



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar- EL OUED

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

### THEME

*Screenning chimique et évaluation de  
l'activité antibactérienne, anticancéreuse  
et anti hémolytique de quelques plantes  
médicinales*

Présenté Par :

M<sup>elle</sup> : AZEB ATHMANE Saida

M<sup>elle</sup> : AZZA Ouissal

Devant le jury composé de :

Président	Mr. ALIA Zeid	MCB , Université d'El Oued
Examinatrice	Mme MAHBOUB Nasma	MCB , Université d'El Oued
Promotrice	M <sup>me</sup> . ADAIKA Aicha	Docteur , Université d'El Oued.

Année Universitaire: 2022/2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## Remerciements

*Premièrement et dernièrement, tout le remercie à Dieu Qui nous a donné la patience, le courage Et la force pour réaliser ce travail.*

*Nous remercions Mme, Adaika Aicha notre encadreur de mémoire, qui nous a permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions ...Merci aussi pour nous avoir fait partager votre expérience et votre culture scientifique . Travailler sous votre direction a été un plaisir et un honneur.*

*Nous remercions aussi monsieur Lanez Touhami le directeur de laboratoire de valorisation et technologie des ressources saharienne pour nous avoir accueillir et nous a fourni tous les produits nécessaires dans son laboratoire pour réaliser ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à toutes les personnes du laboratoire VTRS . De plus, nous tenons à remercier le professeur Mr. Lanez Elhafnaoui Pour son aide précieux pour la réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi à ALIA Zeid qui nous avait fait l'honneur de présider ce Jury et à MAHBOUB Nasma d'avoir accepté d'examiner notre travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre haute considération.*

*Nos vifs remerciements et notre gratitude à tous les enseignants du Département des Sciences de la Nature et de Vie de l'Université Echahid Hamme Lakhdar, El-oued.*

*A toute nos familles. Mercie pour votre soutien et vos encouragements, à tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce modeste travail. Trouvent ici nos sentiments de profonde gratitude et de reconnaissance infinie.*

# إهداء

أهدي تخرجي هذا وثمره جهدي وذروة دراستي واجتهادي وفرحتي التي انتظرتها طوال حياتي إلى :

إلى من أحمل اسمه بكل إفتخار " أبي " الغالي رحمك الله تعالى.

إلى من إشترت راحتي وسعادتي بتعبها وشقائها إلى الصدر الدافئ الحنون إلى من تذكرتني بالدعاء ليلا ونهارا إلى من لا

أجد لها كلمات تعبر عنها أو توفيقها حقها إلى مصدر الدعم والعطاء وينبوع الأمل إلى أمي ثم أمي ثم أمي حفظها الله

ورعاها وأطال في عمرها.

إلى من وجودهم في حياتي نعمة عظيمة رفيقات عمري و مصدر فرحتي أخواتي هاجر و ناجية.

إلى سندي الحقيقي وملاذي ومصدر فخري إخوتي عثمان وخالد وعقبة.

إلى فرحة بيتنا أبناء أختي الحبيبين أمجد و منال أتمنى لكما مستقبلاً مشرقاً.

إلى قطعة من قلبي إبنة خالتي الحبيبة ولاء (سكر).

إلى من إنتظروا لحظة تخرجي خالاتي و بناتهم بكم أستمد قوتي أشكركم على وجودكم بجانبني دائماً.

إلى من تبعني عنها الظروف و لها في القلب مكانة صديقتي و رفيقتي شيماء أدامكي الله.

إلى صديقتي وصال التي شاركتني الأوقات الجيدة والسينة: الضحك والدموع، الفرح والحزن حفظكي الله.

إلى زملائي و أصدقائي في العمل وكل من ساعدني بكلمة أو فكرة أو تشجيع.

إلى كل من ضاقت السطور من ذكرهم فوسعهم قلبي.

أهدي لكم جميعاً هذا العمل.



Saida كح

# إهداء

اهدي تخرجي هذا وثمره جهدي و ذروة دراستي واجتهادي وفرحتي التي انتظرتها طوال حياتي

إلى الأمان الذي لا يذهب، والحب الذي لا ينضب، شكرا لكل نعم قلتها ولكل لا لم تقلها كل الأشياء التي فعلتها من أجلنا فقط، لكل الدروب التي مشطتها خوفاً علينا من التعثر، لكل الأحلام التي كانت سهلة بسببك، وللواقع الجميل الذي رسمته لنا منذ ولادتنا، شكراً للتضحيات التي لا زلت تبذلها دون أن تتعب، لا أعلم إن كان أبي فقط المميز جداً بهدونه وعقلانيته وثقافته وعلمه وتعامله معنا جميعاً ولكنني أعلم جيداً أنني لن أجد لك مثيلاً على هذا الكوكب.

"أبي الغالي"

إلى ملاكي في الحياة وسر نجاحي ومصدر الدعم والعطاء و ينبوع الأمل أود أن أشركك على كل ما فعلته حتى الآن. أتذكر حقاً كل مجهوداتك معي منذ الصغر ، أعترف بأنك كنت من أجلي النور الذي يرشد طريقي ويأخذني إلى مسارات النجاح .

"أمي الغالية "

إلى من غمرتني بنبع حنانها وعطفها إلى القلب الطاهر الرقيق إلى من كان دعائها سر نجاحي .

جدتي الحنونة

إلى عزوتي وسندي وضلعي الثابت الذي لا يميل دمتم لي فخرا أعلو بكم.

إخوتي الأعزاء"عبد العالي/ الطاهر/ عبد المجيد / إسماعيل / محمد عماد الدين / نصر الدين / عبد العزيز"

إلى المحبة التي لا تنضب والخير بلا حدود من شاركتم حياتي انتن زهرات حياتي تمددنها بعقب ابدى.

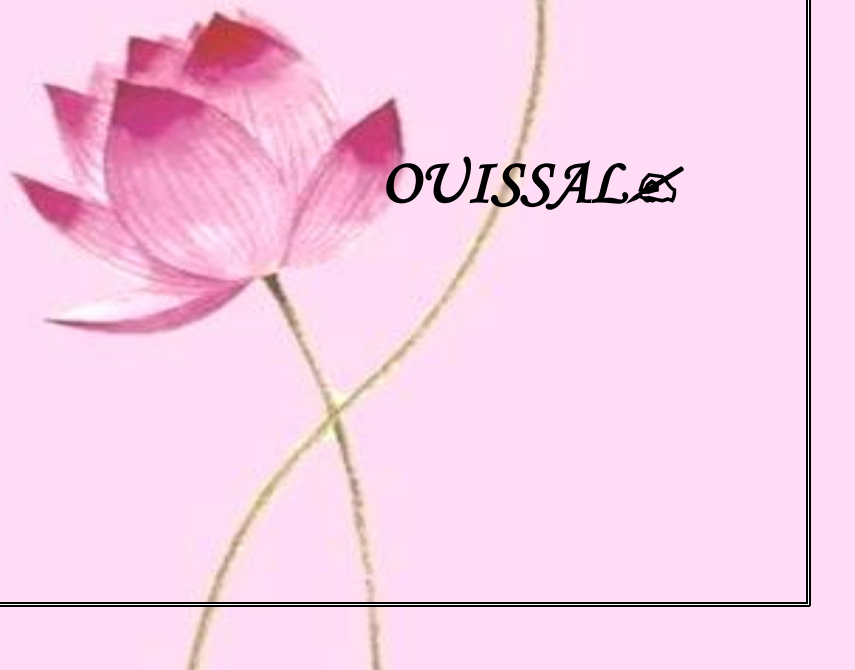
أخواتي العزيزات "آمال / أم كلثوم"

إلى التي تشاركت معها الحلو والمر في سبيل استكمال هذا البحث.

صديقتي سعيدة

إلى التي اشهد بأنها نعم الرفيقة في جميع الأمور.

صديقتي أسماء



OUISSALAH

# Résumé

## Résumé

Cette étude vise à évaluer les activités biologiques *in vitro* et *in silico* des extraits de flavonoïdes totaux de neuf plantes médicinales utilisées dans la médecine traditionnelle en Algérie. Les plantes étudiées sont *Ajuga iva* L, *Assa-foetida* L, *Berberis vulgaris* L, *Echium vulgare* L, *Laurus nobilis* L, *Lavandula dentata* L, *Pergularia tomentosa* L, *Pimpinella anisum* L et *Salvia officinalis* L. La caractérisation des composés flavonoïdiques dans les extraits a été évaluée par les méthodes spectroscopiques UV-Vis, HPLC, IR et CCM. Cependant, l'estimation quantitative des flavonoïdes totaux et des flavonols par UV-Vis révèle des concentrations élevées de flavonols par rapport aux flavonoïdes dans les extraits. L'activité anti-hémolyse induite par la chaleur a été évaluée en utilisant la méthode UV-Vis. En effet, l'extrait d'*Echium vulgare* L a donné de bons résultats de protection de la membrane des globules rouges, tandis que l'extrait de *Laurus nobilis* L a une faible protection de globules rouges, ces résultats sont traduits par la valeur d'IC50. En revanche, les résultats de l'activité anticancéreuse par l'interaction avec l'ADN des extraits de plantes *in vitro* et *in silico* par Docking ont montré des bons résultats traduits par les paramètres d'interaction K et  $\Delta G$ . D'ailleurs, les extraits de plantes ont été évalués pour leur activité antibactérienne *in silico* et *in vitro*. Les résultats ont montré une interaction spontanée de type électrostatique entre les composés bioactifs et les protéines bactériennes, avec des liaisons hydrogènes. Cette interaction altère le fonctionnement des bactéries et peut entraîner un échec de l'activité biologique de l'enzyme cible. L'évaluation *in vitro* a révélé une activité inhibitrice efficace des extraits, confirmé par la valeur IC50. En fin, une prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques par SWISS ADMET et toxicologiques par PROTOX des neuf composés actifs, montre des propriétés de Druglikeness traduits par les paramètres ADMET et que ces composés ne présentent aucune toxicité. Pour cela nous pouvons dire que ces composés peuvent être des futurs médicaments anti bactérienne et anti cancéreuse très puissantes.

**Mots clés :** flavonoïdes, *in vitro*, Docking, activité antibactérienne, activité anti-hémolyse, activité anti-cancéreuse, SWISS ADMET et PROTOX.

## Abstract

This study aims to evaluate the in vitro and in silico biological activities of total flavonoid extracts of nine medicinal plants used in traditional medicine in Algeria. The studied plants are *Ajuga reptans* L, *Assa-foetida* L, *Berberis vulgaris* L, *Echium vulgare* L, *Laurus nobilis* L, *Lavandula dentata* L, *Pergularia tomentosa* L, *Pimpinella anisum* L and *Salvia officinalis* L. The characterization of flavonoid compounds in the extracts was evaluated by UV-Vis, HPLC, IR and TLC spectroscopic methods. However, the quantitative estimation of total flavonoids and flavonols by UV-Vis reveals high concentrations of flavonols compared to flavonoids in the extracts. The heat-induced anti-hemolysis activity was evaluated using the UV-Vis method. Indeed, *Echium vulgare* L extract gave good results of red blood cell membrane protection, while *Laurus nobilis* L extract has low red blood cell protection, these results are reflected by the IC<sub>50</sub> value. On the other hand, the results of anti-cancer activity by interaction with DNA of plant extracts in vitro and in silico by Docking showed good results translated by the interaction parameters K and  $\Delta G$ . Moreover, the plant extracts were evaluated for their anti-bacterial activity in silico and in vitro. The results showed a spontaneous electrostatic type interaction between the bioactive compounds and the bacterial proteins, with hydrogen bonds. This interaction alters the function of the bacteria and can lead to a failure of the biological activity of the target enzyme. The in vitro evaluation revealed an effective inhibitory activity of the extracts, confirmed by the IC<sub>50</sub> value. Finally, an in silico prediction of the physico-chemical, pharmacokinetic by SWISS ADMET and toxicological properties by PROTOX of the nine active compounds, shows drug-like properties translated by the ADMET parameters and that these compounds do not present any toxicity. For that we can say that these compounds can be future anti-bacterial and anti-cancer drugs very powerful.

**Key words:** flavonoids, in vitro, Docking, anti-bacterial activity, anti-hemolysis activity, anti-cancer activity, SWISS ADMET and PROTOX.

## ملخص

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الأنشطة البيولوجية في المختبر والمحاكاة لمستخلصات الفلافونويدات الكلية من تسعة نباتات طبية مستخدمة في الطب التقليدي في الجزائر. النباتات المدروسة هي الشندقورة والحلتيت، و عود غريس و مرارة الحنش و الرند، والخزامى و ففوس الحمار واليانسون و الميرمية. تم توصيف المركبات الفلافونويدية في المستخلصات باستخدام التقنيات الطيفية المرئية فوق البنفسجية والكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء والأشعة تحت الحمراء والكروماتوغرافيا على الطبقة الرقيقة. ومع ذلك ، كشف التقدير الكمي للفلافونويدات الكلية والفلافونولات بواسطة التقنية الطيفية المرئية فوق البنفسجية عن تركيزات عالية من الفلافونولات مقارنة بالفلافونويدات في المستخلصات. تم تقييم نشاط مكافحة تلف كريات الدم الناجم عن الحرارة باستخدام تقنية الطيفية المرئية فوق البنفسجية. فقد أظهر مستخلص مرارة الحنش نتائج جيدة في حماية غشاء الكريات الحمراء ، بينما أظهر مستخلص الرند حماية ضعيفة للكريات الحمراء ، وتم ترجمة هذه النتائج بواسطة قيمة  $IC_{50}$ . وعلى الجانب الآخر ، أظهرت نتائج النشاط المضاد للسرطان عن طريق تفاعل المستخلصات النباتية مع الحمض النووي في المختبر و المحاكاة بواسطة التحميل الجزيئي نتائج جيدة ترجمتها المعاملات التفاعلية  $K$  و  $\Delta G$ . علاوة على ذلك ، تم تقييم مستخلصات النباتات لنشاطها المضاد للبكتيريا في المختبر و المحاكاة. أظهرت روابط ناتجة عن تفاعلاً طبيعياً من النوع الكهرواستاتي بين المركبات الفعالة والبروتينات البكتيرية .

**الكلمات المفتاحية:** الفلافونويدات, المختبر, المحاكاة, النشاط المضاد للبكتيريا, نشاط مكافحة تلف كريات الدم, النشاط المضاد للسرطان, SWISS ADMET, PROTOX.

## Liste des abréviations

**Å:** Angström.

**ADMET:** absorption, distribution, métabolisme, excrétion, et toxicité.

**ADT:** AutoDockTools.

**AlCl<sub>3</sub>:** trichlorure d'aluminium.

**ATCC:** American Type Culture Collection.

**C° :** Degrés Celsius C.

**CCM :** chromatographie sur couche mince.

**CYP:** cytochromes P450.

**DMSO:** Dimethylsulfoxyde.

**DO :** la densité optique.

**HPLC :** La chromatographie liquide haute performance .

**I%:** pourcentage d'inhibition.

**IC50:** Concentration causant une inhibition de 50% d'une activité.

**IR :** Spectroscopie Infrarouge.

**K:** la constante de liaison .

**Min :** minute .

**Mg:** Milligramme.

**Mg EQ/g Ps:** Milligramme d'équivalent Quercétine par gramme du poids sec de la plante.

**Mg ER/g Ps:** Milligramme d'équivalent Rutine par gramme du poids sec de la plante.

**ml :** millilitre .

**Nm:** nanomètre .

**PDB:** Protein Data Bank.

**PH** : potentiel Hydrogène.

**Rf** : Les rapports frontaux.

**UFC** : unité formant colonies.

**UV-Vis**: Ultraviolet-visible.

**VTRS**: la Valorisation et Technologie des ressources saharienne.

**V/V** : Volume par volume.

**$\Delta G$** : énergie libre de liaison.

**$\mu l$**  :microlitre.

## Liste des figures

Numéo	Titre	page
Figure II.1	Squelette de base et numérotation adoptée des flavonoïdes	28
Figure II.2	Structure chimique de base des flavones	28
Figure II.3	Structure chimique de base des flavonols	29
Figure II.4	Structure chimique de base des flavanones	29
Figure II.5	Structure chimique de base des flavanols	30
Figure II.6	Structure chimique de base des isoflavones	30
Figure II.7	Structure chimique de base des anthocyanidines	30
Figure II.8	Partie benzoyle et partie cinnamoyle d'absorption en UV (bande I et bande II)	32
Figure II.9	Mode d'action des antibiotiques	34
Figure II.10	Mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques	35
Figure III.1	Spectrophotométrie UV-Visible (SHIMADZU1800)	40
Figure III.2	Protocole de CCM	41
Figure III.3	Principe et appareillage d'une chaîne d'HPLC	42
Figure III.4	Page d'accueil du serveur SwissADME	45
Figure III.5	Page d'accueil du serveur base des données Pubchem	46
Figure III.6	Page d'accueil du serveur Protox	47
Figure III.7	Page d'accueil du serveur AutoDockTools	47
Figure III.8	Page d'accueil du serveur Discovery Studio	48
Figure III.9	Page d'accueil du serveur Protein Data Bank (PDB)	49
Figure IV.1	Les étapes de l'extraction solide -liquide	55
Figure IV.2	Schéma illustrant les différentes étapes d'extraction	58
Figure IV.3	Chromatographie sur couche mince (CCM)	62
Figure IV.4	Structure d'ADN (Discovery studio)	66
Figure IV.5	La classe de la toxicité de l'extrait	71
Figure IV.6	Différentes étapes d'amarrage	78

<b>Figure V.1</b>	<b>Le rendement d'extraction des différents plantes</b>	<b>80</b>
<b>Figure V. 2</b>	<b>Droite d'étalonnage de la Rutine</b>	<b>82</b>
<b>Figure V. 3</b>	<b>Droite d'étalonnage de la Quercétine</b>	<b>82</b>
<b>Figure V. 4</b>	<b>Histogramme des teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits équivalent de la Quercétine (mg EQ/g Ps)</b>	<b>83</b>
<b>Figure V. 5</b>	<b>Histogramme des teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits équivalent de la Rutine (mg ER/g Ps )</b>	<b>84</b>
<b>Figure V. 6</b>	<b>Droite d'étalonnage de la Rutine</b>	<b>85</b>
<b>Figure V. 7</b>	<b>Droite d'étalonnage de la Quercétine</b>	<b>85</b>
<b>Figure V. 8</b>	<b>Histogramme des teneurs en flavonols dans les extraits équivalent de la Quercétine (mg EQ/g Ps)</b>	<b>86</b>
<b>Figure V. 9</b>	<b>Histogramme des teneurs en flavonols dans les extraits équivalent de la Rutine (mg ER/g Ps)</b>	<b>87</b>
<b>Figure V. 10</b>	<b>CCM des extraits de flavonoïde et différents plantes révélé par dragendroff</b>	<b>88</b>
<b>Figure V. 11</b>	<b>Spectre d'absorption d'<i>Assa foetida</i> L (extrait de flavonoïde)</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 12</b>	<b>Spectre d'absorption d'<i>Echium vulgare</i> L (extrait de flavonoïde)</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 13</b>	<b>Spectre d'absorption de <i>Berberis vulgaris</i> L (extrait de flavonoïde)</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 14</b>	<b>Spectre d'absorption d'<i>Ajuga iva</i> L</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 15</b>	<b>Spectre d'absorption de <i>Salvia officinalis</i> L</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 16</b>	<b>Spectre d'absorption de <i>Lavandula dentata</i> L</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 17</b>	<b>Spectre d'absorption de <i>Laurus noblis</i> L</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 18</b>	<b>Spectre d'absorption de <i>Pimpinella anisum</i> L</b>	<b>91</b>
<b>Figure V. 19</b>	<b>Spectre d'absorption de <i>Pergularia tomentosa</i> L</b>	<b>92</b>
<b>Figure V. 20</b>	<b>Spectre d'absorption de la Rutine</b>	<b>92</b>
<b>Figure V. 21</b>	<b>Spectre d'absorption de la Quercétine</b>	<b>92</b>
<b>Figure V. 22</b>	<b>Spectre IR d'<i>Echium vulgare</i> L</b>	<b>92</b>
<b>Figure V. 23</b>	<b>Spectre IR de <i>Berberis vulgaris</i> L</b>	<b>93</b>
<b>Figure V. 24</b>	<b>Spectre IR d'<i>Asse foetida</i> L</b>	<b>94</b>
<b>Figure V. 25</b>	<b>Spectre IR de Rutine</b>	<b>95</b>

Figure V. 26	Spectre IR de Quercétine	96
Figure V. 27	Le profil chromatographique d'extrait <i>Berberis vulgaris</i> L	97
Figure V. 28	Le profil chromatographique d'extrait <i>Ajuga iva</i> L	97
Figure V. 29	Le profil chromatographique d'extrait <i>Echium vulgare</i> L	97
Figure V. 30	Le profil chromatographique d'extrait <i>Assa foetida</i> L	97
Figure V. 31	Les pourcentages d'inhibitions par les extraits et le standard (Aspirine)	99
Figure V. 32	Spectre d'absorption de l'ADN	100
Figure V. 33	Activité anti cancéreuse des extraits	105
Figure V. 34	interaction de liaisons hydrogène et atomes de composés bioactive et ADN	108
Figure V. 35	Zones d'inhibition des différents extraits étudiés relatives à la souche bactérienne testée ( <i>Escherichia coli</i> )	109
Figure V. 36	Zones d'inhibition des différents extraits étudiés relatives à la souche bactérienne testée ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	110
Figure V. 37	Droits régression des pourcentages d'inhibition obtenue à partir des données spectroscopiques en fonction des concentrations des composés étudiées	119
Figure V. 38	Tracés de 1/C (M-1) en fonction de A0/A-A0 utilisés pour calculer les constants de liaison des extraits étudiés avec <i>Escherichia coli</i>	125
Figure V. 39	Tracés de 1/C (M-1) en fonction de A0/A-A0 utilisés pour calculer les constants de liaison des extraits étudiés avec <i>Staphylococcus aureus</i>	126
Figure V. 40	Tracés de 1/C (M-1) en fonction de A0/A-A0 utilisés pour calculer les constants de liaison des extraits étudiés avec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	127
Figure V. 41	Tracés de 1/C (M-1) en fonction de A0/A-A0 utilisés pour calculer les constants de liaison des extraits étudiés avec <i>Candida albicans</i>	127
Figure V. 42	Structure tridimensionnelle de la Amoxicillin téléchargé depuis la Bank du médicament avec le Numéro d'accès DrugBank : DB01060	136
Figure V. 43	Poses d'amarrage de composés et l'Amoxicillin avec <i>Escherichia coli</i> (PDB ID :6F86/ 3VMA) illustrant l'interaction de tous les ligands	140
Figure V. 44	Poses d'amarrage de composés et l'Amoxicillin avec <i>Staphylococcus aureus</i> (PDB ID :6KLI) illustrant l'interaction de tous les ligands	141
Figure V. 45	Poses d'amarrage de composés avec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PDB ID :2UV0) illustrant l'interaction de tous les ligands	142

<b>Figure V. 46</b>	<b>Poses d'amarrage de composé avec <i>Candida albicans</i> (PDB ID :5BUD) illustrant l'interaction de tous les ligands</b>	<b>142</b>
<b>Figure V. 47</b>	<b>Site d'interaction entre les complexes étudiées et <i>Escherichia Coli</i></b>	<b>150</b>
<b>Figure V. 48</b>	<b>Site d'interaction entre les complexes étudiées et <i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>157</b>
<b>Figure V. 49</b>	<b>Site d'interaction entre les complexes étudiées et <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>159</b>
<b>Figure V. 50</b>	<b>Site d'interaction entre le complexe étudiée et <i>Candida albicans</i></b>	<b>161</b>

## Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau I.1	Classification botanique d' <i>Ajuga iva</i> L	07
Tableau I.2	Activités biologiques d' <i>Ajuga iva</i> L	08
Tableau I.3	Classification botanique d' <i>Assa-foetida</i> L	09
Tableau I.4	Activités biologiques d' <i>Assa-foetida</i> L	10
Tableau I.5	Classification botanique de <i>Berberis vulgaris</i> L	11
Tableau I.6	Activités biologiques du <i>Berberis vulgaris</i> L	12
Tableau I.7	Classification botanique d' <i>Echium vulgare</i> L	13
Tableau I.8	Activités biologiques d' <i>Echium vulgare</i> L	14
Tableau I.9	Classification botanique de <i>Laurus nobilis</i> L	15
Tableau I.10	Activités biologiques du <i>Laurus nobilis</i> L	16
Tableau I.11	Classification botanique de <i>Lavandula dentata</i> L	17
Tableau I.12	Activités biologiques du <i>Lavandula dentata</i> L	18
Tableau I.13	Classification botanique de <i>Pergularia tomentosa</i> L	19
Tableau I.14	Activités biologiques du <i>Pergularia tomentosa</i> L	20
Tableau I.15	Classification botanique de <i>Pimpinella anisum</i> L	21
Tableau I.16	Activités biologiques du <i>Pimpinella anisum</i> L	21
Tableau I.17	Classification botanique de <i>Salvia officinalis</i> L	22
Tableau I.18	Activités biologiques du <i>Salvia officinalis</i> L	23
Tableau III.1	les principaux programmes de docking moléculaire, le nom de leur éditeur et le site Internet	44
Tableau IV.1	Fractionnement de l'extrait brut hydro éthanolique en phase liquide-liquide	57
Tableau IV.2	Conditions expérimentales du dispositif (HPLC) de séparation des composés phénoliques étudiés	64
Tableau IV.3	les changements du rapport de phase mobile A et B en termes de temps	64
Tableau IV.4	Formes SMILES et les identifiants des molécules testées	72

<b>Tableau IV.5</b>	<b>Informations sur les récepteurs cibles choisies pour les études d'amarrage</b>	<b>73</b>
<b>Tableau IV.6</b>	<b>Paramètres d'amarrage sélectionnés pour <i>Escherichia coli</i> (6F86)</b>	<b>76</b>
<b>Tableau IV.7</b>	<b>Paramètres d'amarrage sélectionnés pour <i>Escherichia coli</i> (3VMA)</b>	<b>76</b>
<b>Tableau IV.8</b>	<b>Paramètres d'amarrage sélectionnés pour <i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>76</b>
<b>Tableau IV.9</b>	<b>Paramètres d'amarrage sélectionnés pour <i>Candida albicans</i></b>	<b>77</b>
<b>Tableau IV.10</b>	<b>Paramètres d'amarrage sélectionnés pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>77</b>
<b>Tableau V.1</b>	<b>Rendements des extraits obtenus</b>	<b>80</b>
<b>Tableau V.2</b>	<b>Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques.</b>	<b>81</b>
<b>Tableau V.3</b>	<b>Représentés les équations de standard de le dosage des flavonoïdes.</b>	<b>82</b>
<b>Tableau V.4</b>	<b>Détermination de concentration des flavonoïdes dans les extraits préparées par rapport au standard la Quercétine</b>	<b>83</b>
<b>Tableau V.5</b>	<b>Détermination de concentration des flavonoïdes dans les extraits préparées par rapport au standard la Rutine</b>	<b>84</b>
<b>Tableau V.6</b>	<b>Représentés les équations de standard de dosage des flavonols</b>	<b>85</b>
<b>Tableau V.7</b>	<b>Détermination de concentration des flavonols dans les extraits préparées par rapport au standard la Quercétine</b>	<b>86</b>
<b>Tableau V.8</b>	<b>Détermination de concentration des flavonols dans les extraits préparées par rapport au standard la Rutine</b>	<b>87</b>
<b>Tableau V.9</b>	<b>CCM des extraits révélés avec le réactif Dragendorff ; développant Chloroforme</b>	<b>89</b>
<b>Tableau V.10</b>	<b>Les valeurs de l'absorbance et <math>\lambda</math> max de différents extraits étudiées</b>	<b>90</b>
<b>Tableau V.11</b>	<b>Analyse spectrale spectre IR de <i>Echium vulgare</i> L</b>	<b>93</b>
<b>Tableau V.12</b>	<b>Analyse spectrale spectre IR de <i>Berberis vulgaris</i> L</b>	<b>93</b>
<b>Tableau V.13</b>	<b>Analyse spectrale spectre IR de <i>l'Asse foetida</i> L</b>	<b>94</b>
<b>Tableau V.14</b>	<b>Analyse spectrale spectre IR de Rutine</b>	<b>95</b>
<b>Tableau V.15</b>	<b>Analyse spectrale spectre IR de Quercétine</b>	<b>96</b>
<b>Tableau V.16</b>	<b>Concentration de composés phénoliques dans les extraits en (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>	<b>98</b>
<b>Tableau V.17</b>	<b>Etude de pourcentage de protection des globules rouges d'extraits</b>	<b>98</b>

	<b>études</b>	
<b>Tableau V.18</b>	<b>Etude de pourcentage de protection des globules rouges d'extraits études</b>	<b>99</b>
<b>Tableau V.19</b>	<b>résultats des valeurs de l'inverse des concertations de l'ADN avec les rapports A0/A-A0</b>	<b>100</b>
<b>Tableau V.20</b>	<b>résultats des valeurs de l'inverse des concertations de l'ADN avec les rapports A0/A-A0</b>	<b>101</b>
<b>Tableau V.21</b>	<b>résultats des valeurs de l'inverse des concertations de l'ADN avec les rapports A0/A-A0</b>	<b>101</b>
<b>Tableau V.22</b>	<b>Valeurs de la constante et l'énergie libre de liaison K et <math>\Delta G</math> obtenu de différents composés étudiées à partir des données spectroscopique UV-Vis</b>	<b>105</b>
<b>Tableau V.23</b>	<b>Conformation de l'interaction composés bioactifs-ADN et leur énergie libre <math>\Delta G</math> et constante de liaison K</b>	<b>106</b>
<b>Tableau V.24</b>	<b>Distance de liaison hydrogène, et les atomes de composés et de l'ADN impliqués dans ce liaison</b>	<b>106</b>
<b>Tableau V.25</b>	<b>Distance de liaison hydrogène, et les atomes de composés et de l'ADN impliqués dans ce liaison</b>	<b>107</b>
<b>Tableau V.26</b>	<b>Distance de liaison hydrogène, et les atomes de composés et de l'ADN impliqués dans ce liaison</b>	<b>107</b>
<b>Tableau V.27</b>	<b>Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> dans in-vitro et in_silico</b>	<b>108</b>
<b>Tableau V.28</b>	<b>Diamètres des zones d'inhibition des deux souches bactériennes</b>	<b>109</b>
<b>Tableau V.29</b>	<b>Valeurs de l'absorbance de la culture du développement de <i>Escherichia coli</i> obtenus à partir des données de zone d'inhibition</b>	<b>110</b>
<b>Tableau V.30</b>	<b>Valeurs de l'absorbance de la culture du développement de <i>Staphylococcus aureus</i> obtenus à partir des données de zone d'inhibition</b>	<b>111</b>
<b>Tableau V.31</b>	<b>Valeurs de l'absorbance des milieux du développement de <i>Escherichia coli</i> obtenus à partir des données spectroscopique UV-Vis</b>	<b>112</b>
<b>Tableau V.32</b>	<b>Valeurs de l'absorbance des milieux du développement de <i>Escherichia coli</i> obtenus à partir des données spectroscopique UV-</b>	<b>112</b>

	Vis	
Tableau V.33	Valeurs de l'absorbance des milieux du développement de <i>Staphylococcus aureus</i> obtenus à partir des données spectroscopique UV-Vis	112
Tableau V.34	Valeurs de l'absorbance des milieux du développement de <i>Staphylococcus aureus</i> obtenus à partir des données spectroscopique UV-Vis	113
Tableau V.35	Valeurs de l'absorbance des milieux du développement de <i>Pseudomonas aeruginos</i> obtenus à partir des données spectroscopique UV-Vis	113
Tableau V.36	Valeurs de l'absorbance des milieux du développement de <i>Candida albicans</i> obtenus à partir des données spectroscopique UV-Vis	113
Tableau V.37	Pourcentage d'inhibition des composés étudiés ( <i>Escherichia coli</i> )	114
Tableau V.38	Pourcentage d'inhibition des composés étudiés ( <i>Escherichia coli</i> )	115
Tableau V.39	Pourcentage d'inhibition des composés étudiés ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	115
Tableau V.40	Pourcentage d'inhibition des composés étudiés ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	115
Tableau V.41	Pourcentage d'inhibition des composés étudiés ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	116
Tableau V.42	Pourcentage d'inhibition des composés étudiés ( <i>Candida albicans</i> )	116
Tableau V.43	Valeurs IC50 des composés étudiés obtenu à partir d'UV-Visible ( <i>Escherichia coli</i> )	119
Tableau V.44	Valeurs IC50 des composés étudiés obtenu à partir d'UV-Visible ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	120
Tableau V.45	Valeurs IC50 des composés étudiés obtenu à partir d'UV-Visible ( <i>Pseudomonas aeruginos</i> )	120
Tableau V.46	Valeurs IC50 des composés étudiés obtenu à partir d'UV-Visible ( <i>Candida albicans</i> )	120
Tableau V.47	Rapports de l'absorbance A0/A-A0 et 1/C (M-1) des complexes étudiées ( <i>Escherichia coli</i> )	121
Tableau V.48	Rapports de l'absorbance A0/A-A0 et 1/C (M-1) des complexes étudiées ( <i>Escherichia coli</i> )	122
Tableau V.49	Rapports de l'absorbance A0/A-A0 et 1/C (M-1) des complexes étudiées ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	122

<b>Tableau V.50</b>	<b>Rapports de l'absorbance A0/A-A0 et 1/C (M-1) des complexes étudiées (<i>Staphylococcus aureus</i>)</b>	<b>123</b>
<b>Tableau V.51</b>	<b>Rapports de l'absorbance A0/A-A0 et 1/C (M-1) des complexes étudiées (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</b>	<b>123</b>
<b>Tableau V.52</b>	<b>Rapports de l'absorbance A0/A-A0 et 1/C (M-1) des complexe étudiée (<i>Candida albicans</i>)</b>	<b>124</b>
<b>Tableau V.53</b>	<b>Valeurs des K et ΔG des composés étudiés obtenues par des données spectroscopiques (<i>Escherichia coli</i>)</b>	<b>128</b>
<b>Tableau V.54</b>	<b>Valeurs des K et ΔG des composés étudiés obtenues par des données spectroscopiques (<i>Staphylococcus aureus</i>)</b>	<b>128</b>
<b>Tableau V.55</b>	<b>Valeurs des K et ΔG des composés étudiés obtenues par des données spectroscopiques (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</b>	<b>128</b>
<b>Tableau V.56</b>	<b>Valeurs des K et ΔG des composés étudiés obtenues par des données spectroscopiques (<i>Candida albicans</i>)</b>	<b>128</b>
<b>Tableau V.57</b>	<b>Propriétés physicochimiques des composés étudiés</b>	<b>129</b>
<b>Tableau V.58</b>	<b>Propriétés physicochimiques des composés étudiés et de l'Amoxicillin</b>	<b>130</b>
<b>Tableau V.59</b>	<b>Propriétés pharmacocinétiques des composés étudiés</b>	<b>131</b>
<b>Tableau V.60</b>	<b>Propriétés pharmacocinétiques des composés étudiés et de l'Amoxicillin</b>	<b>131</b>
<b>Tableau V.61</b>	<b>Prédiction de la toxicité des composés étudiés</b>	<b>132</b>
<b>Tableau V.62</b>	<b>Prédiction de la toxicité des composés étudiés et l'Amoxicillin</b>	<b>133</b>
<b>Tableau V.63</b>	<b>Les structures des composés bioactive dans les plantes</b>	<b>134</b>
<b>Tableau V.64</b>	<b>Représentation de la structure pdb des protéines utilisés</b>	<b>136</b>
<b>Tableau V.65</b>	<b>Constante de liaison, l'énergie libre la liaison et les concentrations minimale inhibitrice obtenue pour les complexes étudiés par rapproche d'amarrage moléculaire (<i>l'Escherichia coli</i>)</b>	<b>137</b>
<b>Tableau V.66</b>	<b>Constante de liaison, l'énergie libre la liaison et les concentrations minimale inhibitrice obtenue pour les complexes étudiés par rapproche d'amarrage moléculaire (<i>Staphylococcus aureus</i>)</b>	<b>138</b>
<b>Tableau V.67</b>	<b>Constante de liaison, l'énergie libre la liaison et les concentrations minimale inhibitrice obtenue pour les complexes étudiés par rapproche d'amarrage moléculaire (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</b>	<b>138</b>
<b>Tableau V.68</b>	<b>Constante de liaison, l'énergie libre la liaison et les concentrations minimale inhibitrice obtenue pour les complexes étudiés par rapproche d'amarrage moléculaire (<i>Candida albicans</i>)</b>	<b>138</b>

<b>Tableau V.69</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Anethole et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>143</b>
<b>Tableau V.70</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Anethole et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>143</b>
<b>Tableau V.71</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Alpha-terpinyl acetate et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>143</b>
<b>Tableau V.72</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Alpha-terpinyl acetate et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>143</b>
<b>Tableau V.73</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de Trans-sabinene hydrateet protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>144</b>
<b>Tableau V.74</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Trans-sabinene hydrateet protéinede l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>144</b>
<b>Tableau V.75</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de kaempferol et protéinede l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>145</b>
<b>Tableau V.76</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de kaempferol et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>145</b>
<b>Tableau V.77</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Acid ferullic et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>145</b>
<b>Tableau V.78</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de Aesculetin et protéinede l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>146</b>
<b>Tableau V.79</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Aesculetin et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>146</b>
<b>Tableau V.80</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de 1,8 cineol et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>147</b>
<b>Tableau V.81</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Amoxicillin et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>147</b>
<b>Tableau V.82</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Amoxicillin et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>147</b>
<b>Tableau V.83</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Exo-fenchol et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>148</b>
<b>Tableau V.84</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Exo-fenchol et protéine de l'<i>Escherichia Coli</i></b>	<b>148</b>
<b>Tableau V.85</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Anethole et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>150</b>
<b>Tableau V.86</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Anethole et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>150</b>

Tableau V.87	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Alpha-terpinyl acetate et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	151
Tableau V.88	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Alpha-terpinyl acetate et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	151
Tableau V.89	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de kaempferol et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	151
Tableau V.90	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de kaempferol et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	152
Tableau V.91	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Acid ferullic et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	152
Tableau V.92	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Acid ferullic et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	153
Tableau V.93	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Aesculetin et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	153
Tableau V.94	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Aesculetin et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	154
Tableau V.95	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de Berberine et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	154
Tableau V.96	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Berberine et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	154
Tableau V.97	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Amoxicillin et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	155
Tableau V.98	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Amoxicillin et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	155
Tableau V.99	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Exo-fenchol et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	156
Tableau V.100	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Exo-fenchol et protéine de <i>Staphylococcus aureus</i>	156
Tableau V.101	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de Trans-sabinene hydrate et protéine de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	158
Tableau V.101	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Trans-sabinene hydrate et protéine de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	158
Tableau V.102	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Aesculetinet protéine de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	159
Tableau V.103	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Aesculetin et protéine de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	159

<b>Tableau V.104</b>	<b>Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de Trans-sabinene hydrate et protéine de <i>Candida albicans</i></b>	<b>160</b>
<b>Tableau V.105</b>	<b>Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Trans-sabinene hydrate et protéine de <i>Candida albicans</i></b>	<b>160</b>
<b>Tableau V.106</b>	<b>Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> in-vitro et in_silico (<i>Escherichia Coli</i>)</b>	<b>161</b>
<b>Tableau V.107</b>	<b>Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> in-vitro et in silico (<i>Staphylococcus aureus</i>)</b>	<b>162</b>
<b>Tableau V.108</b>	<b>Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> in-vitro et in_silico (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</b>	<b>162</b>
<b>Tableau V.109</b>	<b>Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> in-vitro et in_silico (<i>Candida albicans</i>)</b>	<b>162</b>

## Sommaire

<b>Dédicaces</b>	
<b>Remerciement</b>	
<b>Résumés</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Introduction générale</b>	
<b>Partie I : Synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Les plantes médicinales</b>	
<b>I.1.Généralités</b>	<b>06</b>
<b>I.2.Les plantes médicinales étudiées</b>	<b>06</b>
<b>I.2.1.<i>Ajuga iva</i> L</b>	<b>06</b>
<b>I.2.1.1.Généralités</b>	<b>06</b>
<b>I.2.1.2.Dénomination internationale</b>	<b>07</b>
<b>I.2.1.3.Classifications</b>	<b>07</b>
<b>I.2.1.4.Composition chimique</b>	<b>07</b>
<b>I.2.1.5.Activité biologique</b>	<b>08</b>
<b>I.2.2.<i>Assa-foetida</i> L</b>	<b>08</b>
<b>I.2.2.1.Généralité</b>	<b>08</b>
<b>I.2.2.2.Dénomination internationale</b>	<b>09</b>
<b>I.2.2.3.Classification</b>	<b>09</b>
<b>I.2.2.4.Composition chimique</b>	<b>09</b>
<b>I.2.2.5.Activité biologique</b>	<b>10</b>
<b>I.2.3. <i>Berberis vulgaris</i> L</b>	<b>10</b>
<b>I.2.3.1.Généralité</b>	<b>10</b>
<b>I.2.3.2.Dénomination internationale</b>	<b>10</b>
<b>I.2.3.3.Classification</b>	<b>11</b>

<b>I.2.3.4.Composition chimique</b>	<b>11</b>
<b>I.2.3.5.Activités biologiques</b>	<b>12</b>
<b>I.2.4.<i>Echium vulgare</i> L</b>	<b>12</b>
<b>I.2.4.1.Généralité</b>	<b>12</b>
<b>I.2.4.2.Dénomination internationale</b>	<b>13</b>
<b>I.2.4.3.Classification</b>	<b>13</b>
<b>I.2.4.4.Composition chimique</b>	<b>13</b>
<b>I.2.4.5.Activité biologique</b>	<b>14</b>
<b>I.2.5.<i>Laurus nobilis</i> L</b>	<b>14</b>
<b>I.2.5.1.Généralité</b>	<b>14</b>
<b>I.2.5.2.Dénomination internationale</b>	<b>14</b>
<b>I.2.5.3.Classification</b>	<b>14</b>
<b>I.2.5.4.Composition chimique</b>	<b>15</b>
<b>I.2.5.5.Activités biologiques</b>	<b>16</b>
<b>I.2.6.<i>Lavandula dentata</i> L</b>	<b>16</b>
<b>I.2.6.1.Généralités</b>	<b>16</b>
<b>I.2.6.2.Dénomination internationale</b>	<b>17</b>
<b>I.2.6.3.Classification</b>	<b>17</b>
<b>I.2.6.4.Composition chimique</b>	<b>17</b>
<b>I.2.6.5.Activités biologiques</b>	<b>18</b>
<b>I.2.7.<i>Pergularia tomentosa</i> L</b>	<b>18</b>
<b>I.2.7.1.Généralité</b>	<b>18</b>
<b>I.2.7.2.Dénomination internationale</b>	<b>19</b>
<b>I.2.7.3.Classification</b>	<b>19</b>
<b>I.2.7.4.Composition chimique</b>	<b>19</b>
<b>I.2.7.5.Activité biologique</b>	<b>20</b>
<b>I.2.8.<i>Pimpinella anisum</i> L</b>	<b>20</b>
<b>I.2.8.1.Généralité</b>	<b>20</b>

<b>I.2.8.2.Dénomination internationale</b>	<b>20</b>
<b>I.2.8.3.Classification</b>	<b>20</b>
<b>I.2.8.4.Composition chimique</b>	<b>21</b>
<b>I.2.8.5.Activités Biologiques</b>	<b>21</b>
<b>I.2.9.Salvia officinalis L</b>	<b>22</b>
<b>I.2.9.1.Généralite</b>	<b>22</b>
<b>I.2.9.2.Dénomination international</b>	<b>22</b>
<b>I.2.9.3.Classification</b>	<b>22</b>
<b>I.2.9.4.Composition chimique</b>	<b>22</b>
<b>I.2.9.5.Activités biologiques</b>	<b>23</b>
<b>Chapitre II : Les flavonoïdes et les activités biologiques</b>	
<b>II.1. Définition</b>	<b>25</b>
<b>II.2. Rôle biologique</b>	<b>25</b>
<b>II.3. Distribution et localisation</b>	<b>25</b>
<b>II.4. Différentes classes des métabolites secondaires</b>	<b>25</b>
<b>II.4. 1.Terpénoïdes</b>	<b>25</b>
<b>II.4.2.Saponines</b>	<b>25</b>
<b>II.4. 3.Alcaloïdes</b>	<b>26</b>
<b>II.4. 4.Polyphénols</b>	<b>26</b>
<b>II.4. 4.1.Acides phénoliques</b>	<b>26</b>
<b>II.4. 4.2.Lignine</b>	<b>26</b>
<b>II.4. 4.3.Tanins</b>	<b>26</b>
<b>II.4. 4.4.Coumarines</b>	<b>27</b>
<b>II.4. 4.5.Anthocyanes</b>	<b>27</b>
<b>II.4. 4.6.Flavonoïde</b>	<b>27</b>
<b>II.4. 4.6.1.Définition</b>	<b>27</b>
<b>II.4. 4.6.2.Structure chimique</b>	<b>27</b>
<b>II.4. 4.6.3. Classification structurale</b>	<b>28</b>

<b>II.4. 4.6.4. Biosynthèse</b>	<b>31</b>
<b>II.4. 4.6.5. Propriétés physico-chimiques</b>	<b>31</b>
<b>II.4. 4.6.6. Intérêts thérapeutiques des flavonoïdes</b>	<b>32</b>
<b>II.5. Activités biologiques des plantes médicinales</b>	<b>32</b>
<b>II.5. 1.Généralités</b>	<b>32</b>
<b>II.5.2. Différentes activités biologiques des plantes médicinales</b>	<b>33</b>
<b>II.5.2. 1.Activité antibactérienne</b>	<b>33</b>
<b>II.5.2. 2.Activité anti-hémolytique</b>	<b>36</b>
<b>II.5.2. 3.L'activité anticancéreuse</b>	<b>37</b>
<b>Chapitre III :Contexte théorique des techniques expérimentales utilisées</b>	
<b>III.Techniques expérimentales</b>	<b>39</b>
<b>III.1.Spectroscopie UV-Visible</b>	<b>39</b>
<b>III.2. Spectroscopie Infrarouge (IR)</b>	<b>40</b>
<b>III.3. Chromatographie sur couche mince</b>	<b>41</b>
<b>III.4. Chromatographie liquidehaute performance (HPLC)</b>	<b>41</b>
<b>III.5. Docking Moléculaire</b>	<b>42</b>
<b>III.5.1. Principes du docking moléculaire</b>	<b>42</b>
<b>III.5.2. étapes de Docking Moléculaire</b>	<b>43</b>
<b>III.5.3. Outils du docking moléculaire</b>	<b>43</b>
<b>Partie II :Etude expérimentale</b>	
<b>Chapitre IV : Matériels et méthodes</b>	
<b>IV.Etude experimentale</b>	<b>52</b>
<b>IV.1.Introduction</b>	<b>52</b>
<b>IV.2.Matériel d'étude</b>	<b>52</b>
<b>IV.2.1.</b>	<b>52</b>
<b>IV.2.1.1. Matériel végétal</b>	<b>52</b>
<b>IV.2.1.2. Matériel bactérien</b>	<b>52</b>
<b>IV.2.1.3. Echantillons de sang</b>	<b>52</b>

<b>IV.2.2.Produits chimiques et réactif</b>	<b>52</b>
<b>IV.2.3.Matériel non biologique (appareils et instruments)</b>	<b>54</b>
<b>IV.2.4.Les logiciels bioinformatiques</b>	<b>54</b>
<b>IV.3.Méthodes d'étude</b>	<b>54</b>
<b>IV.3.1.Extraction</b>	<b>54</b>
<b>IV.3.1.1.Extraction solide-liquide</b>	<b>54</b>
<b>IV.3.1.2.Extraction liquide- liquide ( par solvant )</b>	<b>55</b>
<b>IV.3.1.3.Rendement d'extraction</b>	<b>59</b>
<b>IV.3.2.Screening phytochimique</b>	<b>59</b>
<b>IV.3.2.1.Teste des alcaloïdes</b>	<b>59</b>
<b>IV.3.2.2.Teste des Tanins</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.3.Teste des Stéroïdes</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.4.Test des Flavonoïdes</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.5.Teste des térapénoïdes</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.6.Polyphénols</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.7.Teste des glycosides cardiaques</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.8.Test des saponines</b>	<b>60</b>
<b>IV.3.2.9.Les quinones libres</b>	<b>61</b>
<b>IV.3.2.10.Les coumarines : Fluorescence UV</b>	<b>61</b>
<b>IV.3.3. Caractérisation des extraits</b>	<b>61</b>
<b>IV.3.3.1.Caractérisation quantitatif des extraits</b>	<b>61</b>
<b>IV.3.3.2.Caractérisation qualitatives des extraits</b>	<b>62</b>
<b>IV.3.3.2.1.Par chromatographie sur couche mince (CCM)</b>	<b>62</b>
<b>IV.3.3.2.2.Par spectroscopie UV-VIS</b>	<b>63</b>
<b>IV.3.3.2.3.Par Spectroscopie Infra-rouge</b>	<b>63</b>
<b>IV.3.3.2.4.Par La chromatographie liquide haute performance (HPLC)</b>	<b>63</b>
<b>IV.3.4.Evaluation des activités biologiques</b>	<b>65</b>
<b>IV.3.4.1.Evaluation de l'activité anti-hémolytique in vitro</b>	<b>65</b>

<b>IV.3.4.2.Evaluation de l'activité anticancéreuse</b>	<b>65</b>
<b>IV.3.4.2.1.Evaluation de l'activité anticancéreuse in vitro</b>	<b>65</b>
<b>IV.3.4.2.2.Evaluation de l'activité anticancéreuse in silico</b>	<b>66</b>
<b>IV.3.4.3.Evaluation de l'activité antibactérienne</b>	<b>68</b>
<b>IV.3.4.3.1.Evaluation de l'activité antibactérienne in vitro</b>	<b>68</b>
<b>IV.3.4.3.2.Evaluation de l'activité antibactérienne in silico</b>	<b>71</b>
<b>IV.3.4.3.2.1.Méthodes d'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques par SWISS ADMET</b>	<b>71</b>
<b>IV.3.4.3.2.2.Méthodes d'évaluation de prédiction de la toxicité par PROTOX</b>	<b>71</b>
<b>IV.3.4.3.2.3.Amarrage moléculaire</b>	<b>72</b>
<b>Chapiter V : Résultats et Discussion</b>	
<b>V . Résultats et Discussion</b>	<b>80</b>
<b>V.1. Résultats</b>	<b>80</b>
<b>V .1.1. Rendement des extraits</b>	<b>80</b>
<b>V.1.2. Screening phytochimique</b>	<b>81</b>
<b>V.1.3 .Caractérisation quantitatif des extraits</b>	<b>81</b>
<b>V.1.3.1. Dosage des flavonoïdes totaux</b>	<b>81</b>
<b>V.1.3.2. Dosage des flavonols</b>	<b>85</b>
<b>V.1.4 .Caractérisation qualitatives des extraits</b>	<b>88</b>
<b>V.1.4 .1 .Caractérisation par CCM</b>	<b>88</b>
<b>V.1.4 .2 .Caractérisation par UV visible</b>	<b>90</b>
<b>V.1.4 .3 .Caractérisation par IR</b>	<b>92</b>
<b>V.1.4 .4 .Caractérisation par HPLC</b>	<b>97</b>
<b>V.1.5 .Evaluation des activités biologiques</b>	<b>98</b>
<b>V.1.5 .1. Evaluation de l'activité anti-hémolytique</b>	<b>98</b>
<b>V.1.5 .2. Evaluation de l'activité anticancéreuse</b>	<b>100</b>
<b>V.1.5 .2. 1.Évaluation in-vitro de l'activité anticancéreuse</b>	<b>100</b>
<b>V.1.5 .2. 2.Évaluation in-silico de l'activité anticancéreuse</b>	<b>106</b>

<b>V.1.5 .2. 3.Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> dans in-vitro et in_silico de l'activité anticancéreuse</b>	<b>108</b>
<b>V.1.5 .3. Evaluation de l'activité antibactérienne</b>	<b>108</b>
<b>V.1.5 .3. 1.Etude in-vitro de l'activité antibactérienne</b>	<b>108</b>
<b>V.1.5 .3. 2.Évaluation in-silico de l'activité antibactérienne</b>	<b>129</b>
<b>V.1.5 .3. 2.1.Prédiction des propriétés ADMET</b>	<b>129</b>
<b>V.1.5 .3. 2.2.Propriétés pharmacocinétiques</b>	<b>130</b>
<b>V.1.5 .3. 2.3.Prédiction de la toxicité</b>	<b>132</b>
<b>V.1.5 .3. 3.Étude de l'inhibition de bactéries par amarrage moléculaire</b>	<b>133</b>
<b>V.1.5 .3. 4.Comparaison entre l'énergie libre <math>\Delta G</math> dans in-vitro et in_silico de l'activité antibactérienne</b>	<b>161</b>
<b>V.2.Discussion</b>	<b>163</b>
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>169</b>
<b>Références Bibliographique</b>	<b>172</b>
<b>Annexes</b>	<b>197</b>

# **Introduction**

## **Générale**

# Introduction Générale

---

## Introduction

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies (**Sanago, 2006**).

La phytothérapie est l'une des vieilles médecines du monde. Elle représente une alternative intéressante pour traiter et soigner sans créer de nouvelles maladies. Malgré le développement phénoménal de l'industrie pharmaceutique et chimique, l'intérêt populaire pour la phytothérapie n'a jamais cessé d'évoluer. De nos jours ces deux types de médication se retrouvent intimement liés puisque le modèle moléculaire de la plupart des médicaments mis sur le marché, ont pour origine la plante (**Shu, 1998**).

L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 65 à 80% de la population mondiale à recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne (**Jiofack et al., 2009**).

Les plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs où certains sont issus du métabolisme secondaire. Les plantes produisent déjà 70% de nos médicaments, déjà environ 170000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes (**Chaabi, 2008**).

De nombreuses études *in vitro* et *in silico* ont été menées pour prouver l'efficacité des ressources naturelles de médication. Un nombre énorme de plantes ont donc été exploitées en raison de leurs propriétés thérapeutiques dus essentiellement à leurs richesses en antioxydants naturels à savoir les poly phénols et les flavonoïdes etc. Parmi ces métabolites, les composés phénoliques qui sont abondants et distribués dans la majorité de la partie aérienne des plantes, présentent un large spectre d'activités biologiques, antioxydant et antimicrobiennes,

L'efficacité des antibiotiques contre les bactéries est actuellement remise en question en raison de l'émergence de la résistance bactérienne. Les bactéries ont développé des mécanismes de défense qui les rendent moins sensibles aux antibiotiques couramment utilisés. Face à cette problématique, la recherche s'est tournée vers d'autres alternatives, notamment les substances d'origine végétale, qui offrent une efficacité supérieure contre les bactéries tout en complétant l'action des antibiotiques existants. Dans cette perspective, explorons les raisons de la faible efficacité des antibiotiques et l'intérêt croissant pour les substances végétales dans la lutte contre les infections bactériennes.

## Introduction Générale

---

Actuellement la recherche en biologie ne peut se passer des outils informatiques pour traiter l'efflux de données produites et optimiser ses avancées. L'un de ces outils est la modélisation moléculaire et plus précisément l'amarrage moléculaire (plus souvent connu sous le terme anglo saxon " Docking"). L'emploi initial du "Docking" moléculaire a été de prédire être reproduire des complexes protéine-ligand (**Chabbi et Nabti, 2017**).

Dans ce cadre se dirige notre travail qui consiste à l'évaluation, in vitro et in silico des activités biologiques des extraits préparés à partir des neuf plantes étudiées (*Ajuga iva* L, *Assa-foetida* L, *Berberis vulgaris* L, *Echium vulgare* L, *Laurus nobilis* L, *Lavandula dentata* L, *Pergularia tomentosa* L, *Pimpinella anisum* L et *Salvia officinalis* L).

Notre travail a été divisé en deux parties ; nous aborderons dans la première partie une étude bibliographique qui regroupe trois chapitres dont :

- ✓ Le premier chapitre est consacré à des généralités bibliographiques sur la plantes médicinales étudiées.
- ✓ Le deuxième chapitre concerne l'étude des flavonoïdes et les activités biologiques.
- ✓ Le troisième chapitre concerne l'étude des contexte théorique des techniques expérimentales utilisées.

La deuxième partie concerne la partie expérimentale comportant deux chapitres:

- ✓ Le premier chapitre est consacré matériels et méthodes comporte les matériels et les méthodes utilisés dans ce manuscrit.
- ✓ La deuxième chapitre concerne les résultats obtenus ainsi la discussion de ces résultats.
- ✓ Enfin, une conclusion générale vienne résumer notre travail avec des perspectives.

**Partie I**

**Synthèse**

**bibliographique**

**Chapitre I**

**Les plantes**

**médicinales**

## I.1.Généralités

Une plante médicinale est une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (**Farnsworth et al., 1985**). Environ 35000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains (**Elqaj et al., 2007**).

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. Les ressources naturelles offrent encore des occasions importantes d'accéder à une large gamme de médicament et de diététique. Les plantes ont toujours fait partie de la vie quotidienne de l'homme, au travers des âges, l'homme a pu compter sur la nature pour subvenir à ses besoins de base ; nourriture, abris, vêtements,..

Récemment, il y a eu un changement dans la tendance universelle de l'artificiel ou chimique au naturel, qui peut être nommé comme un «retour à la nature» (**Bouzidi, 2018**). Le monde des végétaux est plein de ressources et de vertus d'où l'homme puise non seulement sa nourriture mais aussi des substances actives qui procurent souvent un bienfait à son organisme parfois affecté de troubles insidieux. L'utilisation thérapeutique des extraordinaires vertus des plantes pour le traitement de toutes les maladies de l'homme est très ancienne et évolue avec l'histoire de l'humanité.

Les avantages les plus importants pour sélectionner ces plantes médicinales sont leurs différentes utilisations dans la vie quotidienne en plus d'être économiques, efficacité dans la médecine traditionnelle et leur facilité de disponibilité.

## I.2.Les plantes médicinales étudiées

### I.2.1.*Ajuga iva* L

#### I.2.1.1.Généralités

Le genre *Ajuga* comprend environ 40 à 50 espèces herbacées annuelles et vivaces. Ce sont des plantes à fleurs appartenant à la famille des lamiacées dont la majorité des espèces sont natives de l'Europe, l'Asie et l'Afrique. Dans la région méditerranéenne et en Algérie, elle est très employée dans la médecine traditionnelle pour une variété des maladies (**Taleb-Senousi et al., 2009**).

### I.2.1.2. Dénomination internationale

- ✓ **en Arabe:** Chendgoura,
- ✓ **en Berber:** Taftelba,
- ✓ **en Français:** Ivette, Petit if, Bugle,
- ✓ **en Anglais:** Herb ivy, Musky bugle .


La dérivation du nom: *Ajuga*, du latin "Jugum": joug. Avec le suffixe "a": sans joug, du fait que la corolle est dépourvue de lèvre supérieure. *iva*, est un ancien nom féminin latin qui est utilisé pour la première fois pour cette plante (Halimi, 2004; Taleb-Senousi et al., 2009).

### I.2.1.3. Classifications

D'après la nouvelle classification de (Dupont et Guignard, 2012) *Ajuga iva* est classée comme suite :

**Tableau I.1:** Classification botanique d'*Ajuga iva* L (Dupont et Guignard, 2012) .

Catégorie	Classement
Règne	Plantae
Embranchement	Embryophytes
Sous Embranchement	Trachéophytes
Super Classe	Spermaphytes
Classe	Angiospermes
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Ajuga</i>
Espèce	<i>Ajuga iva</i> L



*Ajuga iva* L (Halimi, 2004).

### I.2.1.4. Composition chimique

Il Contient des tanins, anthocyanes et des flavonoïdes, d'acides phénoliques et d'autres substances en particulier l'Ajugarine (Halimi, 2004).

## I.2.1.5. Activité biologique

Tableau I.2: :Activités biologiques d' *Ajuga iva* L.

Activités biologiques	Référence
Activité hypoglycémique	(El hilaly et Lyoussi, 2002; El hilaly et <i>al.</i> , 2007 ; Chabane et <i>al.</i> , 2013)
Activité hypotensive	(Tahraoui et <i>al.</i> , 2007)
Activité hypolipidémique	(El hilaly et <i>al.</i> , 2006; Lacaille-Dubois et <i>al.</i> , 2006)
Activité hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie	(El hilaly et <i>al.</i> , 2007)
Activité antioxydant	(Lacaille-Dubois et <i>al.</i> , 2006; Chenni et <i>al.</i> , 2007; Taleb-Senouci et <i>al.</i> , 2009; Ayari et <i>al.</i> , 2013 ; Makni et <i>al.</i> , 2013)
Activité antimicrobien	(Zerroug et <i>al.</i> , 2011; Ayari et <i>al.</i> , 2013 ; Makni et <i>al.</i> , 2013)
Activité anti-inflammatoire, antiparasitaire	(Bouderbala et <i>al.</i> , 2008)
Pouvoir sédatif	(Bennaghamouche et <i>al.</i> , 2001)

I.2.2. *Assa-foetida* L

## I.2.2.1. Généralité

Le genre *Ferula* appartient à la famille des Apiacées et il a été révélé qu'il s'agit d'une riche source de gomme-résine. *Ferula assa-foetida* est l'une des espèces les plus importantes parmi les 30 espèces du genre *Ferula* en Iran. L'ase fétide est une gomme-oléorésine, un exsudat laiteux qui coagule au contact de l'air, obtenu à partir des racines de *Ferula assa-foetida*.

Cette résine-gomme est également connue sous les noms Anghouzeh, Khorakoma et Anguzakoma en Iran (Akhlaghiet *al.*, 2012).


### I.2.2.2. Dénomination internationale

- ✓ **Arabe** : Anjodane , Elhiltite.
- ✓ **français** : L'Ase fétide.
- ✓ **Anglais** : Asa foetida (**Ross, 2005**).

### I.2.2.3. Classification

**Tableau I.3:** Classification botanique d'*Asa-foetida* L (**Pharmacopée ayurvédique de l'Inde, 1989**).

Catégorie	Classement
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Equisetopsida
Sous-classe	Magnoliidae
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae
Sous-famille	Apioideae
Genre	Ferula
Espèce	<i>Asa-foetida</i> L



*Asa-foetida* L (Akhlaghi et al., 2012).

### I.2.2.4. Composition chimique

Asa-foetida riche en gomme (galactane) 25 %, résine 62 % (acide férulique libre, asaresinotanol, ester férulique de asaresi notanol, soluble à l'éther), essence, contenant des sulfates organiques et pinène (**Khalighi-Sigaroodi et al., 2005**).

## I.2.2.5. Activité biologique

Tableau I.4: Activités biologiques d' *Assa-foetida* L.

Activités biologiques	Référence
Anti-oxydante	(Dehpour <i>et al.</i> , 2009)
Antivirale	(Lee <i>et al.</i> , 2009)
Antifongique	(Singh, 2007; Angelini <i>et al.</i> , 2009)
Chimio-préventive	(Aruna et Sivaramakrishnan, 1992; Saleem <i>et al.</i> , 2001)
Antidiabétique	(Abu-Zaiton, 2010 )
Antispasmodique, hypotensive	(Fatehi <i>et al.</i> , 2004 ),et molluscicide:(Kumar et Singh, 2006).

I.2.3. *Berberis vulgaris* L

## I.2.3.1. Généralité

*Berberis vulgaris* appelé communément en Algérie, Ghriss (**Drofler et Roselt, 1989**), est un arbuste résistant qui peut pousser dans une région semi-aride avec des champs à faible quantité d'eau (**Sun *et al.*, 2021**). Il est originaire de l'Europe centrale et méridionale, de l'Afrique du Nord-Ouest et de l'Asie occidentale, naturalisé en Europe du Nord, en Amérique du Nord et dans d'autres pays (**Akbar, 2020**).

## I.2.3.2. Dénomination internationale


- ✓ **Noms communs** : Epine-vinette, Barberry, European Barberry, Berberis, Ghriss (**Saeed Arayne *et al.*, 2007 ; Azzi *et al.*, 2012**).
- ✓ **Arabe** : شجيرة البرباريس Shajarat al barbaris.
- ✓ **Français** : Agrivoutat, Agrivoutier, Berberis commun, Pissevinaigre, Vinettier .
- ✓ **Anglais**: Barberry, Berbery, Pipperidge, Jaundice Berry, Sow Berry, Mountain Grape, Oregon grape ; (**Ghedira et Goetz, 2019**).

### I.2.3.3. Classification

D'après (Ghedira et Goetz, 2019), la classification botanique de *Berberis vulgaris* est la suivante :

**Tableau I.5:** Classification botanique de *Berberis vulgaris* L (Ghedira et Goetz, 2019).

Catégorie	Classement
Règne	Plantae
Super-division	Embryophyta
Division	Tracheophyta (Plantes vasculaires)
Subdivision	Spermatophytina (Phanérogames)
Classe	Magnoliopsida
Super ordre	Ranunculanae
Ordre	Ranunculales
Famille	Berberidaceae
Genre	<i>Berberis</i> L
Espèce	<i>Berberis vulgaris</i> L



*Berberis vulgaris* L (Saeed Arayne et al., 2007).

### I.2.3.4. Composition chimique

Les espèces de *Berberis* ou Barberry, contiennent une quantité importante d'alcaloïdes (Boudjlida et al., 2019), ainsi que, d'autres espèces chimiques, dont les tanins, les composés phénoliques et l'acide oléanolique (Salehi et al., 2019).

Les composés les plus importants de *Berberis vulgaris* sont le lupéol, l'acide oléanolique, le stigmastérol, le stigmastérol glucoside, la berbéramine, la palmatine, la berbérine, l'oxyberbérine, la columbamine, l'isocorydie, la lambertine, le magniflorine et l'oxycanthine (Sun et al., 2021).

## I.2.3.5. Activités biologiques

Tableau I.6: Activités biologiques du *Berberis vulgaris* L.

Activités biologiques	Référence
Antiinflammatoire	(Ivanovska et Philipov, 1996)
Immunomodulatrice	(Imanshahidi et Hosseinzadeh, 2008)
Antihistaminique	(Khosrokhavar et al., 2010)
Activité antagoniste narcotique Sédatif	(Imanshahidi et Hosseinzadeh, 2008)
Activité anticholinergique	(Khosrokhavar et al., 2010)
activité hypotensive	(Fatehi et al., 2005)
Activité antidiabétique	(Meliani et al., 2011; Rajaei et al., 2011)
Activité antimicrobienne	(Kosalec et al., 2009)
Antioxydante	(Motalleb et al., 2005; Hanachi et al., 2006 ; Hanachi et Golkho, 2009 ;Zovko Cončić et al., 2010)
Cytotoxique	(Hanachi et al., 2006)
Activité liée à la fertilité	(Aliev et Yuzbashinsky, 1953)
Urolithiase (lithiase rénale)	(Jyothilakshmi et al., 2013; Bashir et Gilani, 2011)

I.2.4. *Echium vulgare* L

## I.2.4.1. Généralité

*Echium vulgare* ou vipérine est une plante appartenant à la famille des Borraginacées. Elle est vivace ou bisannuelle de 30 à 80 cm de longueur, peuple les terres non cultivées, les terres caillouteuses et les zones côtières. Elle possède un système racinaire pivotant (Graves et al., 2010). Les tiges et les feuilles sont couvertes de poils robustes. Les fleurs sont de couleurs bleues ou violacées (Bock, 2012).

**I.2.4.2. Dénomination internationale**


- ✓ **Nom commun:** Echium bleu, chardon bleu, diable bleu, la vipérine, la langue d'oie ou l'herbe piquante .
- ✓ **Nom latin :** *Echium vulgare* L.
- ✓ **Nom français :** Vipérine commune (**Darbyshire et al., 2000**).

**I.2.4.3. Classification**

La classification botanique est comme suit (**Gibbs, 1971**).

**Tableau I.7:** Classification botanique d' *Echium vulgare* L (**Gibbs, 1971**).

Catégorie	Classement
Règne	Végétal
Embranchement	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Borraginaceae
Genre	<i>Echium</i>
Espèce	<i>Echium vulgare</i> L



*Echium vulgare* L (**Bock, 2012**).

**I.2.4.4. Composition chimique**

Le genre *Echium* est particulièrement riche en flavonoïdes (**Tomas-Barberan et al., 1986**), en acides phénolcarboxyliques (**Mitkov et al., 2002**), en stéroles (**Pardo et al., 2000**), en naphthoquinones et en alcaloïdes de pyrrolizidine (**Papageorgiou et al., 1999**). Cette classe d'alcaloïdes est connue par sa toxicité (**El-Shazly et al., 1996 a ; El-Shazly et al., 1999**).

## I.2.4.5. Activité biologique

Tableau I.8: Activités biologiques d'*Echium vulgare* L.

Activités biologiques	Référence
Activité antimicrobienne	(Sherbanivs'kii, 1971 ; Tabata et al., 1975)
Activité anti-tumorale	(Papageorgiou, 1980)
Activité anticancéreuse	(Karakas et Yildirim, 2012)

I.2.5. *Laurus nobilis* L

## I.2.5.1. Généralité

*Laurus nobilis* L membre de la famille des lauracées qui renferme 32 genres et environ 2000-2500 espèces (Barla et al., 2007). *Laurus*, nom latin, d'origine celte qui veut dire « toujours vert » allusion au feuillage persistant de la plante (Pariente, 2001).

Les feuilles sont largement appliquées et connues comme assaisonnement et herbe médicinale depuis les périodes antique grec et romain (Demir et al., 2004).

## I.2.5.2. Dénomination internationale

La plante possède plusieurs noms vernaculaires, "Rand", est le nom le plus connue en Algérie

(Anton, 2005; Ballabio, 2010).

- ✓ **Français** : Laurier d'Apollon, Laurier commun, Laurier franc, Laurier noble.
- ✓ **Anglais**: Laurel oil, sweet bay, bay tree, roman Laurel, noble Laurel.
- ✓ **Arabe**: Rand, habb r'ar (warakat sidna moussaà ورقة سيدنا موسى).

## I.2.5.3. Classification

La classification botanique est comme suit (Quezel et Santa, 1962).

Tableau I.9: Classification botanique de *Laurus nobilis* L (Quezel et Santa, 1962) .

Catégorie	Classement
Règne	Plantes
Sous règne	Plantes vasculaires
Embranchement	Spermaphytes
Sous –embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Dialypétales
Ordre	Laurales
Famille	Lauracées
Genre	<i>Laurus</i>
Espèce	<i>Laurus nobilis</i> L

Les feuilles de *Laurus nobilis* L (Beloued, 2005).

#### I.2.5.4. Composition chimique

Les feuilles du Laurier sont très riches en plusieurs substances actives. Les constituants majoritaires incluent : cinéol,  $\alpha$  et  $\beta$  pinène, sabinène, linalol, eugénol terpinéol, avec d'autres esters et terpenoïdes dont les proportions varient selon l'origine géographique.

On retrouve également dans les feuilles des flavonoïdes polaire (dérivés glycosylés de quercétine, kaempferol et de catéchine) et apolaire (quatre dérivés acylés de kaempferol), alcaloïdes (Kubeczka et al., 1982).

## I.2.5.5. Activités biologiques

Tableau I.10: Activités biologiques du *Laurus nobilis* L.

Activités biologiques	Référence
Effets antioxydants	(Ferreira et al., 2006 ; Demo et al., 1998)
Effet cytotoxique	(Barla et al., 2007)
Effet reequilibrage de la glycemie	(Khan et al.,2009)
Activité antibactérienne	(Dadalioglu et Evernddilek, 2004 ; Annelise et al., 2017;Yakhlef et al., 2011)
Effet anticonvulsive	(Sayyah et al., 2002)
L'activité anti-inflammatoire	(Olivier et Imaël,2017 ;Fang et al., 2005)
Effet inhibiteur d'absorption d'alcool	(Matsuda et al.,1999 ; Yoshikawa et al., 2000).
Effet gastroprotectif	(Gurbuz et al., 2002)
Effet inhibiteur d'enzyme	(Ferreira et al., 2006)
Activité antifongique	(Salhi et al., 2015)
Effets fumigènes et insecticides	(Erler et al., 2006 ; Rozman et al., 2007)
Effet curatif de blessures	(Khalil et al., 2007)

I.2.6. *Lavandula dentata* L

## I.2.6.1. Généralités

Selon (Sudria et al., 1999), *Lavandula dentata* L. est une plante de la famille des labiées, qui pousse à l'état sauvage dans les régions arides du sud et de l'est de l'Espagne. Ses sommités florales contiennent une huile essentielle qui est importante pour l'industrie des parfums, des produits cosmétiques et des produits pharmaceutiques.

**I.2.6.2. Dénomination internationale**


- ✓ **Français:** Lavande Dentée (Lim, 2014).
- ✓ **Anglais:** French Lavender, Fringed Lavender, Gray French Lavender, Lavender, Toothed Lavender (Lim, 2014).
- ✓ **Nom arabe :** Khzama (Belghomari et Belakhdar, 2020).

**I.2.6.3. Classification**

La lavande est classée comme suit : (Medjaheri et Mehadjri, 2020).

**Tableau I.11:** Classification botanique de *Lavandula dentata* L (Medjaheri et Mehadjri, 2020).

Catégorie	Classement
Règne	Plantes
Sous règne	Viridiaeplantae
Embranchement	Spermaphytes
Sous –embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Magnoliidae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	Lavandula
Espèce	<i>Lavandula dentata</i> L



*Lavandula dentata* L (Melluk, 2017).

**I.2.6.4. Composition chimique**

Selon (Ferrerres et al., 1986 ; Lawrence, 1996 ; Mastelic et Kustrak, 1997) les constituants chimiques potentiellement actifs du genre *Lavandula* sont:

- Monoterpènes:  $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene,  $\beta$ -ocimene, camphre, limonene, p-cymene, Sabinene et terpinene.
- Monoterpènes alcools:  $\alpha$ -terpineol, borneol, lavandulol, linalool, p-cymen-8-ol, et transpivocarveol.
- Monoterpènes aldéhydes: aldéhyde de cumin.

- Monoterpènes éthers: 1,8-cineole.
- Monoterpènes esters: acetate de linalyl, acetate de terpenyl.
- Monoterpènes cétones: carvone, coumarine, cryptone, fenchone, et hylheptenone, noctanone.
- Nopinone et p-methylacetophenone.
- Benzenoides: eugenol, coumarine, carvacrol, acide hydroxycinnamique, acide rosmarinique, thymol.
- Sesquiterpenes: caryophyllene, oxide de caryophyllene,  $\alpha$ -photosantanol,  $\alpha$ -santalal.
- Norsantalenone.

Les flavonoïdes identifiés de *L.dentata* suivant (Ferrerres et al., 1986): genkwanine (apigénine 7-methyl éther), lutéoline, apigénine, lutéoline 7-glucoside, apigénine 7-glucoside, lutéoline 7-rutinoside, vitexine et vicenine-2.

#### I.2.6.5. Activités biologiques

Tableau I.12: Activités biologiques du *Lavandula dentata* L.

Activités biologiques	Référence
Activité antibactérienne	(Fahed, 2016)
Activité antioxydant	(Bouزيد, 2018)
Activité antifongique	(Bouزيد, 2018)
Activité anti-inflammatoire	(Bouزيد, 2018)

#### I.2.7. *Pergularia tomentosa* L

##### I.2.7.1. Généralité


La plante *Pergularia tomentosa* Ait. appartient à la famille des Asclepiadeceae. C'est un arbrisseau vivace, spontané, xérophyte et chamaephyte très répandue en Afrique du Nord, plus commune dans le Sahara algérien. Elle est observée en pieds isolés ou en petits groupes dans les oueds sablo-argileux et les regs, montrant une amplitude assez large pour les sols sableux, argileux graveleux ou pierreux ainsi que sur les plateaux caillouteux (Cherif et al., 2016).

**I.2.7.2. Dénomination internationale**

- ✓ **Arabe** : ghoulga, demya, leben el hamir et tellakh.
- ✓ **Français** : Pergulaire.
- ✓ **Anglais** : Pergularia (**Rebouh et Belkhirat, 2016 ; Lahmar et al., 2017**).

**I.2.7.3. Classification****Tableau I.13:** Classification botanique de *Pergularia tomentosa* L (**Dahane, 2017**).

Catégorie	Classement
Règne	Plantes
Embranchement	Spermaphytes
Sous –embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Rosidae
Ordre	Gentianales
Famille	Asclepiadeceae
Genre	Pergularia
Espèce	<i>Pergularia tomentosa</i> L



*Pergularia tomentosa* L (Al-Mekhlafi et Masoud, 2017).

**I.2.7.4. Composition chimique**

Les études phytochimiques menées sur le *Pergularia tomentosa* montrent la présence de métabolites primaires et secondaires.

## I.2.7.5. Activité biologique

Tableau I.14: Activités biologiques du *Pergularia tomentosa* L.

Activités biologiques	Référence
Activité Cardiotonique	(Bouhmama, 2013)
Activité antioxydante	(Lahmar et al., 2017)
Anti-dermatophytique	(Al-Mekhlafi et Masoud, 2017; Shinkafi, 2013)
Activité molluscicide	(Bouhmama, 2013)
Activité allélopathique	(Cherif et al., 2016)
Activité cytotoxique	(Piacente et al., 2009)
Activité anti-microbiennes	(Hassan et al., 2007)
Anti tumorale	(Rebouh et Belkhirat, 2016)

I.2.8. *Pimpinella anisum* L

## I.2.8.1. Généralité

*Pimpinella anisum* L est une plante qui appartient à la famille des Apiaceae. Elle est annuelle originaire d'Orient et largement cultivé dans le bassin méditerranéen. Elle a été utilisée comme une herbe aromatique et épice depuis l'époque égyptienne (Hänsel et al., 1999). Les graines de cette plante avaient été utilisées comme carminative, antispasmodique, antiseptique, expectorant et comme un médicament contre le stress, la bronchite, l'indigestion et les poux (Gorji et Ghadiri, 2001).

## I.2.8.2. Dénomination internationale


- ✓ **Nom commun** : Anis-vert.
- ✓ **Nom usuel français** : Anis vert, petit anis, anis d'Europe.
- ✓ **Nom anglais** : Aniseed.
- ✓ **Nom arab** : حبة حلاوة (Peter, 2001).

## I.2.8.3. Classification

La classification de la plante de *Pimpinella anisum* (Boukri, 2014).

Tableau I.15: Classification botanique de *Pimpinella anisum* L (Boukri, 2014).

Catégorie	Classement
Règne	Plantes
Sous règne	Viridaeplantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae
Genre	<i>Pimpinella</i>
Espèce	<i>Pimpinella anisum</i> L



*Pimpinella anisum* L (Thome, 1885).

#### I.2.8.4. Composition chimique

Les graines de *Pimpinella anisum* contient : Sesquiterpènes, acides phénoliques, furocoumarines, huile essentielle à base d'anéthol, sucres, amidon, flavonoïdes, résine, acide malique (Cengiz, 2008).

#### I.2.8.5. Activités Biologiques

Tableau I.16: Activités biologiques du *Pimpinella anisum* L.

Activités biologiques	Référence
Activité parasiticide et insecticide	( Peter, 2001; Ntalli et <i>al.</i> , 2011)
Activité antifongique	(Kosalec et <i>al.</i> , 2005; Nollet et Toldrã, 2012)
Activité antibactérienne	(Freidman et <i>al.</i> , 2002; Singh et <i>al.</i> , 2002; Robles-Zepeda et <i>al.</i> ,2011)
Activité antiulcéreuse	(Al Mofleh et <i>al.</i> , 2007)
Activité antioxydant	(FaragetEl-khawas, 1998; Gulçin et <i>al.</i> , 2003; Al-Mofleh et <i>al.</i> , 2007; Topal et <i>al.</i> , 2008)

**I.2.9. *Salvia officinalis* L****I.2.9.1. Généralité**

*Salvia officinalis* ou sauge commune est un arbuste rond vivace de la famille de Labiatae / Lamiaceae (Rice-evans et al., 1995).


**I.2.9.2. Dénomination international**

- ✓ Noms Communs : Herbe sacrée, thé de Grèce, herbe sage (Fabre et al., 1992).
- ✓ Nom français : Sauge.
- ✓ Nom anglais : Garden sage (Ghourri, 2013 ; Azzi, 2013).
- ✓ Nom arabe : الميرمية.

**I.2.9.3. Classification**

Tableau I.17: Classification botanique de *Salvia officinalis* L selon (Hans, 2007; Ristic et al., 1999; Quezel et santa, 1963).

Catégorie	Classement
Règne	Plantae (végétal)
Sous règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermaphytes
Sous- embranchement	Angiospermes
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Salvia</i>
Espèce	<i>Salvia officinalis</i> L



*Salvia officinalis* L (El-Feky et Aboulthana, 2016).

**I.2.9.4. Composition chimique**

Huile essentielle ; Composés phénoliques dont l'acide rosmancinique ; Tanins et flavonoïdes ; Riche en œstrogènes (hormones féminines) ; Salvène (Teuscher et al., 2005).

## I.2.9.5. Activités biologiques

Tableau I.18: Activités biologiques du *Salvia officinalis* L.

Activités biologiques	Référence
Activité antibactérienne	(Benkherara et <i>al.</i> , 2011; Fabian et <i>al.</i> , 2006; Onawunmi et <i>al.</i> , 1984).
Activité antioxydant	(Favier, 2003 ; Richard et Peyron, 1992)
Activité anti-inflammatoire	(Martins et <i>al.</i> , 2015; Devansh, 2012; Baricevic et <i>al.</i> , 2001).

# **Chapitre II**

## **Les flavonoïdes et les activités biologiques**

**II.1. Définition**

Le terme « métabolite secondaire », qui a probablement été introduit par Albrecht Kossel en 1891, sont des molécules organiques complexes synthétisées par les plantes autotrophes, ils sont responsables des fonctions périphériques indirectement essentielles à la vie des plantes (Nesba *et al.*, 2018).

**II.2. Rôle biologique**

Les métabolites secondaires sont impliqués dans l'adaptation des plantes à leur environnement et dans la régulation de la symbiose et d'autres interactions plante-animal. Ils interviennent donc de manière très efficace dans la tolérance des plantes aux différents stress. Action anti-herbivore, inhibe l'attaque des pathogènes bactériens et fongiques, résiste à la sécheresse et aux rayons ultraviolets.

Ils peuvent également attirer des agents responsables de la pollinisation ou de la dissémination des fruits. De nombreux métabolites secondaires sont toxiques et sont alors stockés dans des vésicules ou vacuoles spécifiques (Mansour, 2015).

**II.3. Distribution et localisation**

Les métabolites secondaires sont présents dans toutes les plantes supérieures et ont une distribution limitée dans les organismes végétaux (Hartmann, 2007). Celles-ci sont souvent caractérisées par de faibles concentrations dans les tissus végétaux (Nesba *et al.*, 2018).

Les métabolites secondaires sont bio synthétisés à partir des métabolites primaires (Peeking *et al.*, 1987) et sont généralement produits par trois voies de biosynthèse : la voie du shikimate, la voie du mévalonate et la voie du pyruvate (Aref *et al.*, 2015).

**II.4. Différentes classes des métabolites secondaires**

Les métabolites secondaires peuvent être divisés en trois classes : les polyphénols, les terpénoïdes et les alcaloïdes.

**II.4.1. Terpénoïdes**

Constituent un vaste groupe de métabolites secondaires, sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou de chaîne ouverte (Ounis et Boumaza, 2017). Le terme de terpénoïde est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelé isoprène, ces composés sont majoritairement d'origine végétale (Malecky, 2008).

Ces molécules présentent en forme des huiles essentielles ; parfums et goût des plants, pigments (carotène), hormones (acide abscissique), des stérols (cholestérol) (Laifaoui et Aissaoui, 2019).

**II.4.2.Saponines**

Le terme saponosides est dérivé de mot savon, sont des terpènes glycosylés comme ils peuvent aussi se trouve sous forme aglycones, ils ont un goût amer et acre Ils existent sous deux formes, les stéroïdes et les terpénoïdes (**Zerari, 2015**).

**II.4.3.Alcaloïdes**

Ce sont des substances organiques azotées d'origine végétale, de caractère alcalin et de structure complexe (**Badiaga, 2012**), laplupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un gout amer et certains sont fortement toxiques (**Gaci et Lahiani, 2016**). Il ont une action directe sur le corps : activité sédatrice, effets sur les troubles nerveux (maladie de Parkinson) (**Iserin, 2001**).

**II.4.4.Polyphénols**

Les polyphénols ou composés phénoliques forment une grande classe de produits chimiques qui on trouve dans les plantes au niveau des tissus superficielles, ils sont des composés photochimiques polys hydroxylés et comprenant au moins un noyau aromatique à 6 carbones. Ils subdivisent en sous classe principales ; les acides phénols, les flavonoïdes, les lignines, les tanins...etc (**Rezzik , 2016**).

**II.4.4.1.Acides phénoliques**

Les phénols ou les acides phénoliques sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, elles peuvent être estérifiées, étherifiées et liées à des sucres sous forme d'hétérosides, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (**Laifaoui et Aissaoui, 2019**).

**II.4.4.2.Lignine**

Composés qui s'accumulent au niveau des parois cellulaires (Tissus sclérenchymes ou le noyau des fruits), au niveau de sève brute qu'ils permettent la rigidité des fibres, ils sont le résultat d'association de trois unités phénoliques de base dénommées monolignols de caractère hydrophobe (**Seghaouil et Zermane, 2017**).

**II.4.4.3.Tanins**

Toutes les plantes contiennent des tanins à un degré plus ou moins élevé. Les tanins sont des composants polys phénoliques qui contractent les tissus en liant les protéines et en les précipitant d'où leur emploi pour « tanner » les peaux. Ils permettent de stopper les hémorragies et de lutter contre les infections. Les plantes riches en tannins sont utilisées pour rendre les tissus souples comme dans le cas des veines variqueuses, pour drainer les

secrétions excessives comme dans la diarrhée et pour réparer les tissus endommagés par un eczéma ou une brûlure (**Iserin, 2001**).

#### **II.4.4.4. Coumarines**

Les coumarines, de différents types, se trouvent dans de nombreuses pièces et possèdent des propriétés très diverses.

Certaines coumarines contribuent à fluidifier le sang (*Melilotus officinalis*) alors que d'autres, soignent les affections cutanées (*Apium graveolens*).

Rapidement métabolisées au niveau du foie en 7 hydroxy-coumarine, elles peuvent rarement induire une hépato-nécrose sévère (**Habibatni, 2008**).

#### **II.4.4.5. Anthocyanes**

Les anthocyanes terme général qui regroupe les anthocyanidols et leurs dérivés glycosylés. Ces molécules faisant partie de la famille des flavonoïdes et capables d'absorber la lumière visible, ce sont des pigments qui colorent les plantes en bleu, rouge, mauve, rose ou orange. Leur présence dans les plantes est donc détectable à l'œil nu (**Bessas et al., 2007**).

#### **II.4.4.6. Flavonoïde**

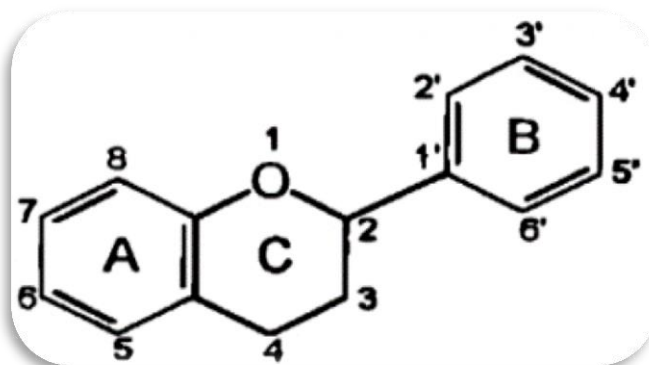
##### **II.4.4.6.1. Définition**

Le nom flavonoïde proviendrait du terme Latin flavus, (flavus= jaune). Les flavonoïdes sont une classe importante de polyphénols. Plus de 4000 variétés de flavonoïdes ont été identifiées chez les plantes. Ils peuvent être présents dans toutes les parties des plantes : racines, tiges, bois, écorce, feuilles, graines, fleurs et fruits où ils sont responsables de la couleur de ces derniers (généralement jaune) (**Bouadjeb et Bouzaout, 2018**).

##### **II.4.4.6.2. Structure chimique**

Les flavonoïdes ont tous la même structure chimique de base, ils possèdent un squelette carboné de quinze atomes de carbones constitué de deux cycles aromatiques (A) et (B) qui sont reliés entre eux par une chaîne en C3 en formant ainsi l'hétérocycle (C) (**W- Erdman et al., 2007**).

Généralement, la structure des flavonoïdes est représentée selon le système C6-C3-C6 en formant une structure de type diphenyle propane dont des groupements hydroxyles, oxygènes, méthyles, ou des sucres peuvent être attachés sur les noyaux de cette molécule (**figure II.1**) (**Narayana et al., 2001**).



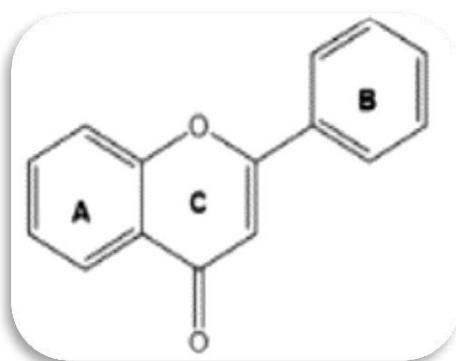
**Figure II.1:**Squelette de base et numérotation adoptée des flavonoïdes (Anthoni, 2007).

#### II.4.4.6.3. Classification structurelle

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C (Pietta, 2000), 14 groupes différents ont été identifiés dont six groupes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés : flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols, anthocyanidines (Heim et al., 2002).

##### II.4.4.6.3.1. Flavones

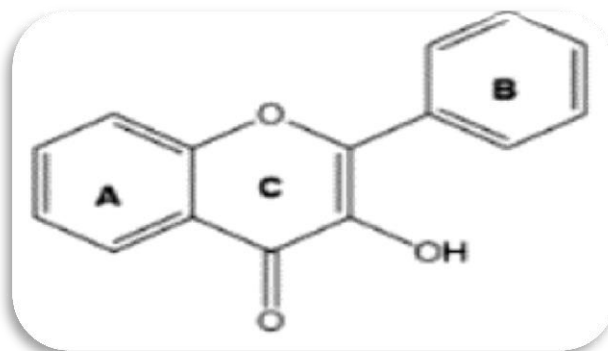
Une classe de molécules flavonoïdes possédant une double liaison entre les carbones 2 et 3 et une cétone en carbone 4 du cycle C. La plupart des flavones des légumes et des fruits ont un groupe hydroxyle en position 5 du cycle A, autres hydroxylation sont déterminées en position 7 du cycle A ou 3' et 4' du cycle B (Dias et al., 2021).



**Figure II.2:**Structure chimique de base des flavones (Dias et al., 2021).

##### II.4.4.6.3.2. Flavonols

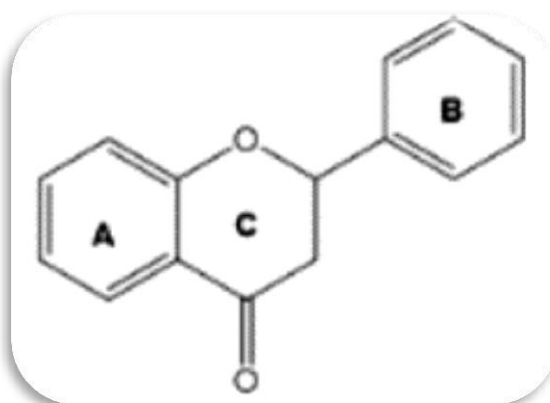
Les flavonols présentent des schémas de méthylation et d'hydroxylation sur des positions très variés, compte tenu des différents schémas de glycosylation, ils constituent peut-être le sous-groupe de flavonoïdes le plus courant et le plus important dans les fruits et légumes (Barreca et al., 2021).



**FigureII.3:** Structure chimique de base des flavonols (Dias *et al.*, 2021).

#### II.4.4.6.3.3. Flavanones

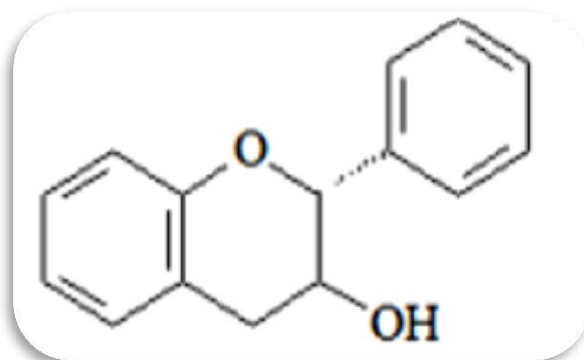
Les flavanones, également appelées dihydroflavones, ont le cycle C saturé, contrairement aux flavones, la double liaison entre les positions 2 et 3 était saturée et c'est la seule différence structurelle entre les deux sous-groupes de flavonoïdes. Les flavanones peuvent être multi-hydroxylées, plusieurs groupes hydroxyle peuvent être glycosylés et/ou méthyles. Certaines présentent des schémas de substitution uniques, comme les furanoflavanones, les flavanones prénylées, les pyranoflavanones ou les flavanones benzylées, ce qui donne un grand nombre de dérivés substitués (Yang *et al.*, 2022).



**FigureII.4:** Structure chimique de base des flavanones (Dias *et al.*, 2021).

#### II.4.4.6.3.4. Les flavanols

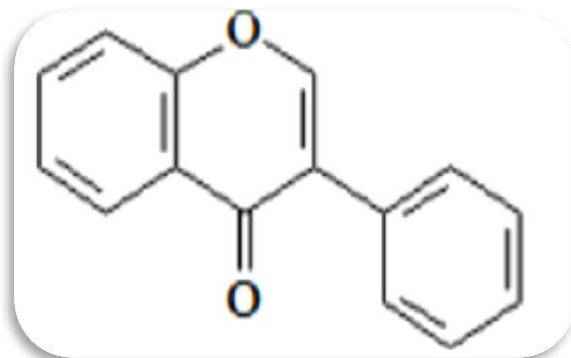
Les flavanols également connus sous le nom de dihydroflavonols, sont des dérivés 3-hydroxy des flavanones, elles constituent un sous-groupe très diversifié et multi-substitué (Dias *et al.*, 2021).



**Figure II.5:** Structure chimique de base des flavanols (Dias et al., 2021).

#### II.4.4.6.3.5. Isoflavones

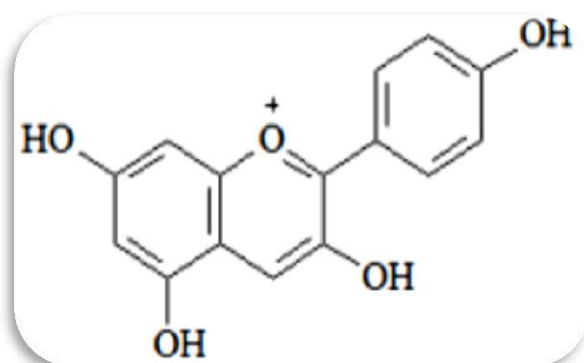
Les isoflavones sont un sous-groupe de flavonoïdes avec un cycle B attaché au cycle C en position 3, connus sous le nom de phytoestrogènes, ils partagent des similitudes structurales avec les oestrogènes tels que l'estradiol (Kim, 2021).



**Figure II.6:** Structure chimique de base des isoflavones (Dias et al., 2021).

#### II.4.4.6.3.6. Anthocyanidines

Les anthocyanidines sont des cations de flavylum et se présentent généralement sous forme de sels de chlorure. Les anthocyanines sont des glycosides d'anthocyanidines (Marzouk, 2021).



**Figure II.7:** Structure chimique de base des anthocyanidines (Dias et al., 2021).

**II.4.4.6.4. Biosynthèse**

Les flavonoïdes possèdent le même squelette car ils dérivent d'une origine biosynthétique commune. Le cycle A est formé à partir de trois molécules de malonylcoenzyme A, alors que le cycle B provient de la p-coumaroyl-coenzyme A issue de la phénylalanine. Ainsi deux chalcones sont obtenues. Celles-ci permettront ensuite, via différentes réactions enzymatiques, la synthèse des différentes classes de flavonoïdes (**Pessel, 2013**).

La teneur en flavonoïdes dans les plantes peut être augmentée par la surexpression d'un ou de plusieurs gènes impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes et/ou en augmentant leur stabilité (**Mierziak et al., 2014**).

Enfin, des enzymes réalisant des réactions de substitution, telles que les méthylases, les acétyltransferases, et les glycosyltransferases, permettent de différencier les flavonoïdes au sein de chaque classe, ce qui détermine leurs propriétés chimiques et biologiques (**Pessel, 2013**).

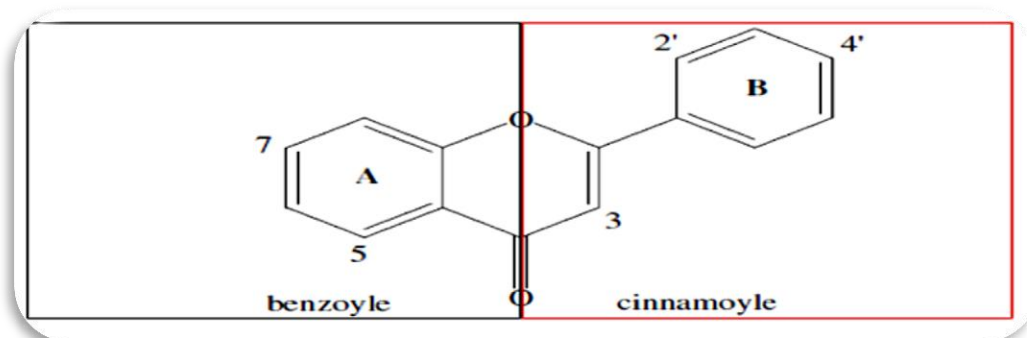
**II.4.4.6.5. Propriétés physico-chimiques****II.4.4.6.5.1. Solubilité des flavonoïdes**

En présence d'un solvant, la structure du flavonoïde pourrait être différente selon les diverses interactions (type hydrophobe, liaisons hydrogène, type électrostatique...) (**Mompon et al., 1996 ; Saidman et al., 2002**).

Les différences structurales au sein d'une même famille sont tellement importantes qu'il est difficile d'estimer la solubilité d'un composé dans un solvant. Toutefois, les flavonoïdes sont faiblement solubles dans l'eau (**Abou El Hassan et al., 2000 ; Benavente- García et al., 2001 ; Calias et al., 1996 ; Pulley, 1936 ; Walle, 2004**).

**II.4.4.6.5.2. Absorption des rayonnements UV**

Les spectres UV des flavonoïdes permettent d'observer deux bandes d'absorption principales dans la région 240-400 nm. La bande I (300-395 nm) due à l'absorption de la partie cinnamoyle (noyau B) du flavonoïde et de la bande II (240-280 nm) qui est associée à l'absorption de la partie benzoyle (**figure II.8**) (**Harborne et Williams, 2000**).



**Figure II.8:** Partie benzoyle et partie cinnamoyle d'absorption en UV (bande I et bande II)  
(So Jin Lee *et al.*, 1999).

#### II.4.4.6.5.3. Stabilité des flavonoïdes

La lumière, le pH, la température, la nature du solvant, la présence d'enzyme, d'ion métallique, d'oxydant exercent une influence sur la stabilité des flavonoïdes (Fargeix, 2000).

Les substituants (alkyle, alcoxy, glycosyle) interviennent également dans la stabilité des flavonoïdes (Friedman et Jurgens, 2000 ; Makris et Rossiter, 2002 ; Smith *et al.*, 2000 ; Ungar *et al.*, 2003). Par exemple, la quercétine 3-O-galactoside et la rutine ont une photostabilité et une thermorésistance plus élevées que la quercétine (Makris et Rossiter, 2002 ; Smith *et al.*, 2000).

#### II.4.4.6.6. Intérêts thérapeutiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été décrits comme agent de promotion de la santé avec des effets biologiques *in vitro* et éprouvés, telle que :

##### \* Activité antioxydant

Les flavonoïdes ont la capacité de piéger les radicaux libres, générées par notre organisme en réponse aux agressions de notre environnement et qui favorisent le vieillissement cellulaire (Karabin *et al.*, 2015). Parmi ces flavonoïdes : la rutine.

##### \* Activité anti-inflammatoire

Les flavonoïdes sont des agents protecteurs contre les inflammations chroniques, la production excessive d'activateur de tissus en particulier les prostaglandins (Karabin *et al.*, 2015).

##### \* Activité anticancéreux

Ils excitent des agents anticancéreux dans les flavonoïdes qui sont capable d'inhiber la prolifération des cellules tumorales et participe activement à inhiber la carcinogénèse dans la phase initiales (Karabin *et al.*, 2015).

**\* Activité cardiovasculaire**

Les flavonoïdes ont des effets bénéfiques sur les paramètres associés à l'athérosclérose, y compris l'oxydation des lipoprotéines, l'agrégation des plaquettes du sang, et la réactivité vasculaire, les flavonoïdes jouer un rôle clé dans la réduction du risque de développer des maladies cardiovasculaires (**Karabin et al., 2015**).

**\*Activité antibactérienne**

Les flavonoïdes ont une activité antibactérienne très vaste et très diversifiée. En effet, ils s'attaquent à un grand nombre de bactéries avec une intensité différente selon le microorganisme et l'écosystème dans lequel il se trouve : les flavonoïdes sont capables d'inhiber la croissance de différents types de bactéries « des souches de bactéries gram (+) et gram (-) » (**Babai et al., 2004 ; Harikrishna et al., 2004 ; Ulanowska et al., 2006**).

**II.5. Activités biologiques des plantes médicinales****II.5.1.Généralités**

Les activités biologiques des plantes médicinales sont connues depuis la préhistoire. Cependant, il aura fallu attendre le début du 20<sup>ème</sup> siècle pour que les scientifiques débutent à s'y intéresser, ces propriétés sont dues absolument aux métabolites secondaires (composés phénoliques) contenues dans les plantes (**Djeridane et al., 2006**).

Plusieurs études et travaux ont montré que les composés phénoliques jouent un rôle important dans la santé humaine en raison de leurs activités pharmacologiques diverses comme antimicrobiennes (**Ladoh et al., 2015**).

**II.5.2.Différentes activités biologiques des plantes médicinales****II.5.2.1.Activité antibactérienne**

Les bactéries sont responsables de diverses infections dans les organismes vivants. Les chercheurs ont espéré pouvoir éradiquer certaines maladies avec la découverte des antibiotiques. Malheureusement la large utilisation de ces médicaments a généré une résistance croissante des bactéries face aux antibiotiques. Dans cette perspective, il y a eu un grand intérêt pour la recherche de nouvelles substances biologiquement actives et efficaces comme alternative à partir des ressources naturelles (**Fatteh, 2019**).

**II.5.2.1.1.Les antibiotiques**

Ce sont des substances chimiques élaborées par des microorganismes, ces substances possèdent le pouvoir d'inhiber la croissance ou le développement d'autres microorganismes, dans lesquelles elles pénètrent en perturbant le métabolisme, ou en agissant

spécifiquement sur une étape essentielle de ce dernier, mais qui sont dépourvus de toxicité pour les autres cellules humaines ou animales (Rahimi et Refice, 2021).

#### II.5.2.1.1.1. Mode d'action des antibiotiques

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne. Cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. (Asselineau *et al.*, 1973). Les antibiotiques peuvent agir sur : la paroi bactérienne, la membrane cellulaire, l'AND, le ribosome bactérien, autres.

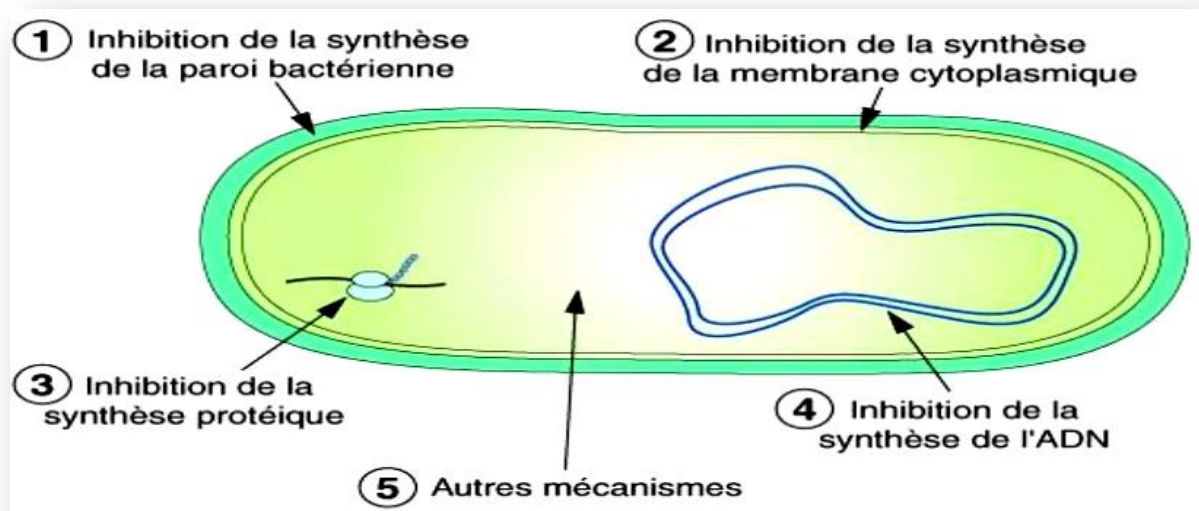
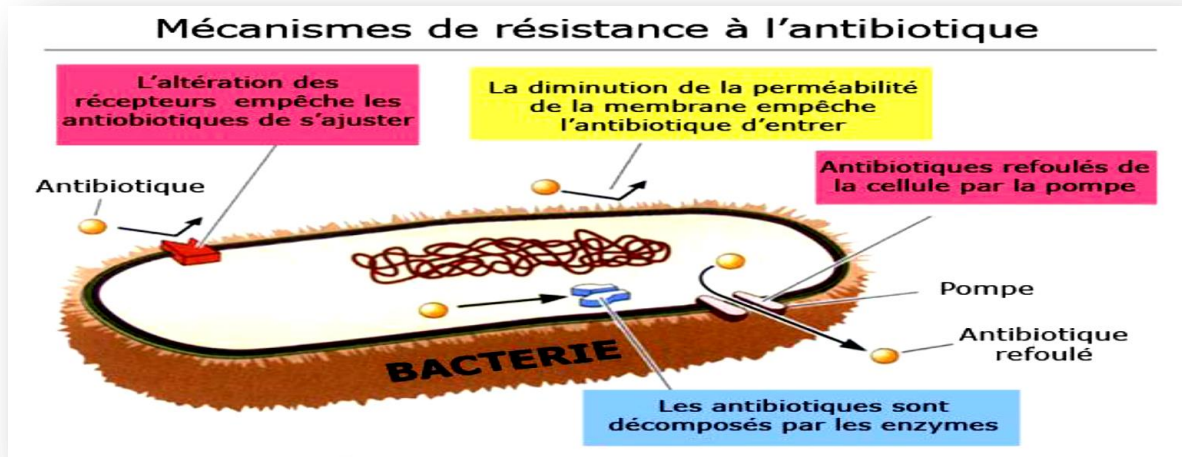


Figure II.9: Mode d'action des antibiotiques (Bbosa *et al.*, 2014).

#### II.5.2. 1.1.2. Résistances aux antibiotiques

La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides censés les contrôler ou les tuer (Mégraud, 2017).

Cette résistance peut être naturelle ou acquise.



**Figure II.10:** Mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques (Singh *et al.*, 2014).

#### II.5.2.1.1.3. Les bactéries testées

##### ✓ *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie en forme de bâtonnet hétérotrophe motile gram négatif d'environ 1 à 5 de long et 0,5 à 1 de large, c'est un aérobie facultatif. C'est une importante bactérie du sol. *P. aeruginosa* est un pathogène opportuniste (Diggleet Whiteley, 2020).

##### ✓ *Escherichia Coli*

*Escherichia Coli* est un micro-organisme polyvalent capable de survivre et de prospérer dans différents habitats écologiques. C'est un anaérobie facultatif à Gram négatif qui réside généralement dans l'intestin humain en tant que bactérie commensale. Cependant, certains membres de cette espèce ont également le potentiel de provoquer des infections graves, tant intestinales qu'extra-intestinales, dans les établissements de soins de santé ainsi que dans la communauté (Paganini *et al.*, 2021).

##### ✓ *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* est une bactérie gram positive et cocoïde, qui peut coloniser les narines et la peau humaines sans causer de maladie. Cependant, c'est un agent pathogène opportuniste qui peut provoquer une infection lorsqu'il accède à un environnement hôte vulnérable par des conditions telles que des plaies profondes (Chang *et al.*, 2020).

**✓ *Candida albicans***

Le *Candida albicans* est un champignon microscopique, habituellement inoffensif et présent au niveau des voies génitales, du tube digestif, de la bouche et sur la peau. Il peut parfois devenir pathogène (McCall et al., 2018). Si l'hôte devient immunodéprimé, sa prolifération le rend pathogène. Chez les patients atteints du SIDA, la candidose oropharyngée (OPC) est une infection opportuniste courante.

**II.5.2.2. Activité anti-hémolytique****II.5.2.2.1. Généralités**

Ces dernières années, le domaine de la recherche scientifique investigate de nouvelles substances anti hémolytiques d'origine végétale, pour remplacer les anti-hémolytiques synthétiques. De nombreuses études (Devjani et Barkha, 2011 ; Tay-yaba, 2016 ; Belkhiri et al., 2017) sur différentes plantes démontrent l'effet anti-hémolytique des extraits végétaux.

**II.5.2.2.2. Principe**

L'effet anti hémolytique d'extraits étudié est évalué in vitro par l'utilisation de modèle érythrocytaire qui est facile à isoler du sang et que sa membrane présente une similitude avec d'autres membranes cellulaires (Shobana Set Vidhya, 2016).

L'exposition des globules rouges (RBC) à certains paramètres physicochimiques telles que le milieu hypotonique, l'utilisation d'un perturbateur membranaire comme les détergents ou les espèces réactives oxygénées, les températures élevées provoque une rupture de sa membrane cytoplasmique et par conséquent la libération de l'hémoglobine qui sera alors dosée par spectrophotométrie d'absorbance visible.

**II.5.2.2.3. Généralités sur les hématies**

L'hématie normale est une cellule anucléée arrondie en forme de disque biconcave de taille qui varie de 4 à 7 µl selon les espèces animales. Chez les mammifères, les globules rouges sont des formes discoïdes biconcaves en milieu isotonique. Dans un milieu hypotonique, quand la concentration de NaCl dans le plasma diminue par rapport à celle des globules rouges (GR), l'hémolyse se déclenche et l'hémoglobine est libérée. Par contre, dans un milieu hypertonique où la pression osmotique extérieure est supérieure à celle des globules rouges, les cellules gonflent et prennent un aspect crénelé (Gwalter, 1992).

**II.5.2. 2.4. Processus de l'hémolyse**

Le processus d'hémolyse est un phénomène irréversible au cours duquel les hématies sont détruites et libèrent leur contenu. Des facteurs proprement corpusculaires, comme l'état de la membrane, le métabolisme énergétique intracellulaire, la structure de l'hémoglobine, règlent le degré de l'hémolyse. Des facteurs extra-corpusculaires sont également importants dans le

processus d'hémolyse citant, le plasma, l'état anatomique de l'appareil circulatoire et l'état fonctionnel du système mononucléé phagocytaire. (Aguilar, 2007)

### **II.5.2. 3.L'activité anticancéreuse**

Le cancer est la présence de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée. Selon (Badiaga, 2011), le cancer se caractérise par l'anarchie et le développement perturbé de cellules « anormales » dans l'organisme, conduisant à la formation de tumeurs ou de « masses ». Ce groupe de cellules attaque et détruit l'organe dans lequel il est implanté, et peut migrer vers d'autres parties du corps (ce qu'on appelle alors métastase).

#### **II.5.2.3.1. L'ADN une cible moléculaire des anticancéreux**

L'ADN est la principale cible intracellulaire des médicaments anticancéreux. De nouveaux médicaments plus efficaces ciblant l'ADN, causant des dommages aux cellules cancéreuses et bloquant leur division et même entraînant sa mort, ce qui peut accélérer la découverte de médicaments et les processus de développement. Ainsi, il a été jugé utile d'étudier l'interaction des composés à base de métal avec l'ADN pour une meilleure compréhension de leurs propriétés pharmacologiques, de ce fait aujourd'hui les mécanismes complexes expliquant les processus de la production de lésions dans l'ADN jusqu'à la mort cellulaire, ouvrant des perspectives prometteuses dans la mise au point de nouveaux agents anti-tumoraux plus sélectifs et plus performants (Maolin *et al.*, 2017).

#### **II.5.2. 3.2.La chimiothérapie**

La chimiothérapie est traditionnellement basée en grande partie sur l'interaction de ligands cytotoxiques avec l'ADN. Elle se repose sur le fait d'empêcher les cellules de se reproduire et bloquer la réplication de l'ADN dans le noyau cellulaire (Nafees *et al.*, 2014).

**Chapitre III**

**Contexte théorique**

**des techniques**

**expérimentales**

### III. Techniques expérimentales

#### III.1. Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie d'absorption UV /Visible est l'une des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire les plus utilisées. Elle permet l'analyse structurale de certaines molécules et de nombreuses déterminations quantitatives. Elle est aussi une méthode très précieuse en chimie – physique pour l'étude des équilibres et des cinétiques en solution.

La spectrophotométrie est une méthode analytique qui repose sur l'absorption de la lumière par les substances à analyser.

En effet, la lumière étant une onde correspondant à la vibration d'un champ électromagnétique et émettant des particules d'énergie lumineuses appelées photons. Cette vibration, en se propageant, décrit une courbe présentant un maximum et un minimum. La longueur d'onde caractéristique de l'onde électromagnétique est définie par la distance séparant deux maximums ou deux minimums successifs.

- ✓ Les rayons UV (de 100 à 400 nm).
- ✓ La lumière Visible (de 400 à 800 nm) (**Benbahmed et Outaleb, 2018**).
- ✓ La loi de Beer-Lambert sert à établir une relation entre l'absorbance, l'épaisseur de l'échantillon et la concentration des espèces absorbantes.
- ✓ Cette relation se écrit :  $\text{Log}_{10} (I_0/I) = f \epsilon C l$ .
- ✓ Ou bien sous sa forme actuelle est :  $A : f \epsilon C l$ .

Avec:

**A** : absorbance.

**$\epsilon$** : Coefficient d'extinction ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ ).

**C** : Concentration ( $\text{mol/L}$ ).

**l** : Epaisseur de la cuve (cm).

**$I_0$**  : Intensité de l'énergie d'irradiation arrivant sur l'échantillon (Lumière incidente).

**I** : Intensité de la radiation qui a traversé l'échantillon (Lumière transmise) (**Ibrahimet Ouazine, 2014**).



Figure III.1: Spectrophotométrie UV-Visible (SHIMADZU1800).

### III.2. Spectroscopie Infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique analytique principalement utilisée pour déterminer la présence de groupes fonctionnels dans la structure des molécules organiques et de certaines molécules simples. Il est basé sur l'absorption du rayonnement infrarouge par l'échantillon à analyser. Les fonctions chimiques présentes dans l'échantillon sont analysées (Peter *et al.*, 2004).

- ❖ Les nombres d'onde  $\tilde{\nu}$ , il est défini comme :  $\tilde{\nu} = 1/\lambda$ .
- ❖ Où  $\lambda$  est la longueur d'onde dans le vide mesurée en cm. L'unité du nombre d'onde est donc le  $\text{cm}^{-1}$ .
- ❖ Par exemple, les nombres d'onde des raies d'émission de l'atome d'hydrogène sont données par :

$$\tilde{\nu} = R \left( \frac{1}{n_1^2} - \frac{1}{n_2^2} \right)$$

- **R** est la constante de Rydberg.
- **n1** et **n2** sont les numéros des orbitales avec  $n_1 > n_2$ .

NP:

Nombres d'onde  $\tilde{\nu}$ .

- Proche IR 0.8-2.5  $\mu\text{m}$ .
- IR moyen 2.5-25  $\mu\text{m}$ .
- IR lointain 25-1000  $\mu\text{m}$ .

13300-4000 $\text{cm}^{-1}$
4000-400 $\text{cm}^{-1}$
400-10 $\text{cm}^{-1}$

### III.3. Chromatographie sur couche mince

#### III.3. 1. Définition

La chromatographie sur couche mince est un phénomène d'adsorption, principalement pour l'analyse et la séparation des substances chimiques qui composent les objets, et l'équipement utilisé pour la chromatographie sur couche mince est relativement simple. Il se compose d'une plaque et d'une fente rectangulaire pour l'éluant. Cette dernière dépend du choix de la phase stationnaire et de la phase mobile (éluant), les phases stationnaires les plus couramment utilisées en chromatographie sur couche mince sont le gel de silice, l'alumine et la cellulose en poudre. Nous rapportons ci-dessous le protocole réalisé pour l'huile essentielle de Bryon (Mohamed, 2010).

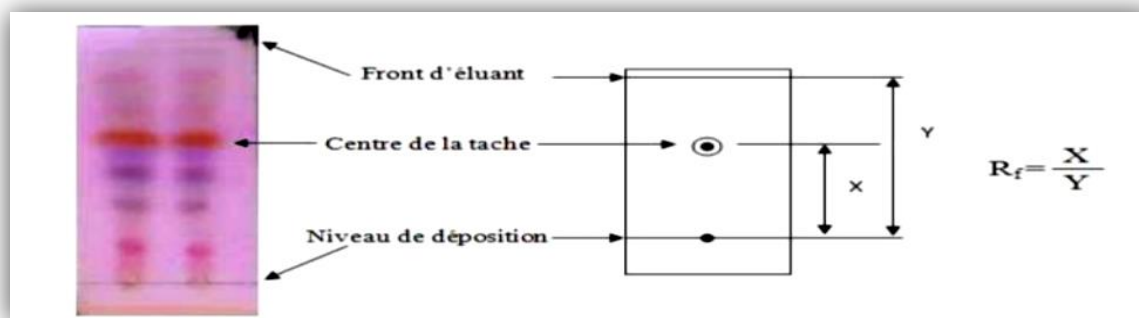


Figure III.2: Protocole de CCM (Mohamed, 2010).

### III.4. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide à haute performance consiste à exploiter les interactions des solutés avec deux phases l'une mobile et l'autre stationnaire sous haute pression. Les solutés sont séparés en fonction de plusieurs paramètres tels que l'affinité du soluté dans l'éluant, la polarité ou la charge électrique. Après leur séparation, les solutés sont identifiés et dosés à l'aide d'un détecteur couplé à la colonne chromatographique.

Le mode de fonctionnement de la HPLC est largement décrit. Ainsi, à un instant donné, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne, et se trouve entraîné par la phase mobile.

Les constituants du mélange sont ensuite recueillis et identifiés en fonction de leurs vitesses d'adsorption et de désorption. La chromatographie aboutit à un tracé représentatif de constituant (pic) en fonction de leur temps de rétention à la sortie de la colonne : c'est un chromatogramme (Panaiva, 2006).

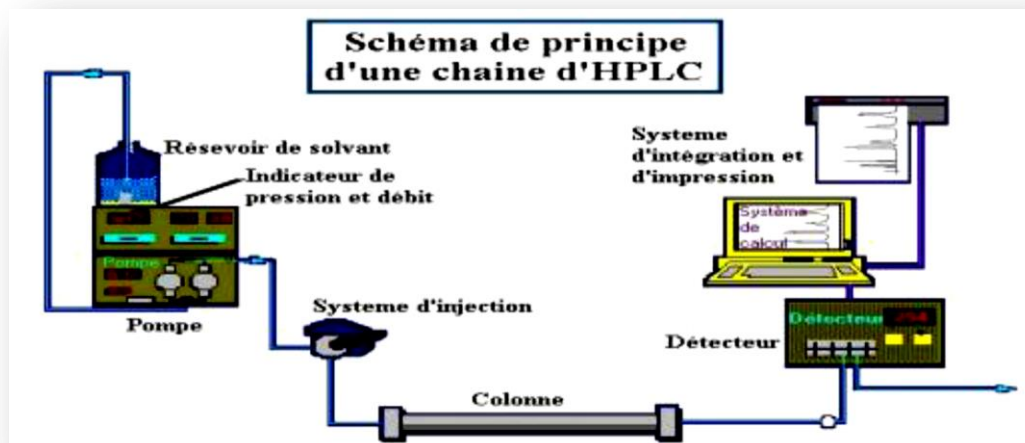


Figure III.3: Principe et appareillage d'une chaîne d'HPLC (Colomb, 2016).

### III.5. Docking Moléculaire

Est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la molécule et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique (EL Hadj Said, 2016 ; Lanez, 2016).

#### III.5.1. Principes du Docking moléculaire

Le Docking peut être réalisé en deux étapes complémentaires : la première consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables. La deuxième étape est celle du classement (scoring). Elle consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine, et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposé (El Hadji Said, 2016).

Idéalement, les algorithmes de Docking devraient être capables de reproduire le mode de liaison expérimental et la fonction de scoring devrait également le classer le plus haut parmi toutes les conformations générées (Bouchagra, 2018).

Les fonctions de notation (scoring) prédisent des facteurs tels que : la force de van der Waals, l'énergie de liaison, les effets de solvation, les effets d'entropie, le nombre des liaisons hydrogènes formées entre la protéine cible et le ligand, et d'autres types d'interactions

intermoléculaires (interactions hydrophobes et électrostatiques) (George Priya Doss *et al.*, 2014; Lebbad, 2016).

Le score est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Le principe thermodynamique est le suivant (Arrault, 2007) :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{Protéine}}$$

Théoriquement, le complexe est favorable si la variation d'énergie libre globale de complexation est négative ( $\Delta G_{\text{complexation}} < 0$ ) (Lebbad, 2016).

### III.5.2. Etapes de Docking Moléculaire

Les étapes clés communes à tous les protocoles de Docking, commencent d'abord par le choix des structures 3D de la macromolécule cible et le ligand. Puis, chaque structure doit être préparée conformément aux exigences de la méthode utilisée. Après le Docking, les résultats doivent être analysés (Morris, 2008).

### III.5.3. Outils du Docking moléculaire

Comme chaque protocole expérimental, l'application pratique du Docking moléculaire nécessite la disponibilité de plusieurs paramètres qui sont :

#### a) Protéine : macromolécules

L'application pratique du Docking moléculaire nécessite avant tout la disponibilité de la structure tridimensionnelle (3D) de la cible d'intérêt (Enzyme dans notre cas) (Dar et Mir, 2017), qui peut être facilement acquise depuis les bases de données protéiques notamment la PDB « Protein Data Bank ».

#### b) Ligand

L'acquisition des structures du (ou des) ligand (s) est une étape importante et indispensable dans le processus du docking moléculaire. Ces structures peuvent être obtenues à partir de diverses bases de données (ZINC, PubChem...etc), ou construits grâce aux programmes de modélisation moléculaire (Chemsketch, Titan, Gaussian...etc) où les différentes structures sont générées par optimisation de géométrie. Ces structures sont gouvernées par les lois de la chimie quantique (Jade et Gupta, 2016; El Hadji Said, 2016).

#### ➤ Modélisation moléculaire

Afin de réaliser l'amarrage moléculaire, les structures des ligands doivent être optimisées par modélisation moléculaire.

## c) Les programmes du Docking

Les logiciels de Docking moléculaire sont des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine (Amina et Khaoula, 2017). A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (Commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont : Surflex, GOLD, FlexX, DOCK et AutoDock. Ils permettent un criblage rapide de vastes bibliothèques de composés. Ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques tel que : l'Algorithme génétique (GA), l'algorithme de Monte Carlo (MC) et l'Algorithme de construction incrémentale (IC)...etc, (Dias *et al.*, 2008 ; Forli *et al.*, 2016).

**Tableau III.1:** Les principaux programmes de Docking moléculaire, le nom de leur éditeur et le site d'internet (Taylor *et al.*, 2003).

Nom	Editeur	Site internet
AutoDock	Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/</a>
Dock	UCSF	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
FlexX	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX">http://www.biosolveit.de/FlexX</a>
Fred	OpenEye	<a href="http://eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
Glide	Schrödinger	<a href="http://www.schrodinger.com/Products/glide.html">http://www.schrodinger.com/Products/glide.html</a>
Gold	CCDC	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html/">http://www.molsoft.com/products.html/</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.html">http://www.biopharmics.com/products.html</a>

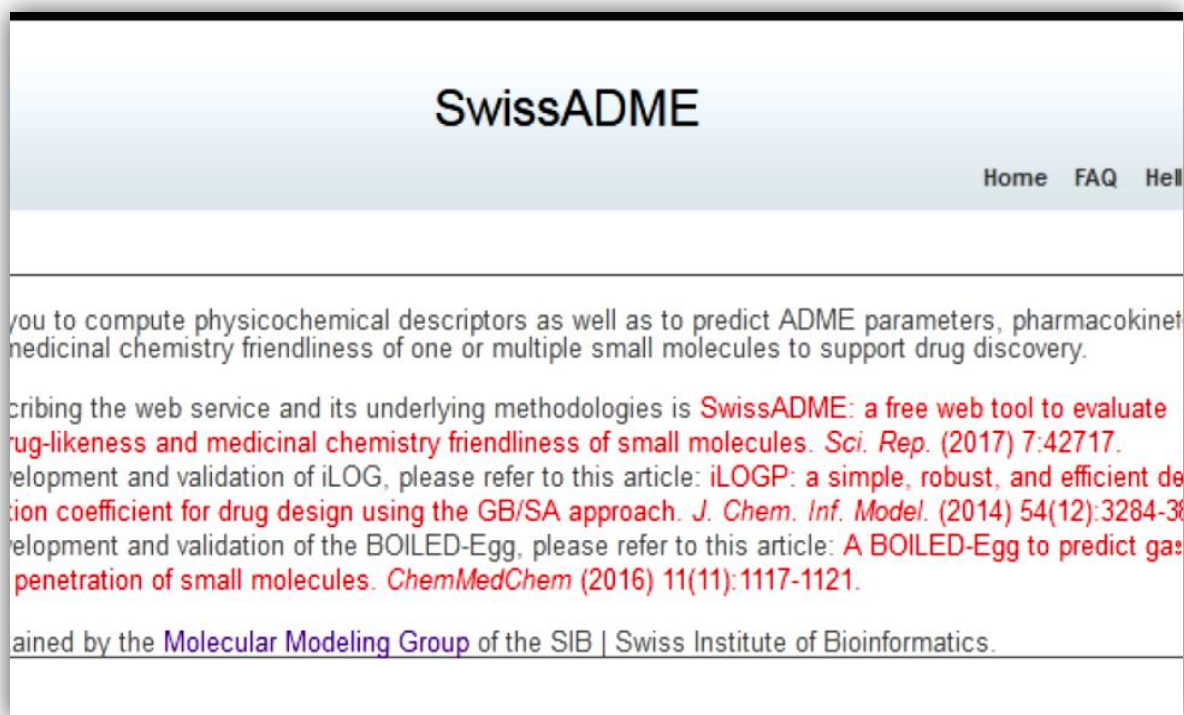
Dans ce travail, nous avons utilisé le programme AutoDock qui est une suite de logiciels libres et gratuits utilisés pour le Docking moléculaire (Forli *et al.*, 2016). Dans ce logiciel l'amarrage se base sur la simulation de trajectoire, est plus précise : à partir d'une position initiale aléatoire, à l'extérieur du site actif, le ligand explore le site étudié par la répétition successive de mouvements et d'évaluations de l'interaction ligand-récepteur. Les mouvements sont effectués par des opérations de translation, de rotation et de changement de conformation. L'énergie d'interaction est calculée par une fonction énergétique. Les mouvements du cycle à venir sont guidés par les variations d'énergie induites par les mouvements des cycles précédents.

L'algorithme s'arrête lorsqu'il a trouvé la position idéale du ligand dans le récepteur. Ces techniques prennent mieux en compte la flexibilité du ligand et permettent l'exploration de régions plus vastes.

➤ **Serveurs utilisés**

❖ **SwissADME**

Les modèles bio informatiques constituent des alternatives valables aux expériences. Ici, nous présentons le nouvel outil web SwissADME qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique (ADME), la ressemblance avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à une interface conviviale via le site Web (<http://www.swissadme.ch>). Spécialistes, mais aussi un non-expert en chiminformatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement des paramètres clés pour une collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments (Dainaet *al.*, 2017).



**Figure III.4:** Page d'accueil du serveur SwissADME.

❖ **La base des données Pubchem**

Depuis son lancement en 2004, la base de données PubChem est devenue une source d'information clé sur les produits chimiques pour les scientifiques, les étudiants et le grand

public. Chaque mois, notre site Web et nos services de programmation fournissent des données à plusieurs millions d'utilisateurs dans le monde. PubChem contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses telles que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules chimiquement modifiées. Nous recueillons des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, les brevets, la santé, la sécurité, les données de toxicité et bien d'autres (Trad, 2020).

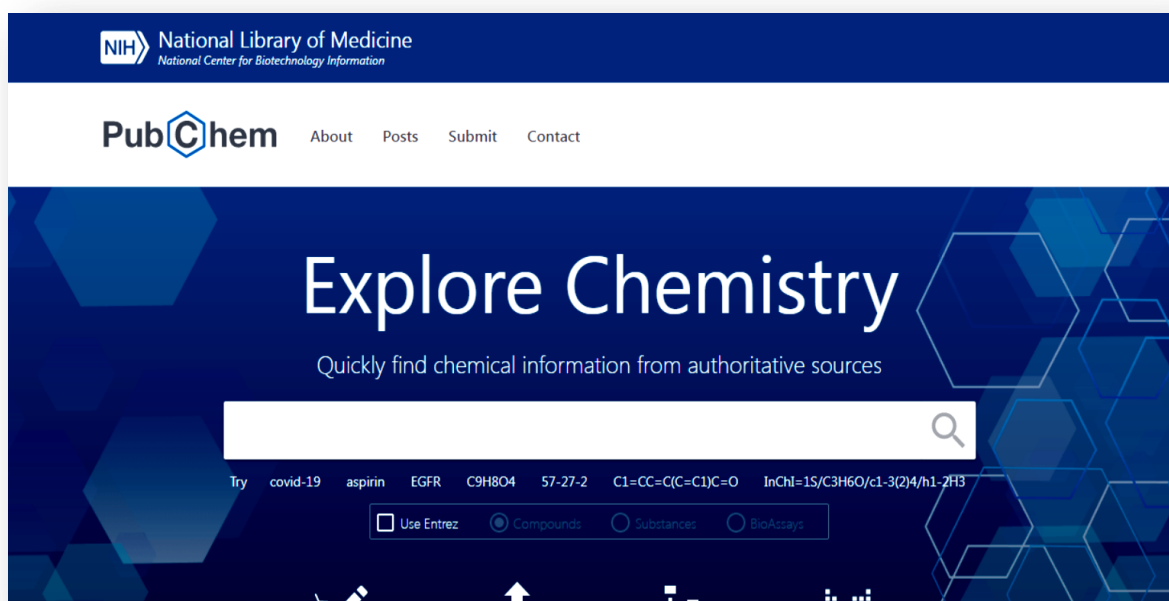


Figure III.5: Page d'accueil du serveur base des données Pubchem.

#### ❖ Protox

ProTox-II fournit un serveur Web gratuit pour la prévision de la toxicité *in silico* pour les toxicologues, les organismes de réglementation, les chimistes computationnels et médicaux, et tous les utilisateurs sans connexion à [http://tox.charite.de/protox\\_II](http://tox.charite.de/protox_II). Le serveur Web prend structure chimique deux-dimensionnelle en tant qu'intrant et indique le profil de toxicité possible du produit chimique pour 33 modèles avec des scores de confiance, et un tableau radar de toxicité globale avec trois composés les plus semblables ayant une toxicité aiguë connue (Banerjee et al., 2018).

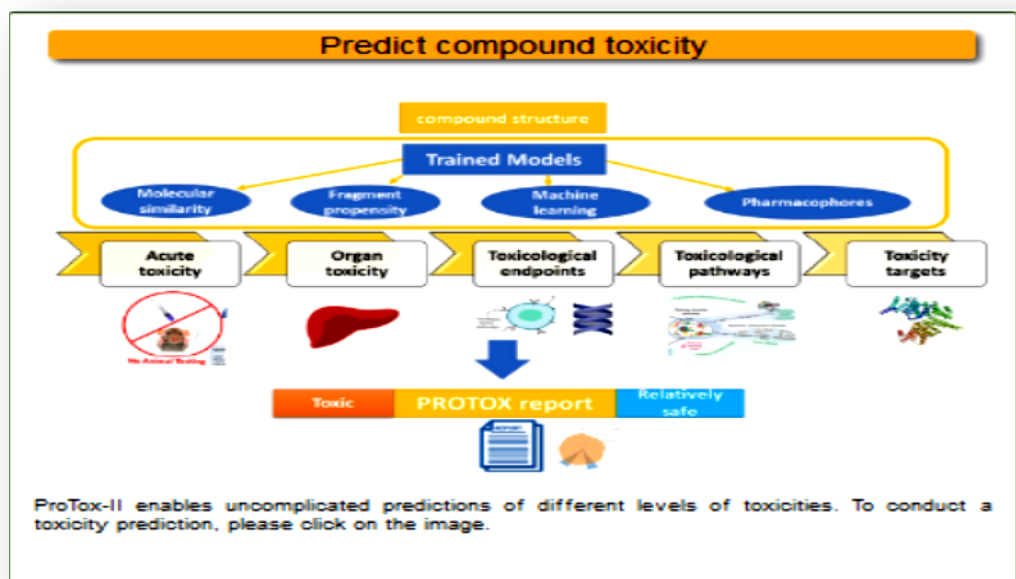


Figure III.6: Page d'accueil du serveur ProTox.

#### ❖ AutoDockTools

AutoDockTools, ou ADT, est l'interface graphique gratuite d'AutoDock développée par le même laboratoire qui développe AutoDock. Elle permet de configurer, d'exécuter et d'analyser les amarrages AutoDock et les cartes d'affinité Auto Gridisocontour, ainsi que pour calculer les surfaces moléculaires, d'afficher les rubans de structure secondaire, de calculer les liaisons hydrogène et de faire de nombreuses autres fonctions (Ahmedou, 2021).

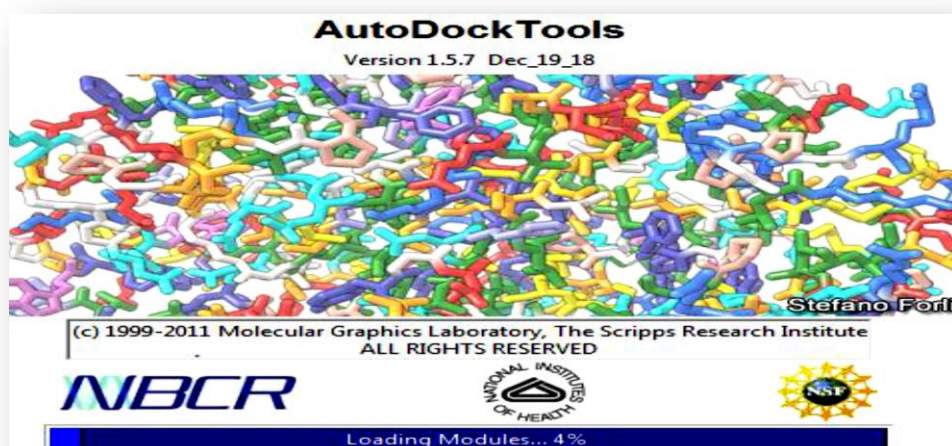


Figure III.7: Page d'accueil du serveur AutoDockTools.

### ❖ Discovery Studio

Discovery Studio est une suite de logiciels pour stimuler les systèmes de petites molécules et macromolécules. Il couvre les domaines suivants: simulations, conception de ligands, modélisation de pharmacophore, conception basée sur la structure, QSAR et ADMET (Ahmedou, 2021).

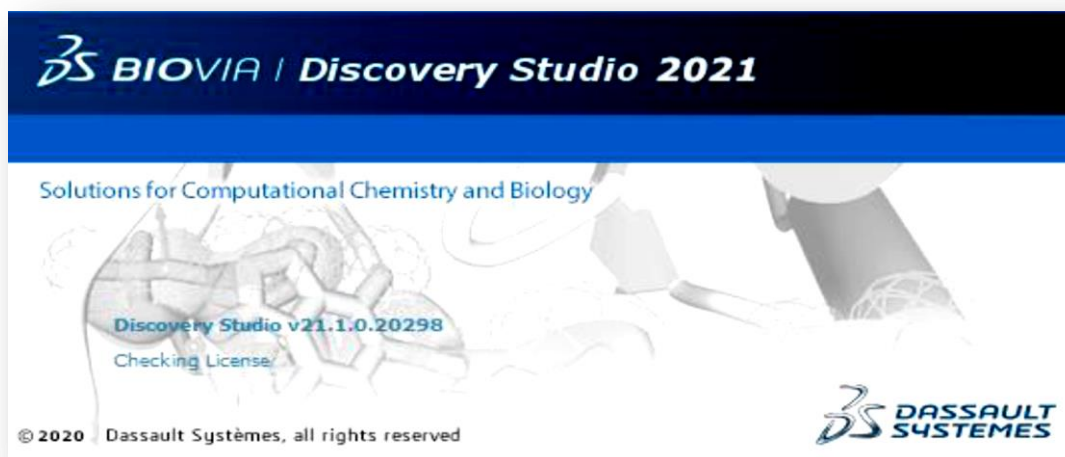


Figure III.8: Page d'accueil du serveur Discovery Studio.

### ❖ La Protein Data Bank (PDB)

La Protein Data Bank (PDB) est la seule base de données mondiale pour les structures 3D des macromolécules biologiques. Les structures sont déposées par des scientifiques du monde entier et sont accessibles gratuitement. Beaucoup de grands journaux scientifiques demandent aux auteurs de déposer leurs structures sur la PDB. La PDB a, selon son site, une communauté internationale d'utilisateurs qui inclut des biologistes (dans des domaines comme la biologie structurale, la biochimie, la génétique ou la pharmacologie) ; d'autres scientifiques (dans des champs comme la bioinformatique, le développement des logiciels pour l'analyse et la visualisation des données) ; des étudiants et éducateurs (tous niveaux) ; des journalistes, illustrateurs, auteurs de manuels et le grand public. La PDB est ainsi visitée par environ 140 000 visiteurs uniques par mois, d'environ 140 pays différents (Dorey, 2012).

The image shows the homepage of the Protein Data Bank (PDB). At the top, there is a navigation bar with links for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, More, Documentation, and Careers. The main header features the PDB logo, the text "191328 Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education", a search bar, and a "PDB Archive" dropdown. Below the header, there are logos for PDB-101, wwPDB, EMD Data Resource, Nucleic Acid Database, and Worldwide Protein Data Bank Foundation. A central banner reads "Developers: Join the RCSB PDB Team" and "Explore Open Positions". The main content area is divided into three sections: a left sidebar with navigation options (Welcome, Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download), a central section titled "A Structural View of Biology" with descriptive text, and a right section titled "June Molecule of the Month" featuring a 3D molecular model. At the bottom, there are promotional banners for "COVID-19 CORONAVIRUS Resources" and "Join the RCSB PDB Team".

**Figure III.9:** Page d'accueil du serveur Protein Data Bank (PDB).

**Partiell**

**Etude expérimentale**

# **Chapitre IV**

## **Matériels et méthodes**

**IV. Etude expérimentale****IV.1. Introduction**

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de recherche : de la Valorisation et Technologie des Ressource saharienne (VTRS) au niveau de la faculté des Sciences et Technologie à l'université d'Echahid Hamma Lakhdar El Oued. L'activité antibactérienne a été effectuée au sein du laboratoires pédagogique de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de la même université.

**IV.2. Matériels d'étude****IV.2.1. Matériel biologique****IV.2.1.1. Matériel végétal**

Les plantes médicinales utilisées dans notre travail est : *Ajuga iva* L, *Assa-foetida* L, *Berberis vulgaris* L, *Echium vulgare* L, *Laurus nobilis* L, *Lavandula dentata* L, *Pergularia tomentosa* L, *Pimpinella anisum* L, *Salvia officinalis* L.

**IV.2.1.2. Matériel bactérien**

Les espèces bactériennes utilisées dans notre travail est:  
*Escherichia coli* (ATCC25922), *Pseudomonas aëruginosa* (ATCC27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC25923) et *Candida albicans* (ATCC10231).

**IV.2.1.3. Echantillons de sang**

Du sang frais a été collecté à partir des personnes volontaires sain qui ne sont pas pris des médicaments anti-inflammatoires depuis 21 jours.

**IV.2.2. Produits chimiques et réactif**

<b>Produits chimiques et réactif</b>	
<b>Éthanol ( C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O)</b>	<b>L'eau distille</b>
<b>Hexane (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>)</b>	<b>L'eau physiologique ( NaCl ) 0.9%</b>
<b>Chloroforme (CHCl<sub>3</sub>)</b>	<b>Gélose nutritif</b>
<b>Acétate d'éthyle (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)</b>	<b>Gélose Mueller Hinton</b>
<b>N-butanol (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O)</b>	<b>DMSO</b>
<b>Acide chlorhydrique (HCl)</b>	<b>Dragendroff</b>
<b>Chlorure de fer (FeCl<sub>3</sub>)</b>	<b>Quercétine</b>
<b>Acide acétique (CH<sub>3</sub>COOH)</b>	<b>Rutine</b>
<b>Acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</b>	<b>Limailles de Magnésium</b>
<b>Hydroxyde de sodium (NaOH)</b>	<b>Acide acétyle salicylique (Aspirine)</b>
<b>Hydroxyde l'ammonium (NH<sub>4</sub>OH)</b>	<b>Réactif de Wagner</b>
<b>Chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>)</b>	
<b>Acétate de sodium(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>)</b>	

## IV.2.3. Matériels non biologiques (appareils et instruments)

Appareils	Instruments
Spectrophotomètre UV-Vis	tubes en verre, ballon en verre, béchers
Centrifugeuse	eprouvette, verre a montré, erlenmayer
Réfrigérateur	Ampoule à décantier, Flacons(250 ml)
Agitateur	entonnoiren verre, bec bunsen
Vortex	fioles, boîte de pétri, tubes secs à bouchons
Autoclave	spatule, portoir, écoviont, micropipette
Rotavapeur rotatif	tube héparine, embouts jaune et bleu
Balance	seringue 5ml, aiguille à insuline
Bain marie	para film, papier d'aluminium, papier film
La hôte	cuves de quartz, cuve en plastique 10 mm
Plaque chauffante	les disques d'antibiotiques, passoire
Etuve	Papiers filtre de wattman, anse de platine
	Gants, disque de papier filtre

## IV.2.4. Les logiciels bioinformatiques

Notre étude in silico a été réalisé avec les 4 logiciels suivantes :

- Autodock Tools4 - GaussView9 - Swiss ADME - Prottox.

## IV.3. Méthodes d'étude

## IV.3.1. Extraction

Notre travail est effectué par deux méthodes d'extraction successives, solide-liquide et liquide-liquide.

## IV.3.1.1. Extraction solide-liquide

10 g de la poudre végétale a été macéré dans un mélange hydro alcoolique éthanol / eau (70/30 ;v/v) sous agitation pendant 24 heures à température ambiante . Le mélange est filtré sur papier filtre Whatman (0,5 um) par filtration sous vide, la macération a été répété trois

fois pendant 72 heures avec renouvellement du solvant chaque 24 heures pour permettre la solubilisation maximum des composés. Les trois macérats filtrés sont réunis pour donner l'extrait brut hydro éthanolique ,La majeure quantité du solvant est éliminée du filtrat sous vide à 40°C à l'aide d'un Rota vapeur, et le reste est éliminé à l'aide de l'étuve à 40°C (Markham, 1982).

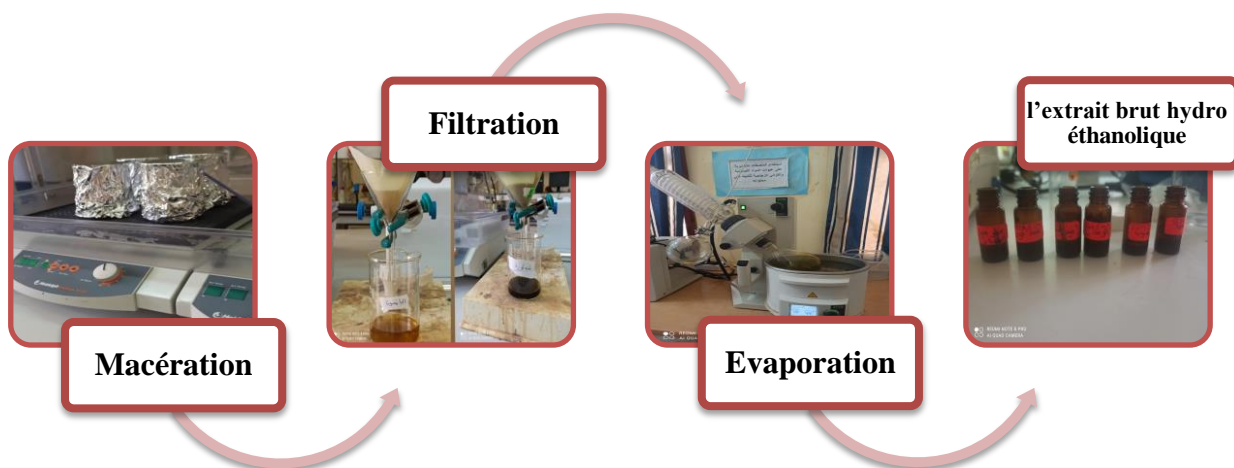







Figure IV.1: Les étapes de l'extraction solide -liquide.

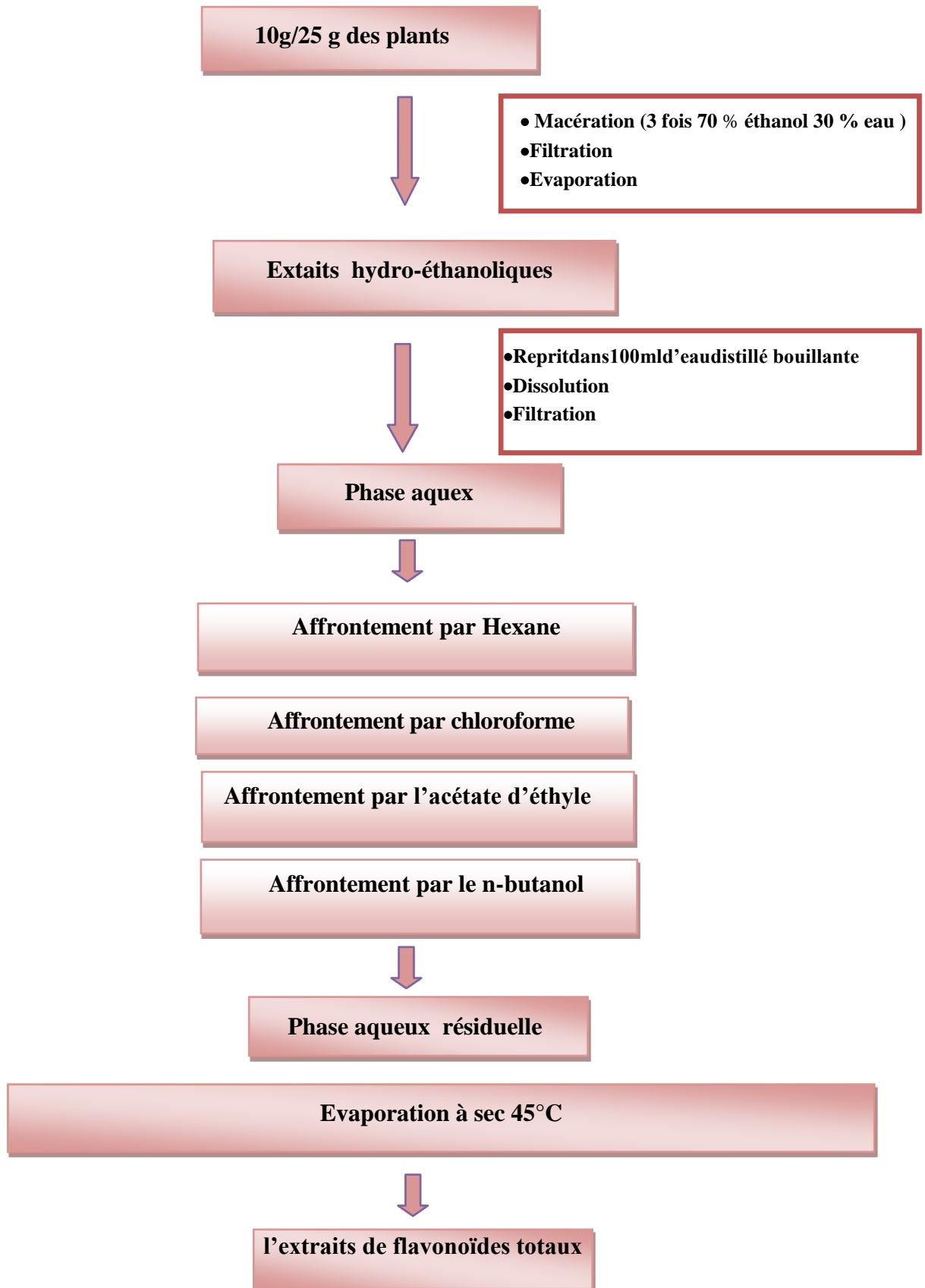
#### IV.3.1.2.Extraction liquide- liquide ( par solvant )

L'extraction par solvant consiste à séparer les constituants d'un mélange à l'aide d'un solvant qui ne se mélange pas avec l'eau. Le solvant se charge des molécules à extraire grâce à sa forte affinité avec elles. On sépare ensuite le solvant avec l'eau dans une ampoule à décanter. Pour récupérer les molécules, on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif (Asada et Oshikawa, 1998 ; Bruneton, 1999).

Tableau IV.1: Fractionnement de l'extrait brut hydro éthanolique en phase liquide- liquide.

Solvant	Fractionnement (deux phases)
Hexane	

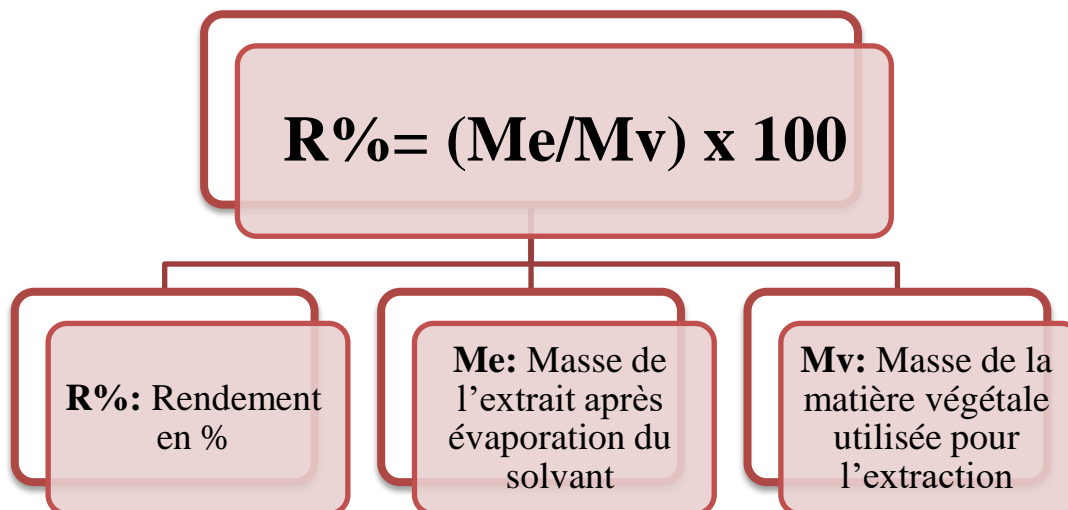
<p><b>Chloroforme (2 fois)</b></p>	
<p><b>Acétate d'éthyle</b></p>	
<p><b>n-butanol (3 fois)</b></p>	
<p><b>Phase aqueux Résreiduelle (l'extraits de flavonoïdes totaux)</b></p>	



**Figure IV.2:** Schéma illustrant les différentes étapes d'extraction.

### IV.3.1.3. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction correspond au pourcentage des métabolites secondaires dissouts dans un solvant organique et/ou aqueux utilisé pour l'extraction (Abe et al., 2010). Il est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue après évaporation du solvant et la masse de la poudre végétale utilisée. Ce rendement est calculé par l'équation suivant :



### IV.3.2. Screening phytochimique

Dans cette test , nous avons utilisé l'extrait brut hydro éthalonique.

Le screening phytochimique représente l'ensemble des techniques qualitatives permettant la détermination des différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal. Ce sont des réactions physicochimiques qui permettent d'identifier la présence des substances chimiques.

Les groupes phytochimiques sont nombreux, mais les principaux sont les polyphénols totaux y compris les flavonoïdes, les anthocyanes, les tannins, les coumarines, les alcaloïdes, les saponosides, les stéroïdes, les stérols, les terpènes...etc (Lendvai et al., 2002).

Le screening phytochimique a été réalisé tant sur les phases aqueuses qu'organiques par des réactions usuelles à l'aide des réactifs de caractérisation classique (Bruneton, 2009).

#### IV.3.2.1. Teste des alcaloïdes

On ajout 2 ml de réactif de Wagner (2g d'iodure de potassium KI + 1,27 g d'iode I<sub>2</sub> + 100 ml d'eau distiller) à 2 ml de chaque extrait. L'apparition d'un précipité blanc jaune indique la présence des alcaloïdes (Chaouch, 2001).

**IV.3.2.2. Teste des Tanins**

Pour détecter la présence des tanins, on ajoute à 2 ml de chaque extrait quelques gouttes de  $\text{FeCl}_3$  à 1%. La couleur vire au bleu noir en présence de tanins galliques et au bleu verdâtre en présence de tanins catéchiques (tanins condensés) (**Karumi et al., 2004**).

**IV.3.2.3. Teste des Stéroïdes**

La présence des stéroïdes a été mise en évidence on ajout à 5 ml de l'extrait, 5 ml d'anhydride acétique dans une capsule, puis reprise dans un tube à essai dans lequel sont coulés 0,5 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré. L'apparition d'une coloration violette qui vire au bleu puis au vert indique une réaction positive (**Harborne, 1998**).

**IV.3.2.4. Test des Flavonoïdes**

Dans un tube à essai, 1ml de l'extrait à tester a été mélangé avec 1 ml d'acide chlorhydrique (HCL) concentré et 3 copeaux de magnésium. L'apparition d'une coloration rose, rouge ou jaune indique la présence des flavonoïdes (**Harborne, 1998**).

**IV.3.2.5. Teste des terpénoïdes**

A 5ml de chaque extrait on ajoute 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré, la formation de deux phases et un couleur marron à l'interphase indique la présence de terpénoïdes (**Edeoga et al., 2005**).

**IV.3.2.6. Polyphénols**

Quelques gouttes d'HCL, sont ajoutée à 5 ml d'infusé, en présence de polyphénols la coloration sera rouge (**Rizk, 1982**).

**IV.3.2.7. Teste des glycosides cardiaques**

Un volume de 2 ml de chaque extrait a été dissous avec 2 ml de chloroforme et d'acide sulfurique concentré a été ajoutée avec précaution pour former une couche rougeâtre foncée de couleur brun à l'interface de l'anneau stéroïde indique la présence de glycosides cardiaques (**Harbarne, 1973**).

**IV.3.2.8. Test des saponines**

5ml d'extrait aqueux sont bien mélangés avec 10 ml d'eau distillée pendant 2 mn. La formation d'une mousse persistante après 15 mn confirme la présence des saponosides (**Karumi et al., 2004**).

### IV.3.2.9. Les quinones libres

Sur un volume de chaque extrait quelques gouttes de NaOH à 1% sont ajoutées. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence des quinones libres (Oloyede, 2005).

### IV.3.2.10. Les coumarines : Fluorescence UV

Introduire 1ml d'extrait dans un tube à essai, ajouter 0.5 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 25% , mélanger et observer sous UV à 366 nm. Une fluorescence intense indique la présence des coumarines (Trease et Evans, 1989; Harbone, 1998 ).

## IV.3.3. Caractérisation des extraits

### IV.3.3.1. Caractérisation quantitative des extraits

#### IV.3.3.1.1. Dosage quantitatif des flavonoïdes totaux

La méthode de trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) citée par (Djeridane et al., 2006) et (Boudiaf, 2006) avec quelque modification est utilisée pour quantifier les flavonoïdes dans notre extraits.

#### • Principe

Le chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) forme un complexe très stable avec les groupements hydroxydes OH des phénols. Ce complexe jaune absorbe la lumière visible à une longueur d'onde 430 nm.

#### • Mode opératoire

1 mg de chaque extrait et du standard (dissous dans 1ml éthanol et/ou eau distillée) avec les dilutions convenables a été ajouté à un volume égal d'une solution d' $\text{AlCl}_3$  (2% dans le méthanol). Le mélange a été vigoureusement agité et l'absorbance à 430 nm a été lue après 10 minutes d'incubation.

#### • Expression des résultats

La quantification des flavonoïdes à été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage linéaire ( $y=ax+b$ ) réalisé par un standard étalon "la Quercétine" et "la Rutine" à différentes concentrations dans les mêmes conditions que l'échantillon. Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent de Quercétine / Rutine par gramme de poids sec de la plantes (mg EQ/g Ps et mg ER/g Ps).

#### IV.3.3.1.2. Dosage quantitatif des flavonols

La méthode du trichlorure d'aluminium  $\text{AlCl}_3$  (Kosalec et al., 2004) avec quelques modifications est utilisée pour quantifier les flavonols dans les différents extraits étudiés.

**• Mode opératoire**

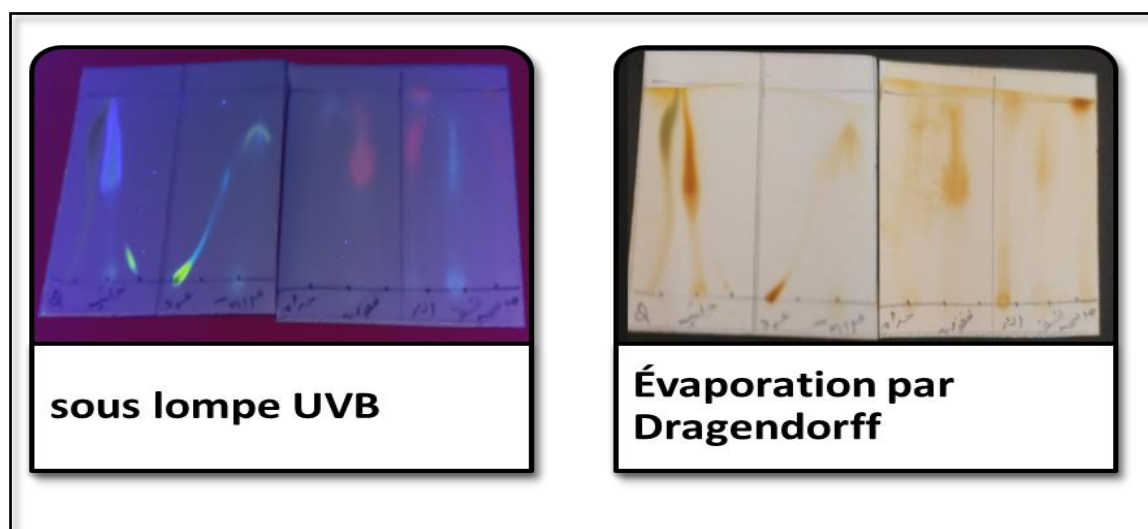
1 mg de chaque extrait et du standard (dissous dans 1ml de éthanol ou l'eau distillé) avec les dilutions convenables a été ajouté 400µl d'AlCl<sub>3</sub>(2% dans le méthanol) et 600µl acétate de sodium (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>), le mélange est vigoureusement agité, puis l'ensemble est incubé à l'ombre à la température ambiante pendant 2h30 min. L'absorbance est lue à 440 nm.

**• Expression des résultats**

La quantification des flavonols se fait en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée par un flavonoïde standard, la Quercétine et Rutine. La teneur en flavonols est exprimée en milligramme d'équivalent de quercétine / rutine par gramme de poids sec de la plantes (mg EQ/g Ps et mg ER/g Ps).

**IV.3.3.2.Caractérisation qualitatives des extraits****IV.3.3.2.1.Par chromatographie sur couche mince (CCM)**

La chromatographie sur couche mince est une méthode de séparation des composés qui permet d'analyser la complexité d'un mélange. Cette technique a été utilisée pour visualiser la séparation des molécules de l'extrait au cours de son fraction évaluer la complexité des fractions.



**Figure IV.3:** Chromatographie sur couche mince (CCM).

**• Mode opératoire**

La cuve de migration est partiellement remplie du mélange de solvant chloroforme (phase mobile) afin qu'elle soit saturée en vapeur d'éluant ce qui facilite et améliore la migration. Une ligne de dépôt est tracée à 1,5 cm du bord, les échantillons (quelques gouttes de l'extrait) sont déposés, puis la plaque est mise en contact avec la phase mobile dans la cuve jusqu'à

migration de la phase mobile à 0,5 cm du bord supérieur de la plaque. Ces compositions ne sont bien sûr qu'indicatives et peuvent être adaptées aux besoins spécifiques d'une analyse. Les CCM sont analysées en lumière visible et sous UV (254 et 356 nm), avant et après révélation par les réactifs appropriés. L'utilisation de réactif Dragendorff sur les plaques de Chromatographie sur couche mince après élution, permet de comparer les profils des fractions. Séparées et de les rassembler en fonction de leurs similitudes, d'obtenir des renseignements supplémentaires sur le type d'une molécule (cas de réactifs spécifiques) et éventuellement. Permettre de localiser certains composés, invisibles sans dérivatisation chimique.

#### **IV.3.3.2.2.Par spectroscopie UV-VIS**

Dans le spectrophotomètre, l'échantillon est traversé par un faisceau lumineux et un détecteur mesure, pour chaque longueur d'onde, l'intensité avant et après absorption (I<sub>0</sub> et I) (Bounab, 2011).

##### **• Pratique**

- 1- On prépare le spectrophotomètre et le maître connecter avec l'ordinateur.
- 2- Choisir le mode lecture Absorbance et choisir le domaine de la longueur d'onde (200-900nm) correspond à l'étude de mes échantillons.
- 3- Fait premièrement la lecture du blanc.
- 4- Auto zéro.
- 5- Cliquez sur Baseline et relire le blanc pour confirmer que le blanc est nul.
- 6- Lis les échantillons des l'extrait et sauvegarder les pics.
- 7- Traite les données obtenues avec le logiciel Origin Pro 9.0 à l'aide d'Excel 2010.

#### **IV.3.3.2.3.Par Spectroscopie Infra-rouge**

On met une goutte de chaque extrait dans l'automate de l'IR, le spectre s'affiche sur l'écran.

#### **IV.3.3.2.4.Par La chromatographie liquide haute performance (HPLC)**

Certains composés phénoliques ont également été dosés par un appareil de type chromatographie liquide à haute performance (RP-HPLC-SHIMADZU), attaché à deux pompes (Pompe A) (Pompe B) (LC 20 AL) pour transférer la phase mobile sous pression, attachées vers un (installation LCSolution) Colonne de séparation (VP-ODS-C18), (250 mm x 4,5 mm, 5 µm), type détecteur monochrome (UV) (SPD 20A).

Détermination de certains acides phénoliques et flavonoïdes par chromatographie liquide a haute performance (HPLC). Certains composés phénoliques ont été estimés par chromatographie liquide a haute performance (HPLC) selon les conditions améliorées présentées dans le tableau. Les composants ont été séparés et quantifiés a l'aide de courbes étalons obtenues en améliorant les conditions de la méthode.

**Tableau IV.2:** Conditions expérimentales du dispositif (HPLC) de séparation des composés phénoliques étudiés.

<b>Facteur</b>	<b>Les conditions</b>
<b>Système</b>	<b>La phase inverse RP-HPLC</b>
<b>Colonne</b>	<b>C18 (25 cm x 46 nm)</b>
<b>Volume de la seringue</b>	<b>20µl</b>
<b>Débit</b>	<b>1ml/min</b>
<b>Longueur d'onde</b>	<b>λ=268nm</b>
<b>Temps</b>	<b>50 min</b>
<b>Température</b>	<b>25C°</b>
<b>Phase mobile</b>	<b>Acetonitrile (A)</b>
	<b>2.0% acidacétique 0.2% (B)</b>

**Tableau IV.3:** Les changements du rapport de phase mobile A et B en termes de temps.

<b>Temp (min)</b>	<b>Le pourcentage (A)</b>	<b>Le pourcentage (B)</b>
<b>0.01</b>	<b>10</b>	<b>90</b>
<b>2.00</b>	<b>10</b>	<b>90</b>
<b>6.00</b>	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>16.00</b>	<b>17</b>	<b>83</b>
<b>23.00</b>	<b>19</b>	<b>81</b>
<b>28.00</b>	<b>23</b>	<b>77</b>
<b>35.00</b>	<b>23</b>	<b>77</b>
<b>38.00</b>	<b>40</b>	<b>60</b>
<b>50.00</b>	<b>10</b>	<b>90</b>

## ✓ Réactifs

Acétonitrile grade HPLC (Carlo Erba), eau ultra pure grade HPLC (Sigma Aldrich), extrait des flavonoïde totaux.

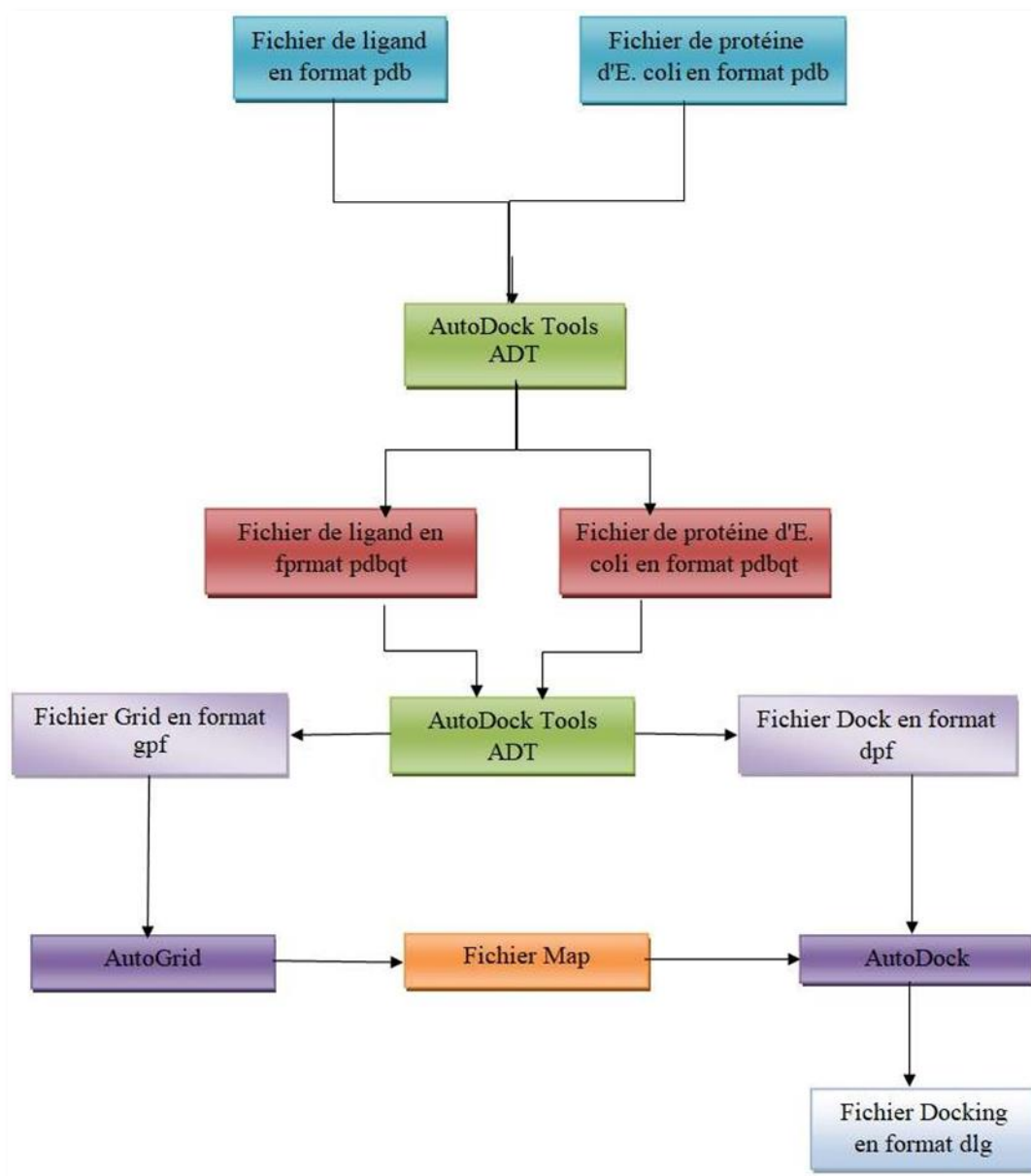


Figure IV.6: Différentes étapes d'amarrage.

# **Chapitre V**

## **Résultats et**

### **Discussion**

## Conclusion et perspectives

---

### V . Résultats et Discussion

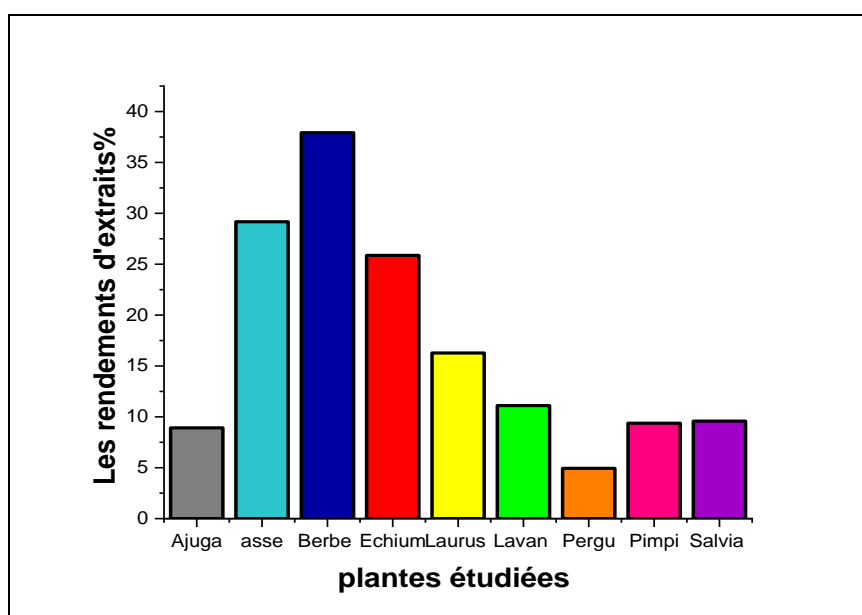
#### V.1. Résultats

##### V .1.1. Rendement des extraits

Le rendement est étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue après évaporation du solvant et la masse de la poudre végétale utilisée.

**Tableau V.1:** Rendements des extraits obtenus.

Extrait	Rendement(%)
<i>Ajuga iva</i> L	8.92
<i>Assa foetida</i> L	29.17
<i>Berberis vulgaris</i> L	37.92
<i>Echium vulgare</i> L	25.87
<i>Laurus noblis</i> L	16.27
<i>Lavandula dentata</i> L	11.11
<i>Pergularia tomentosa</i> L	4.94
<i>Pimpinella anisum</i> L	9.38
<i>Salvia officinalis</i> L	9.58



**Figure V.1:** Le rendement d'extraction des différents plantes.

## Conclusion et perspectives

### V.1.2. Screening phytochimique

Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques réalisés pour les plantes étudiées des plantes sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

	<i>Laurus nobilis</i> L	<i>Pimpinella anisum</i> L	<i>Pergularia tomentosa</i>	<i>Salvia officinalis</i> L	<i>Lavandula dentata</i> L	<i>Ajuga reptans</i> L	
<b>Saponines</b>	-	-	+	+++	-	+	
<b>Alcaloïdes</b>	++	++	++	+++	+	+++	
<b>Tanins</b>	<b>Galliques</b>	-	++	+	++	++++	-
	<b>Catéchiques</b>	+	++	+	++	+++	-
<b>Quinones</b>	-	-	+	+	/	/	
<b>Stéroïdes</b>	++	-	-	++	+++	++	
<b>Flavonoïdes</b>	+++	+++	++	+++	++	++	
<b>Terpénoïdes</b>	-	/	+	++	+	+	
<b>Comarines</b>	-	/	/	++	/	+	
<b>Glycosides cardiaques</b>	+	-	+	+	++	++	
<b>Polyphénol</b>	++	++	++	++	++	++	

Tableau V.2: Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques.

(+): Traces    (++) : Positif    (+++) : Très positif    (-): Absentes

⇒ Le test de saponoside (test de mousse)

• Si la hauteur de la mousse < 1 cm ; résultat négatif.

• Si la hauteur de la mousse ≥ 1 cm ; résultat positif.

### V.1.3 .Caractérisation quantitative des extraits

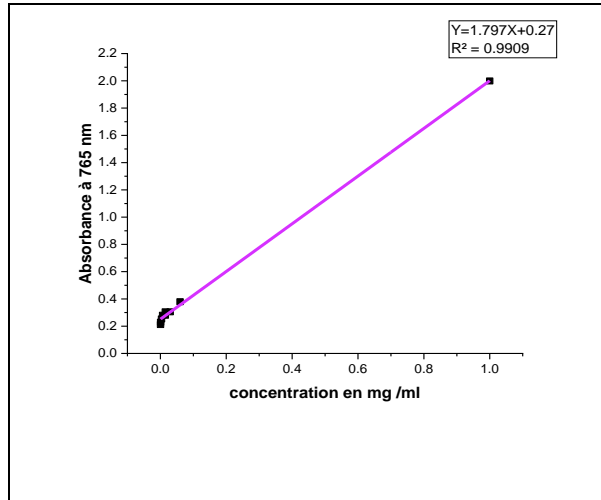
#### V.1.3.1. Dosage des flavonoïdes totaux

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) et l'étalon est la Quercétine et la Rutine, l'absorbance a été lue dans une longueur d'onde de 430 nm.

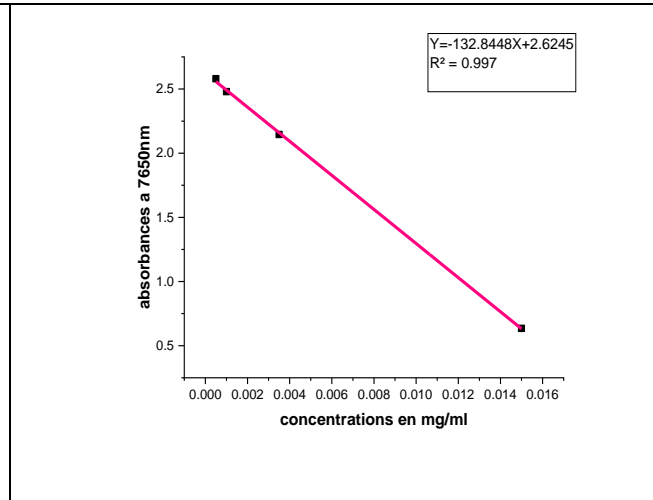
Les résultats obtenus sont représentés dans une courbe d'étalonnage, ayant l'équation:

## Conclusion et perspectives

---

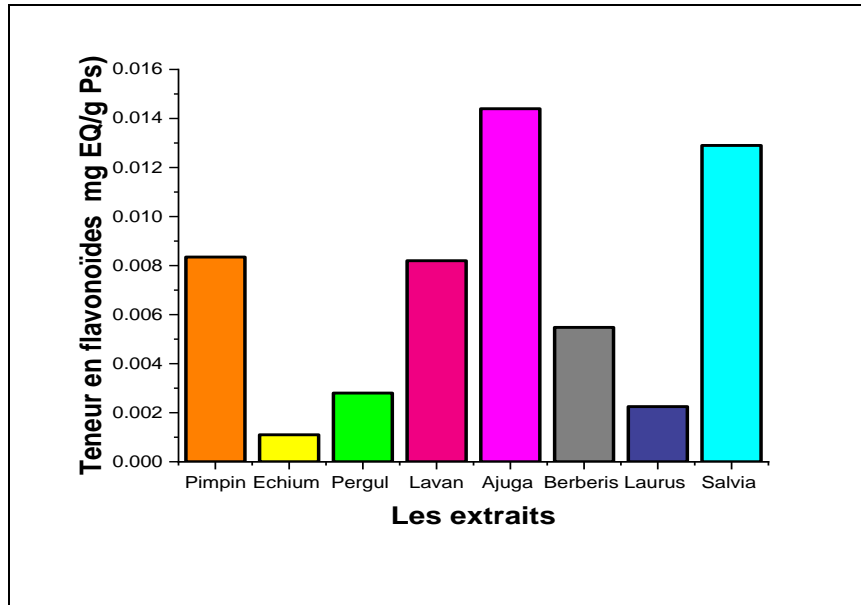


**Figure V.2:** Droite d'étalonnage de la Rutine.



**Figure V.3:** Droite d'étalonnage de la Quercétine.

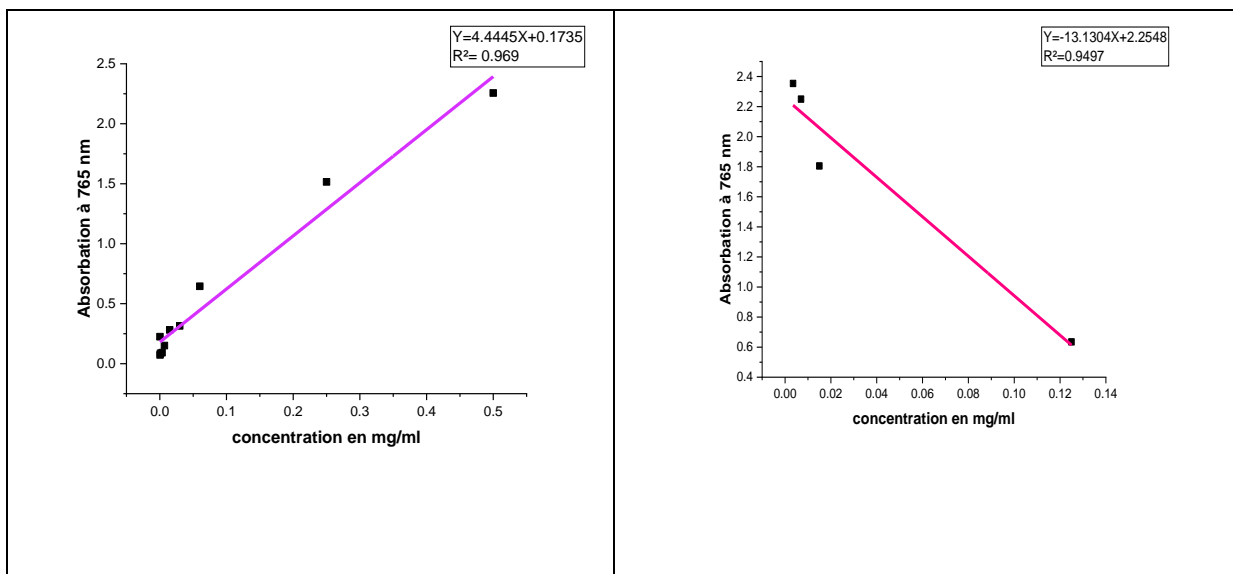
## Conclusion et perspectives



**Figure V. 4 :** Histogramme des teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits équivalents de la Quercétine (mg EQ/g Ps).

### V.1. 3.2. Dosage des flavonols

Le dosage des flavonols a été réalisé selon la méthode de trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) et l'étalon été la Quercétine et la Rutine, l'absorbance a été lue dans une longueur d'onde de 440nm. Les résultats obtenus sont représentés dans une courbe d'étalonnage, ayant l'équation:

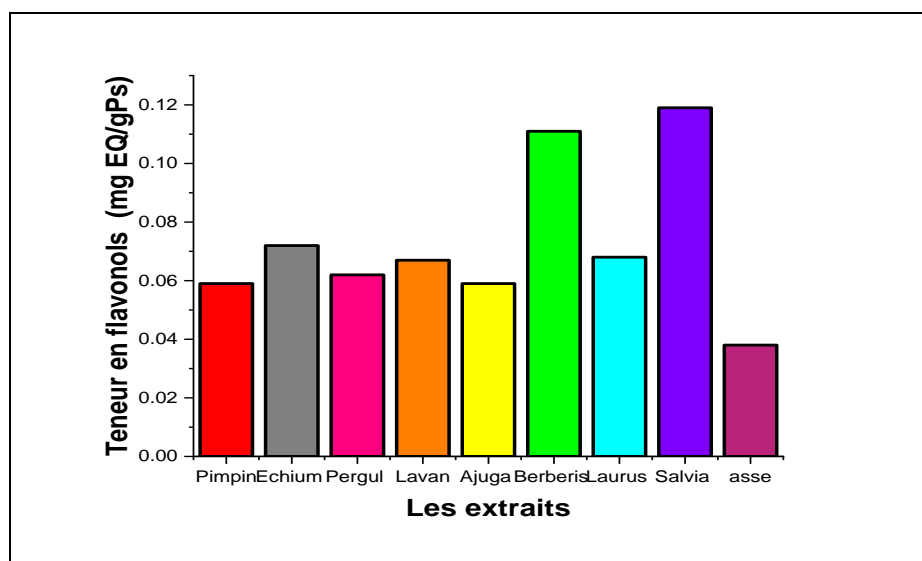


## Conclusion et perspectives

---

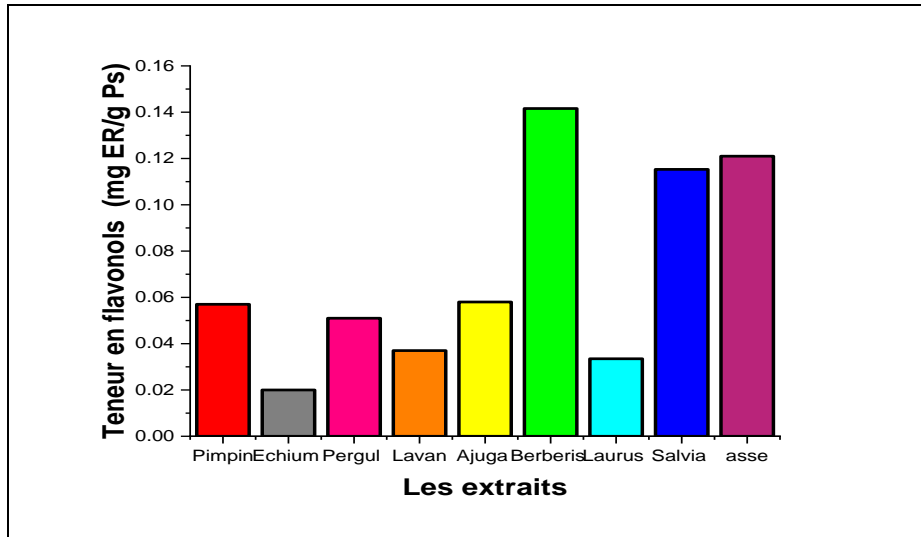
**Figure V.6:** Droite d'étalonnage de la Rutine.

**Figure V.7:** Droite d'étalonnage de la Quercétine.



**Figure V.8:** Histogramme des teneurs en flavonols dans les extraits équivalents de la Quercétine (mg EQ/g Ps).

## Conclusion et perspectives

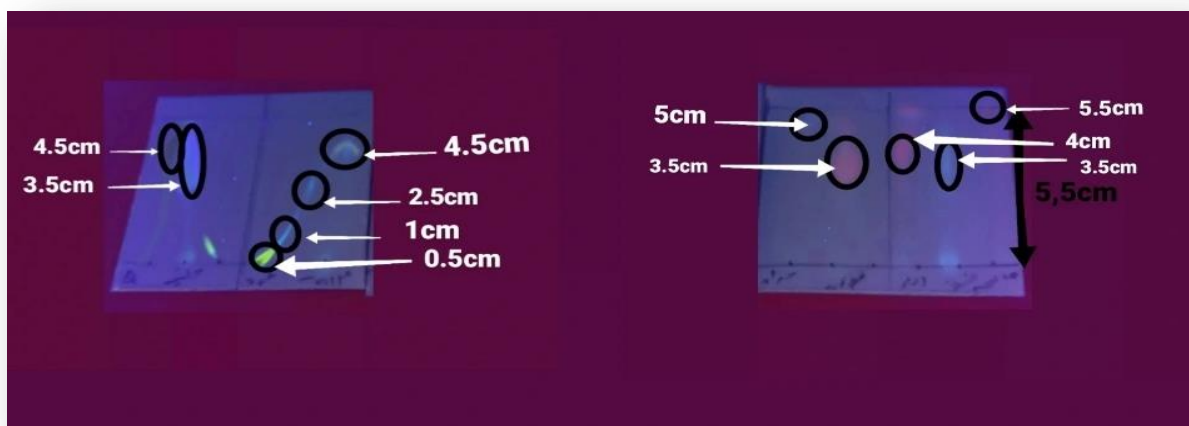


**Figure V.9:** Histogramme des teneurs en flavonols dans les extraits équivalents de la Rutine (mg ER/g Ps).

### V.1.4 .Caractérisation qualitatives des extraits

#### V.1.4 .1 .Caractérisation par CCM

Par ses faibles contraintes techniques, son emploi simple et son coût modeste, Cette technique informe sur le contenu en phyto composés en se basant sur les résultats analytiques. Dans notre étude, nous avons réalisé une chromatographie sur couche mince pour les neuf plantes étudiées et la Quercétine sur une plaque de gel de silice en utilisant deux systèmes. Les spots sont visualisés avant et après révélation sous une longueur d'onde de 366nm. Cette dernière a donné des fluorescences plus claires et distinctes. Les meilleurs chromatogrammes révélés aux (Dragendorff) et aux UV sont représentés dans les photos.



**Figure V.10:** CCM des extraits de flavonoïde et différents plantes révélé par Dragendorff.

## Conclusion et perspectives

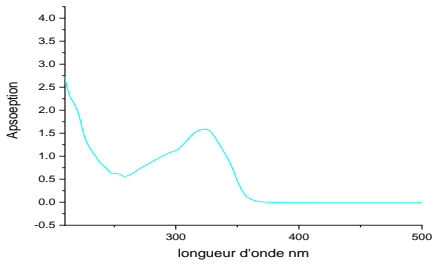
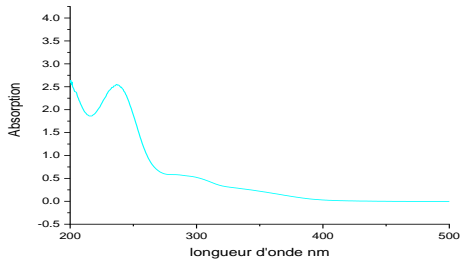
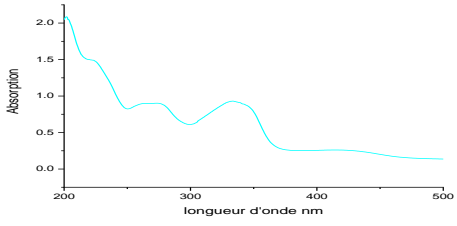
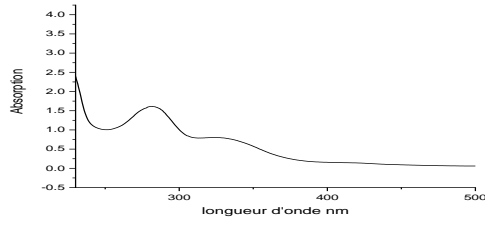
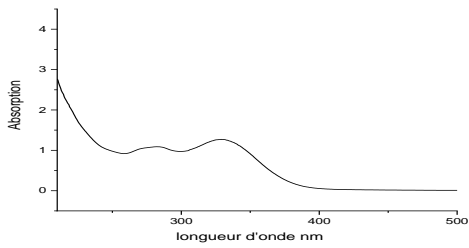
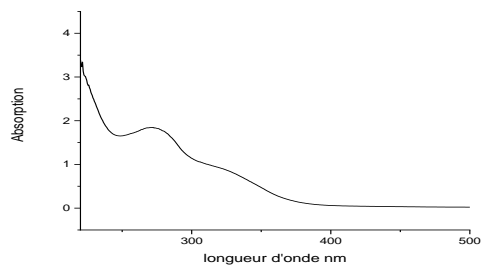
---

Le CCM visualisé sous UV présente des taches de couleur violet clair, jaune, jaune pale, rose, bleu, bleu pale, marron qui peuvent correspondre à plusieurs classes de métabolites secondaires.

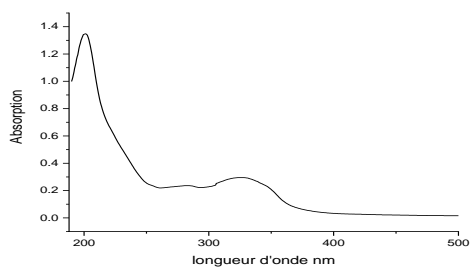
Les rapports frontaux (Rf) des différents échantillons des plantes étudiées sont représentés dans le tableau suivant.

## Conclusion et perspectives

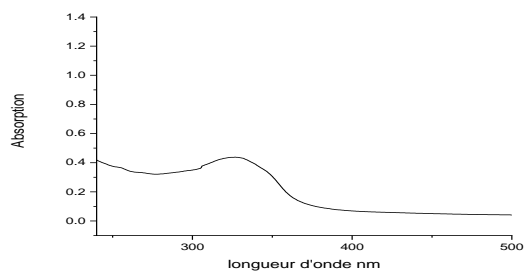
### V.1.4.2 .Caractérisation par UV visible

	
<p><b>Figure V.11:</b> Spectre d'absorption d'<i>Assa foetida</i> L.</p>	<p><b>Figure V.12:</b> Spectre d'absorption d'<i>Echium vulgare</i> L.</p>
	
<p><b>Figure V.13:</b> Spectre d'absorption de <i>Berberis vulgaris</i> L.</p>	<p><b>Figure V.14:</b> Spectre d'absorption d'<i>Ajuga iva</i> L.</p>
	
<p><b>Figure V.15:</b> Spectre d'absorption de <i>Salvia officinalis</i> L.</p>	<p><b>Figure V.16:</b> Spectre d'absorption de <i>Lavandula dentata</i> L.</p>

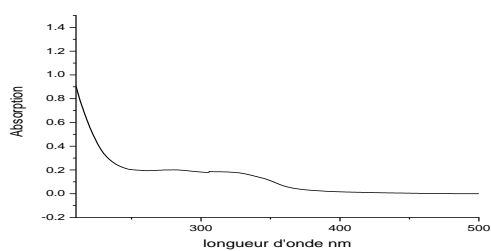
## Conclusion et perspectives



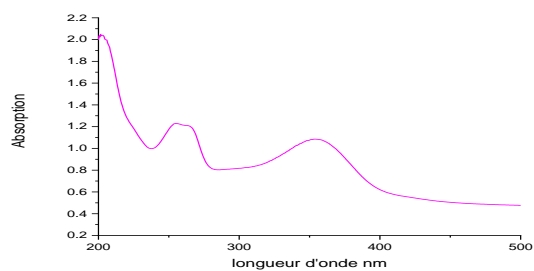
**Figure V.17:** Spectre d'absorption de *Laurus nobilis* L.



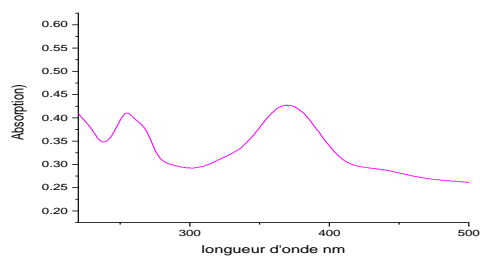
**Figure V.18:** Spectre d'absorption de *Pimpinella anisum* L.



**Figure V.19:** Spectre d'absorption de *Pergularia tomentosa* L.



**Figure V.20:** Spectre d'absorption de la Rutine.



**Figure V.21:** Spectre d'absorption de la Quercétine.

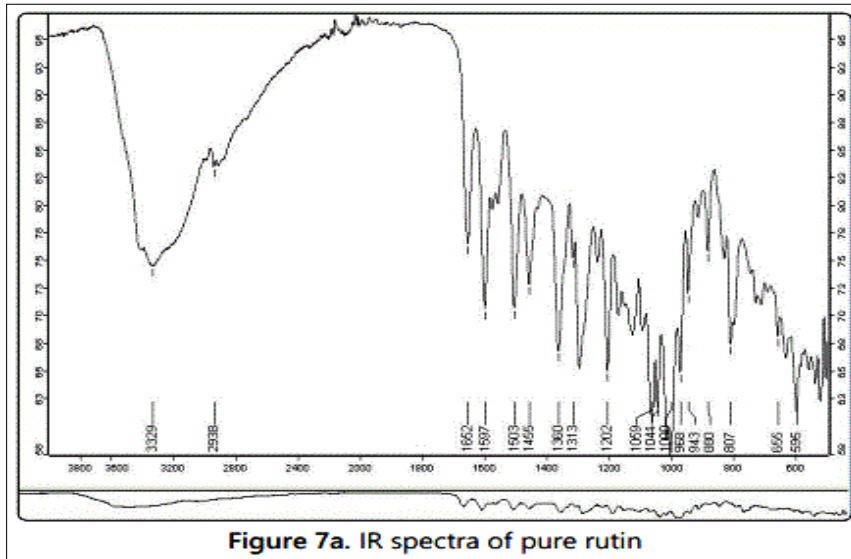


Figure V.25: Spectre IR de Rutine.

### V.1.5 .Evaluation des activités biologiques

#### V.1.5 .1. Evaluation de l'activité anti-hémolytique

Plusieurs études ont montré que certains métabolites secondaires notamment les flavonoïdes, les alcaloïdes et les saponosides possèderaient des propriétés anti-hémolytique (**Fiot et al., 2006**). À fin d'étudier l'effet des extraits étudié sur les globules rouges, un test de cytotoxicité in vitro est réalisé. L'évolution de l'effet hémolytique est évaluée par rapport à un témoin négatif et un autre positif contenant respectivement de (NaCl 0.9%+Globules rouge), les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau et figure suivante :

## Conclusion et perspectives

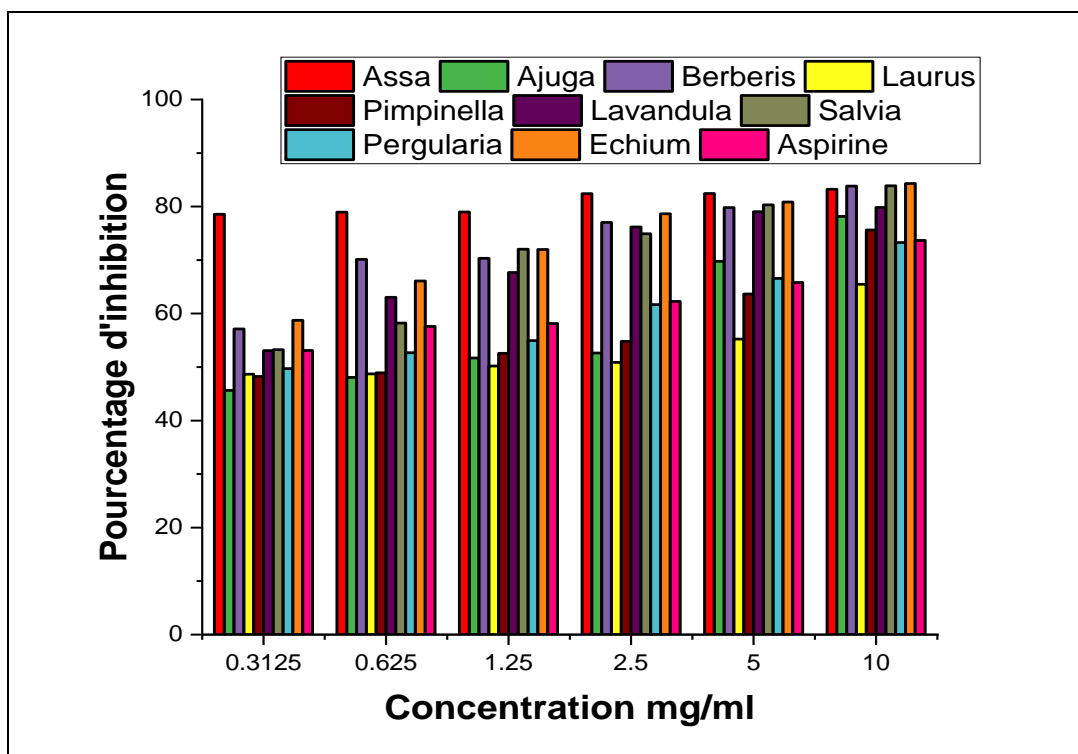


Figure V.31: Les pourcentages d'inhibitions par les extraits et le standard (Aspirine).

### V.1.5 .2. Evaluation de l'activité anticancéreuse

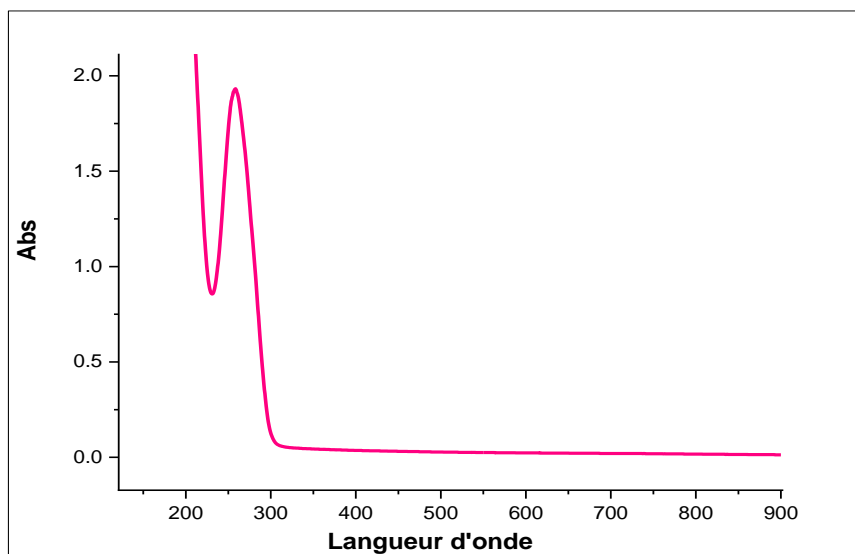
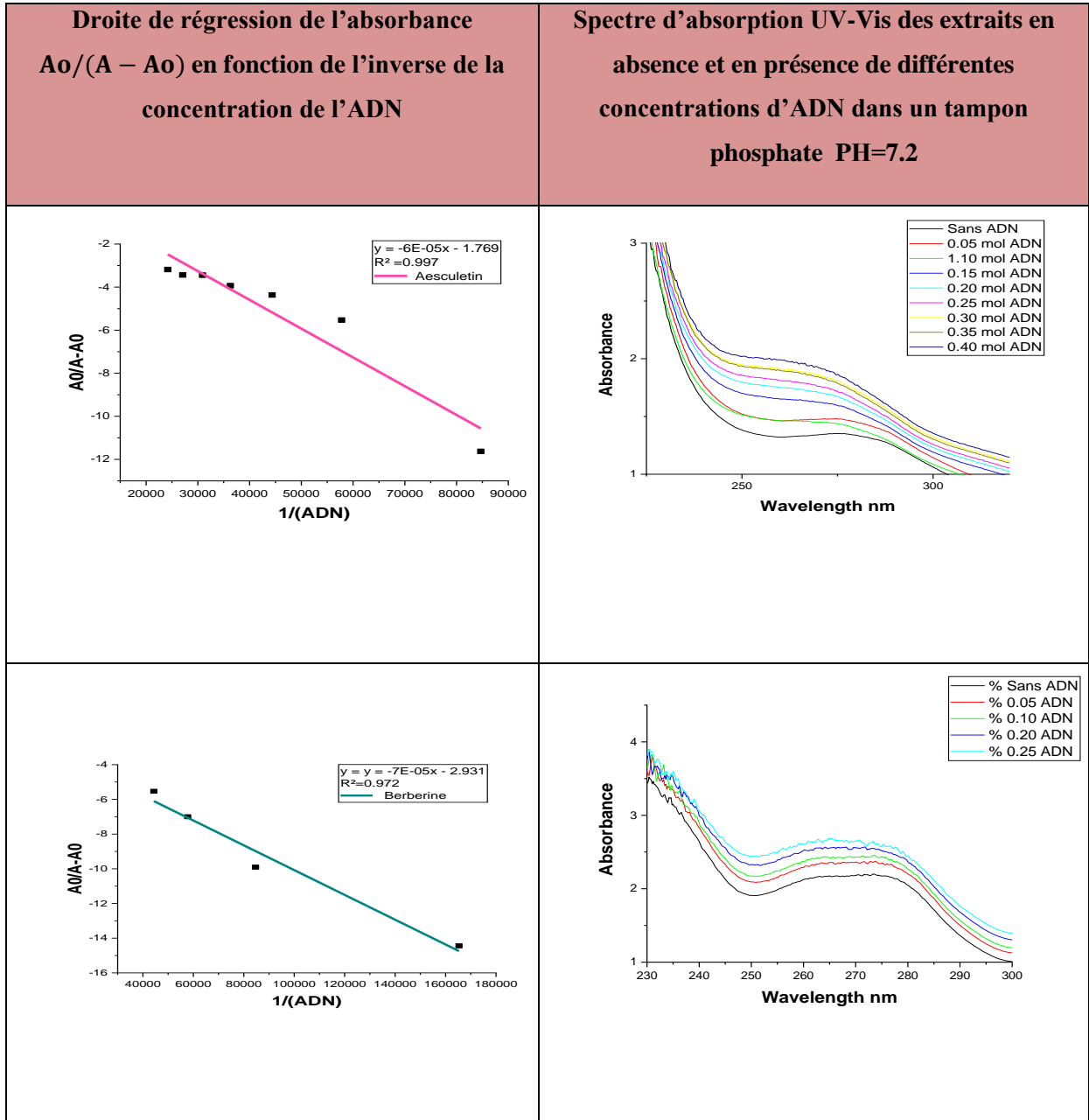
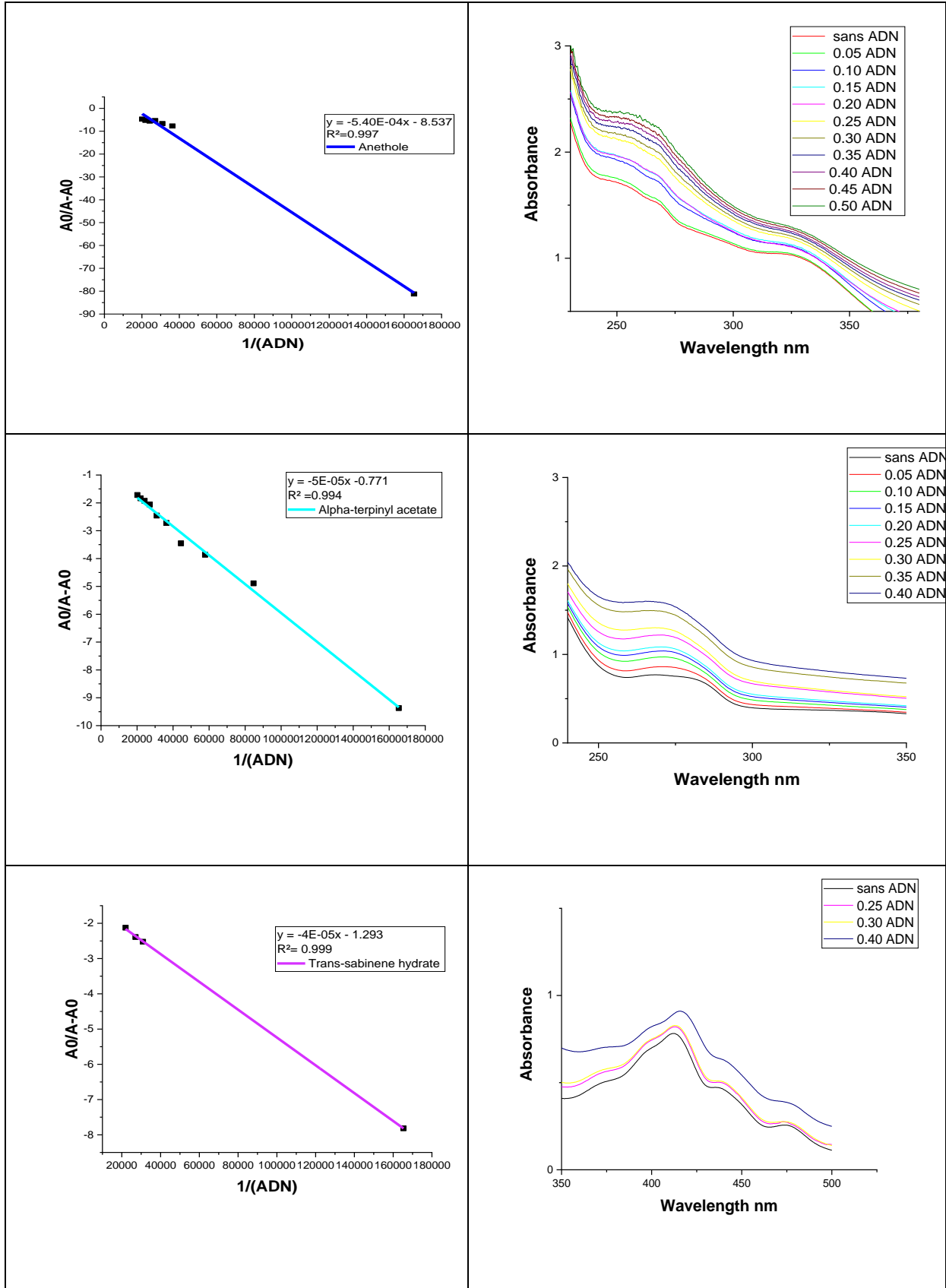


Figure V.32: Spectre d'absorption de l'ADN.

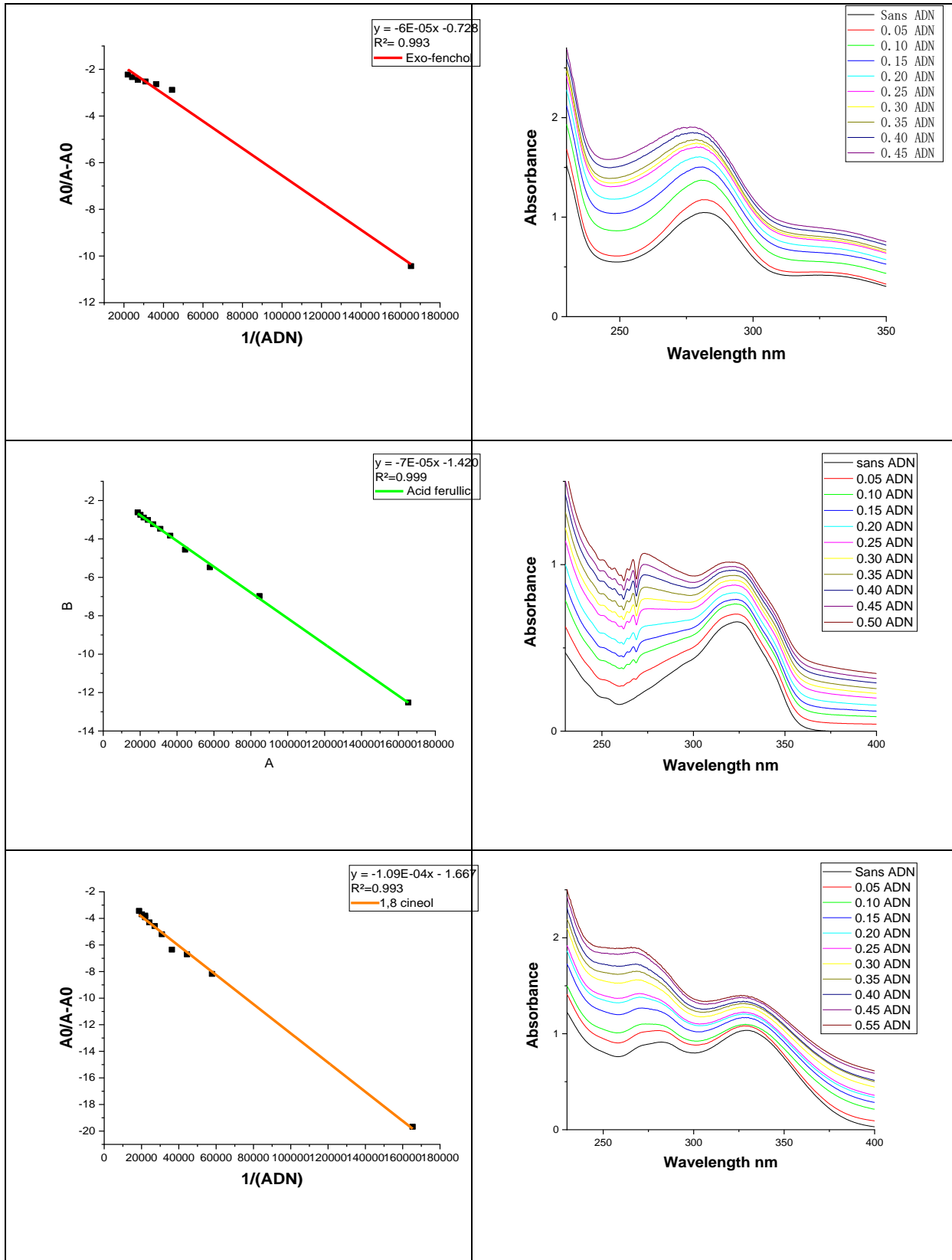
# Conclusion et perspectives



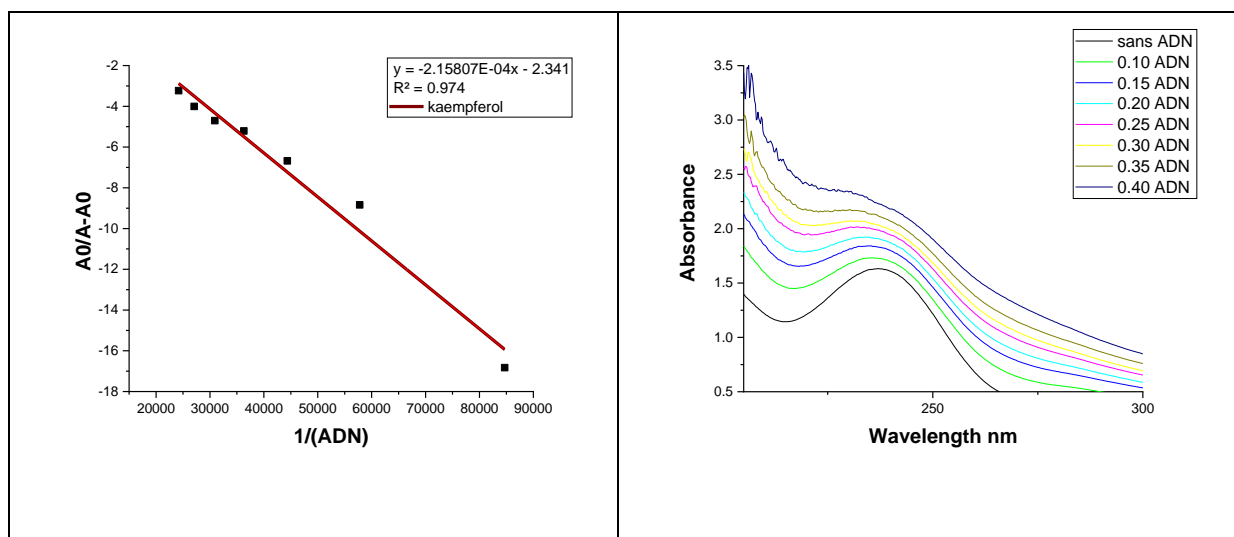
# Conclusion et perspectives



# Conclusion et perspectives



## Conclusion et perspectives

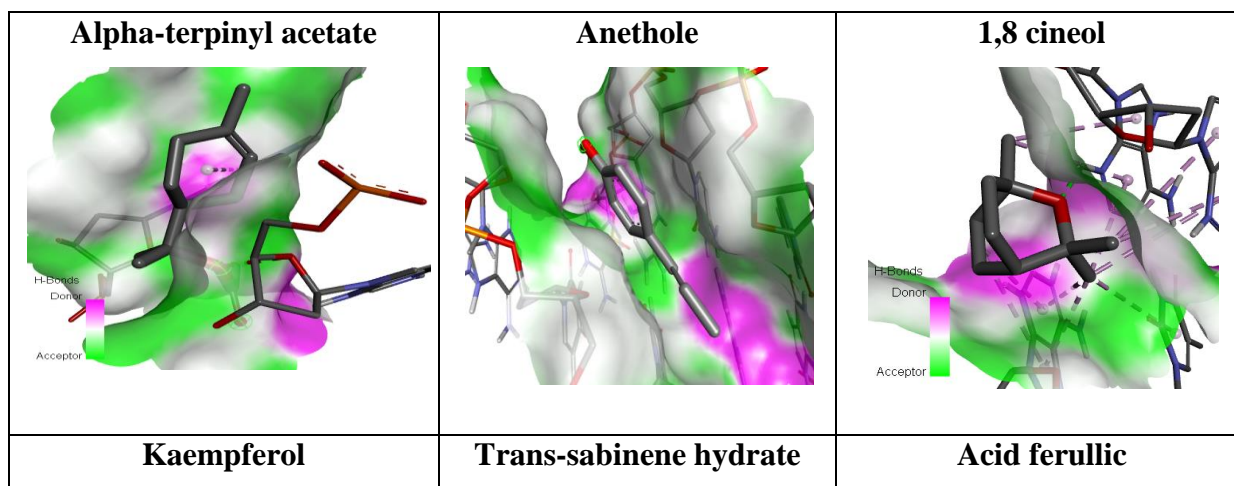


**Figure V.33:** Activité anti cancéreuse des extraits.

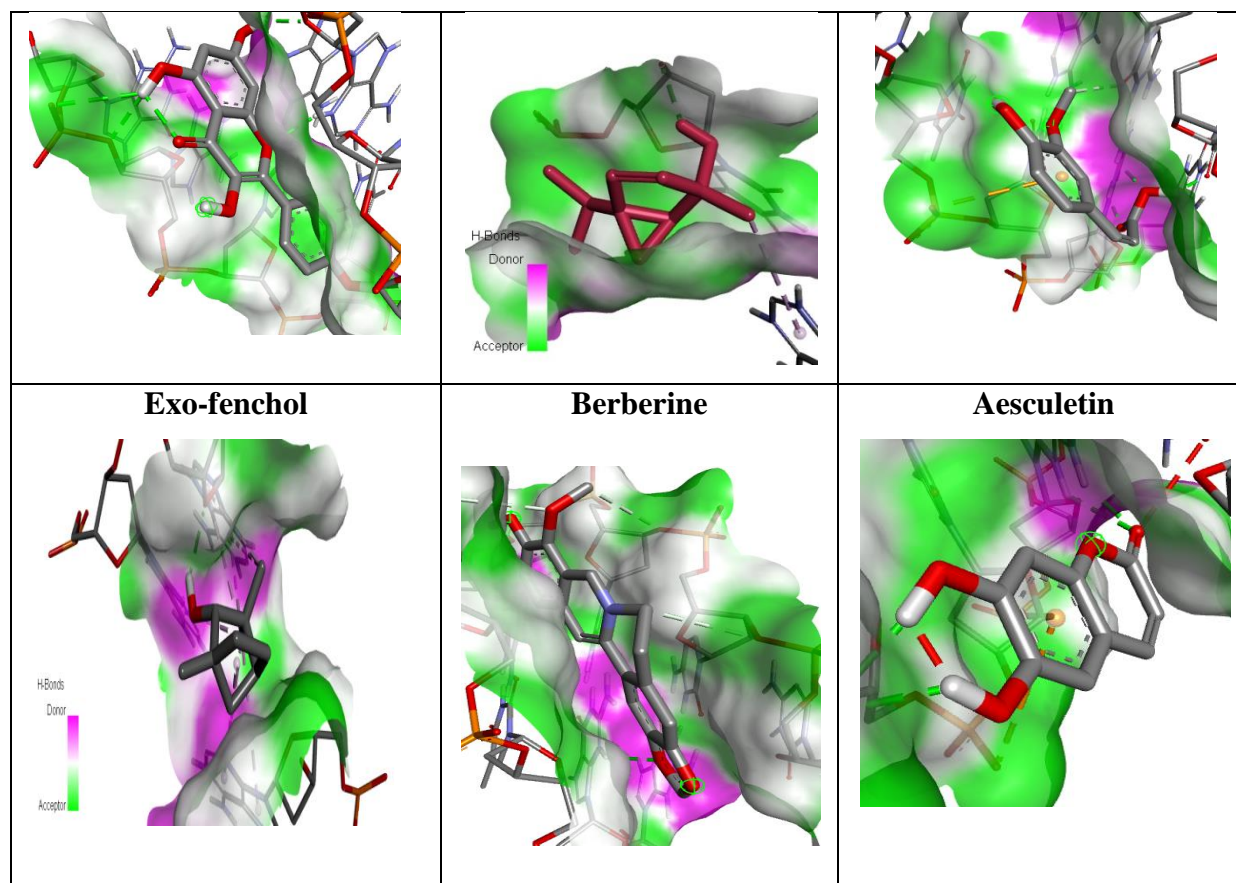
### V.1.5 .2. 2.Évaluation in-silico de l'activité anticancéreuse

L'amarrage moléculaire par le logiciel AUTODOCK de l'interaction de composés bioactives d'extraits avec l'ADN permet d'obtenir les paramètres de cette interaction à savoir : l'énergie libre de liaison  $\Delta G$  et la constante de liaison  $K$ .

Selon les valeurs des énergies libres de liaison  $\Delta G$ , la plus stable conformation est la conformation l'Aesculetin avec une valeur de  $\Delta G$  plus négative -26.54, et qui a trois liaisons hydrogène sont formées entre l'Aesculetin et l'ADN.



## Conclusion et perspectives



**Figure V.34:** Interaction de liaisons hydrogène et atomes des composés bioactifs et ADN.

### V.1.5 .2.3.Comparaison entre l'énergie libre $\Delta G$ dans in-vitro et in\_silico de l'activité anticancéreuse

### V.1.5 .3.Evaluation de l'activité antibactérienne

#### V.1.5 .3. 1.Etude in-vitro de l'activité antibactérienne

Dans ce que suit nous avons étudié in vitro le pouvoir antimicrobienne des extraits par deux techniques expérimentales. L'objectif de ce travail est d'évaluer la capacité des extraits à produire des composés bioactifs, pouvant présenter un effet thérapeutique antibactérienne.

#### a. Evaluation du l'activité antibactérien par diamètre d'inhibition

Le **tableau V.28** présente les diamètres des zones d'inhibition (en mm) pour chaque souche bactérienne et chaque concentration (mg/ml).

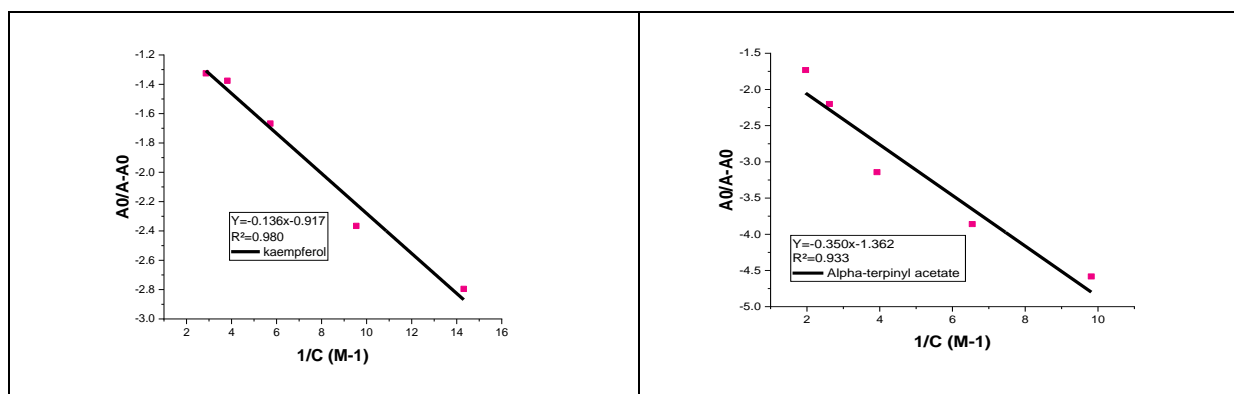
**Tableau V.28:** Diamètres des zones d'inhibition des deux souches bactériennes.

Composés	Acid ferullic	Anethole	kaempferol	Exo-fenchol	Alpha-terpinyl acetate

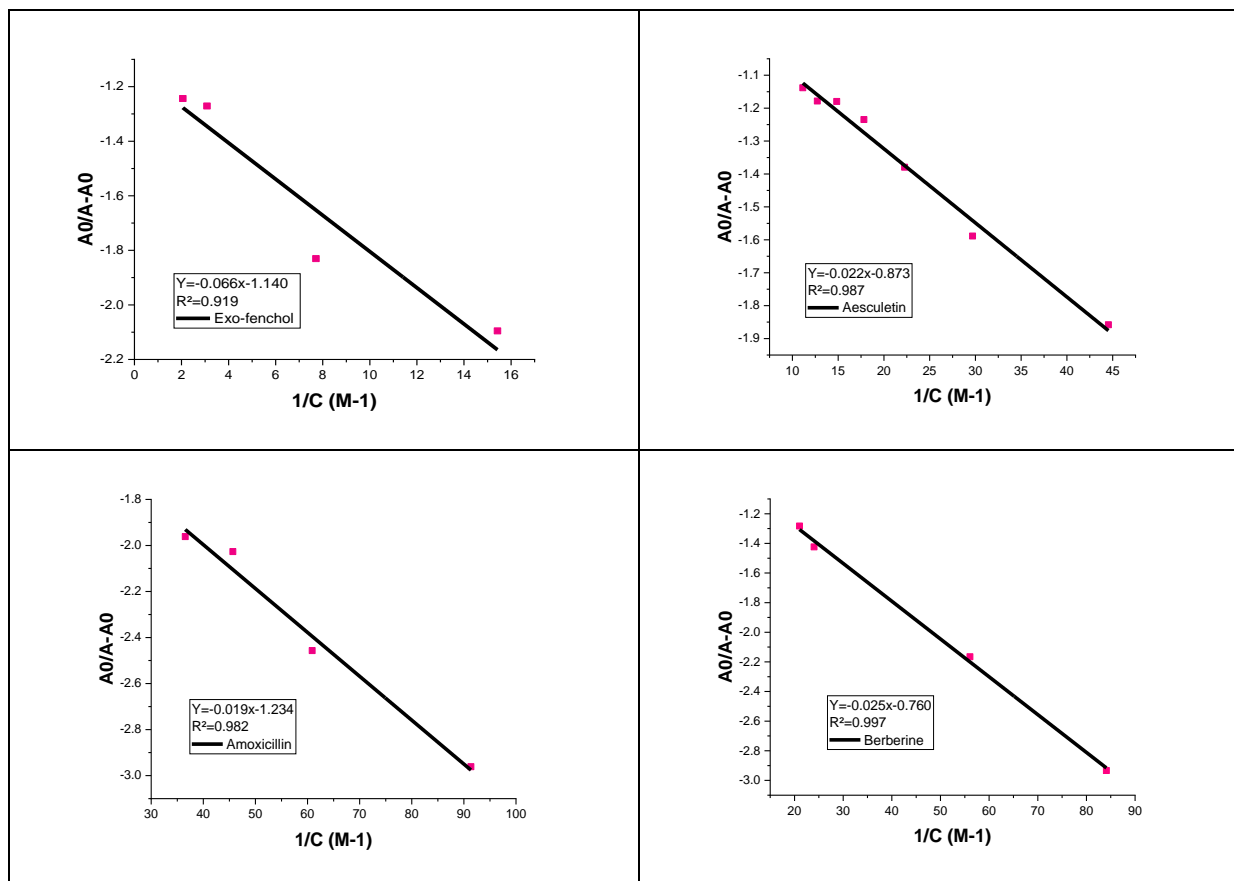
## Conclusion et perspectives

C(mg/ml)	<i>Ecoli</i>	<i>ST</i>	<i>Ecoli</i>	<i>ST</i>	<i>Ecoli</i>	<i>ST</i>	<i>Ecoli</i>	<i>ST</i>	<i>Ecoli</i>	<i>ST</i>
10	11	08	ND	08	12	11	12	10	10	09
20	12	07	09	09	10	10	11	07	15	13
30	10	09	13	08	13	08	07	10	11	09
50	07	07	10	09	09	09	14	10	15	08
75	06	10	15	08	ND	10	07	08	14	12
100	07	08	12	10	ND	11	08	09	15	09
Contrôle + (Amoxicillin)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

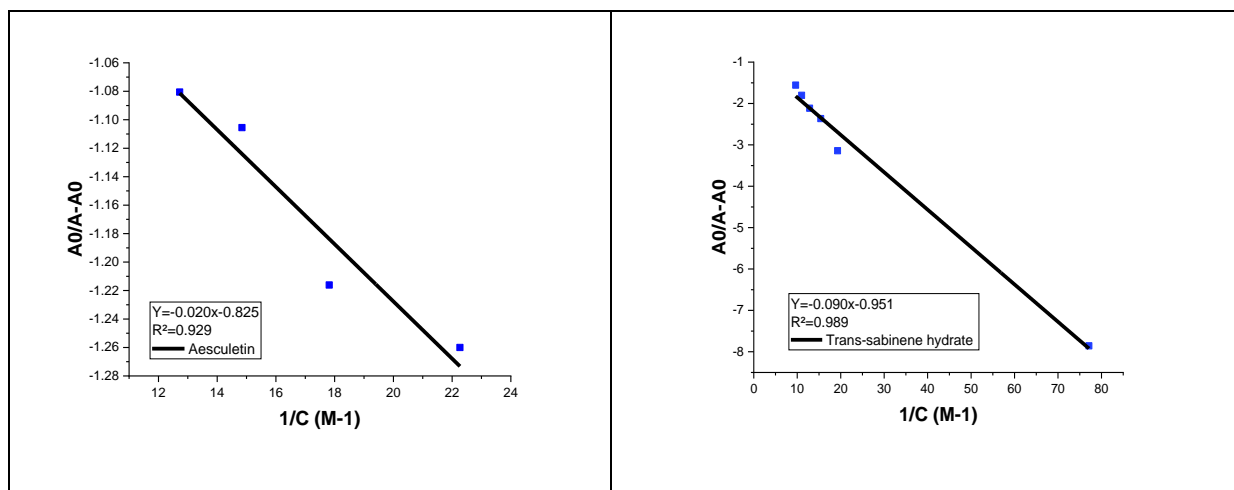
ND: Non définie.



## Conclusion et perspectives



**Figure V.39:** Tracés de  $1/C$  (M-1) en fonction de  $A_0/A-A_0$  utilisés pour calculer les constants de liaison des extraits étudiés avec *Staphylococcus aureus*.



L'absorption de la molécule dans l'intestin s'explique par le paramètre gastro-intestinal (GI), elle est rapportée comme élevée ce qui signifie que toutes les molécules sont fortement absorbées dans l'intestin HIA.

## Conclusion et perspectives

---

L'analyse des molécules par le paramètre de barrière hémato-encéphalique (BBB) qui protège le système nerveux central, montre que toutes les composées ont été prédits comme perméables à la membrane hémato-encéphalique sauf les deux composés: Aesculetin et kaempferol, ce qui présente un bon résultat pour les médicaments destinés à agir au niveau du système nerveux central.

Les résultats montrent également et contrairement au médicament de référence que toutes les composées possèdent un effet inhibiteur du CYP2C19 et CYP2C9. Ce pendant, nous n'avons remarqué aucune inhibition ou modification sur les différents isoformes de Cytochrome CYP2C9 pour l'Alpha-terpinyl acetate.

L'inhibition de ces enzymes est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables étant donné que les changements dans l'activité enzymatique CYP peuvent affecter le métabolisme des médicaments.

### V.1.5 .3. 2.3.Prédiction de la toxicité

Les résultats de la prédiction de la toxicité des extraits et de l'Amoxicillin établie à partir du serveur online Pro-Tox-II sont présentés dans le tableau suivant :

La toxicité est l'un des paramètres les plus importants pour établir le ADME des molécules étudiées. Les résultats obtenus montrent une présence des activités toxiques des extraits étudiés (Anethole, Alpha-terpinyl acetate, Aesculetin, kaempferol, Acid ferullic, Berberine) avec l'Amoxicillin pour les 5 types de toxicités présentés, par contre en marque l'absence des activités toxiques pour les extraits (1,8 cineol, Exo-fenchol, Trans-sabinene hydrate).

### V.1.5 .3. 3.Étude de l'inhibition de bactéries par amarrage moléculaire

L'étude de l'amarrage moléculaire des complexes ont été ancrés dans les extraits étudiés afin de prédire le mode de liaison possible des complexes avec la protéine et de mieux visualiser les interactions. Les études de simulation moléculaire prédisent également le site de liaison sélectionné ainsi que la meilleure configuration des ligands étudiés à l'intérieur de protéine.

### V.1.5 .3. 3.1. Optimisation structurelle

Les structures de conformation 3D entièrement optimisées de composés (Anethole, Alpha-terpinyl acetate, Aesculetin, kaempferol, Acid ferullic, Berberine, 1,8 cineol, Exo-fenchol, Trans-sabinene hydrate) sont présentées à la **Tableau V.63**.

◆ **Interaction entre le protéine de *S aureus* et composé bioactif de *Pimpinella anisum***

## Conclusion et perspectives

Forme un seul liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène d'Anethole et le numéro 129 acide aminé leucine (LEU129) de la chaîne B de *Staphylococcus aureus*.

**Tableau V.85:** Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Anethole et protéine de *Staphylococcus aureus*.

Liaison	Residu	AA	Distance H-A	Distance D-A	Angle du donneur	Donneur de protéine?	Chaîne latérale	Atome Donneur	Atome Accepteur
1	129B	LEU	1.76	2.71	152.63	✓	×	3811 [Nam]	4720 [O3]

### ◆ Interaction entre le protéine de *S aureus* et composé bioactif de *Laurus nobilis*

Forme un seul liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène d'Alpha-terpinyl acetate et le numéro 129 acide aminé leucine (LEU129) de la chaîne B de *Staphylococcus aureus*.

**Tableau V.87:** Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Alpha-terpinyl acetate et protéine de *Staphylococcus aureus*.

Liaison	Residu	AA	Distance H-A	Distance D-A	Angle du donneur	Donneur de protéine?	Chaîne latérale	Atome Donneur	AtomeAccepteur
1	129B	LEU	2.80	3.56	131.36	✓	×	3811 [Nam]	4722 [O2]

**Tableau V.88:** Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Alpha-terpinyl acetate et protéine de *Staphylococcus aureus*.

Liaison	Residu	AA	Distance	Atome deligand	Atome de protein
1	125B	LYS	3.64	4731	3771
2	147B	TYR	3.28	4732	4013
3	175B	LEU	3.36	4725	4303
4	184B	ILE	3.48	4726	4399

### ◆ Interaction entre le protéine de *S aureus* et composé bioactif d'*Echium vulgare*

## Conclusion et perspectives

---

Forme 5 liaisons hydrogène, la première entre l'atome d'oxygène de kaempferol et les acides aminés : ASN40 de la chaîne A, les restes des liaisons hydrogène sont formé entre l'atome d'oxygène de kaempferol et les acides aminés : GLU 107 et THR124 et MET127et LEU129 de la chaîne B de *Staphylococcus aureus*.

### ♣ Interaction entre le protéine de *P aeruginosa* et composé bioactif de *Lavandula dentata*

Forme 3 liaisons hydrogène, la première entre l'atome d'oxygène de Trans-sabinene hydrate et le numéro143 acide aminé phénylalanine (PHE143) de la chaîne H, le reste de liaisons hydrogène est formé entre l'atome d'oxygène de Trans-sabinene hydrate et le acides aminés: GLU145, VAL147 de la même chaîne H de *Pseudomonas aeruginosa*.

### ♣ Interaction entre le protéine de *C albicans* et composé bioactif de *Lavandula dentata*

Forme 3 liaisons hydrogène, la première entre l'atome d'oxygène de Trans-sabinene hydrate et le numéro143 acide aminé phénylalanine (PHE143) de la chaîne H, le reste de liaisons hydrogène est formé entre l'atome d'oxygène de Trans-sabinene hydrate et le acides aminés: GLU145, VAL147 de la même chaîne H de *Candida albicans*.

# Conclusion et perspectives

## Conclusion et perspectives

---

### Conclusion et perspectives

Notre étude s'est intéressée au screening phytochimique et au dosage des flavonoïdes totaux et des flavonols dans des extraits de plantes médicinales. Nous avons caractérisé ces extraits en utilisant diverses techniques telles que la CCM, la spectroscopie UV-Vis, IR et HPLC. En outre, nous avons évalué plusieurs activités biologiques, notamment l'activité antibactérienne, l'activité anticancéreuse et l'activité anti-hémolyse des extraits.

Les résultats ont montré une teneur élevée en flavonols par rapport aux flavonoïdes dans les extraits de plantes. Les composés flavonoïdiques ont été caractérisés avec succès à l'aide de techniques spectroscopiques et de chromatographie.

En ce qui concerne les activités biologiques, l'extrait d'*Echium vulgare* L a démontré de bons résultats dans la protection de la membrane des globules rouges, tandis que l'extrait de *Laurus nobilis* L a montré une faible protection. Les résultats de l'activité anticancéreuse, évaluée par l'interaction avec l'ADN, ont également été prometteurs avec des paramètres d'interaction K et  $\Delta G$  favorables.

L'activité antibactérienne a été évaluée à la fois *in silico* et *in vitro*. L'étude *in silico* de l'interaction entre les composés bioactifs des extraits et les protéines membranaires de différentes souches bactériennes a été réalisée par Docking moléculaire, tandis que l'évaluation *in vitro* a été réalisée en mesurant les zones d'inhibition ainsi que l'absorbance de la culture bactérienne des différentes concentrations des extraits étudiés.

En conclusion, nos résultats confirment que les plantes médicinales sont une source précieuse de nouveaux médicaments. Les extraits étudiés présentent des activités biologiques intéressantes, en particulier l'activité antibactérienne et anticancéreuse. Ces résultats contribuent à la recherche de nouvelles molécules d'origine naturelle pour la prévention et le traitement de diverses maladies.

À l'avenir, nous prévoyons d'utiliser ces résultats comme point de départ pour la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le développement de médicaments à base de plantes.

Comme perspectives:

- ✓ Nous devons étudier l'activité antibactérienne sur une gamme des micro-organismes plus variées.
- ✓ Faire les mêmes expériences sur des champignons et levures.
- ✓ Une analyse sur la détermination de CMI et CMB viennent compléter nos résultats.
- ✓ Etude de l'activité anti cancéreuse *in vivo* pour confirmer nos résultats *in vitro*.

## Conclusion et perspectives

---

- ✓ Etude de l'activité phagocytaire de ces extrait afin de confirmer l'activité anti cancéreuse.
- ✓ Evaluer l'activité anti hémolyse et anti cancéreuse par méthode électrochimique par voltamétrie cyclique pour bien confirmer les résultats spectroscopiques.

# **Références Bibliographique**

## Références Bibliographique

---

### Références Bibliographique

- **A., Bouchenaka, M., (2009).** Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract instreptozotocin-induceddiabetic rats, *Phytomedicine*, 16, 623–631.
- **Abe E, Delyle SG, Alvarez JC. (2010).** Liquid-liquid extraction: theory, applications and difficulties. *Annales de Toxicologie Analytique*, Vol. 22, n° 2, p 51-59.
- **Abou El-Hassan, M. A. I., Touw, D. J., Wilhelm, A. J., Bast, A., Van Der Vijgh, W. J. F.** Stability of monoHER in an aqueous formulation for i.v. administration. *Inter. J. Pharm.*,2000, 211 (1-2), 51-56.
- **Abu-Zaiton AS. 2010.** Anti-diabetic activity of *Ferula assafoetida* extract in normal acuminate, *Chemosphere* 63: 1568-1574.
- **ADAIKA. A. (2016).** Etude et détermination des paramètres de l'Interaction de trois médicaments anticancéreux Cisplatine, Dacarbazine et Doxoleme avec de l'ADN. Université Echahid Hamma Lakhdar –El OUED. Mémoire de Master en Biochimie appliquée.
- **ADAIKAAicha.(2020).**Synthèse,caractérisation,étudeinvitrodel'activitébiologiqueet analyseinsilicoetinvivodequelquesdérivésNferrocénylméthyltrishydroxyméthylamino méthanesetNferrocénylméthyltrifluorométhylanilines.Thèsededoctorat.Université'Ec hahidHammaLakhdar-ElOUED. aeruginosa. Mémoire de magister. UNIVERSITE BADJI MOKHTARAnaba. P75.
- **Aguilar\_Martinez. (2007).**H2-Erythrocytes\_MB7 : Hémathologie H2\_Faculté de médecine Montelieu\_Nîmes.
- **Ahmedou, A. (2021).** Conception De Nouveaux Inhibiteurs De 3clpro-Sars-Cov-2 Par Approche In Silico. Mémoire master de biotechnologie médicale. Université Mohammed V-Rabat.
- **Akbar S, (2020).** *Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae).Handbook of 200 Medicinal Plants. © Springer Nature Switzerland AG 2020. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0\\_44](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_44).
- **Akhlaghi F, Rajaei Z, Hadjzadeh MAR, Iranshahi M, Alizadeh M. 2012.** Antihyperglycemic effect of asafoetida (*Ferula assafoetida* oleo-gum-resin) in streptozotocin-induced diabetic rats, *World Applied Sciences Journal* 17: 157-162.
- **Al Mofleh, I, Abdulqader A Alhaider, Jaber S Mossa, Mohammed O Al-Soohaibani, Syed Rafatullah :** Aqueous suspension of anise

## Références Bibliographique

---

- “Pimpinellaanisum” protects rats against chemically induced gastric ulcers. *World J Gastroenterol*.2007.21; 13(7): 1112-1118.
- **Aliev, R.K., Yuzbashinskaya, P.A. (1953).** Nature of chemical compounds of barberry leaves and the effect of a preparation made from them on the contractility of smooth muscles of the uterus. *Doklady Akad Nank Azerbaldzhan SSR*, 9, 306-7.
  - **Al-Mekhlafi, N. et Masoud, A. (2017).** Phytochemical and pharmacological activities of *Pergularia tomentosa* L. à review. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sci-ences*, 4(11); 4558-4565.
  - **Amina, C., & Khaoula, N. (2017).** Etude in silico de l’effet inhibiteur potentiel d’un groupe de flavonoïdes contre la chitinase fongique. and alloxan-induced diabetic rats, *Pakistan Journal of Biological Sciences* 13: 97-100.
  - **Angelini P, Pagiotti R, Venanzoni R, Granetti B. 2009.** Antifungal and allelopathic effects of asafetida against *Trichoderma harzianum* and *Pleurotus* spp., *Allelopathy Journal* 23: 357-368.
  - **Annelise L, Françoise C-M, Camille B. (2017).** Huile essentielle de Laurier noble. *Actualités pharmaceutiques*, Vol. 56, n°571, p 57–60. antifungal properties, *Indian Journal of Animal Sciences* 77: 675-677.
  - **Anton R, Lobstein A. (2005).** Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Edition. Paris : de Tec & Doc. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma (Doctoral
  - **Aref, M, & Heded ,M.. (2015).** Contribution à l’étude phytochimique, les activités biologiques (Antioxydante et Antibactérienne) d’une plante médicinale *Cleome arabica* L (Région d'Oued Souf). En vue de l’obtention du diplôme de Master Académique en Biochimie Appliquée . Université Echahid Hamma Lakhdar , El OUED. P20.aromaticum and *Carum carvi* and their active components against the snail *Lymnaea*.
  - **Arrault, A. (2007).** Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données.
  - **Aruna K, Sivaramakrishnan VM. 1992.** Anticarcinogenic effects of some Indian plantproducts, *Food and Chemical Toxicology* 30: 953-956.
  - **Asada Y., Oshikawa T., Welli.** Antimicrobial flavonoids from *Glycyrrhiza glabra* hairy root cultures. *Planta medica*, 1998 ; 64(8): 746-747.
  - **Asselineau J., Zalta J.P., Boissier J.R. (1973).** Les antibiotiques: structure et exemples de mode d'action (No. 1353). Hermann.

## Références Bibliographique

---

- **Ayari B., Leila R., Sana Z., Hnia C. and Ahmed M. (2013).** Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of Tunisian *Ajuga reptans* L. essential oils, *Revue F. S. B XI*. 203-210.
- **Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, Sekkal FZ, Benmehdi H, Belkacem N.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *J Med Plants Res.* 2012 ; 6 (10) : 2041 – 2050.
- **AZZI, R. (2013).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien: enquête ethnopharmacologique; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar (Doctoral dissertation).
- **Babayi, H., Kolo, I., Okogun, J. I., & Ijah, U. J. J. (2004).** The antimicrobial activities of methanolic extracts of *Eucalyptus camaldulensis* and *Terminalia catappa* against some pathogenic microorganisms.
- **Badiaga M ,2012.** Etude ethnobotanique phyto chimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Université de Bamako, p : 10.
- **Badiaga, M. (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali.
- **Ballabio R, Goetz P. (2010)** Huile de graine/fruit de laurier *Laurus nobilis* L., *Laurus azorica*(Seub.) Franco, *Laurus novocanariensis* Rivas Mart., Lousã, Fern. Prieto, E. Dias, J.C. Costa et C. Aguiar. *Phytothérapie.* 2010;8(2): pp. 141-144.
- **Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., and Preissner, R. (2018).** ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 46, W257–W263. doi: 10.1093/nar/gky318.
- **Baricevic, D., Sosa, S., Della Loggia, R., Tubaro, A., Simonovska, B., Krasna, A., & Zupancic, A. (2001).** Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 125-132.
- **Barla A, Topçu G, Oksuz S, Tumen G, Kingston, DG. (2007).** Identification of cytotoxic sesquiterpene from *Laurus nobilis* L. *Food chemistry*, Vol. 104, n° 4, p 1478-1484.

## Références Bibliographique

---

- **Barreca, D., Trombetta, D., Smeriglio, A., Mandalari, G., Romeo, O., Felice, M. R., . . . Nabavi, S. M. (2021).** Food flavonols: Nutraceuticals with complex health benefits and functionalities. *Trends in Food Science & Technology*, 117, 194-204.
- **Bashir, S., Gilani, A.H. (2011).** Antiuro lithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. *Eur J Pharmacol*, 651,168-75.
- **Bbosa G.S., Mwebaza N., Odda J., Kyegombe D.B., Ntale M. (2014).** Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health*. 6(5), 410.
- **BeckeA(1993).** *J. Chem. Phys.*, , 98, 5648. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- **Belghomari, R., Belakhdar, I. (2020).** Etude de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de la plante médicinale *Lavandula dentata* de la région D'Ain T'émouchent. Centre Universitaire Belhadj Bouchaib d'Ain-Temouchent. P :74.
- **BELKHIRI F., BAGHIANI A., ZERROUG M. et ARRAR L. (2017).** Investigation of antihemolytic, xanthine oxydase inhibition, antioxidant and antimicrobial properties of *Salva verbenaca* L. aerial part extracts. *African Journal of traditional, complementary and alternative medicine*;14 (2) : 273–281.
- **Benavente-García, O., Castillo, J., Del Baño, M. J., Lorente, J.** Improved water solubility of neohesperidin dihydrochalcone in Sweetener Blends. *J. Agric. Food Chem.*, 2001, 49 (1), 189- 191.
- **BENBAHMED. N., OUTALEB.S.(2018).** Etude comparative de quelques herbes aromatiques commercialisées en Algérie en utilisant des méthodes analytiques et chimiométriques. Université A. MIRA – BEJAIA. Mémoire de Master Génie des Procédés.
- **Benkherara Salah, Ouahiba Bordjiba & Ali Boutlelis Djahra., 2011 ;** Etude de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de la Sauge officinale : *Salvia officinalis* L. sur quelques entérobactéries pathogènes ; Laboratoire de Biologie Végétale et Environnement, Faculté des Sciences, Département de Biologie, Université Badji Mokhtar, BP 12, Annaba 23000, Algérie. *Revue Synthèse* N°23,2011 ; page 74-75.
- **Bennaghmouch, L., Hajjaji, N., Zellou, A., Cherrah H. (2001).**, Etudepharmacologique d'*Ajuga iva*. Ed : *Masson*. 284.
- **Berman H., Westbrook J., Feng Z. et al.(2000).** *Nucl. AcidsRes.*, , 28, 235.

## Références Bibliographique

---

- **Bessas A, 2007.** Dosage biochimique des composés phénoliques dans les dattes et le miel récoltés dans le sud Algérien. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en biologie, Université Djillali Liabes -Sidi Bel Abbes, p : 41.
- **Bock Benoit., (2012).** Tela Botanica. Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France; BDNFF v 4 02. Bordeaux, France.
- **Bouchagra S. (2018).** Modélisation des interactions protéine-petites molécules : Etude de la relation structure-fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat en Chimie Organique et Bioorganique : Université Badji Mokhtar-Annaba. Algérie. 145 p.
- **Bouderbala S., Lamri-Senhadji M., Prost J., Lacaille-Dubois M.A. and Bouchenak M. (2008).** Changes in antioxidant defense status in hypercholesterolemic rats treated with *Ajuga iva*. Phytomedicine, 15, 453-461.
- **Boudiaf, K. (2006).** Etude des effets anti-xanthine oxydoreductase et anti-radicalaires des extraits des graines de *Nigella sativa*. Mémoire de magister .Setif
- **Boudjlida, A., Kaci, S., Karaki, S., Benayad, T., Rocchi, P., Smati, D., and Bouguerra Aouichat, S. (2019).** Berberis hispanica alkaloids extract induced cell death and apoptosis in human laryngeal cancer cells Hep-2. South African Journal of Botany, 125, 134–141. doi:10.1016/j.sajb.2019.04.006.
- **Bouhadjeb.A, Bouzaout.S (2018).** Évaluation de l'activité antioxydant in vitro des extraits de fleurs d'*Urginea maritima*. Thèse master académique en Biologie. Université Mohammed Seddik Ben ahia. Jijel.
- **Bouhmama, A. (2013).** Contribution à l'étude du pouvoir antimicrobien des extraits de feuilles de *Pergularia tomentosa* L. de la région d'Adrar. Mémoire de Master en Biologie. Université de Tlemcen. Tlemcen. 56 p.
- **Boukri. N. E. H (2014)** “Contribution à l'étude phytochimique des extraits bruts des épices contenus dans le mélange Ras-el-hanout,” université Kasdi Merbah Ouargla, Algérie. mémoire de master.
- **BOUNAB. N. (2011).** Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiff de métaux de transition asymétriques de cuivre et de nickel contenant un résidu pyrrolique électropolymérisable. Université FERHAT Abbas-Setif. Mémoire de Magister en Chimie appliquée.

## Références Bibliographique

---

- **Bouزيد D. 2018.** Evaluation de l'activité biologique de l'huile essentielle d'une plante
- **Bruneton J. 2009.** Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales. p 128.
- **Bruneton J.** Pharmacognosie et phytochimie des plantes médicinales. 3eme édition. Lavoisier, 1999, Paris.
- **Cacace JE, et Mazza G. (2000).** Extraction of anthocyanins and other phenolics from black currants with sulfured water. *Journal of agricultural and food chemistry*, Vol.50, n°21, p 5939-5946.
- **Calias, P., Galanopoulos, T., Maxwell, M., Khayat, A., Graves, D., Antoniadis, H., d'Alarcao, M.** Synthesis of inositol 2-phosphate-quercetin conjugates. *Carbohydrate Res.*,1996, 292, 83-90.
- **Cengiz N.(2008).** "Hepatoprotective Effects of Pimpinella anisum Seed Extract in
- **Chaabi M., 2008.** Etude phytochimique et biologique d'espèces végétales africaines: *Euphorbia stenocla* Baill. (Euphorbiaceae), *Anogeissus lio carpus* Guill. Etperr. (Combrétaceae), *Limoniastrum feei*(Girard) Batt. (Plumbaginaceae). Thèse de doctorat en pharmaco chimie, Université, Louis Pasteur et Université MENTOURI de Constantine (Alger): 179, 180.
- **Chabane D., Saidi F., Rouibi A. and Azine K. (2013).**Activité hypoglycémique de l'extraite aqueux d'*Ajuga iva* L. schreber chez les rats diabétiques induite par l'alloxane, *Afrique Science*, 09(1), 120-127.
- **CHABBI Amina et NABTI Khaoula :** Etude in silico de l'effet inhibiteur potentiel d'un groupe de flavonoïdes contre la chitinase fongique , *Phytopathologie et phytopharmacie*, Université 8 Mai 1945 Guelma , 2017,80 p .
- **Chang, J., Lee, R. et Lee, W.(2020).** La poursuite de *Staphylococcus aureus* se poursuit : le rôle des cellules persistantes. *Archives of Pharmacal Research* , 43(6), pp.630-638.
- **Chaouch A., 2001.** Etude des alcaloïdes dans le coloquinte *Colocynthis vulgaris* (L) Schrad (cucurbitacées). Mémoire de magister, Université d'Ouargla, P 44.
- **Chaudhuri S, Banerjee A, Basu K, Sengupta B, Sengupta P, (2007).** Interaction of flavonoids with red blood cell membrane lipids and proteins: Antioxidant and antihemolytic effects. *Bilobical Microbiological*, 41: 42–48.
- **Chenni D., Ait Yahia F.O., Boukourt J., Prost M.A. and Lacaille-Dubois M.B. (2007).** Effect of aqueous extract of *Ajuga iva* supplementation on plasma lipid profile

## Références Bibliographique

---

and tissue antioxidant status in rats fed a high-cholesterol diet, *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 207-213.

- **CHERIF .R., KEMASSIL.A., BOUAL.Z., BOUZIANE.N., BENBRAHIM. F., HADJSEYD .A., T. GHARBIT., OULD el HADJ-KHELIL. A., SAKEUR. M.L., OULD el HADJ. M.D.,2016.** activités biologiques des extraits aqueux de *pergularia tomentosa* l. (asclepiadaceae), *lebanese science journal*, vol. 17, no. 1,p26 .  
Chromatographic studies of *Pergularia tomentosa* L, an *Mitracarpus scaber* Zucc. (Leaves) Used in the Treatment of Dermatophytoses, *International Research Journal of Microbiology*. Vol, 4(1); 29-37.
- **COLOMB. F,** HPLC: Principe et Appareillage, Rouen (2016). cultivé (*Allium sativum*) de l'est Algérien vis-à-vis de différentes souches de *Pseudomonas*
- **Dadalioglu I, Evrendilek G. (2004).** Chemical compositions and antibacterial effects of essential oils of Turkish oregano, bay laurel, Spanish lavender and fennel on common foodborne pathogens. *J Agric Food Chem*, Vol .52, n°26, p 8255-60.
- **Dahane, N.R.L. (2017).** Etude des effets nématocides et molluscicides des extraits de quelques plantes sahariennes. Thèse de doctorat en sciences biologiques. Université Oran1 ABB, 41p.
- **Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017).** SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.
- **Dar, A. M., & Mir, S. (2017).** Molecular docking: approaches, types, applications and basic challenges. *J Anal Bioanal Tech*, 8(2), 1-3.
- **Darbyshire S. J., Favreau M. et Murray M. (2000).** Common and scientific names of weeds in Canada. *Agriculture and Agrifood Canada*, Ottawa. Publ. 1397/B.132 pp.
- **Dehpour AA, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. 2009.** Antioxidant activity of the methanol extract of *Ferula assafoetida* and its essential oil composition. *Grasas Aceites* 60: 405- 412.
- **Demir V., Guhan T., Yagcioglu A.K., Ddegirmencioglu A., (2004)** Mathematical modeling and the Determination of some Quality Parameters of Air-dried Bay leaves. *Biosystems Engineering*. 88 (3) : 325-335.
- **Demo A., Petrakis C., Kefalas P., Bosliou D.,** Nutrient antioxidants in some herbs and Mediterranean plants leaves. *Food Research international*. 31 1998, (5) : 351-354 p.

## Références Bibliographique

---

- **Devansh, M. (2012).** *Salvia officinalis* Linn: Relevance to modern research drive. *Planta Activa*, 4, 203-07.diabeticrats. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 20, 261-268.
- **Dias, M. C., Pinto, D. C., & Silva, A. (2021).** Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26(17), 5377.
- **Dias, R., Timmers, L. F. S. M., & Caceres, R. A. De Azevedo Jr., WF (Dias, 2008).** *Curr. Drug Targets*, 9(12), 1040-1047.
- **Diggle, S. et Whiteley, M.(2020).** Profil microbien : *Pseudomonas aeruginosa* : pathogène opportuniste et rat de laboratoire. *Microbiologie*, 166(1), pp.30-33.dissertation, Université d'Orléans).
- **Djeridan A, Yousfi M, Nedjmi D, Boutassouna D, Stoker Vidal N. (2006).**Antioxidant activity of some medical plants extracts containing phenolic compounds. *foods chemistry*, vol .97, n° 4, p654-660.
- **Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Boutassouna D., Stocker P., Vidal N., 2006.**Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97, pp :654-660.
- **Dory S. (2012).** Les logicielles de visualisation moléculaire dans l'enregistrement des sciences de la vie et de la terre :conception usages. Thèse de Doctarat de l'école normale superieure de CACHAN.
- **Drofler, H., et Roselt, G. (1989).** *The Dictionary of Healing Plants*. New York : Blandford Press.
- **Dupont F and Guignard J. (2012).** Abrégés de pharmacie. Botanique, les familles de plantes.15 ème édition.
- **Edeoga, H. O., Okwu, D. E., & Mbaebie, B. O. (2005).** Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African journal of biotechnology*, 4(7), 685-688.
- **El Hadji Said, K. (2016).** Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliquespar modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, thèse de master d'université de tlemcen faculté des sciences département de chimie. tlemcen. algérie).
- **El Hilaly J. and Lyoussi B. (2002).** Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 80,109-113.

## Références Bibliographique

---

- **El Hilaly J., Tahraoui A., Israili Z.H. and Lyoussi B. (2006).** Hypolipidemic effects of acute and sub-chronic administration of an aqueous extract of *Ajuga iva* L. whole plant in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 105, 441-448.
- **El Hilaly J., Tahraoui A., Israili Z.H. and Lyoussi B. (2007).** Acute hypoglycemic,
- **EL Hilaly, J., (2007).** Les propriétés pharmacologiques, ethnobotaniques et phytochimiques d'*Ajuga iva*. *A Guide to Medicinal plants in North Africa*, PP 19-20.
- **El shazly A., Ateya A., Abdel .Ali M., El dahmy S., Tel A., Wink M.,(1999).** Pyrrolizidine alkaloids from *Echium rauwolfu* and *Echium horridum* (Borraginaceae). *Z. Naturforschung*; 54:295 -300.
- **El shazly A., sarg T., Ateya A., Abdel azziz E., El dahmy S., Witte L.,Wink M.,(1996 a).** Pyrrolizidine alkaloids from *Echium setosum* and *Echium vulgare*. *Journal of naturel products*; 59:310-313.
- **Elqaj.M, A. Ahami, D. Belghyti, 2007:** La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires, Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc. En dédicace à *Hélichrysum italicum* (Roth) G. DON. Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas
- **Erler F, Ulug I, Yalankaya B. (2006).** Repellent activity of five essential oils against *Culex pipiens*. *Fitoterapia*, Vol.77, p 491-494.
- **Fabian, D., Sabol, M., Domaracké, K., Bujnéková, D. (2006).** Essential oils their antimicrobial activity against *Escherichia coli* and effect on intestinal cell viability. *Toxicol. In vitro* 20, 1435-1445.
- **Fabre Marie-Claude., Genin Aimé., Merigoux Jacques et Moget Elisabeth. (1992).** *Herboristerie Familiale, Des Recettes Simples, Pour Résoudre Les Problèmes Simples*, p93.
- **Fahed L. 2016.** Diversité chimique et potentiel antimicrobien d'huiles essentielles de plantes libanaises. Thèse de doctorat, Museum national d'histoire naturelle - MNHN PARIS, Ecole Doctorale Sciences de la Nature et de l'Homme – ED 227, Français, 173 p.
- **Fang F, Shengmin S, Kuang YC, Alexander G, Chi-Tang H, Robert TR. (2005).** Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (*Laurus nobilis*). *Food Chemistry*, Vol. 93, p 497–501.
- **Faraget El –Khawas (1998) in D -J. Charles (2013)** Antioxidant properties spices,herbal and other sources- edition: Springer (New York) 589 pages.

## Références Bibliographique

---

- **Fargeix, D.** Etude des mécanismes d'oxydation des flavonoides en relation avec leur activité antioxydante. Effets anti- et pro-oxydants dans l'inhibition de la peroxydation lipidique par les flavonoides. Université Claude Bernard- Lyon 1, Lyon, 2000, France.
  - Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S. et al. (1985). Medicinal plants in therapy. Bull. World Health Organiz., 63,965-981.
  - **Fatehi M, Farifteh F, and Fatehi-Hassanabad Z. 2004.** Antispasmodic and hypotensive effects of Ferula asafoetida gum extract, Journal of Ethnopharmacology 91: 321-324.
  - **Fatehi M, Saleh TM, Fatehi-Hassanabad Z, Farrokhfal K, Jafarzadeh M, Davodi S.** A pharmacological study on Berberis vulgaris fruit extract. J Ethnophar. 2005 ; 102 : 46 – 52.
  - **Fatteh.S (2019).** Etude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydant et antibactérien ) des extraits de la plante Teucrium palium L sous espèce Thymoïdes de la région Beni Souidek Biskra. Thèse de doctorat en chimie. Université Maculatum Khider .Biskra.
  - **Favier A. (2003) :** Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique. 108-115.
  - **Ferreira A., Proença C., Serralheiro M.L.M., Araújo M.E.M. (2006)** The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. J.Ethnopharmacology. 108: 31-37.
  - **Ferreres F., Barberan F. A. T., Tomas F., 1986:** Flavonoids From Lavandula dentata. Fitoterapia. 57, pp: 199-200.
  - **Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (Forli, 2016).** Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature protocols*, 11(5), 905-919.
- for professionnels de la santé - édition : presse pharmaceutique (Londres) 415 pages.
- **Friedman et al. (2002) dans M. Lis - Balchin (2006) - aromatherapy science : guide**
  - **Friedman, M., Jurgens, H. S.,** Effect of pH on the Stability of Plant Phenolic Compounds. J.Agric. Food Chem., 2000, 48 (6), 2101-2110.
  - **Frisch M., Trucks G., Schlegel H. et al.(2009).** Gaussian 09. Gaussian Inc., Wallingford CT.

## Références Bibliographique

---

- **Gaci Y, Lahiani S, 2016.** Evaluation de l'activité antimicrobienne et cicatrisante d'extraits de deux plantes de la Région de kabylie: *Pulicaria odora* L. et *Carthamus caeruleus* L. Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de master en Biologie. Université Mouhamed Bougara Boumerdes, p: 6.
- **Garcia-Salas G, P, Morales-Soto A, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. (2010).** Phenolic-Compound-Extraction Systems for Fruit and Vegetable Samples. *Molecules*, Vol.15, n°12, p 8813- 8826.
- **George Priya Doss, C., Chakraborty, C., Narayan, V., & Thirumal Kumar, D. (2014).** Computational approaches and resources in single amino acid substitutions analysis toward clinical research. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 94, 365–423. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800168-4.00010-X>
- **Ghedira, K., et Goetz, P., (2019).** *Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae) Épine-vinette. © Lavoisier SAS 2019. *Phytothérapie*, 17:159-163. DOI 10.3166/phyto-2019-0162.
- **Ghourri Mohamed., Zidane Lahcen & Douira Allal. (2013).** Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocaine (Tan-Tan), *Journal of Animal & Plant Sciences*, 17 :1, 2388-2411.
- **Gibbs PE., (1971).** Taxonomic studies of the genus *Echium*. I. An outline revision of the Spanish species. *Lagasca* ; 1:27-82.
- **Gorji A, Khaleghi Ghadiri M (2001).** History of epilepsy in Medieval Iranian medicine. *Neurosci Biobehav Rev*, 25(5):455–461.
- **Graves M., Mangold J., Jacobs J., (2010).** Biology, ecology, and management of blueweed (*Echium vulgare* L). Montana State University Extension. Bozeman, MT. EB0195.
- **Gulçın, I., Oktay, M., Kireççi, E. and Kufrevioğlu, O.I.** Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*. 2003, 83,371–382.
- **Gurbuz I, Ustun O, Yesilada E, Sezik E, Akyurek N, (2002).** in vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 83, p 241– 244.
- **Gwalter RH. (1992)-** Examens de laboratoire. Dans : *Pratique de la Clinique Canine*. Editée par : Niemand. H. G et Suter. P.F. Edition Vigot, France : 45-56 p.
- **Habibatni Z, 2008.** Effet toxicologique de quelques plantes algériennes. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister. Université Mentouri de Constantine, p : 18.

## Références Bibliographique

---

- **Halimi, A.K. (2004).** Les plantes médicinales en Algérie. 1<sup>ère</sup> édition. BERTI Edition. Alger. PP: 156-157.
- **Hanachi P et Golkho SH.** Using HPLC to Determination the Composition and Antioxidant Activity of Berberis Vulgaris. Eur J Sci Res. 2009 ; 29 (1) : 47 – 54.
- **Hanachi P, Kua SH, Asmah R, Motalleb G, Fauziah O.** Cytotoxic effect of Berberis vulgaris fruit extract on the proliferation of human liver cancer line (HepG2) and its antioxidant properties. Int. J. Cancer Res. 2006 ; 2 : 1 – 9.
- **Hans W.K. (2007).** 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition.
- **Hänsel R, Sticher O and Steinegger E (1999).** Pharmakognosie Phytopharmazie , 6th ed, Springer Verlag Berlin. pp. 692–695.
- **Harborne J.B., 1973.** Phytochemical methods, Chapman and Hall, LTD, London. pp. 49-188.
- **Harborne J.B., 1998.** Phytochemical methods. A guide to modern techniques of Plants analysis. Third Edition. pp : 203-214.
- **Harborne, J. B., Williams, C. A.,** Advances in flavonoid research since 1992. Phytochemistry, 2000, 55 (6), 481-504.
- **Harikrishna, D., Rao, A. V. A., & Prabhakar, M. C. (2004).** Pharmacological investigation of prunin-6"-Op-coumarate : A flavonoid glycoside. Indian journal of pharmacology, 36(4), 244.
- **Hartmann, T, (2007).** From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. Phytochemistry. p68, 2831–2846.
- **Hassan, S.; Umar. R.; Ladan, M.J.; Myemike, P.; Wasagu, R.S.U.; Lawal, M. et Ebbo, A.A. (2007).** Nutritive Value. Phytochemical and Antifungal Properties of Pergularia tomentosa L. (Asclepiadaceae). International Journal of Pharmacology. 3 : 334–340.
- **Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002).** Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. The Journal of nutritional biochemistry, 13(10), 572-584. hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects of continuous intravenous infusion of a
- **IBRAHIM, H., OUAZINE, Y. (2014).** Utilisation de la spectrophotométrie UV-visible pour l'étude de l'extraction solide-liquide du thym. Université A. MIRA-BEJAIA, Faculté de Technologie.

## Références Bibliographique

---

- **Imanshahidi M et Hosseinzadeh H.** Pharmacological and Therapeutic Effects of *Berberis vulgaris* and its Active Constituent, Berberine. *Phytother. Res.* 2008 ; 22 : 999 – 1012.
- **Iserin P, 2001.** Larousse encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2 London : Larousse, pp : 13- 292-295.
- **Ivanovska N et Philipov S.** Study on the anti-inflammatory action of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *Int J Immunopharmac.* 1996 ; 18 (10) : 553 – 561.
- **Jade, Dhananjay & Gupta, Dinesh. (2016).** Introduction to methods for molecular docking and HT virtual screening. 10.13140/RG.2.2.12322.84167.
- **Jiofack, T., Ayissi, I., Fokunang, C., Guedje, N., Kemeuze, V. 2009.** Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong Valley forest in Cameroon — *African Journal of Pharmacy and pharmacology* 3 (4): 144-150.
- **Jyothilakshmi, V., Thellamudhu, G., Kumar, A., Khurana, A., Nayak, D., Kalaiselvi, P. (2013).** Preliminary investigation on ultra high diluted *B. vulgaris* in experimental urolithiasis. *Homeopathy*, 102,172-8.
- **Karabin M., Tereza Hudcová., Lukáš Jelínek., Pavel Dostálek., 2015.** Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. Department of Biotechnology, Faculty of Food and Biochemical Technology, University of Chemistry and Technology, Prague, Technická 5, 166 28 Prague 6, Czech Republic.
- **Karakas F., Yildirim A et Turker A. (2012).** Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. *Turk J Biol*, 36: 641-652.
- **Karumi, Y. O. V. O., Onyeyili, P. A., & Ogugbuaja, V. O. (2004).** Identification of active principles of *M. balsamina* (Balsam Apple) leaf extract. *J Med Sci*, 4(3), 179-182.
- **Khadri, S. (2009).** Evaluation de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de l'ail
- **Khalighi-Sigaroodi F, Hadjiakhoondi A, Shahverdi AR, Mozaffarian VA, Shafiee A. 2005.** Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ferulago bernardii* Tomk. and *M. Pimen.*, *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences* 3: 100-104.

## Références Bibliographique

---

- **Khalil E A, Afifi F U, Al-Hussaini M, (2007).** Evaluation of the Wond healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Musmusculus*). *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.109, p 104-112.
- **Khan A, Zaman G, Richard A, Anderson. (2009).** bay leaves improve glucose and lipid profile of people with type 2 diabetes. *j Clin biochemNutr*, Vol 44, p52-56.
- **Khosrokhavar R, Ahmadiani A, Shamsa F.** Antihistaminic and Anticholinergic Activity of Methanolic Extract of Barberry Fruit (*Berberis vulgaris*) in the Guinea- Pig Ileum. *J Med Plants*. 2010 ; 9 (35) : 99 – 105.
- **Kim, I.-S. (2021).** Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants*, 10(7), 1064.
- **Kosalec I, Gregurek B, Kremer D, Zovko M, Sanković K, Karlović K.** Croatian barberry (*Berberis croatica* Horvat): a new source of berberine – analysis and antimicrobial activity. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2009 ; 25 : 145 – 150.
- **Kosalec I, Pepljnak, S et Kustrak, D.** Activité antifongique de l'extrait fluide et del'huile essentielle de fruit d'anis (*Pimpinellaanisum* L, Apiaceae). *Acta Pharm.*2005, 55: 377-385.
- **Kosalec I, Bakmaz M., Pepeljnjak S. and Vladimir-Knez EICS. (2004).** Quantitative analysis of the flavonoids in raw propolis from northern Croatia. *Acta Pharm.* 54: 65-72.
- **Kubeczka K.H., Bartsch A., Ullmann I.(1982).** "Recent studies on essential oils of Apiaceae." *Aetherische Oele, Ergeb. Int. Arbeitstag.* 158-187.
- **Kumar P, Singh DK. 2006.** Molluscicidal activity of *Ferula asafoetida*, *Syzygium*
- **Lacaille-Dubois M.A., Chenni A., Yahia D.A., Boukortt F.O., Prost J. and Bouchenak M.(2006).**Hypolipidemic and antioxidant effect of *Ajuga iva* in rats fed a high-cholesterol diet. 54<sup>th</sup>Annual Congress on Medicinal Plants Research, Helsinki, Finland, 29 August-2 September, Poster126.
- **Ladoh Y, Dibong S, NyegueM, DjembissiT, LentaN, MpondoM, YinyangJ, and Wansi, J. (2015).**Activité antioxydante des extraits méthanoliques de *Phragmanthera Capitata* (Loranthaceae) récoltée sur *Citrus sinensis*. *Journal of Applied Biosciences*, vol.84, p7636-7643.
- **Lahmar, I., Belghith, H., Ben Abdallah, F. et Belghith, K. (2017).** Nutritional Composition and Phytochemical, Antioxidative, and Antifungal Activities of *Pergularia tomentosa*. *L Bio Med Research International*, 9; 1-9.

## Références Bibliographique

---

- **Laifaoui A, Aissaoui M, 2019.** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région sud de la wilaya de Bouira (Sour Elghozlane et Bordj Oukhriss), DIPLOME MASTER, UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA, pp : 3 -11.
- **Lanez,E.(2016).** Etude in silico et invitro de l'interaction de quelques amides ferrocéniques avec l'ADN.Mémoire de master.Université Mohamed Khider -Biskra.
- **Lawrence B.M., 1996:** Progress in essential oils. Perfumer & Flavorist 21, 55-68.
- **LEBBAD, F. (2016).** *Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation* (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid).
- **Lee CL, Chiang LC, Cheng LH, Liaw CC, Abd El-Razek MH, Chang FR, Wu YC. 2009.** Influenza A (H1N1) antiviral and cytotoxic agents from *F. assa-foetida*, Journal of Natural Products 72: 1568-1572.
- **Lendvaib , Zelles T ., ROZSA B , Vizies. 2002.** Vinca alkaloid exchanges morphological dynamics of dentric neocortical Layer 2/3 pyramidal cells. Brain Research Bulletin, 59 (4):257-260.
- **Lesueur D., Serra D.de Rocca, Bighelli A., Hoi T.M., Ban N.K., Thai T.H., CasanovaJ. ; (2007).** Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Michelia faveolata* Meryll ex Dandy from Vietnam. Flavour and Fragrance Journal, 22, 317-321.
- **Lim, T.K.,**« Plantes comestibles médicinales et non médicinales »,Springer Netherlands, (2014), 1024p.lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* L. Schreber whole plant in streptozotocin-induced
- **Makni M., Haddar A., Kriaa W. and Zeghal N. (2013).** Antioxidant, Free Radical Scavenging, and Antimicrobial Activities of *Ajuga iva* Leaf Extracts. *International Journal of Food Properties*, 16, 756-765.
- **Makris, D. P., Rossiter, J. T.** An investigation on structural aspects influencing product formation in enzymic and chemical oxidation of quercetin and related flavonols. Food Chem.,2002, 77 (2), 177-185.
- **Malecky M, 2008.** Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins, THÈSE Pour obtenir le grade de Docteur, Agro Paris Tech, p : 9.
- **Mansor, S, (2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales :*Artemisiaabsinthium* L , *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides*- Etude in vivo. Université, Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf. P19.

## Références Bibliographique

---

- **Maolin Wang 1,2,3, Yuanyuan Yu 1,2,3, Chao Liang 1,2,3, Aiping Lu 1,2,3,\* and Ge Zhang 1,2,3, ( 2017).** Review Recent Advances in Developing Small Molecules Targeting Nucleic Acid International Journal of Molecular Sciences Medicinal Chemistry & Drug Discovery.
- **Markham KR. (1982).** Technics of flavonoids identification. Academic Press.
- **Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Henriques, M., Silva, S., & Ferreira, I. C. (2015).** Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. Food chemistry, 170, 378-385.
- **Marzouk, I. (2021).** Activite Antioxydante, Metabolisme Des Composants Polyphenoliques et Méthodes D'étude De L'activite Antioxydante.
- **Mastelic J.M., Kustrak D., 1997:** Essential oil and glycosidically bound volatiles in aromatic plants: I. Lavandin (*Lavandula hybrida reverchon*). Acta Pharmaceutica. 47, pp:133- 138.
- **Matsuda H, Shimoda H, Uemura T, Yoshikawa M. (1999).** Preventive effect of sesquiterpenes from Bay leaf on blood ethanol elevation in ethanol-loaded Rat: Structure requirement and suppression of gastric emptying. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, Vol. 9, p 2647-2652.
- **McCall, A. D., Kumar, R., and Edgerton, M. (2018).** *Candida albicans* Sfl1/Sfl2 regulatory network drives the formation of pathogenic microcolonies. *PLoS Pathog.* 14:e1007316. doi: 10.1371/journal.ppat.1007316. medicinal plants Josif Panacic. Belgrade and Art Grafik Belgrad 1999 , p 151-167. Médicinale Helminthothecaechioides, Mémoire de fin d'études Diplôme Master, Université
- **Medjaheri, H., Mehadjri, F. (2020).** Etude du pouvoir antifongique des huiles essentielles de quatre plantes aromatiques (*Lavandula* sp., *Origanum* sp., *Salvia officinalis* et *Thymus* sp.) vis-à-vis du champignon *Fusarium* sp. Université Abdelhamid Ibn-Badis Mostaganem. P : 11-12.
- **Mégraud F. (2017).** La résistance aux antibiotiques de *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro & Oncologie Digestive.* 24(2), 179-181.
- **Meliani N, Dib MEA, Allali H, Tabti B.** Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asi Pac J Trop Biomed.* 2011 ; 468 – 471. méridionales. Tome II. Ed. C.N.R.S. Paris. p603,781-793
- **Mierziak, J., Wojtasik, W., Kostyn, K., Czuj, T., Szopa, J., & Kulma, A. (2014).** Crossbreeding of transgenic flax plants overproducing flavonoids and

## Références Bibliographique

---

- glucosyltransferase results in progeny with improved antifungal and antioxidative properties. *Molecular Breeding*, 34(4), 1917-1932. <https://doi.org/10.1007/s11032-014-0149-5> <https://bu.umc.edu.dz/theses/chimie/BEN5084.pdf> .
- **Mitkov S., Obreshkova D., Ilieva I., Pangarova T., Pencheva I., (2002).** Poisonings in agriculture. *Acta Pharmacology Turcica* ; 44: 43-48.
  - **Mohamed CHENNI; (2010).** Contribution à l'étude chimique et biologique de la racine d'une plante médicinale : *Bryonia dioica* Jacq. Mémoire de magister. p :50,51,52.
  - **Mompon, B., Lemaire, B., Mengal, P., Surbled, M.** In *Extraction des polyphénols: du laboratoire à la production industrielle*, Polyphenols, Bordeaux, 15-18 juillet 1996,
  - **Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008).** Molecular docking. In *Molecular modeling of proteins* (pp. 365-382). Humana Press.
  - **Motalleb G, Hanachi P, Kua SH, Fauziah, O, Asmah R.** Evaluation of phenolic content and total antioxidant activity in *Berberis vulgaris* fruit extract. *J Biol Sci.* 2005 ; 5 : 648 – 653. Mouloud Mammeri de Tizi- Ouzou, p : 3. multi-drug resistant bacteria. *Journal of nanoscience and nanotechnology.* 14(7) : 4745-4756.
  - **Nafees Muhammad and Zijian Guo(2014).** Metal-based anticancer chemotherapeutic agents *Chemical Biology* 2014, 19:144–153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.02.003>.
  - **Narayana K. R., Reddy M. S., Chaluvadi M. R. et Krishna D. R. 2001.** Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology.*, 33 : 2-16  
Anthoni J. Synthèse enzymatique, modélisation moléculaire et caractérisation d'oligomères de flavonoïdes. [2007]: Lorraine;
  - **NESBA Safa et HENKA Fatma, (2018).** Evaluation des activités biologiques de la plante médicinale *Ephedra alata* alenda de la région d'El Oued (In vitro et In vivo). Mémoire de master. p03 ,04.
  - **Nollet, ML et Toldrà, F.** Manuel d'analyse des composés actifs dans les aliments fonctionnels. Édition : CPC press. 2012, 936 pages.
  - **Ntalli et al. (2011) dans D -J. Charles (2013).** Épices aux propriétés antioxydantes, à base de plantes et autres sources. Édition : Springer (New York) 589 pages.

## Références Bibliographique

---

- **Olivier G and Imaël H N B. (2017).**Essential Oils as an Alternative to Pyrethroids' Resistance against Anopheles Species Complex Giles (Diptera: Culicidae).Molécules, Vol, 22, n°10, p121.
- **Oloyede, O. I. (2005).** Chemical profile of unripe pulp of Carica papaya. Pakistan journal of nutrition, 4(6), 379-381.
- **Onawunmi C, Militello M, Settanni L, Aleo A, Mammina C, Moschetti G, Giammanco G.(1984).** Chemical composition and antibacterial potential of Artemisia arborescens L. essential oil. Curr Microbiol. 62, 1274-81.
- **OsatoM.(2009).** Comparison of the Etest and the NCCLS-approved agar dilution method to detect metronidazole and clarithromycin resistant Helicobacter pylori. Int. J. Antimicrob.Agents, 17 (1): 39-44.
- **Ounis R, Boumaza D, 2017.** Evaluation du contenu phénolique et des activités biologiques de Teucrium polium. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de master en biologie. Université L'arbi Ben Mhidi-Oum El Bouaghi, p : 27.
- **P. P. McCue and K. Shetty.(2004).** "Inhibitory effects of rosmarinic acid extracts on porcine pancreatic amylase in vitro," Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, vol. 13, no. 1, pp. 101–106.
- **Paganini, J., Plantinga, N., Arredondo-Alonso, S., Willems, R. et Schürch, A.(2021).** Récupération des plasmides Escherichia coli en l'absence de données de séquençage à lecture longue. Micro- organismes, 9(8), p.1613.
- **Panaiva, L , (2006).** Les techniques chromatographiques orientées sur les matériaux composites. Conférence Eurocopter, pp 2-24.
- **Papageorgiou V. P. (1980).** Naturally occurring isohexenyl naphthazarin pigments : a new class of drugs. Planta Medica, 38: 193-203.
- **Papageorgiou V.P., (1999).** Naturally occurring isohexenyl naphthazarin pigments: a new class of drugs .Planta Medica; 38:193-203.
- **Pardo F., Perich F., Torres R., Delle- Monache F., (2000).**Stigmast-4-ene- 3,6-dione,an unusual phytotoxic sterone from the roots of Echium vulgare L. Biochemical Systematics and Ecology; 28: 911-913.
- **Pariente L. (2001)** Dictionnaire des sciences pharmaceutique et biologique. 2ème Ed. Académie nationale de pharmacie. Paris 1643 p.

## Références Bibliographique

---

- **Patel D, Desai S.2016.** Phytochemical screening, in vitro anti-microbial and antiinflammatory activity of methanolic extract of aster lanceolatus willd leaves. International Journal of Medicine Research, 1(1): 26-30.
- **Pekking, A, Picand, B, Hacene, K, Lokie F.& Guerin ,P, (1987) .** Oligimères procyanidoliques (Endotélon) et système lymphatique. Artères et Veines. Publications médicales AGCF. Vol. (6) .pp512-513.
- **Pessel, F. (2013).** Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels [Université Paris Sud - Paris XI]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00986261>.
- **Peter , K, Vollhardt , C, Schore, N, "Traité de chimie organique ", 4ème Ed. De Boeck , Bruxelles, 2004,p.444-49.**
- Peter, KV Manuel d'herbes et d'épices. Edition : édition de tête de bois limitée. 2001, 325 Pages.
- **Pharmacopée ayurvédique de l'Inde. (1989).** partie 1. Gouvernement de l'Inde, ministère de la santé et Département de la santé et de la protection de la famille, 1 p. 49-50.
- **Piacente, S., Masullo, M., De Nève, N., Dewelle, J., Hamed, A., Kiss, R. & Mijatovic, T.(2009).** Cardenolides from Pergularia tomentosa Display Cytotoxic Activity Resulting from Their Potent Inhibition of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. J. Nat. Prod. 72 : 1087–1091.
- **Pietta, P. G. (2000).** Flavonoids as antioxidants. Journal of natural products, 63(7), 1035-1042.
- **Pulley, G.** Solubility of naringin in water. Ind. & Engin. Chem., 1936, 8 (5), 360.
- **Quezel P, Santa S . 1963.** Tome 2: édition du centre nationale de la recherchescientifique, I 5,quai Anatol-France paris 7°.
- **Quezel P, Santa S. (1962).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales. Tome I Edition. Paris : Centre National de la Recherche Scientifique. P565.
- **Quezel, P. et Santa, S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques
- **Quy-Diem D, Artik E, Phuong L, LienH. (2014).** Effect of extraction solvent on totalphenol content, total flavonoid content and antioxidant activity of Limnophila aromatic. *J. food and drug analysis*, Vol.22, n°3, p 296-302.

## Références Bibliographique

---

- **Rahimi.f et Refice.Z (2021).** Substances d'origine végétales et les activités biologiques d'un Apiaceae.Thèse mastère. Université Mohammed Boudiaf .M'sila.
- **Rajaei, Z., Hajzadeh, M., Shafiee, S., Alavinejhad, A., Samarghandian, S. (2011).** Effect of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) on serum glucose and lipids in streptozotocindiabetic rats. *Clin Biochem*, 44, 334.
- **Rathisre, P. R, Mohan, R et Murugesan, K. 2013.** In-vitro Anti-Inflammatory Activity of Methanolic Root Extract of *Erythrina Indica* Lam. *International Journal of Research in Chemistry and Environment*, 3(4): 48-51. Rats,"pharmacologyonline, pp. 870–874.
- **Rebouh, M. et Belkhirat, S. (2016).** Evaluation de l'activité antibactérienne et le pouvoir cicatrisant d'une Asclepiadaceae. Mémoire de Master en Biologie. Université M'ha-med Bougara. Boumerdes, pp : 43-60 .
- **Reshma et al. 2014.** In vitro anti-inflammatory, antioxidant and nephroprotective studies on leaves of *Aegle marmelos* and *Ocimum sanctum*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(4): 121-129.
- **Rezzik D, 2016.** Etude des Propriétés Biologiques et Physico-chimiques d'une Plante
- **Rice-evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., &Pridham, J. B.(1995).** The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolicflavonoids.*Free radical research*, 22(4), 375-383.
- **Richard H. et Peyron F.,( 1992).** Epices et aromates, Ed .Tec & Doc-Lavoisier, Paris,p. 339.
- **Ristic D., Brikic N.T &Zalfija. (1999).**salvia officinalis l ,Bric D (ed) institue for
- **Rizk A.M. (1982):** Constituents of plants growing in Qatar. *Fitoterrapia*, 52 (2): 35-42.
- **Robles – Zepeda et al., (2011)** in D -J. Charles (Antioxidant properties spices,herbal and other sources. Edition: Springer (New York), 589 pages.
- **Ross, I.A (2005).** *Ferula assafoetida*. In : *Medicinal Plants of the World*, Volume 3. Humana Press. [https:// doi.org/10. 1007/978-1-59259-887-86](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-887-86).
- **Rozman V, Kalinovic I, Korunic K. (2007).** Toxicity of naturally occurring compounds of Lamiaceae and Lauracéae to three stored-product insects. *Journal of Stored Products Research*, Vol. 43, p 349-355.

## Références Bibliographique

---

- **Sadique, J., Al-Rqobah, W. A., Bughaith, M. F., et El-Gindy, A. R. ,1989.** The bio-activity of certain medicinal plants on the stabilization of RBC membrane system. *Fitoterapia*, 60, 525-532.
- **Saeed Arayne M, Sultana N, Bahadur SS.**The Berberis story : Berberis vulgaris in
- **Saidman, E., Yurquina, A., Rudyk, R., Molina, M. A. A., Ferretti, F. H. A** theoretical and experimental study on the solubility, dissolution rate, structure and dipolar moment of flavones in ethanol. *J. Molec. Struct. Theochem.*, 2002, 585 (1-3), 1-13.
- **Saleem M, Alam A, Sultana, S. 2001.** Asafoetida inhibits early events of carcinogenesis: a chemopreventive study, *Life Sciences* 68: 1913-1921.
- **Salehi, B., Selamoglu, Z., Sener, B., Kilic M., Kumar Jugran, A., Tommasi, N., Sinisgalli, C., Milella, L., Rajkovic, Jovana., Maria Flaviana B. Morais-Braga, Camila F. Bezerra, Janáína E. Rocha, Henrique D.M. Coutinho, Ademiluyi, A., Shinwari, Z., Jan, S., Ebru Erol, Zulfiqar Ali, Ostrander, E., Javad Sharifi-Rad, María de la Luz Cádiz-Gurrea, Taheri, Y., Martorell, M., Segura Carretero, A., and Cho, W. (2019).** Berberis Plants- Drifting from Farm to Food Applications, *Phytotherapy, and Phytopharmacology. Foods*, 8(10):522.
- **Salhi N, Goumni Z, Salhi A, mehani M, Vleria et Terzi. (2015).** Évaluation de l'activité antifongique in vitro des huiles essentielles de *Laurus nobilis* L. sur la croissance mycélienne de *Fusarium sporotrichoide*. *Revue Elwihat pour les recherches et tude* ISSN, vol .8, n° 2, p34-44.
- **Sanago R., 2006.**Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako(Mali): 53.
- **Sayyah M., Valizadeh J., Kamalinejad M.** Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole. *Phytomedicine*,2002. 9 : 212-216 p.
- **Seghaouil M, Zermane A, 2017.** Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques in vitro de l'espèce *Myrtuscommunis* L, Mémoire du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, p : 21.Sétif 1, 105 p.
- **Sherbanivs'kii L.P . (1971).** Presence of shikonin in some species of the family Boraginaceae and its effect on lactic acid bacteria. *Ukr. Bot. Zh*, 28: 504-508.
- **Shinkafi S.A., 2013.** Antidermatophytic activities. phytochemical screening and

## Références Bibliographique

---

- **Shopana Set Vidhya R. (2016)**- Evaluation of in vitro hemolytic activity of different parts of abutilon indicum (linn.). World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5(5): 1182-1196 p.
- **Shu, Y.Z., 1998.** Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. Journal of Natural Products 61, 1053– 1071.
- **Singh et al., (2002)** in Watson R.R et al., (2011) –Nuts and seeds in health and diseases prevention- edition: Elsevier, 1187 pages.
- **Singh R. 2007.** In vitro evaluation of aqueous and alcoholic extracts of spices for
- **Singh R., Smitha M.S., Singh S.P. (2014).** The role of nanotechnology in combating
- **Smith, G., Thomsen, S., Markham, K., Andary, C., Cardon, D.** The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes. J. Photochem. & photobiol A: Chemistry, 2000, 136, 87-91.
- **So Jin Lee, Jae-Cherl Kim, Myo Jeong Kim, Motomitsu Kitaoka, Cheon Seok Park, Su Yong Lee, et al.** Transglycosylation of Naringin by Bacillus stearothermophilus Maltogenic Amylase To Give Glycosylated Naringin [Internet]. 1999 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf990034u>
- **Sudria, C., Pinol, M.T., Palazon, J., Cusido, R.M., Vila, R., Morales, C., Bonfill, M. et Canigüeral, S.**, «Influence des régulateurs de croissance des plantes sur la croissance et la teneur en huile essentielle des plantules cultivées de Lavandula dentata », Plant cell tissue and organ culture, V.58, (1999), 177-184.
- **Sun, W., Hesam, M., Shahrajabian, and Qi, Cheng. (2021).** Barberry (Berberis vulgaris), a medicinal fruit and food with traditional and modern pharmaceutical uses. Israel Journal of Plant Sciences. <http://dx.doi.org/10.1163/22238980-bja10019>.
- **Tabata M., Mizukami H., Naoe S. et Konoshima M. (1975).** Antimicrobial activity of Lithospermum erythrorhizon callus cultures. Yakugaaku Zasshi, 95: 1376-1379.
- **Taleb-Senouci, D., Ghomaria, H., Kroufa, D., Bouderbala, S., Prostb, J., Dubois, L. M. Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z. H. and Lyoussi B. (2007).** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). Journal of Ethnopharmacology, 110, 105-117.

## Références Bibliographique

---

- **Taylor R. D., Jewsbury P. J., Essex J. W. 2003.** FDS: flexible ligand and receptor docking with a continuum model and soft-core energy function. *J. Comput. Chem.* 24 (13), 1637-1656.
- **Teuscher E., Anton R., et Lobstein A., (2005).** *Plantes Aromatiques (épices, aromates, condiments et huiles essentielles).* Edition Tec et Doc. Paris. Edition. E.M. inter. Allemagne. P :266 therapeutics. *Pak J Pharm Sci.* 2007 ; 20 (1) : 83 - 92.
- **Tomas-barbarberan F.A., Tomas-Iorente F., Ferreses F., Garcia-viguera C., (1986).** Flavonoids from *phiomis lychnitys*. *Phytochimastery*; 25, 1253.
- **Topal et al., (2008)** in D -J. Charles (2013). *Antioxidant properties spices, herband and other sources.* Edition: Springer (New York) 589 pages.
- **Touhami Lanez, Hanane Ben aicha, Elhafnaoui Lanez & Makhtar Saidi, (2017):** 32 -Electrochemical, spectroscopic and molecular docking studies of 4-methyl -5-(phenylimino)methyl-3H-1,2-dithiole-3-thione interacting with DNA, *Journal of sulfur Chemistry*, DOI 10.1080/17415993.2017.1391811.
- **Trad M. (2020).** Etude de l'activité biologique d'huile essentielle de *Juniperus Thurifera*. Mémoire master de science biologique. Université Mohammed Khider de Biskra.
- **Trease G.E., Evans W.C., 1989:** *A textbook of Pharmacognosy* (13th edition) Bacilluere Tinal Ltd, London. 1994.
- **Ulanowska, K., Tkaczyk, A., Konopa, G., & Wêgrzyn, G. (2006).** Differential antibacterial activity of genistein arising from global inhibition of DNA, RNA and protein synthesis in some bacterial strains. *Archives of Microbiology*, 184(5), 271–278.
- **Ungar, Y., Osundahunsi, O. F., Shimoni, E.,** Thermal stability of genistein and daidzein and its effect on their antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.*, 2003, 51 (15), 4394-4399.
- **W- Erdman et , Balentine J. D., Arab L ., Beecher G., Dwyer J. T., Folts J., Harnly.,** *The Journal of Nutrition*, 1 March 2007.
- **Walle, T.** Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Radic. Biol. & Med.*, 2004, 36 (7), 829-837.
- **Yakhlef G, Laroui S, Hambaba L, Aberkane 2M-C, Ayachi A.(2011).** Évaluation de l'activité antimicrobienne de *Thymus vulgaris* et de *Laurus nobilis*, plantes utilisées en médecine traditionnelle. *Ethnopharmacologie*. Vol.9, p 209-218.

## Références Bibliographique

---

- **Yang, Y., Trevethan, M., Wang, S., & Zhao, L. (2022).** Beneficial effects of citrus flavanones naringin and naringenin and their food sources on lipid metabolism: An update on bioavailability, pharmacokinetics, and mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 108967.
- **Yoshikawa M, Shimoda H, Uemura T, Morikawa T, Kawahara Y, Matsuda H. (2000).** Alcohol Absorption Inhibitors from Bay Leaf (*Laurus nobilis*): Structure-Requirements of Sesquiterpenes for the Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 8, p 2071-2077.
- **Zerari M, 2015.** Etude Ethnobotanique de quelques plantes Médicinales utilisées dans le nord d'Algérie, Mémoire du diplôme Master, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, p : 9.
- **Zerroug M.M., Zouaghi M., Boumerfeg S., Baghiani A., Nicklin J. and Arrar L. (2011).** Antibacterial Activity of Extracts of *Ajuga Reptans*, and *Teucrium Polium*. *Advances in Environmental Biology*, 5(2), 491-495.
- **Zovko Cončić M, Kremer D, Karlović K, Kosalec I.** Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. and *Berberis croatica* Horvat. *Food Chem Toxicol*. 2010 ; 48 : 2176 – 2180.

# **Annexes**

Annexes



**Balance**



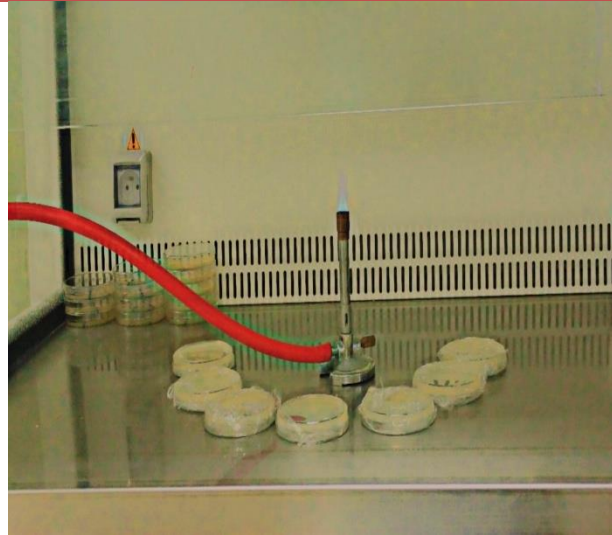
**Plaque chauffante**



**Etuve**



**Rotavapor**



**Bec bunsen**



**Autoclave**