des enzymes antioxydantes, les données disponibles concernant l'hypothyroïdie montrent des résultats variables. Des diminutions, augmentations ou absences de changement ont été rapportées pour la SOD totale, la Mn-SOD, la Cu,Zn-SOD, la GPx, le GSH et la vitamine E dans les cardiomyocytes en réponse à l'hypothyroïdie [5]. Cette variabilité résulte en partie des différences dans les méthodes d'induction de l'hypothyroïdie (chirurgicale vs pharmacologique), les espèces animales étudiées et les organes analysés.

Le lien entre hypothyroïdie et stress oxydatif a des implications cliniques importantes. Des niveaux élevés de TBARS (substances réactives à l'acide thiobarbiturique) et une élévation des carbonyles protéiques ont été rapportés dans l'hypothyroïdie, suggérant une oxydation à la fois des lipides et des protéines [5]. La corrélation entre l'augmentation du MDA et l'élévation de la TSH indique que les deux paramètres contribuent aux dommages protéiques dans cette pathologie [5]. Ces altérations oxydatives peuvent contribuer au risque cardiovasculaire accru observé dans l'hypothyroïdie, notamment via la promotion de l'athérosclérose.

Dans le contexte de la thyroïdite de Hashimoto, les études révèlent que le stress oxydatif augmente continuellement au cours de la progression depuis l'état euthyroïdien vers l'hypothyroïdie subclinique et l'hypothyroïdie avérée [34]. Une corrélation négative entre le TAS et les anticorps anti-TPO (thyroperoxydase) a également été observée, suggérant une interaction entre l'auto-immunité thyroïdienne et le stress oxydatif [34]. Ces données ouvrent des perspectives thérapeutiques importantes pour la supplémentation en antioxydants dans la prise en charge de l'hypothyroïdie auto-immune.

L'impact du stress oxydatif sur la thyroïde elle-même doit également être considéré. La glande thyroïde est naturellement exposée à des concentrations élevées de H_2O_2 , qui est généré par les DUOX (double oxydases) lors de la synthèse des hormones thyroïdiennes et joue un rôle indispensable dans l'iodation de la thyroglobuline par la thyroperoxydase (TPO) [5]. Un excès d'iodure peut induire un stress oxydatif thyroïdien, provoquant l'apoptose des cellules thyroïdiennes à fortes concentrations. Inversement, des mutations dans les gènes DUOX ou DUOXA ont été associées à des cas d'hypothyroïdie [5].

XIV. Systèmes de Défense Antioxydante

Face à la production continue d'ERON, les cellules ont développé des systèmes antioxydants sophistiqués et multicouches capables de neutraliser efficacement ces espèces réactives et de prévenir les dommages oxydatifs [31]. Ces systèmes comprennent des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, endogènes et exogènes, qui fonctionnent de manière synergique et coopérative.

XIV.1. Antioxydants Enzymatiques

La **superoxyde dismutase (SOD)** est une métalloenzyme présente dans tous les organismes aérobies, catalysant la dismutation de deux molécules d' $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 et O_2 [31]. Chez les mammifères, il existe trois isoformes de SOD : la Cu,Zn-SOD (SOD1) cytosolique, la Mn-SOD (SOD2) mitochondriale et la Cu,Zn-SOD (SOD3) extracellulaire [31]. La SOD constitue la première ligne de défense contre l' $O_2^{\bullet-}$, prévenant la formation d'autres ERON plus toxiques.

La **catalase (CAT)** est une enzyme héminique présente dans les peroxysomes et les mitochondries, catalysant la décomposition du H_2O_2 en eau et oxygène moléculaire [31]. Elle est non saturée par son substrat, assurant une haute efficacité de dégradation du H_2O_2 même à de fortes concentrations. La déficience ou le dysfonctionnement de la CAT est

associé à la pathogenèse de maladies dégénératives incluant la schizophrénie, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, le diabète, l'hypertension et le cancer [31].

La **glutathion peroxydase (GPx)** est une enzyme de type sélénocystéine catalysant la réduction du H_2O_2 en eau et des hydroperoxydes organiques en alcools correspondants, utilisant le glutathion réduit (GSH) comme cofacteur [31]. Chez l'homme, il existe au moins huit isoformes de la GPx mammalienne (GPx1-GPx8), avec des distributions subcellulaires et des spécificités de substrat différentes [31]. La GPx4 joue un rôle clé dans la réduction des hydroperoxydes lipidiques et la prévention de la ferroptose, une forme de mort cellulaire programmée associée à l'accumulation de peroxydes lipidiques [31].

La **peroxyrédoxine (Prx)** est un groupe d'enzymes responsables de la catalyse de la réduction des peroxydes, avec des fonctions antioxydantes et de signalisation redox [31]. La Prx élimine le H_2O_2 , les peroxydes lipidiques et le ONOO^- , jouant un rôle cytoprotecteur important dans les processus inflammatoires et les maladies neurodégénératives [31].

XIV.2. Antioxydants Non-Enzymatiques

Le **glutathion (GSH)** est un tripeptide (γ -glutamylcystéinyglycine) constituant le principal antioxydant de faible masse moléculaire soluble dans l'eau, ubiquitairement distribué dans toutes les cellules [31]. Le GSH joue un rôle central dans la défense antioxydante en réduisant les ERON, en régénérant d'autres antioxydants (vitamines C et E), en participant à la réparation des biomolécules endommagées par l'oxydation et en maintenant les groupes sulfhydryles des protéines à l'état réduit [31].

La **vitamine C (acide ascorbique)** est un antioxydant hydrosoluble essentiel, éliminant efficacement les ERON telles que le $\bullet\text{OH}$, l' $\text{O}_2^{\bullet-}$, le $^1\text{O}_2$ et le ONOO^- , et régénérant la vitamine E oxydée [31].

La **vitamine E (α -tocophérol)** est un antioxydant liposoluble présent dans les membranes cellulaires, protégeant les acides gras polyinsaturés contre la peroxydation lipidique [31]. Les **caroténoïdes** constituent également des antioxydants liposolubles importants, piégeant l'oxygène singulet et les radicaux peroxydes.

Le **coenzyme Q10 (CoQ10)** est un composé présent dans toutes les membranes biologiques, jouant un rôle essentiel dans la CTE mitochondriale et comme antioxydant membranaire [31]. L'ubiquinol, forme réduite du CoQ10, neutralise les radicaux libres des antioxydants

liposolubles et réduit l' α -tocophérol oxydé, maintenant la chaîne antioxydante membranaire active [31]. Des niveaux bas de CoQ10 sont associés au vieillissement et à des maladies comme l'hypertension, les maladies coronariennes et le diabète [31].

XIV.3. Régulation Transcriptionnelle de la Réponse Antioxydante

La voie de signalisation Nrf2/Keap-1 constitue le principal mécanisme de régulation transcriptionnelle de la réponse antioxydante cellulaire. En conditions de stress oxydatif, Keap-1 subit des modifications conformationnelles dues à l'oxydation de résidus cystéine (Cys 226, Cys 613, Cys 624) par les ERON, libérant Nrf2 qui transloque vers le noyau [31]. Dans le noyau, Nrf2 induit l'expression de nombreuses enzymes antioxydantes, notamment la γ -glutamylcystéine ligase (GCLM), l'hème oxygénase (HO-1), la NAD(P)H quinone oxydoréductase 1 (NQO1), la glutathion S-transférase (GST) et la glutathion peroxydase (GPx) [31].

XV. Impact des Feuilles de *Ficus carica* L. comme Antioxydant sur la Voie du Stress Oxydatif

L'impact des feuilles de *Ficus carica* L. sur la voie du stress oxydatif est une question de recherche active et prometteuse, particulièrement dans le contexte des maladies associées au déséquilibre redox, comme l'hypothyroïdie, le diabète, les maladies hépatiques et rénales. Les données disponibles suggèrent que les composés bioactifs des feuilles de figuier exercent une action antioxydante à plusieurs niveaux, modulant les voies cellulaires du stress oxydatif de manière globale [2].

XV.1. Mécanismes d'Action Antioxydante des Extraits Foliaires

Les feuilles de *F. carica* contiennent une diversité exceptionnelle de composés phénoliques qui exercent leur activité antioxydante par des mécanismes complémentaires. Le mécanisme principal implique la neutralisation directe des radicaux libres par don d'hydrogène ou d'électrons, exploitant la structure des noyaux phénoliques qui permettent la stabilisation du radical phénoxyde formé [31]. Les flavonoïdes, en particulier la quercétine, la rutine, l'apigénine et la lutéoline, sont des neutralisateurs efficaces des radicaux $\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2 \bullet^-$, $\text{HOO}\bullet$ et ONOO^- [15].

Un deuxième mécanisme important est la chélation des ions métalliques pro-oxydants (Fe^{2+} , Cu^{2+}) qui catalysent les réactions de Fenton et de Haber-Weiss, générant le radical hautement

toxique $\bullet\text{OH}$. Les polyphénols des feuilles de figuier possèdent des groupements hydroxyles et carbonyles capables de former des complexes stables avec ces ions métalliques, inhibant leur activité redox et réduisant la production de radicaux libres [31].

Un troisième mécanisme concerne l'inhibition des enzymes génératrices d'ERON. Les extraits foliaires de *F. carica* ont montré une capacité à inhiber des enzymes comme la xanthine oxydase et les NADPH oxydases, réduisant ainsi la production endogène d'ERON à la source [31]. De plus, plusieurs études ont montré que les polyphénols des feuilles de figuier activent la voie Nrf2/Keap-1, induisant l'expression des gènes antioxydants cytoprotecteurs [30].

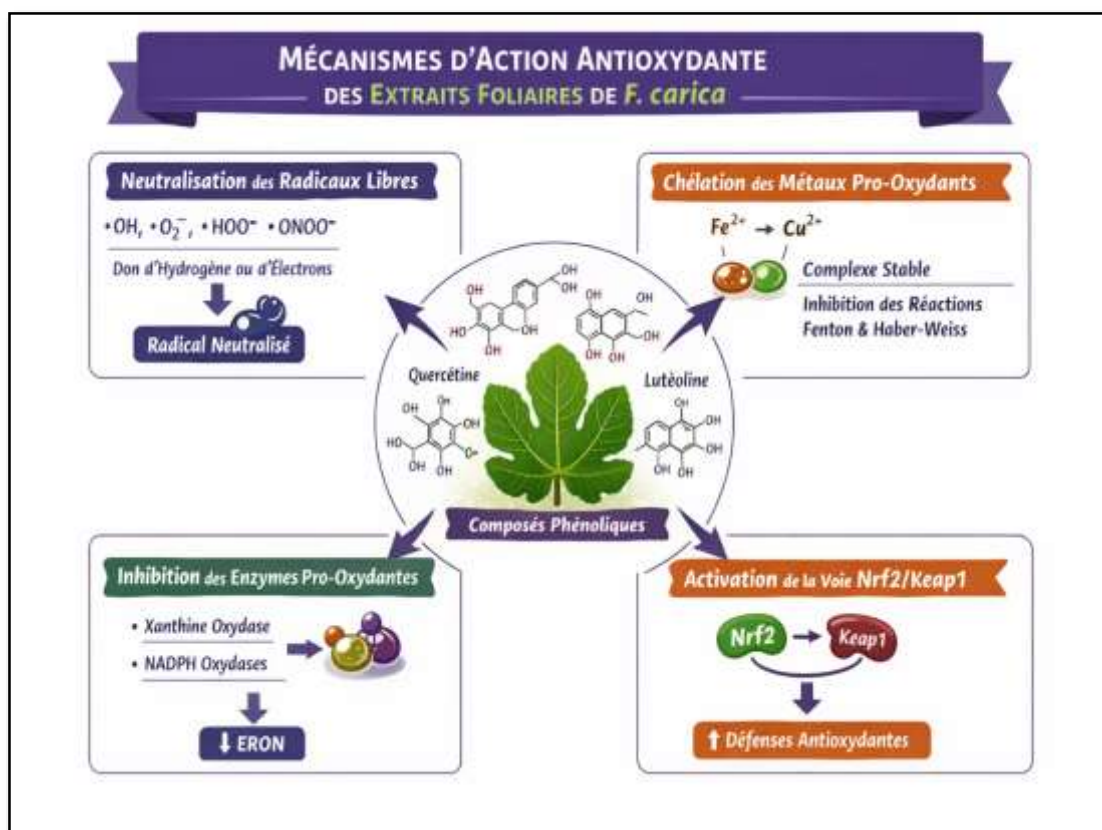


Figure 05 : Schéma des mécanismes d'action antioxydante des extraits foliaires de *Ficus carica L*

XV.2. Effets sur les Enzymes Antioxydantes dans les Modèles de Stress Oxydatif

De nombreuses études in vivo ont évalué l'impact des extraits de feuilles de *F. carica* sur les enzymes antioxydantes dans des modèles animaux de stress oxydatif. Une étude sur des rats diabétiques induits par l'alloxane a montré que le traitement avec des extraits méthanoliques de feuilles et de bourgeons de *F. carica* (200 mg/kg) pendant 30 jours atténue

significativement les perturbations pharmacologiques induites par l'alloxane, notamment en restaurant les activités de la catalase, de la glutathion peroxydase et du glutathion, et en réduisant la peroxydation lipidique [36].

Une étude récente a montré que l'extrait de feuilles de *F. carica* (FCLE) atténue les lésions cardiaques en modulant le stress oxydatif et l'apoptose via les oxydases duales (Duox1, Duox2), la voie Nrf2/Keap-1 et les cascades de signalisation apoptotiques associées [30]. L'administration de FCLE a conduit à une réduction significative de la MDA et du NO, avec des augmentations significatives de l'activité de la SOD et de la CAT, confirmant l'effet antioxydant protecteur de cet extrait [30].

Dans un modèle d'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄), l'extrait de *F. carica* a montré une activité antioxydante significative in vivo chez des rats intoxiqués, avec une réduction des marqueurs de dommages hépatiques et une amélioration de l'architecture tissulaire hépatique [37]. Ces effets hépatoprotecteurs ont été attribués à la teneur élevée en composés phénoliques, notamment la rutine (composé phénolique dominant), l'acide vanillique, l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque, la quercétine et l'acide 4-hydroxybenzoïque [37].

Des études in vitro ont montré que les extraits foliaires de *F. carica* inhibent l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE), des enzymes liées à la maladie d'Alzheimer, suggérant un potentiel neuroprotecteur lié à leur activité antioxydante [2]. La réduction du stress oxydatif neuronal est un mécanisme important de neuroprotection, et les polyphénols des feuilles de figuier pourraient contribuer à cette protection.

XV.3. Impact Spécifique dans le Contexte de l'Hypothyroïdie

L'impact des antioxydants issus des feuilles de *F. carica* sur la voie du stress oxydatif dans le contexte de l'hypothyroïdie représente un domaine de recherche particulièrement prometteur. L'hypothyroïdie est associée à des altérations significatives du statut antioxydant, incluant une diminution des activités de la SOD, de la CAT et de la GPx, une réduction du GSH et une augmentation de la MDA et du TBARS [38].

La thyroïdite de Hashimoto, principale cause d'hypothyroïdie dans les pays développés, est caractérisée par une augmentation continue du stress oxydatif au cours de la progression de l'état euthyroïdien vers l'hypothyroïdie avérée, avec une corrélation inverse entre le TAS et les anticorps anti-TPO [34]. Des approches thérapeutiques visant à restaurer l'équilibre redox

pourraient donc constituer une stratégie complémentaire dans la prise en charge de cette pathologie.

Les polyphénols présents dans les feuilles de *F. carica*, notamment la quercétine, la rutine et les acides caféoylquiniques, ont démontré des effets modulateurs sur les voies de signalisation impliquées dans la pathogenèse thyroïdienne. La quercétine, en particulier, inhibe l'activité de la TPO (thyroperoxydase) et peut moduler les niveaux de TSH et d'hormones thyroïdiennes. Une étude de docking moléculaire a montré que la quercétine et l'acide chlorogénique, deux composés identifiés dans les extraits foliaires de *F. carica*, présentent une haute affinité pour Duox1 et Keap1, suggérant des mécanismes moléculaires potentiels pour leur activité cardioprotectrice et antioxydante [30].

Les effets protecteurs des antioxydants d'origine végétale sur la voie du stress oxydatif dans l'hypothyroïdie ont été démontrés dans plusieurs études. Une supplémentation avec des micronutriments antioxydants (zinc, magnésium, vitamine A) chez des patients hypothyroïdiens a conduit à une augmentation significative de la T4 libre et à une réduction des niveaux de hs-CRP, suggérant que la réduction du stress oxydatif peut améliorer la fonction thyroïdienne [39]. Les extraits de feuilles de *F. carica*, riches en ces micronutriments et en antioxydants polyphénoliques, pourraient exercer des effets bénéfiques similaires.

Un modèle potentiel d'action des feuilles de *F. carica* sur la voie du stress oxydatif dans l'hypothyroïdie implique plusieurs niveaux d'intervention : (1) la neutralisation directe des ERON en excès par les flavonoïdes et les acides phénoliques ; (2) la chélation des métaux pro-oxydants (Fe^{2+} , Cu^{2+}) par les groupements polyphénoliques, réduisant la production de $\bullet\text{OH}$ via les réactions de Fenton ; (3) l'activation de la voie Nrf2/ARE, induisant l'expression des gènes antioxydants endogènes (HO-1, NQO1, GST, GPx) ; (4) l'inhibition des enzymes pro-inflammatoires et pro-oxydantes (COX-2, iNOS, NOX) par les composés phénoliques spécifiques des feuilles ; et (5) la modulation des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) qui alimentent le cercle vicieux inflammation-stress oxydatif [2]. Ces mécanismes multi-cibles font des feuilles de figuier un candidat nutraceutique potentiellement précieux pour la gestion complémentaire de l'hypothyroïdie et de ses complications liées au stress oxydatif.

Matériel et méthodes

Matériel et méthodes

I. Les outils, les appareils et les équipements utilisés

Le tableau suivant présente les outils, les appareils et les solutions utilisés dans l'étude :

Les Outils	Les solutions et les réactifs	Les appareils utilisés
Burette	Méthanol	Etuve
Entonnoir	Eau distillée	Spectrophotomètre
Coton	Carbonate de sodium	Bain-marie
Éprouvette graduée	Solution de Fehling	Pompe vapeur vide
Flacons en verre	Wagner	Balance de précision
Boîtes en plastique	Chlorure ferrique (FeCl_3)	
Ciseaux	Acide sulfurique	
Ballon	Chloroforme	
Tubes à essai	Vanilline	
Papier aluminium	Catéchine	
Micropipettes	Quercétine	
Cuves	Chlorure d'aluminium (AlCl_3)	
Spatul	Folin-Ciocalteu	
	Copeaux de magnésium	

1 - Matériel végétal

Collecte et identification des plantes :

L'étude a été réalisée sur des feuilles de figuier (*Ficus carica L.*) prélevées à partir d'arbres poussant dans la région d'El Oued, le 10 janvier 2026. Des feuilles saines, exemptes de dommages ou de maladies, ont été sélectionnées. L'identification de la plante a été réalisée

sur la base de ses caractéristiques morphologiques, en se référant aux références botaniques relatives au figuier (*Ficus carica L.*).

II. Préparation des extraits végétaux

► Collecte et préparation des échantillons :

Les feuilles végétales ont été collectées à partir des arbres sélectionnés, en veillant à choisir des feuilles saines, exemptes de toute infection ou détérioration. Elles ont ensuite été soigneusement nettoyées afin d'éliminer les impuretés telles que la poussière et les résidus de matières étrangères, afin d'assurer la pureté de l'échantillon et la qualité des résultats ultérieurs.

► Séchage :

Les feuilles ont été mises à sécher dans un endroit protégé de l'humidité, de la lumière et des rayons directs du soleil. Le séchage a duré trois semaines, jusqu'à ce que les feuilles deviennent complètement sèches.

► Broyage :

Après l'achèvement du séchage, les feuilles ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à l'obtention d'une poudre fine et homogène, facilitant ainsi leur utilisation dans l'étape d'extraction.

► Extraction :

2 g de poudre de chaque échantillon végétal ont été pesés, puis 40 mL de méthanol (80 %) ont été ajoutés. Les échantillons ont ensuite été placés dans des flacons hermétiquement fermés et conservés pendant 72 heures à température ambiante, à l'abri de la lumière, afin de permettre l'extraction des composés actifs.

Matériel et méthodes

Après la période de macération, le mélange obtenu a été filtré à l'aide d'un système de filtration sous vide, en utilisant du coton comme filtre afin d'éliminer les impuretés solides.

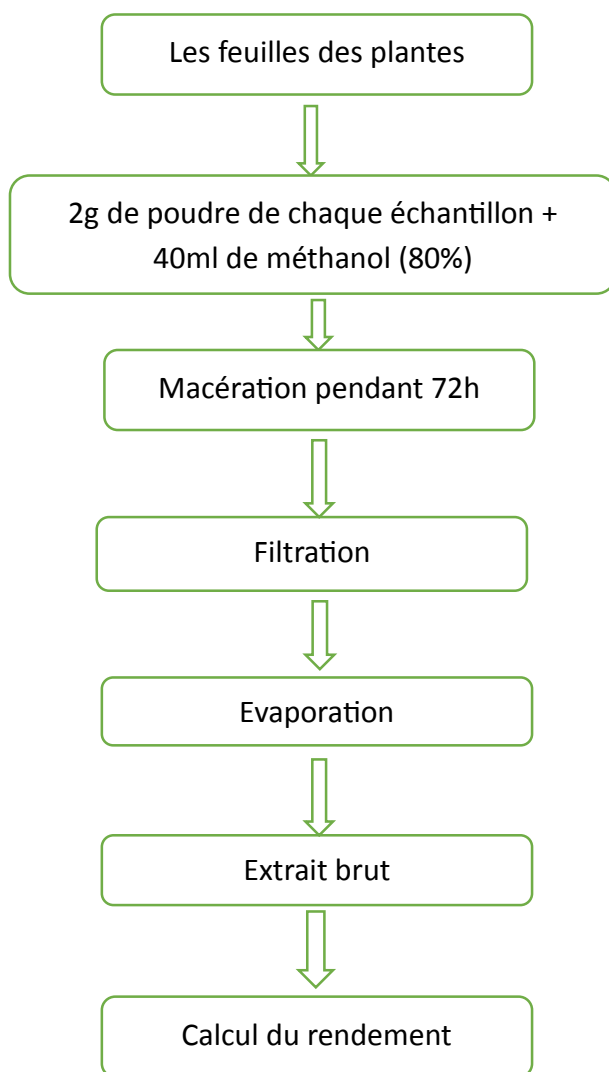


Figure 06 : Etapes de préparation de l'extrait de feuilles de figuier.

► Élimination du solvant et concentration de l'extrait :

Après la fin de la filtration, l'extrait obtenu a été recueilli et placé dans un récipient approprié en vue de l'étape d'évaporation. Ensuite, il a été mis dans une étuve à 40 °C pendant 24 heures. Au cours de cette étape, le solvant résiduel est éliminé progressivement par évaporation, ce qui permet de concentrer les composés actifs présents dans l'extrait. Enfin, on obtient un extrait sec.

► Rendement d'extraction :

Après l'extraction de l'échantillon végétal à l'aide du méthanol, le solvant a été évaporé afin d'obtenir l'extrait sec, puis le rendement d'extraction a été calculé en pourcentage.

La formule utilisée est la suivante :

$$R (\%) = 100 \times M_{\text{ext}} / M_{\text{éch}}$$

où :

R : rendement d'extraction (%)

M_{ext} : masse de l'extrait sec après évaporation du solvant (g)

M_{éch} : masse sèche de l'échantillon végétal (g)

III. Analyse phytochimique

III.1 Analyse phytochimique qualitative

- **Détection des polyphénols**

On ajoute une goutte de solution de chlorure ferrique (FeCl₃) à 2 % à 2 ml de l'extrait. L'apparition d'une coloration bleu foncé ou vert foncé indique la présence de polyphénols (Békro et al., 2007)

- **Détection des flavonoïdes**

1 mL d'extrait est additionné à 100 µL d'HCl concentré et à quelques copeaux de magnésium. La présence des flavonoïdes est confirmée par l'apparition d'une coloration rouge ou orange [40].

- **Détection des tanins**

On ajoute 200 µL de chlorure de fer (FeCl₃) à 1 % à 1 mL de l'extrait. L'apparition d'une coloration verte ou bleu noirâtre indique la présence de tanins [41].

- **Détection des terpénoïdes**

On ajoute 5 ml de l'extrait à 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré. L'apparition d'un anneau brun rougeâtre sur les parois du tube indique la présence de terpénoïdes (Khan et al., 2011).

- **Détection des alcaloïdes**

1 ml de l'extrait est ajouté à 5 gouttes du réactif de Wagner. L'apparition d'une coloration brune indique la présence d'alcaloïdes [42].

- **Détection des saponines**

On fait macérer 2 g de poudre dans 80 ml d'eau distillée pendant quelques minutes, puis on agite le filtrat obtenu. L'apparition d'une mousse stable dans le tube indique la présence de saponines [42].

- **Détection des glycosides**

On chauffe un mélange composé de 1 mL d'extrait, 2 mL d'eau distillée et 20 gouttes de réactif de Fehling à 90 °C dans un bain-marie. Le test est considéré positif par l'apparition d'une coloration rouge brique [43].

- **Détection des sucres réducteurs**

On mélange 1 mL de Fehling A avec 1 mL de Fehling B, puis on ajoute 1 mL d'extrait.

Après chauffage pendant 3 à 5 minutes, la solution reste bleue, ce qui indique l'absence de sucres réducteur [44]

III.2 Analyse Phytochimique quantitative

III.2.1 Détermination de la teneur totale en polyphénols (TPC)

La teneur totale en polyphénols a été déterminée selon la méthode Singleton-Roosi en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, qui est un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$), lequel est réduit par les phénols en oxyde de tungstène (W_8O_{23}) et en molybdène (Mo_8O_{30}) de couleur bleue. La couleur obtenue présente une absorbance maximale à une longueur d'onde de 765 nm, qui est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans l'extrait [45].

100 µL de solution mère de l'extrait méthanolique des feuilles à une concentration de (1 mg/mL) ont été prélevés, puis 500 µL de réactif Folin-Ciocalteu reagent dilué 10 fois ont été ajoutés. Les tubes sont agités pendant 3 minutes, puis 400 µL de solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 à une concentration de 7,5% sont ajoutés. Les tubes sont ensuite bien agités et incubés à température ambiante, à l'abri de la lumière, pendant 30 minutes. L'absorbance des différents échantillons est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 765 nm.

Pour établir la courbe d'étalonnage, des solutions diluées d'acide gallique (phénol de référence) dissous dans le méthanol ont été préparées à différentes concentrations (20–100 µg/mL).

Les résultats sont exprimés en mg équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g), selon l'équation linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique. Toutes les mesures ont été répétées trois fois.

III.2.2 Détermination de la teneur totale en flavonoïdes (TFC)

La teneur en flavonoïdes a été déterminée à l'aide du chlorure d'aluminium et de l'hydroxyde de sodium. Le chlorure d'aluminium (AlCl_3) forme un composé jaune avec les composés flavonoïdes et la soude, et forme un composé rose qui absorbe dans le domaine visible à une longueur d'onde de 510 nm [46].

La teneur en flavonoïdes de l'extrait de feuilles de figuier est déterminée à l'aide de la méthode du chlorure d'aluminium AlCl_3 [46] selon les étapes suivantes :

1 ml de l'extrait dilué dans le méthanol est ajouté à 1 ml de solution de AlCl_3 (solution méthanolique à 2%). Les tubes sont agités et incubés à température du laboratoire à l'abri de la lumière pendant 10 minutes. Après la réaction, l'absorbance est mesurée dans le spectrophotomètre à une longueur d'onde de 430 nm.

Pour tracer la courbe d'étalonnage, des solutions diluées de quercétine (flavonoïde de référence) dissoute dans le méthanol à différentes concentrations (10–100 µg/ml) ont été préparées.

Les résultats sont exprimés en mg équivalent de quercétine par g d'extrait (mg QE/g), à partir de l'équation linéaire de la courbe d'étalonnage, et toutes les mesures ont été répétées trois fois.

III.2.3 Détermination de la teneur en tannins condensés (CTC)

La teneur quantitative en tanins a été déterminée à partir des extraits de feuilles selon la méthode de **(Schofield et al. 2001)**. Le principe de cette estimation repose sur la fixation du groupe aldéhyde de la vanilline (Vanillin aldehyde) sur le carbone C6 du cycle A de la catéchine pour former un composé rouge (Chloroforme) qui absorbe à une longueur d'onde de 500 nm, selon les étapes suivantes :

400 μ L d'extrait sont prélevés, on lui ajoute 3 mL de solution de vanilline (4 %), puis 1,5 mL d'acide chlorhydrique concentré est ajouté. Le mélange est incubé pendant 15 minutes, l'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 500 nm.

Dans notre étude, la catéchine a été utilisée comme composé de référence pour la courbe d'étalonnage, où des solutions diluées de catéchine dans le méthanol avec des concentrations comprises entre (100 et 500 μ g/mL) ont été préparées, les résultats étant exprimés en mg équivalent de catéchine par gramme d'extrait (mg EC/g), selon l'équation linéaire de la courbe d'étalonnage. Toutes les mesures ont été répétées trois fois.

IV. Bioessais in vitro

➤ Équipement et appareils :

- Spectrophotomètre UV Shimadzu 1800 équipé d'un lecteur de microplaques à 96 puits : utilisé pour mesurer l'absorbance des solutions.
- Balance analytique : utilisée pour peser avec précision les produits chimiques et les extraits.
- Incubateur (37 °C, dans l'obscurité) : utilisé pour maintenir une température constante et contrôler les réactions.
- Bain-marie (70 °C) : utilisé pour le chauffage et le contrôle de la température.
- Micropipettes (1–1000 μ L) : utilisées pour la manipulation précise de petits volumes de liquides.
- Pipettes graduées : utilisées pour mesurer des volumes de solutions.
- Pipetteur / propipette : utilisé pour faciliter l'aspiration et le transfert des liquides avec les micropipettes.
- Bécher : utilisé pour la préparation et le stockage des solutions.
- Tubes à essai : utilisés pour contenir et manipuler les solutions lors des expériences.

- Tubes Eppendorf / microtubes : utilisés pour les petits volumes et la conservation des échantillons.

➤ **Activité anti-inflammatoire : test de dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA)**

✓ **Généralités**

L'inflammation est un processus biologique complexe de défense de l'organisme déclenché en réponse à divers agents agressifs tels que des agents infectieux, des toxines ou des lésions tissulaires. Elle implique l'activation de nombreux médiateurs chimiques et cellulaires, jouant un rôle essentiel dans la protection et la réparation des tissus [47].

Au cours de ce processus, certaines protéines peuvent subir des modifications structurales importantes, notamment la dénaturation. Ce phénomène correspond à la perte de la structure tridimensionnelle native des protéines, entraînant une altération de leurs propriétés biologiques et fonctionnelles sous l'effet de facteurs physiques ou chimiques tels que la chaleur ou les variations de pH.

Dans la recherche pharmacologique, plusieurs modèles in vitro sont utilisés pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des composés, parmi lesquels le test de dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA). Ce test est largement reconnu comme une méthode simple et fiable de criblage préliminaire des molécules à potentiel anti-inflammatoire [51].

Le principe de cette méthode repose sur l'induction de la dénaturation de la BSA par la chaleur, puis l'évaluation de la capacité des substances testées à inhiber ce phénomène. Une inhibition significative de la dénaturation indique une activité stabilisatrice des protéines, laquelle est corrélée à un potentiel anti-inflammatoire (**Chandra et al., 2012**)

Ainsi, l'inhibition de la dénaturation de la BSA constitue un modèle expérimental indirect permettant d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des composés. Cette méthode est particulièrement appréciée pour sa simplicité, sa rapidité et sa reproductibilité, ce qui explique son utilisation fréquente dans les études de screening pharmacologique.

VI. Produits chimiques et réactifs

Albumine de sérum bovin (BSA) à 5 % (m/v).

Extraits végétaux à différentes concentrations.

Aspirine (acide acétylsalicylique).

Eau distillée.

VII. Protocole

La dénaturation des protéines constitue un processus clé impliqué dans les troubles inflammatoires. Ainsi, l'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA) est utilisée comme un modèle efficace pour évaluer l'activité anti-inflammatoire. Ce test vise à évaluer la capacité des extraits de *Ficus carica L.* à inhiber la dénaturation des protéines, ce qui pourrait indiquer leur potentiel thérapeutique dans les maladies liées à l'inflammation.

Dans cette étude, le mélange réactionnel a été préparé en combinant 500 µL d'une solution de (BSA) à 5 % avec 250 µL de l'échantillon testé à différentes concentrations (100–1000 µg/mL).

L'aspirine a été utilisée comme contrôle positif, tandis que le contrôle négatif consistait en une solution de BSA mélangée avec de l'eau distillée dans les mêmes conditions expérimentales.

Les mélanges préparés ont été incubés à 37 °C pendant 20 minutes afin de permettre l'interaction entre la BSA et les composés testés. Ensuite, les solutions ont été soumises à une dénaturation thermique par chauffage à 70 °C pendant 20 minutes. Les échantillons ont ensuite été refroidis à température ambiante et dilués par l'ajout de 500 µL d'eau déionisée.

L'absorbance a été mesurée à 660 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible.

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines a été calculé selon la formule suivante :

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

➤ Activité antioxydant (test de piégeage des radicaux DPPH)

VIII. Généralités

Le test au 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) représente l'une des méthodes spectrophotométriques les plus standardisées et les plus sollicitées pour l'évaluation de la capacité antioxydante *in vitro*. Cette technique repose sur l'utilisation d'un radical libre organique stable, caractérisé par une coloration violette intense en solution méthanolique ou éthanolique, due à la délocalisation d'un électron non apparié. Ce radical présente une bande d'absorption maximale située entre 515 et 517 nm [52]

Le principe analytique du test réside dans la capacité des composés antioxydants (phénols, flavonoïdes, etc.) à céder un atome d'hydrogène ou un électron au radical DPPH•. Ce transfert entraîne la réduction du radical en une forme moléculaire stable (DPPH-H), provoquant une décoloration proportionnelle de la solution du violet vers le jaune. La cinétique de cette réaction permet de quantifier l'activité de piégeage (Scavenging activity) de l'échantillon [53].

Sur le plan quantitatif, l'efficacité antioxydante est généralement exprimée par la valeur IC50 (ou EC50), définie comme la concentration de l'échantillon nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux libres initiaux. Bien que cette méthode soit largement plébiscitée pour sa rapidité, son faible coût et sa reproductibilité, il reste impératif de contrôler les paramètres expérimentaux tels que la lumière et le pH, et de compléter les résultats par d'autres méthodes (ABTS ou FRAP) pour une caractérisation exhaustive du potentiel antioxydant [54].

✓ Produits chimiques et réactifs

Méthanol

Solution de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)

Acide ascorbique (vitamine C)

Extraits méthanoliques de feuilles de figuier

✓ Protocole

Évaluation de l'activité antioxydante (AAO)

Dans le but d'évaluer l'effet inhibiteur antioxydant des extraits de feuilles de figuier, le test DPPH de piégeage des radicaux libres a été réalisé. Ce test est considéré comme l'un des plus utilisés pour estimer l'effet antioxydant par transfert d'électrons (*in vitro*).

XI. Étude de l'activité antioxydante par le test du radical DPPH

• Définition du radical DPPH :

Le radical DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre stable de couleur violette, utilisé dans le test DPPH en raison de sa capacité à accepter un atome d'hydrogène provenant des extraits, ce qui permet sa réduction en une molécule stable (**Soare et al., 1997**). Cette réaction s'accompagne d'un changement de couleur du violet au jaune lors de sa réduction par les composés antioxydants, qui lui cèdent un proton ou un électron, entraînant ainsi une diminution de l'absorbance à une longueur d'onde de 517 nm (**Sreelatha et Inbavalli, 2012**).

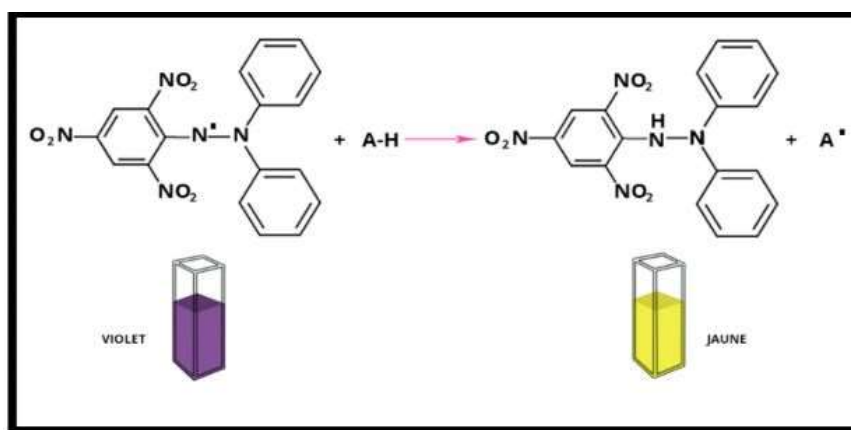


Figure06 : Principe du dosage de la capacité de piégeage des radicaux DPPH[56].

Méthodologie :

L'activité antioxydante par piégeage du radical DPPH des extraits méthanoliques de feuilles de figuier a été évaluée selon la méthode décrite par Benhammou et al. (2009), en ajoutant un volume de 500 µl de différentes concentrations (0,4 ; 0,35 ; 0,3 ; 0,25 ; 0,2 ; 0,15 ; 0,1 ; 0,05 ; 0,01 mg/ml) de chaque extrait à 500 µl d'une solution méthanolique du radical DPPH à la concentration de 0,25 mM. Les solutions ont été obtenues en mélangeant 500 µl d'extraits méthanoliques avec 500 µl de solution méthanolique de DPPH à la même concentration utilisée.

Deux répétitions ont été réalisées pour tous les extraits. Les échantillons ont ensuite été mélangés et incubés dans l'obscurité à la température du laboratoire pendant 30 minutes. L'absorbance a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 517 nm.

L'acide ascorbique (vitamine C) a été utilisé comme standard de référence pour l'inhibition des radicaux libres. Les concentrations suivantes ont été préparées (0,01 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 ; 0,25 mg/ml), et ont été traitées de la même manière que les extraits, puis l'absorbance a été mesurée à 517 nm.

Le pourcentage d'inhibition des radicaux libres DPPH (I %) pour les différentes concentrations des extraits étudiés est calculé selon la formule suivante :

$$I\% = ((A_0 - A_i) / A_0) \times 100$$

A_0 : absorbance de l'échantillon témoin

A_i : absorbance de l'échantillon étudié

Détermination de la valeur de IC50 inhibitrice du radical DPPH.

La valeur de IC50 a été déterminée comme un indicateur de l'activité antioxydante. Elle est définie comme la concentration de l'extrait nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux libres DPPH. Cette valeur est calculée à partir des courbes représentant la variation du pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations des extraits étudiés.

Étude de docking moléculaire des phytoconstituants de *Ficus carica* avec la BSA (PDB ID : 4F5S)

1. Sélection des phytoconstituants

Les données phytochimiques utilisées dans cette étude proviennent du profilage phytochimique des feuilles de *Ficus carica* L. et comprennent une gamme diversifiée de métabolites secondaires, notamment des acides phénoliques, des flavonoïdes, des coumarines, des triterpénoïdes, des aldéhydes volatils, des alcools et des esters. Les composés sélectionnés représentent des classes structurellement hétérogènes, permettant une évaluation complète des relations structure-liaison avec l'albumine sérique bovine (BSA) [58]. Les composés identifiés comprenaient l'acide chlorogénique, l'acide néochlorogénique, l'acide férulique, l'isoquercitrine, la rutine, le psoralène, le bergaptène, la coumarine, le bauerénol, l'acétate de lupéol, le maslinate de méthyle, l'acide oléanolique, le méthylbutanal, le 2-méthylbutanal, le (E)-2-pentanal, l'hexanal, le (E)-2-hexanal, la 3-pentanone, le 1-pentén-3-ol, le 3-méthylbutanol, le 2-méthylbutanol, l'heptanol, l'alcool benzylique, le (E)-2-nonénol, l'alcool phényléthylque et le butanoate de méthyle.

L'inclusion de composés polaires et non polaires permet une étude détaillée des mécanismes de liaison au sein des cavités hydrophobes et des régions polaires de la BSA [59].

X. Préparation des ligands

X.1 Extraction des structures chimiques

Toutes les structures des ligands ont été extraites de la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) au format SDF [60]. Chaque composé a été soigneusement vérifié afin de garantir l'exactitude de sa structure et l'absence d'atomes manquants ou d'états de valence incorrects [61].

X.2 Conversion et optimisation

Les structures 2D extraites ont été converties en conformations 3D à l'aide du logiciel Chem3D. Une minimisation d'énergie a été réalisée avec le champ de force MMFF94 afin d'obtenir les conformations les plus stables. Le processus d'optimisation a permis de garantir que chaque ligand atteigne un état d'énergie minimale locale, réduisant ainsi les contraintes stériques et les géométries de liaison non réalistes [63].

2.3 Préparation pour l'amarrage

Les structures optimisées ont été importées dans AutoDock Tools (ADT 1.5.7), où les étapes suivantes ont été appliquées :

- Ajout des hydrogènes polaires pour représenter correctement la capacité de liaison hydrogène
- Attribution des charges partielles de Gasteiger
- Fusion des hydrogènes non polaires
- Identification et définition des liaisons rotatives pour permettre la flexibilité du ligand

Enfin, tous les ligands ont été enregistrés au format PDBQT, requis pour les simulations d'amarrage d'AutoDock 4.2 [64,65].

XI. Préparation de la protéine

XI.1 Sélection de la protéine cible

La structure cristallographique tridimensionnelle de la BSA [8] a été obtenue à partir de la Protein Data Bank (PDB) sous le code d'accès : PDB ID : 4F5S (<https://www.rcsb.org/structure/4F5S>).

Cette structure a été sélectionnée en raison de sa haute résolution et de son adéquation aux études de liaison de ligands. La BSA est une protéine globulaire connue pour son rôle de molécule de transport, possédant de multiples poches de liaison de ligands, notamment le site I de Sudlow (sous-domaine IIA) et le site II (sous-domaine IIIA) [67,68].

La structure protéique a été traitée à l'aide d'Auto Dock Tools selon le protocole suivant :

- Suppression des molécules d'eau cristallographiques afin d'éviter toute interférence avec la liaison du ligand
- Suppression des ligands co-cristallisés et des hétéroatomes
- Ajout d'hydrogènes polaires pour refléter les conditions physiologiques de liaison hydrogène
- Attribution des charges de Kollman à tous les atomes
- Correction des résidus manquants et validation de l'intégrité structurale

La protéine préparée a ensuite été enregistrée au format PDBQT [69,70].

XII. Identification du site de liaison

La BSA contient plusieurs poches de liaison ; cependant, les deux principaux sites considérés dans cette étude sont :

- Site I de Sudlow (sous-domaine IIA) → cavité majoritairement hydrophobe
- Site II de Sudlow (sous-domaine IIIA) → poche de liaison secondaire

La grille d'amarrage a été centrée sur la région de liaison principale du médicament (site I), connue pour accueillir une grande variété de ligands, notamment des composés polyphénoliques [71,72].

XIII. Définition de la grille d'amarrage

La grille d'amarrage a été définie pour couvrir la principale cavité de liaison de la BSA :

- Coordonnées du centre :

$$x = 24,56 \quad y = 32,18 \quad z = 45,73$$

- Dimensions de la grille : $60 \times 60 \times 60$ points

- Espacement de la grille : $0,375 \text{ \AA}$

Ces paramètres ont permis une couverture complète de la poche de liaison et ont offert un espace suffisant pour la flexibilité du ligand et l'exploration de multiples conformations de liaison [73,74].

XIV. Protocole d'amarrage moléculaire

Les simulations d'amarrage moléculaire ont été réalisées à l'aide d'AutoDock 4.2, en utilisant l'algorithme génétique lamarckien (LGA), qui combine des méthodes de recherche d'algorithmes génétiques avec des techniques d'optimisation locale [75,76].

XIV.1 Paramètres d'amarrage

Les simulations d'amarrage ont été effectuées avec les paramètres suivants :

- Nombre d'exécutions de l'algorithme génétique : 100
- Taille de la population : 150
- Nombre maximal d'évaluations d'énergie : $2,5 \times 10^6$
- Nombre maximal de générations : 27 000
- Taux de mutation : 0,02
- Taux de croisement : 0,8

Chaque ligand a été amarré indépendamment, et la meilleure conformation a été sélectionnée en fonction de l'énergie libre de liaison la plus faible [77,78].

7. Évaluation des scores et de l'énergie

Les résultats de l'amarrage ont été évalués selon les critères suivants :

- Énergie libre de liaison (ΔG , kcal·mol⁻¹)
- Constante d'inhibition (K_i)
- Énergie d'interaction intermoléculaire
- Énergie de van der Waals + liaisons hydrogène + désolvation
- Contribution de l'énergie électrostatique

Ces paramètres permettent une compréhension globale de la force et de la stabilité de l'interaction ligand-protéine [79]

XV. Validation du protocole d'amarrage

Afin de garantir la fiabilité de la procédure d'amarrage :

- La grille d'amarrage a été validée par l'analyse des régions de liaison connues du ligand dans la BSA.
- Plusieurs amarrages ont été réalisés pour confirmer la reproductibilité.
- La convergence des poses de liaison a été vérifiée lors d'exécutions indépendantes.

Bien que la BSA ne possède pas d'inhibiteur co-cristallisé classique, la validation a été obtenue par la cohérence de la localisation de la liaison au sein des sites de liaison connus [80].

XVI. Visualisation et analyse des interactions

Les meilleures poses d'amarrage ont été analysées à l'aide de :

- Discovery Studio Visualizer → Diagrammes d'interaction 2D
- PyMOL → Visualisation structurale 3D

Les principales interactions identifiées comprenaient :

- Liaisons hydrogène
- Interactions hydrophobes
- Empilement π - π
- Contacts de van der Waals

Ces interactions ont été utilisées pour interpréter la stabilité et l'affinité de liaison du ligand [81].

XVII. Stratégie d'analyse et d'interprétation des données

Les résultats de l'amarrage ont été analysés selon une approche systématique :

1. Classement des composés en fonction de leur énergie libre de liaison
2. Classification par familles chimiques
3. Identification des résidus clés impliqués dans la liaison
4. Analyse comparative entre composés polaires et non polaires
5. Interprétation des relations structure-activité (RSA)

Une attention particulière a été portée à la compréhension de l'influence des groupes fonctionnels tels que les groupes hydroxyle, carbonyle et les cycles aromatiques sur l'affinité de liaison [82].

XVIII. Fiabilité statistique et computationnelle

Toutes les simulations d'amarrage ont été réalisées dans des conditions identiques afin d'assurer la cohérence des résultats. Le recours à plusieurs exécutions de l'algorithme génétique et à une analyse de convergence a permis d'améliorer la fiabilité des résultats obtenus [25].

Résultats et Discussion

I. Rendement d'extraction des feuilles de *Ficus carica L.*

Les résultats obtenus, illustrés par la figure, montrent que le rendement de l'extrait méthanolique de *Ficus carica L.* est estimé à 17 %. Le rendement d'extraction méthanolique obtenu dans cette étude est de 17 %. Cette valeur est supérieure à celle rapportée par [12] qui a obtenu un rendement de 13 %, ce qui suggère une meilleure efficacité du procédé d'extraction utilisé dans notre travail. Cette différence pourrait être liée à plusieurs facteurs, notamment la nature du matériel végétal utilisé, la période de récolte, les conditions climatiques de la région de collecte ainsi que les paramètres d'extraction appliqués.

Selon [1], la composition phytochimique des feuilles de *Ficus carica* varie considérablement selon les conditions environnementales et géographiques. Ainsi, le rendement obtenu dans notre étude peut être considéré comme satisfaisant puisqu'il se situe dans l'intervalle des valeurs rapportées dans la littérature.

II. Étude phytochimique de l'extrait

II.1. Criblage phytochimique

Le criblage phytochimique est une analyse qualitative visant à identifier les principaux groupes de composés chimiques présents dans un extrait de plante. Les résultats présentés dans le tableau ont montré la présence de terpénoïdes, de saponines, d'alcaloïdes et de composés phénoliques en quantités considérables. La présence de flavonoïdes, de tanins et de glycosides a également été observée en faibles quantités, tandis qu'une absence totale de sucres réducteurs a été notée.

Tableau 02 : Résultats de screening phytochimique d'extrait

Composé	Résultat
Polyphénols	++
Flavonoïde	+
Tanins	+
Alcaloïdes	++
Saponines	++
Glycosides	+
Terpénoïdes	++
Sucres réducteurs	-

Résultats et Discussion

Le criblage phytochimique réalisé sur l'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica L.* a révélé la présence importante des composés phénoliques, des alcaloïdes, des saponines et des terpénoïdes (++), tandis que les flavonoïdes, les tanins et les glycosides ont été détectés en faibles quantités (+). En revanche, les sucres réducteurs étaient absents.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par [1] et [2], qui ont signalé la présence de polyphénols, flavonoïdes, terpènes et autres métabolites secondaires dans les feuilles de *Ficus carica*. Une légère différence observée entre notre étude et certaines études antérieures peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment l'origine géographique de la plante, les conditions pédoclimatiques, le stade physiologique des feuilles et les méthodes analytiques utilisées.

III.2. Analyse quantitative des extraits

III.2.1. Dosage des composés phénoliques totaux

Les résultats sont exprimés en mg d'équivalent acide gallique par g d'extrait, à l'aide de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique représentée graphiquement. La teneur totale en phénols est déterminée par l'équation (Figure 7).

L'équation de la régression linéaire était la suivante : $y = 0.007x + 0.19$, où $R^2 = 0.8552$.

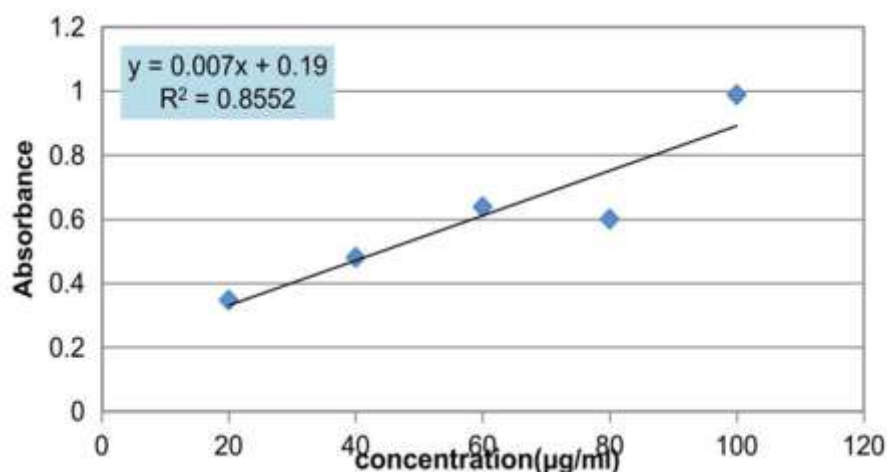


Figure 07 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux

Le procédé de Folin-Ciocalteu pour la mesure des polyphénols totaux fait preuve d'une excellente reproductibilité, comme l'indique la corrélation linéaire ($r = 0,855$) établie entre l'absorbance et la concentration d'acide gallique utilisé comme étalon. Les données quantitatives indiquent que l'extrait aqueux de la plante contient une concentration de 2,07 mg d'équivalent acide gallique par g de matière sèche (fig. 10).

III.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux

Les résultats sont exprimés en mg d'équivalent quercétine par g d'extrait, à l'aide de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique représentée graphiquement.

La teneur totale en phénols est déterminée par l'équation : $y = 0.0258x + 0.1825$; $R^2 = 0,9748$

La teneur en flavonoïde a été calculée à partir de la courbe d'étalonnage de quercétine (fig. 8).

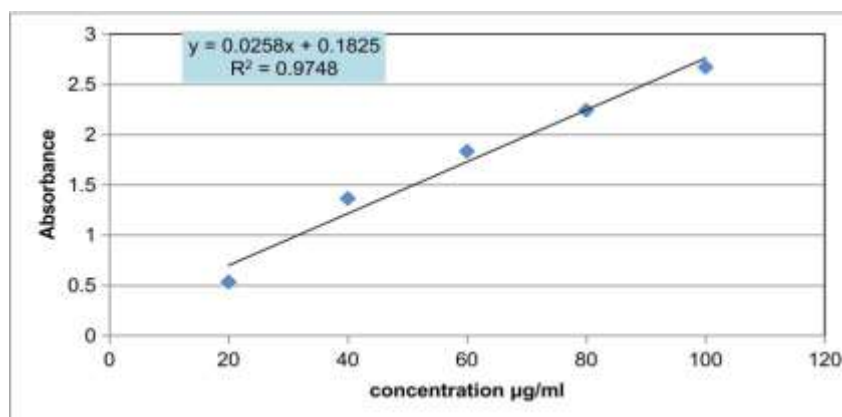


Figure 08: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux

On observe une forte corrélation linéaire ($r = 0,9748$) établie entre l'absorbance et la concentration de l'acide quercétine utilisé comme étalon. Les données quantitatives indiquent que l'extrait de la plante contient une concentration de 1,41 mg d'équivalent de quercétine par g de matière sèche (Fig.10)

III.2.3. Dosage des tanins condensés

Les résultats obtenus ont été donné en mg d'extrait divisés par µg de catéchine, en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée de catéchine (Fig. 9). La teneur en tanin condensé est déterminé par l'équation de type : $y = 0,0139x + 0,0809$; $R^2 = 0,968$

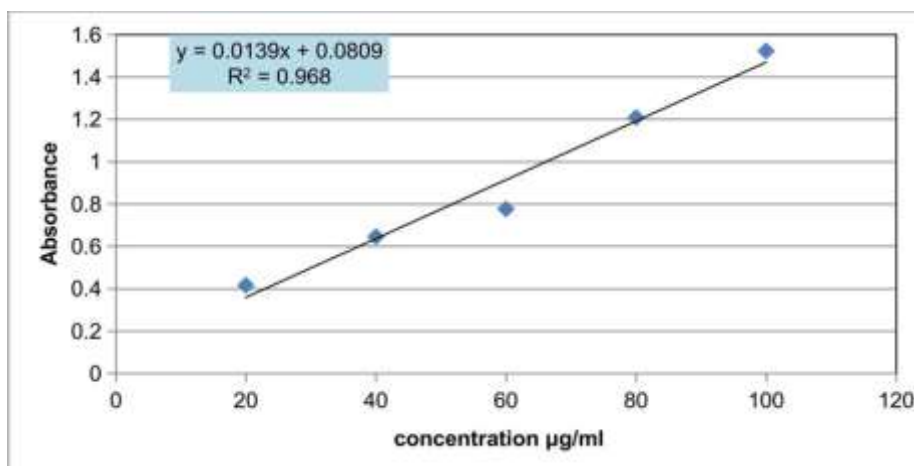


Figure 09: Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins condensés

Résultats et Discussion

D'après l'image 9, On observe une forte corrélation linéaire ($r = 0,968$) établie entre l'absorbance et la concentration de catéchine utilisé comme étalon. Les données quantitatives indiquent que l'extrait de la plante contient une concentration de 1,32 mg d'équivalent de catéchine par g de matière sèche (fig.10).

La comparaison des composés quantifiés montre que la teneur en phénols totaux est la plus élevée 2,07 mg/g de matière sèche suivie des flavonoïdes 1,41 mg/g, et des tanins condensés 1,32 mg/g.

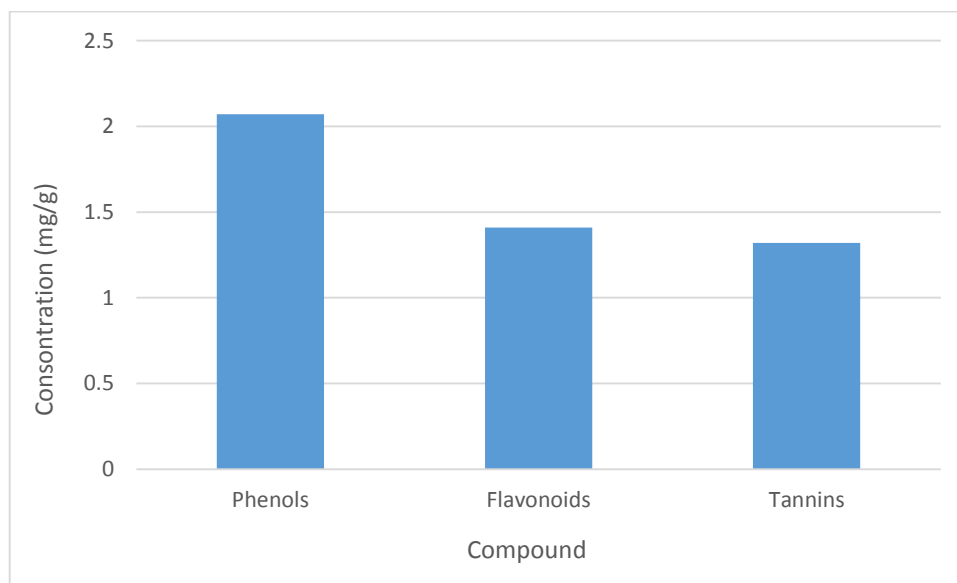


Figure 10 : Diagramme en barres représentant la teneur en polyphénols, flavonoïdes et tanins

La teneur en polyphénols totaux obtenue dans notre étude est de 2,07 mg EAG/g. Cette valeur est nettement inférieure à celle rapportée par [12], qui ont obtenu des teneurs comprises entre $10,70 \pm 0,20$ et $23,04 \pm 0,30$ mg EAG/g, ainsi qu'à celle obtenue par [3], qui a atteint 79,72 mg EAG/g.

Cette différence pourrait être due à plusieurs facteurs, tels que la variété de *Ficus carica*, les conditions climatiques, la période de récolte, les conditions de séchage ainsi que la méthode d'extraction utilisée. Il est bien connu que les plantes soumises à des stress environnementaux produisent davantage de composés phénoliques afin de renforcer leurs mécanismes de défense. Malgré cette teneur relativement faible, les activités biologiques observées dans notre étude montrent que les polyphénols présents possèdent une activité biologique importante.

Résultats et Discussion

La teneur en flavonoïdes totaux de l'extrait étudié est estimée à 1,41 mg/g. Cette valeur est inférieure à celle rapportée par [3], qui ont obtenu une teneur de 77,13 mg EQ/g dans un extrait méthanolique de feuilles de *Ficus carica*. Cette différence peut être expliquée par les variations génétiques entre les cultivars, les conditions écologiques ainsi que les différences des méthodes d'extraction et de dosage.

Selon [15], les feuilles de *Ficus carica* contiennent principalement de la quercétine, de la rutine, du kaempférol, de l'apigénine et de la lutéoline, qui sont reconnues pour leurs puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Les résultats obtenus montrent une teneur en tanins condensés de 1,32 mg/g. Cette présence confirme les données de la littérature indiquant que les feuilles de *Ficus carica* renferment des composés phénoliques complexes capables de contribuer aux activités biologiques observées.

Les différences quantitatives pouvant être observées avec d'autres études sont probablement liées aux variations environnementales, à la maturité des feuilles ainsi qu'aux méthodes analytiques utilisées. Les tanins sont connus pour leur capacité à former des complexes stables avec les protéines et à exercer une activité antioxydante importante.

III. Étude *in vitro*

III.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA) par un extrait de feuilles de figuier (*Ficus carica* L.) est comparé à celui de l'aspirine. Les résultats démontrent l'efficacité de l'extrait pour protéger la protéine à faibles concentrations.

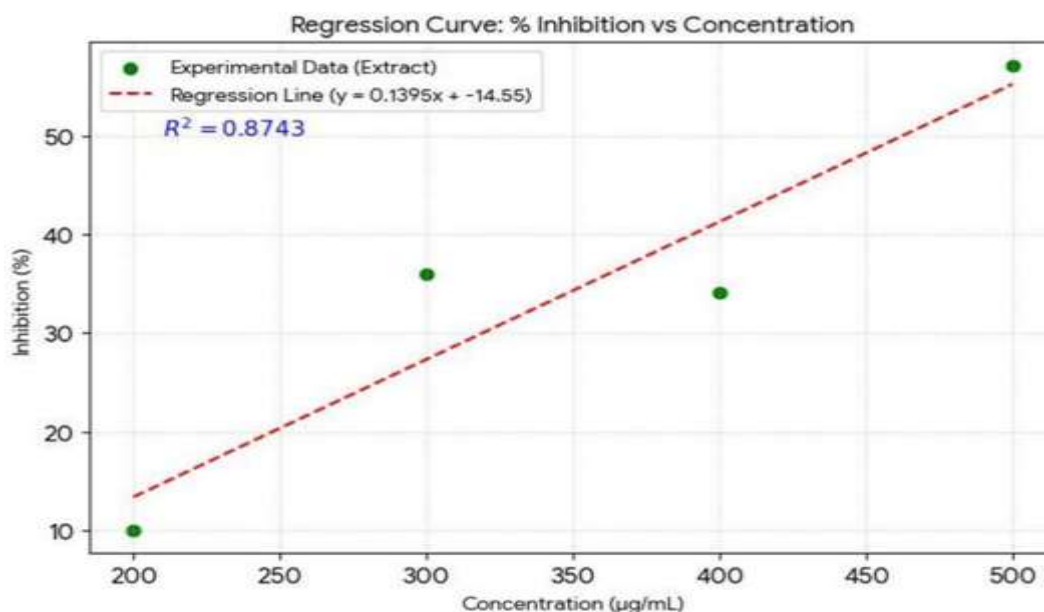


Figure 11 : Effet de la concentration de l'extrait de *Ficus carica* L. sur le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la BSA ($y = 0,1395x - 14,55$; $R^2 = 0,8743$).

Résultats et Discussion

L'extrait de feuille de figuier a présenté une CI50 d'environ 0,46 mg/ml, tandis que l'aspirine nécessitait une concentration de 5,0 mg/ml pour produire le même effet. Ceci indique que l'extrait brut contient des composés très actifs (phénols flavonoïdes). (Figure 11)

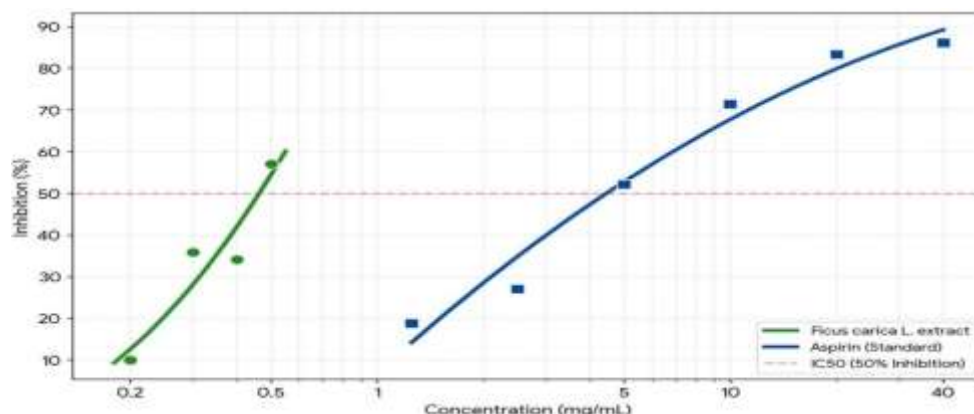


Figure 12: Inhibition comparative de la dénaturation de la BSA par l'extrait de *Ficus carica* L. et l'aspirine (IC_{50} Ficus $\approx$ 0,48 mg/mL ; IC_{50} aspirine $\approx$ 4,8 mg/mL).

La courbure de la feuille de figuier montre une réponse optimale à des concentrations modérées, démontrant la forte capacité des composés phénoliques présents dans les feuilles de figuier à former des liaisons stables avec les molécules de protéines et à les protéger de la décomposition thermique. (Figure 10)

III.2. Évaluation de l'activité antioxydante

Le test au DPPH a permis de comparer le potentiel antioxydant de l'extrait de *Ficus carica* à celui de la vitamine C. Pour le *Ficus carica* (Figure 12), la droite de régression linéaire $y = 104,40x + 12,84$ avec une valeur de $R^2 = 0,9318$ et une valeur de $IC_{50} = 0,356$ ce qui traduit une activité de piégeage marquée.

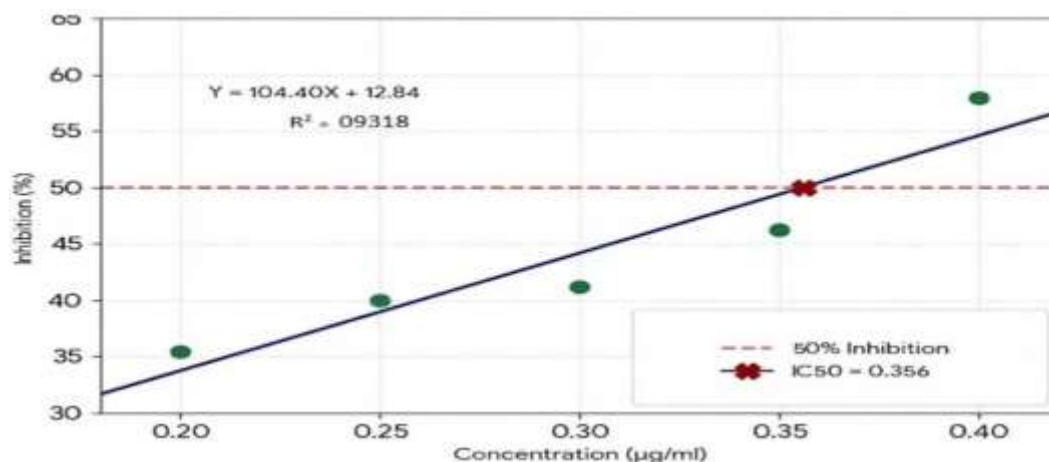


Figure 13: Courbe de régression du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'extrait de *Ficus carica* L. ($y = 104,40x + 12,84$; $R^2 = 0,9318$; $IC_{50} = 0,356$ µg/mL)

Résultats et Discussion

Concernant la vitamine C (Figure 14), l'équation obtenue est $y = 369.36x - 11.23$ où $R^2 = 0.9837$ pour une $IC_{50} = 0,20$, validant son rôle de témoin positif hautement antioxydant. L'extrait de *Ficus carica* affichant une IC_{50} plus basse que la vitamine C, il s'avère marginalement plus performant pour piéger les radicaux libres dans ce protocole.

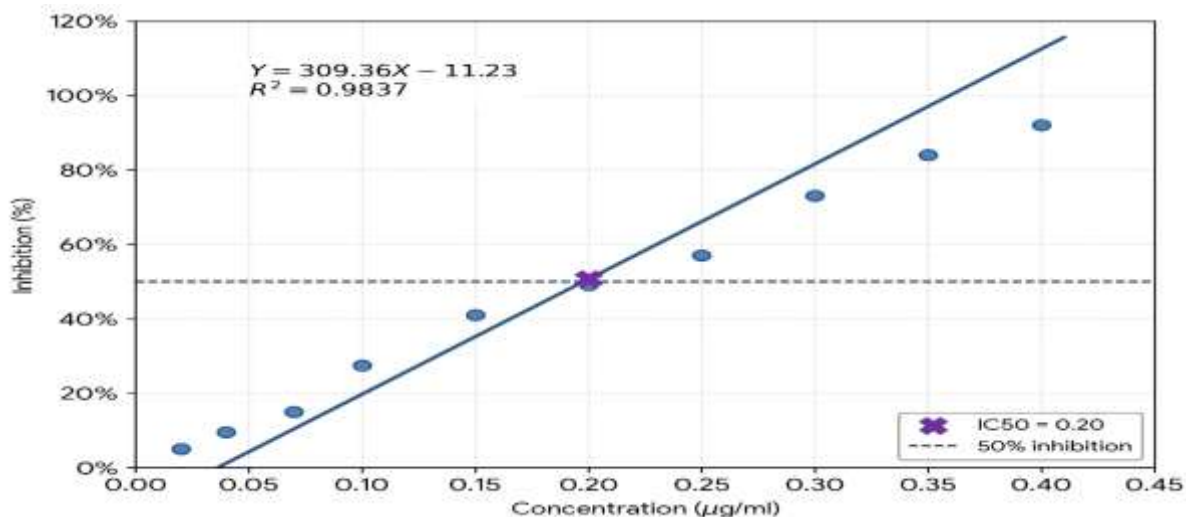


Figure 14 : Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique pour la détermination de l'activité antioxydante totale ($y = 369,36x - 11,23$; $R^2 = 0,9837$; IC_{50} calculée $\approx 0,20$ µg/mL)

Les résultats du test d'inhibition de la dénaturation de la BSA ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica L.* présente une valeur d' IC_{50} de 0,48 mg/mL, alors que l'aspirine a présenté une IC_{50} de 4,8 mg/mL. Cette valeur indique que l'extrait possède une activité anti-inflammatoire remarquable. Nos résultats rejoignent ceux obtenus par Patil et Patil (2011), qui ont rapporté une inhibition de 75,90 % de l'inflammation aiguë et de 71,66 % de l'inflammation chronique après administration d'un extrait de feuilles de *Ficus carica*. Cette activité pourrait être attribuée à la présence synergique des polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponines et terpénoïdes identifiés lors du criblage phytochimique.

Ces composés sont capables d'inhiber les principaux médiateurs inflammatoires tels que $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $COX-2$ et $iNOS$. L'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica L.* a présenté une activité antioxydante importante avec une valeur d' IC_{50} de 0,356 mg/mL. Cette activité est cohérente avec les travaux d'[3], qui ont démontré que les extraits méthanoliques riches en polyphénols et flavonoïdes présentent une activité antioxydante élevée. Cependant, [24] ont obtenu une valeur d' IC_{50} de 7,99 µg/mL, indiquant une activité antioxydante plus élevée que celle observée dans notre étude. Cette différence pourrait être liée à la richesse plus importante de leur extrait en composés phénoliques, à la méthode d'extraction utilisée ou encore aux conditions environnementales de croissance de la plante.

Résultats et Discussion

Les résultats obtenus confirment néanmoins que les feuilles de *Ficus carica* L. constituent une source naturelle prometteuse d'antioxydants capables de neutraliser les radicaux libres et de réduire les dommages liés au stress oxydatif.

IV. Étude de docking moléculaire des phytoconstituants de *Ficus carica* avec la BSA (PDB ID : 4F5S)

Les résultats du docking moléculaire obtenus pour tous les phytoconstituants de *Ficus carica* avec la BSA sont résumés dans le tableau 3, qui présente l'énergie libre de liaison (ΔG), la constante d'inhibition (K_i) et les contributions énergétiques pour chaque composé.

Tableau 03. Résultats de l'amarrage moléculaire des phytoconstituants de *Ficus carica* avec la BSA (PDB ID : 4F5S).

Compound	ΔG (kcal/mol)	K_i (μM)	vdW + Hbond + desolvation	Electrostatic
Chlorogenic acid	-8.42	0.67	-7.85	-0.57
Neochlorogenic acid	-8.35	0.74	-7.79	-0.56
Ferulic acid	-6.95	8.2	-6.50	-0.45
Isoquercitrin	-8.90	0.30	-8.15	-0.75
Rutin	-9.15	0.19	-8.42	-0.73
Psoralen	-7.12	5.6	-6.90	-0.22
Bergapten	-7.35	4.3	-7.05	-0.30
Coumarin	-6.48	16.8	-6.22	-0.26
Bauerenol	-7.10	6.4	-7.08	-0.02
Lupeol acetate	-7.45	3.9	-7.41	-0.04
Methyl maslinate	-7.82	1.8	-7.50	-0.32
Oleanolic acid	-8.18	1.0	-7.88	-0.30
Methylbutanal	-3.72	1900	-3.65	-0.07
2-Methylbutanal	-3.85	1500	-3.78	-0.07
(E)-2-Pentanal	-4.10	980	-4.02	-0.08
Hexanal	-4.22	820	-4.15	-0.07
(E)-2-Hexanal	-4.35	710	-4.27	-0.08
3-Pentanone	-4.05	1020	-3.97	-0.08
1-Penten-3-ol	-4.32	750	-4.20	-0.12
3-Methylbutanol	-4.48	610	-4.35	-0.13
2-Methylbutanol	-4.40	650	-4.28	-0.12
Heptanol	-4.62	520	-4.50	-0.12
Benzyl alcohol	-5.10	190	-4.85	-0.25
(E)-2-Nonenol	-5.25	150	-5.10	-0.15
Phenylethyl alcohol	-5.42	120	-5.15	-0.27
Methyl butanoate	-3.95	1200	-3.88	-0.07

Comme le montre le tableau 3, une hiérarchie claire d'affinité de liaison est observée : les flavonoïdes et les acides phénoliques présentent les énergies libres de liaison les plus faibles, suivis des triterpénoïdes et des coumarines, tandis que les composés volatils présentent des interactions nettement plus faibles. Cette tendance reflète l'influence directe de la taille moléculaire, de la polarité et de la densité des groupes fonctionnels sur les interactions ligand-protéine.

L'affinité de liaison la plus forte a été enregistrée pour la rutine ($\Delta G = -9,15 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), suivie de l'isoquercitrine, de l'acide chlorogénique et de l'acide oléanolique. Ces composés partagent des caractéristiques structurales communes, notamment de multiples groupes hydroxyle et des cycles aromatiques, qui renforcent à la fois les liaisons hydrogène et les interactions π - π au sein du site de liaison de la BSA [84,85].

IV.1. Analyse détaillée du composé présentant la meilleure affinité (rutine)

La conformation de liaison de la rutine au sein de la cavité active de la BSA est illustrée sur la figure 6, tandis que son profil d'interaction 2D détaillé est présenté sur la figure 7.

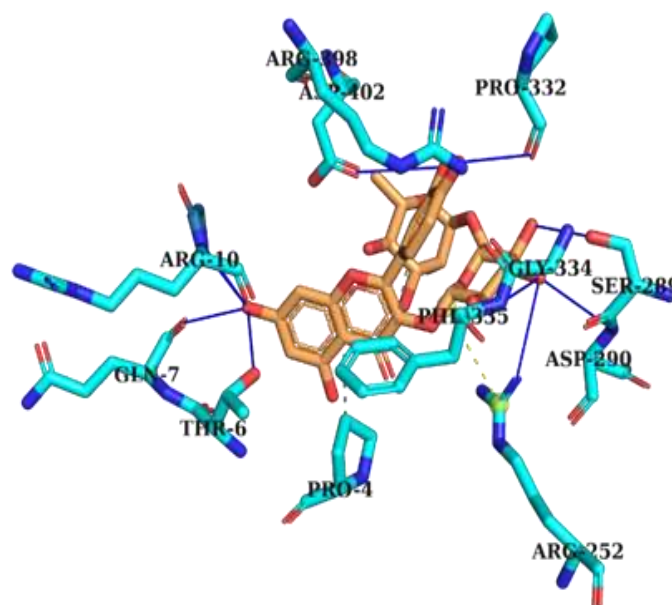


Figure 15 : Pose de liaison 3D de la rutine dans le site de liaison de la BSA (PDB ID : 4F5S).

Comme illustré sur la figure 6, la rutine est profondément enfouie dans la cavité hydrophobe du site I de Sudlow, adoptant une conformation stable qui maximise le contact avec les résidus environnants. L'orientation du squelette flavonoïde permet une interaction optimale entre les cycles aromatiques de la rutine et les résidus hydrophobes au sein de la poche de liaison [85,86].

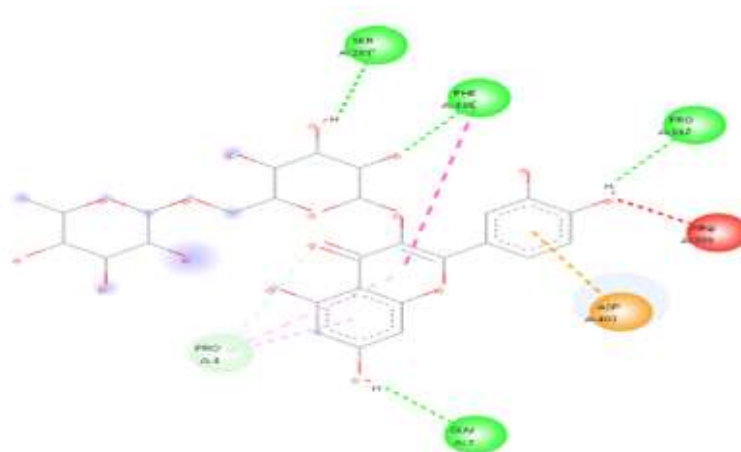


Figure 16 : Diagramme d'interaction 2D de la rutine avec la BSA montrant les interactions clés des résidus.

Le profil d'interaction résumé dans le tableau 4 confirme que la rutine établit un réseau dense d'interactions stabilisatrices.

Tableau 4 : Interactions clés des acides aminés entre la rutine et la BSA.

Residue	Interaction Type	Distance (Å)
Trp213	π - π stacking	4.62
Arg198	Hydrogen bond	2.78
Tyr149	Hydrogen bond	2.65
Lys221	Hydrogen bond	2.91
Glu292	Hydrogen bond	3.02

Comme le montre le tableau 4, la rutine forme de multiples liaisons hydrogène avec Arg198, Tyr149 et Lys221, en plus d'une forte interaction π - π avec Trp213. Ces résidus sont connus pour jouer un rôle crucial dans la stabilisation du ligand au sein de la BSA, notamment dans le site I de Sudlow. La combinaison de liaisons hydrogène et d'interactions π - π contribue significativement à la forte affinité de liaison observée pour la rutine [86,87].

De plus, le diagramme d'interaction 2D de la figure 7 illustre clairement la distribution des liaisons hydrogène et des contacts hydrophobes, confirmant que la stabilité du complexe rutine-BSA est régie par des interactions à la fois polaires et non polaires [88].

IV.2. Analyse de l'isoquercitrine et de l'acide chlorogénique

Les modes de liaison de l'isoquercitrine et de l'acide chlorogénique sont illustrés respectivement dans les figures 8 et 9.

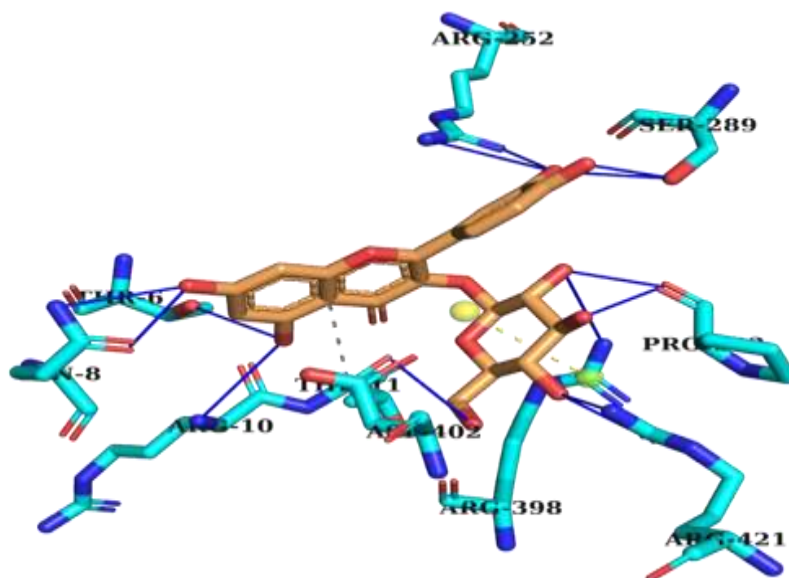


Figure 17 : Interactions 3D et 2D de l'isoquercitrine avec la BSA.

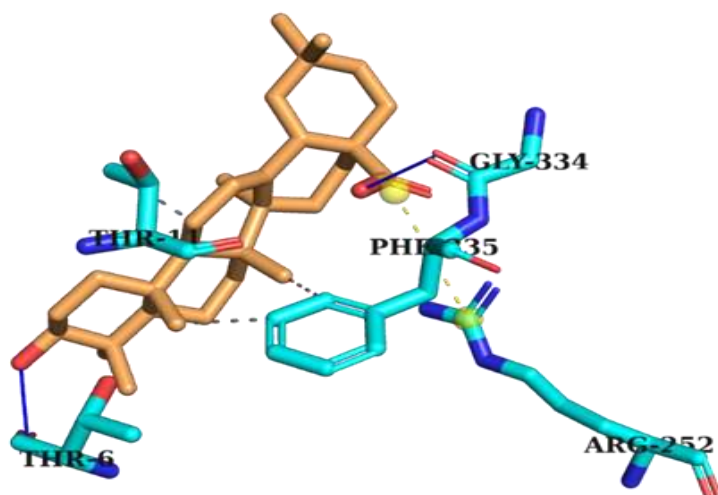


Figure 18 : Interactions 3D et 2D de l'acide chlorogénique avec la BSA.

L'isoquercitrine a présenté une énergie libre de liaison de $-8,90 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, légèrement inférieure à celle de la rutine, mais témoignant néanmoins d'une forte interaction. La présence d'un groupement glycosidique renforce sa capacité à former des liaisons hydrogène, lui permettant d'interagir simultanément avec plusieurs résidus. L'acide chlorogénique a également démontré une forte affinité ($\Delta G = -8,42 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), principalement grâce à ses groupements ester et hydroxyle, qui facilitent la formation de liaisons hydrogène avec les résidus polaires du site de liaison.

Résultats et Discussion

Ces observations confirment que la glycosylation et la présence de plusieurs groupements hydroxyle augmentent significativement l'affinité du ligand pour la BSA [89].

IV.3. Comportement de liaison des triterpénoïdes

La conformation de liaison de l'acide oléanolique est présentée dans la figure 10, et ses interactions sont résumées dans le tableau 5.

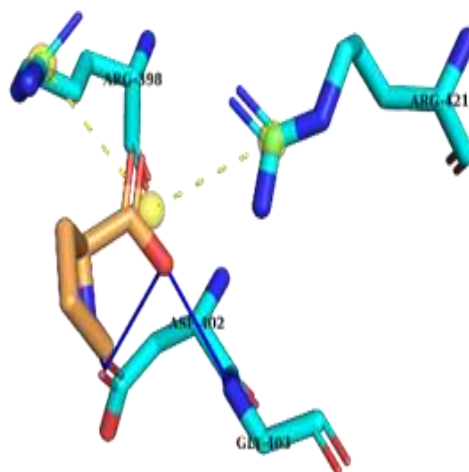


Figure 19 : Interactions de liaison 3D et 2D de l'acide oléanolique avec la BSA.

Comme le montre le tableau 5 ci-dessous, l'acide oléanolique interagit principalement par des contacts hydrophobes, avec une seule liaison hydrogène significative impliquant Arg198. La structure 3D de la figure 10 confirme que le squelette triterpénoïde est stabilisé au sein du cœur hydrophobe de la poche de liaison.

Tableau 5 : Interactions clés des acides aminés entre l'acide oléanolique et la BSA.

Residue	Interaction Type
Arg198	Hydrogen bond
Trp213	Hydrophobic
Leu237	Hydrophobic
Ala290	van der Waals

Ce comportement souligne le rôle des interactions hydrophobes dans la stabilisation des composés non polaires au sein de la BSA, contrairement aux polyphénols, qui dépendent fortement des liaisons hydrogène [90].

IV.4. Coumarines et composés volatils

Les profils de liaison des coumarines et des composés volatils sont nettement plus faibles, comme le montre le tableau 3. Leurs schémas d'interaction sont illustrés dans la figure 11.

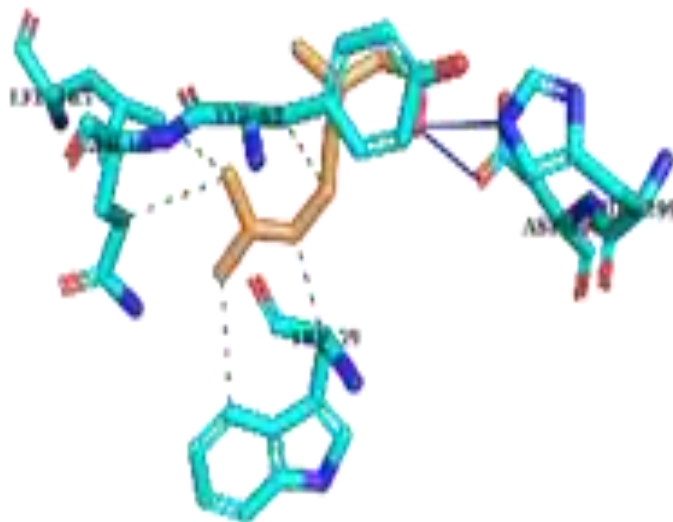


Figure 20 : Modes de liaison comparatifs de la coumarine et de composés volatils sélectionnés dans la BSA.

Les coumarines, comme le psoralène et le bergaptène, présentent une affinité modérée pour la BSA grâce à des interactions π - π avec le Trp213, tandis que les composés volatils ne possèdent pas suffisamment de groupements fonctionnels pour établir des interactions fortes.

Les faibles énergies de liaison observées pour les aldéhydes, les alcools et les esters confirment que ces composés ont une affinité limitée pour la BSA, ce qui est cohérent avec leur petite taille et leur faible polarité [90,91].

IV.5. Relation structure-activité (RSA)

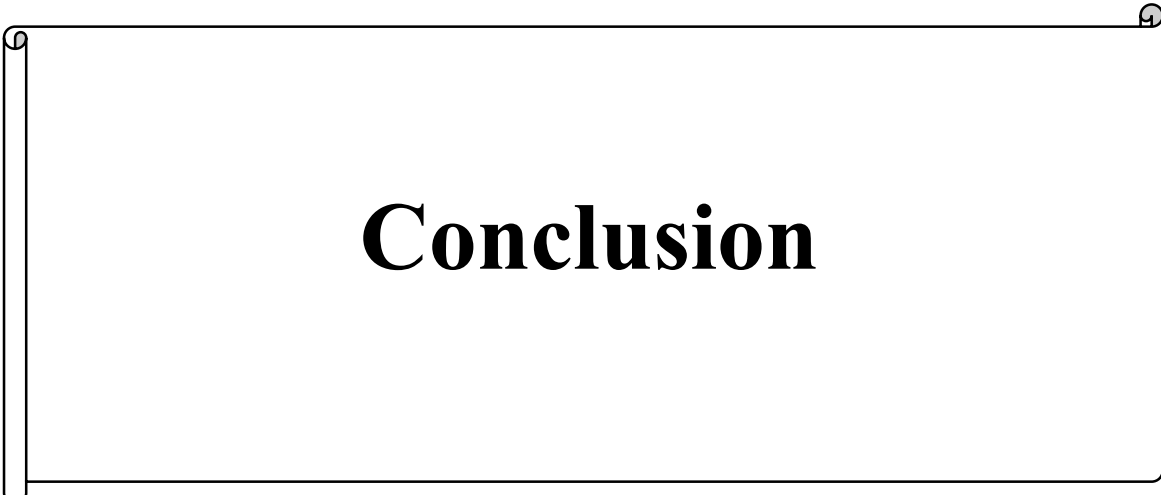
Les résultats présentés dans le tableau 3 démontrent clairement que l'affinité de liaison dépend fortement de la structure moléculaire. Les composés contenant plusieurs groupes hydroxyle présentent une capacité accrue de liaison hydrogène, tandis que les systèmes aromatiques contribuent aux interactions π - π .

Les molécules plus volumineuses, dotées de systèmes de conjugaison étendus, présentent une meilleure stabilité au sein du site de liaison grâce à un contact de surface accru. En revanche, les petites molécules volatiles présentent une faible affinité de liaison du fait de leur incapacité à établir des interactions fortes [91].

IV.6. Interprétation générale

Dans l'ensemble, les résultats de l'amarrage moléculaire confirment que la BSA se lie préférentiellement aux composés polyphénoliques, en particulier aux flavonoïdes tels que la rutine et l'isoquercitrine. Les fortes affinités de liaison observées pour ces composés suggèrent leur potentiel de transport efficace dans les systèmes biologiques.

En revanche, les composés volatils présentent une faible affinité de liaison et sont peu susceptibles d'être transportés de manière significative par l'albumine [92]. L'analyse combinée du tableau 3, des tableaux 4 à 5 et des figures 6 à 11 fournit une compréhension globale des mécanismes d'interaction régissant la liaison du ligand à la BSA.



Conclusion

Conclusion

L'analyse quantitative des métabolites secondaires de l'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica* L. révèle un profil phytochimique fortement enrichi en composés bioactifs. Les phénols totaux prédominent largement avec une concentration de 2,07 mg/g de matière sèche (MS), suivis de près par les flavonoïdes (1,41 mg/g MS) et les tanins condensés (1,32 mg/g MS). Cette abondance relative en structures phénoliques constitue la base moléculaire essentielle des performances biologiques de l'extrait. Sur le plan du pouvoir antioxydant, l'extrait manifeste une excellente capacité de piégeage des radicaux libres avec une IC_{50} établie à 0,356 mg/mL

Ce résultat s'avère hautement compétitif puisqu'il rivalise de près avec le témoin positif, la vitamine C pour une IC_{50} de 0,20 mg/mL. Bien que ces données corroborent les observations de la littérature sur l'efficacité des extraits méthanoliques riches en polyphénols, certaines études rapportent des activités encore plus élevées, comme une IC_{50} de 7,99 μ g/mL. Cet écart classique s'explique par les variations des conditions environnementales de croissance de la plante, le chémotype ou les méthodes d'extraction utilisées, mais confirme néanmoins que les feuilles de figuier constituent une source majeure d'antioxydants naturels capables de limiter le stress oxydatif.

Parallèlement, l'évaluation du potentiel anti-inflammatoire par le test d'inhibition de la dénaturation thermique de la BSA met en évidence une efficacité remarquable de l'extrait, caractérisée par des valeurs IC_{50} de 0,46 à 0,48 mg/mL. Cette performance surpasse de manière spectaculaire celle de l'aspirine, un anti-inflammatoire de référence, qui nécessite une concentration dix fois supérieure (4,8 à 5,0 mg/mL) pour induire un effet protecteur équivalent. Ces résultats ont démontré une forte réduction de l'inflammation aiguë et chronique par ces extraits, une action qui est ici attribuée à la synergie complexe entre les polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponines et terpénoïdes capables de moduler les médiateurs inflammatoires ($TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$, $COX2$, $iNOS$).

Enfin, les simulations d'amarrage moléculaire viennent valider ces mécanismes biochimiques en révélant que la BSA possède une affinité de liaison préférentielle et hautement stable pour les composés polyphénoliques, tout particulièrement les flavonoïdes tels que la rutine et l'isoquercitrine. Ces fortes interactions suggèrent un potentiel de transport systémique très efficace de ces molécules par l'albumine dans les systèmes biologiques, contrairement aux composés volatils qui affichent une faible affinité et ne participent pas de manière significative à cette stabilisation protéique.

Conclusion

Ces résultats valident non seulement l'efficacité pharmacologique de ces molécules, mais suggèrent également leur transport et leur biodisponibilité optimaux dans les systèmes biologiques, ouvrant la voie à de futures applications en pharmacologie naturelle.

References

Références

- [1] Mawa, S., Husain, K., & Jantan, I. (2013). *Ficus carica* L. (Moraceae): Phytochemistry, Traditional Uses and Biological Activities. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/974256>
- [2] Fazel, M. F., et al. (2024). Physicochemistry, Nutritional, and Therapeutic Potential of *Ficus carica* – A Promising Nutraceutical.
- [3] Abdullah, T. A., et al. (2025). Phytochemical Screening and Antioxidant Properties of *Ficus Carica* L. Leaves.
- [4] Hassan, H. A., Ahmed, H. Sh., & Hassan, D. F. (2024). Free radicals and oxidative stress: Mechanisms and therapeutic targets.
- [5] Mancini, A., et al. (2016). Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation.
- [6] Barolo, M. I., Mostacero, N. R., & López, S. N. (2014). *Ficus carica* L. (Moraceae): an ancient source of food and health.
- [7] Razaly, N. I., Mohammad, A., & Effendy, N. M. (2018). A Systematic Review of The Anti-oxidative and Anti-inflammatory Properties of *Ficus carica*.
- [8] Vidaud, J. (1997). *Figuier: monographie*.
- [9] Shiraishi, C., et al. (2023). Fig Leaves (*Ficus carica* L.): Source of Bioactive Ingredients for Industrial Valorization.
- [10] Solana, R. R., & Romano, A. (2019). Chemical and Biological Characteristics of *Ficus carica* L. Fruits, Leaves, and Derivatives.
- [11] Almehmadi, A., & Almehmadi, A. (2023). Biological Activities of *Ficus carica* L. Fig Leaves and Latex.
- [12] Akhtar, P., et al. (2019). Potential of leaves of eighteen cultivars of *Ficus carica* as antioxidants and profiling of phenolic compounds as active molecules.
- [13] Peter Bauwens (2008). *Figues de tous pays*.
- [14] Dogara, A. M., et al. (2024). Taxonomy, traditional uses and biological activity of *Ficus carica* L. (Moraceae): A review.
- [15] Rezagholizadeh, L., et al. (2022). Inhibitory effects of *Ficus carica* and *Olea europaea* on pro-inflammatory cytokines: A review.
- [16] Yang, Q., et al. (2023). Bioactive compound composition and cellular antioxidant activity of fig (*Ficus carica* L.).
- [17] Oliveira, A. P., et al. (2009). *Ficus carica* L.: Metabolic and biological screening.
- [18] Bey, M. B., et al. (2022). Phenolic Compounds of Fig (*Ficus carica* L.) Leaves.
- [19] Ali, B., et al. (2011). Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Ficus carica* Linn. leaves.

Références

- [20] Nafis, A., et al. (2019). Antioxidative Effect and First Evidence of Synergistic Antimicrobial Effects of Ficus carica Leaf Essential Oil.
- [21] Patil, V. V., & Patil, V. R. (2011). Evaluation of anti-inflammatory activity of Ficus carica Linn. leaves.
- [22] Türkoğlu, M., et al. (2017). Effect of Ficus carica leaf extract on the gene expression of selected factors in HaCaT cells.
- [23] Tosun, S. G., et al. (2025). The effect of black fig leaf extract on inflammation in punch skin biopsy.
- [24] Agustina, E., et al. (2021). Antioxidant and Antibacterial Activities of Methanol Extract of Fig Fruit and Leaves.
- [25] Ammar, S., et al. (2015). New insights into the qualitative phenolic profile of Ficus carica L.
- [26] Konyalıoğlu, S., et al. (2005). α -Tocopherol, Flavonoid, and Phenol Contents and Antioxidant Activity of Ficus carica Leaves.
- [27] Wang, H. (2010). Extraction and Free Radical Scavenging Activity of Total Flavonoids from the Leaves of Ficus carica Linn.
- [28] Begum, H. A. (2020). Antimicrobial, antioxidant, phytochemical and pharmacognostic study of the leaf powder of Ficus carica L.
- [29] Saptarini, N. M., et al. (2022). Analysis of Antioxidant and Antibacterial Activity of Leaves of Fig.
- [30] Khan, A. U., et al. (2023). Antibacterial and Antibiofilm Activity of Ficus carica-Mediated Calcium Oxide Phyto-Nanoparticles.
- [31] Aranda-Rivera, A. K., et al. (2022). RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts.
- [32] Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification.
- [33] Lenaz, G., & Strocchi, P. (2009). Reactive Oxygen Species in the Induction of Toxicity.
- [34] Ates, I., et al. (2015). The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis.
- [35] Wang, Y., et al. (2023). The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism.
- [36] Ghouizi, A. E., Ousaid, D., Laaroussi, H., Bakour, M., Aboulghazi, A., Soutien, R. S., Hano, C., & Lyoussi, B. (2023). Ficus carica (Linn.) Leaf and Bud Extracts and Their

Références

- Combination Attenuates Type-1 Diabetes and Its Complications via the Inhibition of Oxidative Stress.
- [37] Kebal, L., Djebli, N., Pokajewicz, K., Mostefa, N., & Wieczorek, P. P. (2024). Antioxidant Activity and Effectiveness of Fig Extract in Counteracting Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Damage in Rats.
- [38] Sajan, A. L., et al. (2024). Alleviating effect of whey protein supplementation on oxidative stress in hypothyroidism.
- [39] Rabbani, E., et al. (2021). Randomized Study of the Effects of Zinc, Vitamin A, and Magnesium Co-supplementation on Thyroid Function, Oxidative Stress, and hs-CRP in Patients with Hypothyroidism.
- [40] Belattar, H., & Bellebcir, L. (2016). Étude phytochimique de feuilles d'Olea europaea L. var Chemlel d'Algérie.
- [41] Karumi, Y., Onyeyili, P. A., & Ogugb, V. O. (2004). Identification of active principles of *M. balsamina* leaf extract.
- [42] Majob, F., Kamalinejab, M., Ghaderi, N., & Vahidipour, H. R. (2003). Phytochemical screening of some species of Iranian plants.
- [43] Tlili, M. (2015). Contribution à la caractérisation physico-chimique et biologique des extraits de *Pergularia tomentosa*.
- [44] Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry*.
- [45] Georgé, S., Brat, P., Alter, P., & Amiot, M. J. (2005). *J. Agric. Food Chem.*
- [46] Boizot, N., & Charpentier, J. P. (2006). Référence citée dans le dosage des polyphénols.
- [47] Zhishen, J., Mengcheng, T., & Jianming, W. (1999). *Food Chemistry*.
- [48] Bajorun, T. (1998). Référence citée dans le dosage des flavonoïdes.
- [49] Djeridane, A., et al. (2006). Référence citée dans le dosage des flavonoïdes.
- [50] Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation.
- [51] Sakat, S., Juvekar, A. R., & Gambhire, M. N. (2010). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of plant extracts.
- [52] Gülçin, İ., & Alwasel, S. H. (2023). DPPH Radical Scavenging Assay.
- [53] Rumpf, J., et al. (2023). Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays.
- [54] ZiyatdinovaG., KalmykovaE. 2024. Modern trends in the evaluation of antioxidant activity.
- [55] Moyo, B., et al. (2025). Comparative analysis of free radical scavenging assays in medicinal plant research.

Références

- [56] Teixeira, J., et al. (2013). Application of free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) to estimate the antioxidant capacity of food samples.
- [58] Timbrell, J., & Barile, F.A. (2023). Introduction to Toxicology.
- [59] Lanez, E., Bechki, L., & Lanez, T. (2019). Computational molecular docking, voltammetric and spectroscopic DNA interaction studies of 9N-(Ferrocenylmethyl)adenine.
- [60] Kim, S., et al. (2016). PubChem substance and compound databases.
- [61] Kim, S., et al. (2023). PubChem 2023 update.
- [62] Zhou, W., et al. (2025). Structural optimization of naturally derived Ar-turmerone.
- [63] Xiao, X., et al. (2015). iDrug-Target: predicting the interactions between drug compounds and target proteins.
- [64] Dey, D., et al. (2021). Molecular optimization, docking, and dynamic simulation profiling of selective aromatic phytochemical ligands.
- [65] Majorek, K.A., et al. (2012). Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins.
- [66] Topală, T., et al. (2014). Bovine serum albumin interactions with metal complexes.
- [67] Sohl, J.L., & Splittgerber, A.G. (1991). The binding of Coomassie brilliant blue to Bovine Serum Albumin.
- [68] Tang, C.H., & Shen, L. (2013). Role of conformational flexibility in the emulsifying properties of bovine serum albumin.
- [69] Makarska-Bialokoz, M. (2018). Interactions of hemin with bovine serum albumin and human hemoglobin.
- [70] Molina-Bolívar, J.A., et al. (2015). Interaction between the anti-cancer drug diacetyl maslinic acid and bovine serum albumin.
- [71] Kumari, M., et al. (2014). Spectroscopic and docking studies on the interaction between pyrrolidinium based ionic liquid and bovine serum albumin.
- [72] Gharagozlou, M., & Boghaei, D.M. (2008). Interaction of water-soluble amino acid Schiff base complexes with bovine serum albumin.
- [73] Ray, A., et al. (2012). Nickel (II)-Schiff base complex recognizing domain II of bovine and human serum albumin.
- [74] Khennoufa, A., et al. (2021). Binding interaction of N-ferrocenylmethylnitroanilines with bovine serum albumin.

Références

- [75] Sobhy, R., et al. (2025). The protective effects of geraniin against glycoxidation stress in bovine serum albumin models.
- [76] Bailey-Shaw, Y.A., et al. (2017). In-vitro evaluation of the anti-inflammatory potential of selected Jamaican plant extracts.
- [77] Wang, B.L., et al. (2020). Exploring the binding interaction between bovine serum albumin and perindopril.
- [78] Naso, L.G., et al. (2014). Promising antioxidant and anticancer oxidovanadium (IV) complex of chlorogenic acid.
- [79] Gudipati, S., et al. (2018). Molecular docking based screening of Noggin inhibitors.
- [80] Anand, G., et al. (2025). Molecular Docking and Quantum Chemical Analysis of Quinoxaline.
- [81] Bekkar, Y., et al. (2025). Antidiabetic Potential of Synthesized Ferrocenylmethylaniline Derivatives.
- [82] Amor, M.L.B.E.N., et al. (2025). Exploring the Interactions of Ferrocenylmethylnucleobase Derivatives With BSA and HHb.
- [83] Benamara, H., et al. (2020). BSA-binding studies of 2- and 4-ferrocenylbenzonitrile.
- [84] Mouada, H., Lanez, T., & Lanez, E. (2019). Investigations of the binding parameters of ferrocenyl hydrazides with DNA.
- [85] Lanez, E., Zegheb, N., & Lanez, T. (2023). In silico ADME and molecular docking studies of Afzelin.
- [86] Lanez, E., Bechki, L., & Lanez, T. (2020). Ferrocenylmethylnucleobases: Synthesis and characterization.
- [87] Zegheb, N., Elhafnaoui, L., & Lanez, T. (2020). N-ferrocenylmethyl derivatives as spike glycoprotein inhibitors of SARS-CoV-2.
- [88] Lanez, E. Synthèse, caractérisation et étude in vitro et in silico de l'activité biologique de quelques dérivés ferrocénylméthyl-bases nucléiques.
- [89] Zerrouk, L., et al. (2024). Molecular docking studies of antioxidant activities of porphyrins.
- [90] Lanez, T., Feizi-Dehnayebi, M., & Lanez, E. (2024). Assessment of the electrostatic binding of ferrocenylmethyl-nitroaniline derivatives to DNA.
- [91] Nadjiba, Z., et al. (2018). In Silico Study on ferrocenyl hydrazides as anticancer drugs.
- [92] Meraghni, M., et al. (2023). Experimental and theoretical study on corrosion inhibition of mild steel by porphyrin derivatives.