



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la Vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence \ 2021

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :

HOUDA SEGHIER

Le : lundi 28 juin 2021

La prédiction *in silico* des propriétés ADME des molécules d'huiles essentielles du genre *Thymus*

jury :

Mme . BOUDJEDJOU Lamia	MAA	université de biskra	Rapporteur
Mme . DEGHIMA amirouche	MAA	université de biskra	président
Mme . KRIKER soulef	MAA	université de biskra	Examineur

Année universitaire : 2020 \ 2021

Remerciements

Le grand merci s'adresse au bon dieu le tout-puissant, de nous avoir donné la force, la volonté et la patience, et qui nous a guidé et éclairé notre chemin tout au long de notre parcours jusqu'à ce jour.

Je tiens tout d'abord à remercier mon encadreur boudjedjouv lamia pour avoir accepté de nous encadrer et de nous suivre tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous les membres de jury qui ont accepté de juger ce travail, tous ceux qui nous ont accueilli et aidé tout au long de la réalisation de ce modeste travail . Je leur en sais gré.

Je terminerais en rendant hommage à tous les enseignants du primaire, du secondaire et de l'université qui nous ont donné le goût des études. Leur tâche est ingrate et trop peu souvent reconnue. Je leur dois beaucoup.

Merci à tous

Dédicace

*Grace à l'aide de Dieu j'ai pu réaliser ce modeste travail
que je dédie :*

A mes chers parents qu'Allah les garde pour moi sains .

A mes sœurs : samiha et bakou .

A mes frères: Rabie .sofian.

A mon encadreur : boudjedjou lamia.

A mon amie : salhi zoubida.

A toutes les personnes que j'aime.

Houda

Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Liste des Tableaux.....	I
Liste des Figures.....	II
Liste des abréviations.....	III
Intoduction générale	
Intoduction générale.....	1
chapiter 1 : Aperçu bibliographique sur le genre <i>Thymus</i>	
I Présentation de la famille des Lamiacées.....	3
II <i>Thymus</i>	3
II.1 Histoire.....	3
II.2 Caractéristiques botaniques.....	4
II.2.1 Description de la plante.....	4
II.2.2 Classification.....	4
II.3 Répartition géographique.....	5
II.3.1. Dans le monde.....	5
II.3.2 En Algérie.....	6
Chapiter 2 : Aperçu Bibliographique sur les huiles essentielles	
II généralité sur huiles essentielles.....	7
II.1 Définition.....	7
II.2 Localisation et Répartition de HE.....	7
II.3 Le rôle des huiles essentielles.....	8
II.4 propriétés physico- chimiques.....	8
II.5 Composition chimique des huiles essentielles.....	9
II.5.1 Les terpénoïdes.....	9
II.5.2 Les monoterpènes.....	9
II.5.3 Sesquiterpènes.....	9
II.5.4 Les composés aromatiques.....	9
II.6 Utilisation des huiles essentielles.....	10
II.7 Procédés d'extraction des huiles essentielles.....	10
II.7.1 Extraction à froid.....	10
II.7.2 Entraînement à la vapeur d'eau.....	11

II.7.3 Hydrodistillation.....	11
II.7.4 Extraction assistée par micro-ondes	11
II.7.5 L'hydrodiffusion	11
II.7.6 Extraction par le CO ₂ à l'état supercritique.....	12
II.7.7 Extraction par solvants volatils	12
II.7.8 Enfleurage	12
II.7.9 Macération.....	13
II.8 Activité biologique des huiles essentielles	13
II.8.1 Activité antioxydant	13
II.8.2 Activités anti inflammatoire.....	13
II.8.3Activité antifongique.....	14
II.8.4 Activité antimicrobienne	14
Chapiter 3 : Matériel et Méthodes	
III.1 Matériel.....	15
III.1.1 La base des données Pubchem	15
III.1.2 Principaux composés des espèces de genre <i>thymus</i>	15
III.1.3 Programmes utilisés	17
III.1.3.1SwissADME	17
III.2 Méthodes d'évaluation in silico des propriétés ADMET	18
III.2.1 Propriétés physico-chimiques	18
III.2.1.1 La règle de Lipinski (règle des 5)	18
III.2.1.2 La règle de Veber.....	19
III.2.1.3 Solubilité dans l'eau.....	19
III.2.2 Méthodes d'évaluation de l'activité biologique.....	19
III.2.2.1 Activité antimicrobienne.....	19
III.2.2.1.1 La méthode des aromatogrammes	19
III.2.2.2 Activité antioxydant.....	20
III.2.2.2.1Méthode de décoloration du béta carotène (β -carotene bleaching method).....	20
III.2.2.2.2 Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)	21
III.2.2.2.3 Activité antiradicalaire par la méthode ABTS	22
Chapitre 4 : Résultats et Discussion	
IV Résultats de l'évaluation des propriétés ADMET.....	23
IV.1 Propriétés physico-chimiques.....	23

IV.2 Synthèse des travaux antérieurs sur les extraits du genre <i>Thymus</i>	25
IV.2.1 Activité antioxydant.....	25
IV.2.2 Activité antifongiques.....	26
IV.2.3 Activité antibactérienne	27
Conclusion	
Conclusion.....	29
Références Bibliographiques	30
Annexes	
Résumés	

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification de <i>Thymus</i> selon Engler (1892-1926).....	5
Tableau 2 : Localisation des principales espèces du thym en Algérie (Saidj et al., 2006).....	6
Tableau 3 : Les principaux composés des espèces de genre thymus	16
Tableau 4 : Les formes smiles et les identifiant des molécules testées.....	16
Tableau 5 : Résultats des propriétés physico-chimique des molécules testées	24
Tableau 6 : Activité antioxydant exprimée par l'IC50 (µg/ml) des huiles essentielles de quelques espèces du genre thymus (Amarti et al., 2011).....	25
Tableau 7 : Activité antibactérienne des huiles essentielles de thymus vulgaris et thymus saturoioides (Bouhdid et al ., 2006).....	28

Liste des Figures

Figure 1: Page d'accueil de la base des données PupChem.....	15
Figure 2 : Page d'accueil du serveur SwissADME.....	17

Liste des abréviations

2D : Deux dimensions

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité

AS : Accessibilité à la synthèse

IC50 : Concentration Inhibitrice médiane

Log P : Coefficients de partage

Log S : Coefficients de solubilité

n.LF : Nombre de Liaison Flexible

H-bond D : Nombre de donneur d'Hydrogène

H-bond A : Nombre d'Accepteur d'Hydrogène PM : Poids Moléculaire

R : RègleTPSA : Surface polaire topologique

HE : Huiles essentielles

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

T : *Thymus*

Introduction générale

Introduction générale

Les plantes ont toujours fait partie de la vie quotidienne de l'homme, puisqu'il s'en sert pour se nourrir, se soigner et parfois dans ses rites religieux. L'histoire des plantes aromatiques et médicinales est associée à l'évolution des civilisations. Dans toutes les régions du monde, l'histoire des peuples montre que ces plantes ont toujours occupé une place importante en médecine, dans la composition des parfums et dans la préparation culinaires.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 80% de la population à recours aux remèdes traditionnels qui reposent sur les espèces sauvages. 35% des médicaments prescrits par les médecins en Europe sont d'origine naturelle, et plus de 40% des médicaments en vente libre sont à base de plantes médicinales. La plus grande partie des plantes, utilisée au niveau mondial, est destinée à la phytothérapie, à la production de molécules pour la médecine allopathique, à l'élaboration des arômes (Benjilali et Zrira, 2005).

Le continent africain est doté d'une biodiversité parmi les plantes riche dans le monde, avec un nombre très élevé des plantes utilisées comme médicament, comme aliments naturels et pour des buts thérapeutiques. De nombreuses substances naturelles ont été identifiées et beaucoup d'entre elles sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour la prophylaxie et le traitement des maladies (Majinda et al., 2001).

Le Thym, une plante aromatique appartenant à la famille des lamiacées, se retrouve principalement dans la région méditerranéenne, l'Asie, l'Europe du Sud et l'Afrique du Nord et qui comprend près de 6700 espèces regroupées dans environ 250 genres (Dob et al., 2006 ; Miller et al., 2006 ; Maksimovic et al., 2008)

Les propriétés aromatiques et médicinales de *Thymus* ont une grande importance, puisque son huile essentielle est dotée d'activités antibactériennes, antifongique et insecticide. Les huiles essentielles des plantes ont trouvé leur place en aromathérapie, en pharmacie, en parfumerie, en cosmétique et dans la conservation des aliments.

Dans ces dernières années, les recherches scientifiques s'intéressent aux composés des plantes qui sont destinés à l'utilisation dans le domaine phytopharmaceutique. Les molécules issues des plantes sont considérées comme une importante source de médicaments, sachant

que plus de 120 composés provenant de plantes sont aujourd'hui utilisés en médecine moderne et près de 75% d'entre eux sont appliqués selon leur usage Traditionnel (Bérubé,2006) .

Bioinformatique est un outil principal dans les domaines de recherche pharmaceutique et surtout la recherche des nouvelles drug, la chose qui permet de minimiser le cout de recherche et de découvrir des nouvelles médicaments. (kasmi,2014)

Lors de la conception de médicaments, prédire les propriétés d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion (ADME) des molécules à visée thérapeutique permet d'éliminer celles qui ne seraient pas de bons candidats-médicaments. Le présent travail a été entrepris dans le but de contribuer à la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Nous avons utilisé les programmes SwissADME qui est un outil web qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques de principaux constituants de huile essentielles du genre *Thymus*.

Nous avons présenté également une synthese de quelques études (Activité antioxydant , antifongique et antibactérienne) menées sur les huiles essentielles des espèces du genre *Thymus*.

Pour ce faire, nous avons subdivisé notre travail de recherche en 4 chapitres : Le premier chapitre consiste en une synthèse bibliographique sur du genre *Thymus*, Le deuxième Chapitre sur les huiles essentielles avec leur utilisation. La troisième partie représente la partie expérimentale où nous présenterons les programmes utilisées: pubChem, swissAdme.

Le quatrième chapitre est une mise en revue des résultats obtenus et leur discussion. Au terme de ce mémoire, nous présenterons une conclusion générale dans laquelle nous rappellerons les principaux résultats obtenus et nous proposerons quelques perspectives d'études complémentaires.

Chapiter 1 :
Aperçu
bibliographique
sur le genre
Thymus

I Présentation de la famille des Lamiacées

La région méditerranéenne d'une manière générale et l'Algérie en particulier, avec son climat doux et ensoleillé est particulièrement favorable à la culture des plantes aromatiques et médicinales. La production des huiles essentielles à partir de ces plantes pourrait constituer à ce titre une source économique importante pour notre pays. Cette étude porte sur la famille des Lamiacées. La famille des Lamiacée est l'une des plus répandues dans le règne végétal (Naghibi *et al.*, 2005).

La famille des Lamiacées (*Lamiaceae*) ou Labiées (*Labiatae*) est une importante famille de plantes dicotylédones, comprenant environ 6000 espèces et près de 210 genres répandus dans le monde entier, mais surtout dans la région méditerranéenne. Elles sont réparties en sept sous-familles (*Ajugoïdeae*, *Chloanthoïdeae*, *Lamioïdeae*, *Nepetoïdeae*, *Scutellarioïdeae*, *Teucroïdeae*, *Viticoïdeae*, *Pogostemoïdeae*). C'est une famille d'une grande importance aussi bien pour son utilisation en industrie alimentaire et en parfumerie qu'en thérapeutique. Elle est l'une des famille les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à fort pouvoir antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire et antioxydant (Bouhdid *et al.*, 2006 ; Gherman *et al.*, 2000 ; Hilan *et al.*, 2006).

Il est bien connu que les huiles essentielles extraites des plantes de cette famille possèdent des propriétés pharmacologiques tant sur le plan humain qu'industriel. De nombreuses propriétés leurs sont conférées : anti-infectieuses, antispasmodiques, antalgiques, toniques, digestives, cicatrisantes. Les huiles essentielles par la diversité des constituants qui les composent, sont des substances très actives (Bakkali *et al.*, 2008 ; Hilan *et al.*, 2006).

II *Thymus*

II.1 Histoire

L'origine du mot Latin « *Thymus* » n'est pas tout à fait tranchée. Certains auteurs supposent qu'il provient du Grec thyo (parfumer). Une autre interprétation étymologique considère qu'il provient du mot grec « thymos » (courage, force) .(Morales, 2002)

Plante sacrée dans l'antiquité, le thym était un symbole de force chez les romains , il était brûlé au cours des sacrifices et utilisé comme encens dans les temples grecs, on s'en servait aussi pour aromatiser les fromages et les boissons alcooliques et les militaires en

mettaient dans leur bain pour se donner de la vigueur. Les sumériens et les égyptiens de l'antiquité l'utilisaient pour embaumer leurs morts. Une vieille tradition indique que cette plante était l'une des herbes qui ont formé le lit parfumé de la vierge Marie. Connue par Hippocrate et Dioscoride, elle était parmi les premières plantes médicinales dans la région méditerranéenne. Le thym est très largement utilisé en qualité de plante aromatique, en particulier dans la cuisine méditerranéenne en tant que condiment. (Richard, 1985)

Thymus est un genre de plantes (couramment appelées thym ou serpolet) de la famille des Lamiacées. Ce genre comporte plus de 300 espèces. Ce sont des plantes rampantes ou en coussinet portant de petites fleurs rose pâle ou blanches. Ces plantes sont riches en huiles essentielles et à ce titre font partie des plantes aromatiques.

II.2 Caractéristiques botaniques

II.2.1 Description de la plante

Le thym est une plante sous-ligneuse érigée ou prostrée, odorante, formant des touffes compactes très ramifiées qui s'élèvent à 20 cm au-dessus du sol. Il pousse de façon spontanée sur les coteaux secs et rocailloux et dans les garrigues. Ses tiges sont ramifiées tortueuses et ligneuse peu touffues et d'où les rameaux dressés sont grisâtres et compactes.

Les feuilles de thym sont plus au moins contractées et les inflorescences sont en faux verticilles. Le calice quant à lui, est tubuleux à deux lèvres et la corolle est plus au moins exserte à deux lèvres aussi (Quezel et Santa, 1963).

II.2.2 Classification

Parmi la famille des Lamiaceae (*Labiatae*) qui compte environ 220 genres, *Thymus* est l'un des huit plus importants genres, compte tenu du nombre d'espèces qu'il comprend, bien que ce nombre varie selon le point de vue taxonomique. Si l'on choisit les critères qui minimisent la variabilité, les données disponibles rapportent 215 espèces pour le genre *Thymus*. C'est un nombre qui n'est dépassé que par les genres *Salvia*, *Hyptis*, *Scutellaria*, *Stachys*, *Teucrium*, *Nepeta*, *Plectranthus* (Morales, 2002).

L'extrême variabilité et les hybridations interspécifiques, ont rendu la détermination des espèces très délicate (Quezel, 1963).

La famille des *Lamiaceae* (*Labiatae*) est l'une des familles botaniques les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à fort pouvoir antioxydant et antibactérien (Bouhdid *et al.*, 2006) Elle regroupe entre 200 et 250 genres et entre 3200 et 6500 espèces (Dorman *et al.*, 2004) .

Tableau 1 : Classification de *Thymus* selon Engler (1892-1926)

Egne	<i>Plantae</i>
Embranchement	<i>Spermaphyte</i>
Sous embranchement	<i>Angiosperme</i>
Classe	<i>Magnolopsida</i>
Sous- classe	<i>Métaclamydées</i>
Ordre	<i>Tubiflorale</i>
Famille	<i>Lamiaceae</i>
Genre	<i>Thymus</i>

II.3 Répartition géographique

II.3.1. Dans le monde

Le genre *Thymus* est l'un des 250 genres les plus diversifiés de la famille des labiées (Naghibi *et al.*, 2005). Selon (Dob *et al.*, 2006), il existe près de 350 espèces de thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la Méditerranée. C'est une plante très répandue dans le nord ouest africain (Maroc, Tunisie, Algérie et Libye). Elle pousse également sur les montagnes d'Ethiopie et d'Arabie du sud ouest en passant par la péninsule du Sinaï en Egypte. On peut la trouver également en Sibérie et même en Himalaya.

Selon une étude menée par (Nickavar *et al.*, 2005), environ 110 espèces différentes du genre *Thymus* se concentrent dans le bassin méditerranéen. C'est pour cela que l'on peut considérer la région méditerranéenne comme étant le centre de ce genre.

II.3.2 En Algérie

L'Algérie est connue par sa richesse en plantes médicinales au regard de sa superficie et de sa diversité bioclimatique. Le *Thymus* de la famille des *Lamiacées* ou *Labiées*, comprend plusieurs espèces botaniques réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones arides (Saidj *et al.*, 2006). Il est représenté en Algérie par de nombreuses espèces qui ne se prêtent pas aisément à la détermination en raison de leur variabilité et leur tendance à s'hybrider facilement. Sa répartition géographique est représentée dans le tableau 2

Tableau 2 : Localisation des principales espèces du thym en Algérie (Saidj *et al.*, 2006)

Espèces	Découverte par	Localisation	Nom local
<i>Thymus capitatus</i>	Hoffman et Link	Rare dans la région de Tlemcen	–
<i>Thymus numidicus</i>	Poiret	Assez rare dans : Le sous secteur de l'atlas tellien La grande et la petite Kabylie De Skikda à la frontière tunisienne, Tell constantinois	Tizaatarte
<i>Thymus fontanesii</i>	Boiss et Reuter	Commun dans le Tell Endémique Est Algérie-Tunisie	–
<i>Thymus guyonii</i>	Noé	Rare dans le sous secteur des Hauts plateaux Algérois, Oranais et constantinois	–
<i>Thymus algériensis</i>	Boiss et Reuter	Très commun dans le sous secteur des Hauts Plateaux Algérois et Oranais	Djertil Zaitra
<i>Thymus hirtus</i>	Willd	Commun sauf sur le littoral	Djertil Hamrya
<i>Thymus pallidus</i>	Coss	Très rare dans le sous secteur de l'Atlas Saharien et constantinois	Zizerdite

Chapiter 2 :
Aperçu
Bibliographique
sur
les huiles essentielles

II généralité sur huiles essentielles

II.1 Définition

Plusieurs définitions disponibles d'une huile essentielle convergent sur le fait que les huiles essentielles, communément appelées «*essences* », sont des produits de composition généralement assez complexe, renfermant les principes odorants volatils contenus dans les végétaux. Elles diffèrent des huiles fixes (*huile d'olive*,...) et des graisses végétales par leur caractère volatil ainsi que leur composition chimique. (Balz, 1986).

Le terme huile essentielle est le parfum des plantes aromatiques. Elle s'appelle aussi "essence" ou "huile volatile", qui est un produit de composition généralement assez complexe renfermant les principes volatils contenus dans les végétaux et plus ou moins modifiés au cours de la préparation (Bruneton, 1999).

Plus récemment, la norme AFNOR (2000) a donné la définition suivante d'une huile essentielle : « produit obtenu à partir d'une matière première végétale soit par entraînement à la vapeur soit par procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des citrus soit par distillation sèche. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques pour les deux premiers modes d'obtention. Elle peut subir des traitements physiques n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (Bruneton, 2008).

II.2 Localisation et Répartition de HE

Les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs. Les genres capables d'élaborer les constituants qui composent les huiles essentielles sont repartis dans un nombre limité de familles : *Myrtacées*, *lauracées*, *rutacées*, *lamiacées*, *astéracées*, *opiacée* ; *cupressacées*, *zingibéracées*, *pipéracées* ...etc.

Les huiles essentielles peuvent être localisées dans tous les organes végétaux : fleurs (*Ferulago angulata*) (Akhlaghi, 2008), feuilles (*Torilis arvensis*) (Saad *et al.*, 1995) et bien que cela semble peu commun, dans : les racines (*Heracleum persicum*) (Mojab et Nickavar, 2003), les rhizomes (*Zingiber officinale*) (Geiger, 2005), le bois (*Santalum album*) (Howes *et al.*, 2004), les écorces (*Cinnamomum verum*) (Jham *et al.*, 2005), les fruits (*Daucus carota*) (Glisic *et al.*, 2007) ou les graines (*Daucus carota*) (Özcan et Chalchat, 2007).

Si tous les organes d'une même espèce renferment une huile essentielle, la composition de cette dernière peut varier selon sa localisation (Bruneton, 2009).

Dans le cas le plus simple, les huiles essentielles se forment dans le cytosol des cellules où, soit elles se rassemblent en gouttelettes comme la plupart des substances lipophiles, soit elles s'accumulent dans les vacuoles des cellules épidermiques ou des cellules du mésophyle de nombreux pétales (Gehard,1993).D'autres structures histologiques spécialisées souvent localisées sur ou à proximité de la surface de la plante sont impliquées dans l'accumulation des huiles volatiles.Ces structures regroupent les poils et canaux secteurs et les poches sécrétrices (Bruneton,1999).

II.3 Le rôle des huiles essentielles

Les plantes produisent beaucoup de métabolites secondaires, certains d'entre eux sont toujours présents, tandis que d'autres sont synthétisés en réponse à une agression externe (Roller, 2003).

Les HE font partie de ces métabolites secondaires qui assurent divers rôles fonctionnels au sein de la plante. Elles représentent un élément de communication chimique, (Bruneton, 1999), elles ont d'une part un effet attractif favorisant la pollinisation et d'autre part un effet répulsif pour la protection contre les herbivores, elles ont également un effet toxique sur la germination des espèces qui partagent le même espace (Chouiteh, 2012). Elles ont même un rôle dans l'inhibition de la germination des organes infectés ou la croissance des agents pathogènes issus de ces organes. (Nicholas, 1978). Il semblerait aussi que les HE aient un rôle dans la mobilisation d'énergie lumineuse et la régulation thermique, car elles réguleraient la transpiration diurne en absorbant les rayons ultraviolets (Croteau, 1986).

II.4 propriétés physico- chimiques

Les huiles essentielles possèdent des propriétés physico-chimiques qui les distinguent des autres molécules ; elles sont liquides à température ambiante, incolores ou jaunes pâles exceptées l'HE d'Azulène qui est bleu, celle de la Cannelle qui est rougeâtre et celle de l'Absinthe qui est verte. Leur densité est généralement inférieure à 1 à l'exception des huiles essentielles de cannelle, giroflier et saffran. Ces composés sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les alcools, les huiles fixes et la plupart des solvants organiques, ils possèdent un indice de réfraction souvent élevé et sont donc dotés de pouvoirs rotatoires. Leur point d'ébullition dépend des liaisons van der Waals, qui croît avec la masse moléculaire, la plasticité et la polarisabilité de la molécule. (Baser et Buchbauer, 2010).

Du point de vue chimique les huiles essentielles sont tributaires de plusieurs indices notamment l'indice d'acide, l'indice d'ester ou encore l'indice de saponification.

Le grands désavantages des HE est qu'elles soient altérables et très sensibles à l'oxydation, elles ont tendance à polymériser et à former des produits résineux, elles sont donc de conservation limitée (Bruneton, 1993).

II.5 Composition chimique des huiles essentielles

L'étude de la composition chimique des huiles essentielles révèle qu'il s'agit de mélanges complexes et variables de constituants appartenant exclusivement à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : les terpénoïdes et les composés aromatiques dérivés du phenylpropane (Gildo, 2006).

II.5.1 Les terpénoïdes

Les terpénoïdes sont des terpènes qui ont subi des modifications enzymatiques par addition d'un atome d'oxygène (Caballero, 2003), ils peuvent être regroupés en alcools, esters, aldéhydes, cétones, éthers, phénols (ex de terpénoïdes : *thymol*, *carvacrol*, *linalool*, *menthol*, *géraniol*, *linalyl acétate*). Dans le cas des huiles essentielles, seuls les terpènes les plus volatils, c'est à dire, ceux dont la masse moléculaire n'est pas élevée sont observés. Ils répondent dans la plupart de cas à la formule générale $(C_5H_8)_n$. Les constituants des huiles essentielles sont très variés. L'activité antibactérienne des terpénoïdes est en rapport avec leurs groupements fonctionnels et la délocalisation d'électrons (Hyldgaard *et al.*, 2012).

II.5.2 Les monoterpènes

Les carbures sont presque toujours présents. Ils peuvent être acycliques (terpinène, cymène) ou bicycliques (pinène, camphène, sabinène). Ils constituent parfois plus de 90 % de l'huile essentielle (citrus, térébenthines) (Bruneton, 2008).

II.5.3 Sesquiterpènes

Ils sont constitués de trois éléments isopréniques, disposés de façon à donner des structures monocycliques ou polycycliques. Ils se trouvent sous forme d'hydrocarbures ou sous forme d'hydrocarbures oxygénés comme les alcools, les cétones, les aldéhydes, les acides et les cétones dans la nature.

II.5.4 Les composés aromatiques

Contrairement aux dérivés terpéniques, les composés aromatiques sont moins fréquents dans les huiles essentielles. Très souvent, il s'agit d'allyle et de propénylphénol. Ces composés aromatiques constituent un ensemble important car ils sont généralement responsables des

caractères organoleptiques des huiles essentielles. Nous pouvons citer en exemple l'eugénol qui est responsable de l'odeur du clou de girofle (Kunle et Okogun, 2003).

II.6 Utilisation des huiles essentielles

Les domaines d'application des huiles essentielles diffèrent selon la plante dont elles proviennent mais surtout de la partie du végétal dont elles sont extraites (la fleur, la feuille, les racines et la graine). D'une manière générale, les essences extraites des racines sont reconnues pour leur action sur le système nerveux, celles extraites des graines et des fleurs pour leur impact sur l'ensemble du système digestif et celles issues des feuilles pour leur bienfait sur les systèmes respiratoire et cardiaque (Anonyme, 2007). A cet effet, les huiles essentielles sont recommandées en usage antibiotique, antiviral, antiseptique, fongicide, cicatrisant, digestif, anti-inflammatoire, sédatif, etc. (Richard et Multon, 1992) .

Les huiles essentielles possèdent des profils de composition chimique différents, elles sont utilisées comme agents naturels de conservation des aliments. Leur utilisation comme agents de conservation est due à la présence de composés ayant des propriétés antimicrobiennes et antioxydantes (Conner, 1993).

Elles sont également employées comme agents aromatisants naturels. La part des huiles essentielles dans l'aromatisation ne cesse de croître au dépend des composés aromatiques de synthèse (Bruneton, 1999) .

Alors que les microbes deviennent de plus en plus résistants aux structures moléculaires de synthèse des antibiotiques, ils se heurtent plus difficilement à l'infinie diversité et à la complexité des huiles essentielles. Ainsi, l'aromathérapie semble proposer des solutions alternatives (Richard et Multon, 1992) .

II.7 Procédés d'extraction des huiles essentielles

Différentes méthodes sont mises en œuvre pour l'extraction des essences végétales, cette diversité est due à la variété des matières premières et à la sensibilité considérable de certains de leurs constituants. Le procédé d'obtention des huiles essentielles intervient d'une façon déterminante sur sa composition chimique.

II.7.1 Extraction à froid

Elle constitue le plus simple des procédés mais ne s'applique qu'aux agrumes dont l'écorce des fruits comporte des poches sécrétrices d'essences. Ce procédé consiste à broyer, à l'aide de presses, les zestes frais pour détruire les poches afin de libérer l'essence. Le produit

ainsi obtenu porte le nom d'essence car il n'a subi aucune modification chimique (Roux, 2008).

II.7.2 Entraînement à la vapeur d'eau

Ce procédé consiste à placer la matière végétale dans une cuve et faire traverser celle-ci par de la vapeur d'eau, à la sortie de la cuve et sous pression contrôlée, la vapeur d'eau enrichie en huile essentielles traverse un serpentin ou elle se condense, un essencier appelé autrefois vase florentin récolte l'eau et l'huile essentielle, la différence de densité entre ces deux liquide permet une séparation aisée.

II.7.3 Hydrodistillation

Consiste à immerger directement la matière végétale à traiter dans un ballon rempli d'eau qui est ensuite porté à ébullition, les vapeurs hétérogènes vont se condenser sur une paroi froide et l'huile essentielle sera alors séparée par différence de densité L'extraction qui s'effectue à température élevée et à pH acide durant une période plus au moins longue peut engendrer des réactions secondaires au sein de l'huile essentielle à savoir : hydrolyse, élimination, cyclisation et réarrangement.

II.7.4 Extraction assistée par micro-ondes

L'extraction assistée par micro-ondes est une nouvelle technique qui combine l'utilisation des micro-ondes et d'autres méthodes traditionnelles. Dans ce procédé, la matière végétale est chauffée par micro-ondes dans une enceinte close dans laquelle la pression est réduite de manière séquentielle. Les composés volatils sont entraînés par la vapeur d'eau formée à partir de l'eau propre à la plante. Ils sont ensuite récupérés à l'aide des procédés classiques à savoir condensation, refroidissement, et décantation. Des études démontrent que cette technique possède plusieurs avantages tels que le gain de temps d'extraction, l'utilisation de petites quantités de solvant et l'obtention d'un rendement d'extraction élevé (Hemwimon *et al.*, 2007).

II.7.5 L'hydrodiffusion

Elle consiste à pulvériser de la vapeur d'eau à travers la masse végétale, du haut vers le bas. Ainsi le flux de vapeur traversant la biomasse végétale est descendant contrairement aux techniques classiques de distillation dont le flux de vapeur est. ascendant. L'avantage de cette technique est traduit par l'amélioration qualitative et quantitative de l'huile récoltée, l'économie de temps, de vapeur et d'énergie (Bassereau *et al.*, 2007).

II.7.6 Extraction par le CO₂ à l'état supercritique

Ce procédé est basé sur le fait que le CO₂ dans des conditions dites critiques présente un pouvoir de dissolution accru vis-à-vis de divers composés tels que les huiles essentielles, les arômes et les colorants ... (Mayer, 1989).

Cette méthode utilisée d'abord en brasserie pour obtenir des extraits de houblon, semblait à priori intéressante d'une part pour augmenter le rendement d'extraction, d'autre part le CO₂ s'évaporant complètement ne laissait aucune trace toxique dans l'huile essentielle. Elle trouve un intérêt tout particulier au niveau des produits naturels, car elle conduit à des extraits « cœur de la nature » souvent très proches de l'odeur de la matière première traitée et exempts de solvants organiques (Pellerin, 2001).

II.7.7 Extraction par solvants volatils

La technique d'extraction par solvant, c'est une méthode classique pour l'extraction solide-liquide : extraction par Soxhlet : L'échantillon entre rapidement en contact avec une portion de solvant pur, ce qui aide à déplacer l'équilibre de transfert vers le solvant. De plus, elle ne nécessite pas de filtration après extraction et peut être utilisée quelque soit la matière végétale. Ses inconvénients les plus significatifs sont la durée importante d'extraction et la grande quantité de solvant consommée (devant être ultérieurement évaporé), ce qui limite sa rentabilité économique. Il n'y pas de possibilité de travailler à froid, ce qui peut être gênant Avec des substances sensibles la à chaleur .

II.7.8 Enfleurage

Ce procédé met à profit le caractère liposoluble des composants odorants des végétaux (Bruneton, 1993). Il consiste à mettre en contact la fleur avec un corps gras qui se sature d'essence puis ce dernier sera épuisé par un solvant évaporé sous vide par la suite. (Naves, 1974) signale que le succès de cette extraction à froid dépend essentiellement de la qualité de la graisse employée. Celle-ci ne doit présenter aucune odeur mais, en revanche, elle doit posséder une certaine consistance (surface semi-dure) afin de faciliter l'élimination des fleurs épuisées.

Le principe consiste à déposer les pétales de fleurs, à la température ambiante, sur des plaques enduites de graisses solides sur lesquelles, elles séjournent de 24 à 78 heures. On obtient ainsi une pommade (graisse saturée en constituants volatils) à partir de laquelle, on récupère les produits volatils floraux au moyen d'un alcool.

II.7.9 Macération

Ce procédé exige que les graisses utilisées soient chaudes (40-60°C), ce qui a pour effet d'augmenter leur pouvoir absorbant. Cette technique est rapide et s'applique aux fleurs dont l'activité physiologique cesse à la cueillette. L'extraction est réalisée par immersion des fleurs fraîchement cueillies et constamment renouvelées dans un bac de graisses chaudes jusqu'à atteindre la saturation. Un épuisement à l'alcool absolu est généralement appliqué sur cette graisse (Blakeway et Salerno, 1987).

II.8 Activité biologique des huiles essentielles

II.8.1 Activité antioxydant

Le progrès de l'oxydation a comme conséquence la détérioration complète des aliments. La dégradation oxydative des constituants de nature lipidique de nos aliments présente des inconvénients à la fois aux plans organoleptique, nutritionnel, fonctionnel, économique et hygiénique (Alais *et al.*, 2008 ; Rashid *et al.*, 2010). La lutte contre l'oxydation des lipides représente donc un enjeu considérable pour les industriels alimentaires. Pour supprimer ou ralentir l'oxydation des lipides, deux voies sont envisageables : tenter de réduire les facteurs favorables à cette oxydation et/ou trouver un réactif qui ralentit l'oxydation : c'est le rôle de l'antioxydant (Jeantet *et al.*, 2006). L'anhydride sulfureux et ses combinaisons minérales ont été utilisés comme premiers Antioxydants, mais ces composés possèdent un caractère fortement allergisant (Portes, 2008).

Quelques récentes publications ont rapporté que certaines huiles essentielles sont plus efficaces que quelques antioxydants synthétiques (Dashti *et al.*, 2015 ; Hussain *et al.*, 2010). Les effets antioxydants d'huiles essentielles et d'extraits des plantes sont dus principalement à la présence des groupes d'hydroxyle dans leur structure chimique (Hussain *et al.*, 2010).

II.8.2 Activités anti inflammatoire

Les HEs sont également utilisés en milieu clinique pour soigner des maladies inflammatoires telles que les rhumatismes, les allergies ou arthrite (Inouy et Abe, 2007). Le potentiel thérapeutique très varié des HEs a attiré ces dernières années, l'attention de chercheurs quant à leur possible activité contre le cancer. De ce fait, les HEs et leurs constituants volatils font dorénavant l'objet d'étude dans la recherche de nouveaux produits naturels anticancéreux (Edris, 2007).

II.8.3 Activité antifongique

Les huiles essentielles ou leurs composés actifs peuvent être employés comme agents de protection contre les champignons (Juarez *et al.*, 2016) et les micro-organismes envahissant la denrée alimentaire (Lisbalchin, 2002).

Il a été démontré que l'activité antifongique augmente selon le type de fonction chimique : Phénols > Alcools > Aldéhydes > Cétones > Ethers > Hydrocarbures. Parmi les aldéhydes, le cinnamaldéhyde s'est révélé le plus actifs (Yen et Chang, 2008).

II.8.4 Activité antimicrobienne

L'importance de l'activité antimicrobienne d'une huile essentielle dépend de sa composition chimique et des groupements fonctionnels des composés majoritaires (alcools, phénols, composés terpéniques et cétoniques) (Dorman et Deans, 2000).

Les phénols sont responsables de dégâts irréversibles au niveau de la membrane et des parois cellulaires des bactéries. C'est le cas du thymol qui est considéré comme un bactéricide (Aligiannis *et al.*, 2001 ; Friedman *et al.*, 2002 ; Zohary et Davis, 2004), ceci est dû à ses actions tels que l'inhibition des processus de transport des électrons, le transport intracellulaire des protéines, et dans d'autres réactions enzymatiques (Burt, 2004 ; Ultee *et al.*, 1999). Concernant le bornéol c'est sa grande solubilité dans l'eau qui lui confère une haute capacité à traverser les membranes des cellules bactériennes (Tabacana *et al.*, 2001).

Les composants minoritaires, quant à eux, jouent aussi un rôle important dans l'activité antimicrobienne des huiles essentielles, en agissant en synergie avec les composés principaux (Zhiri, 2006).

Chapiter 3 :
Matériel
et
Méthodes

III.1 Matériel

III.1.1 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. (Kim *et al.*, 2015).

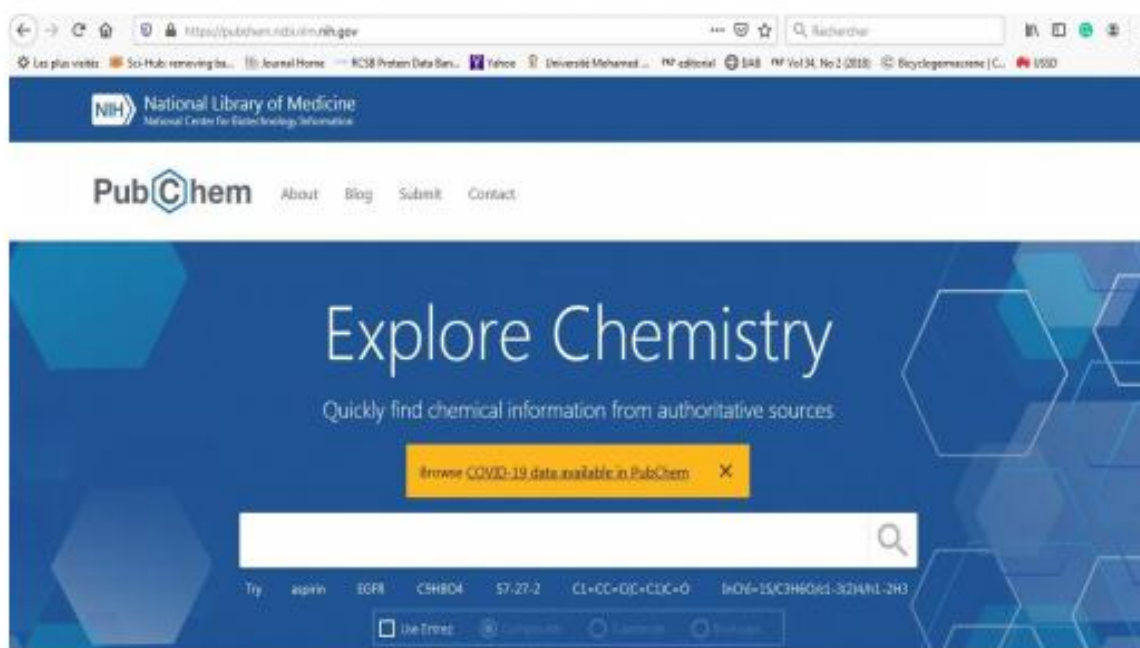


Figure 1: page d'accueil de la base des données PupChem

III.1.2 Principaux composés des espèces de genre thymus

Dix molécules parmi les principaux composés isolés des espèces du genre *thymus* ont fait l'objet de l'étude de la prédiction des propriétés physico-chimiques .

Tableau 3 : Les principaux composés des espèces de genre *Thymus*.

Molécule	Espèce	Référence
Thymol	<i>Thymus vulgaris L</i>	Bouhdid <i>et al.</i> ,2006 ; Stoilova <i>et al.</i> , 2008 ; Martinez-Perez <i>et al.</i> , 2007 ; Raal <i>et al.</i> , 2005
α -terpinène	<i>Thymus bleicherianus</i>	Zayyad ,2014 ; El Ajjouri, 2008
Carvacrol	<i>Thymus capitatus</i>	Christo hilan ,2011 ; Akrou <i>et al.</i> , 2010 ; Amarti <i>et al.</i> , 2011 ; Bounatirou <i>et al.</i> , 2007 ; Karpouhtsis <i>et al.</i> , 1998 ; Ainane <i>et al.</i> , 2018
γ Terpinene	<i>Thymus guyonii de Noé</i>	Boulaghmen <i>et al.</i> , 2018
β - E-ocimène	<i>Thymus ciliatus</i>	Amarti <i>et al.</i> , 2011
Bornéol	<i>Thymus satureioides</i>	Bouhdid <i>et al.</i> , 2006
p-cymène	<i>Thymus zygis</i>	Zayyad <i>et al.</i> , 2014
Camphre	<i>Thymus algeriensis</i>	El Ajjouri <i>et al.</i> , 2010 Giordani <i>et al.</i> , 2008
Linalool	<i>Thymus dreatensis</i>	Chikhoun,2007 ; Hazzit, 2008
Eucalyptol	<i>Thymus hirtus</i>	Zeghib,2013

la structure Canoniques SMILES de chacune de ces molécules a été copiée à partir de la base des données PubChem et introduite dans le serveur de prédiction.

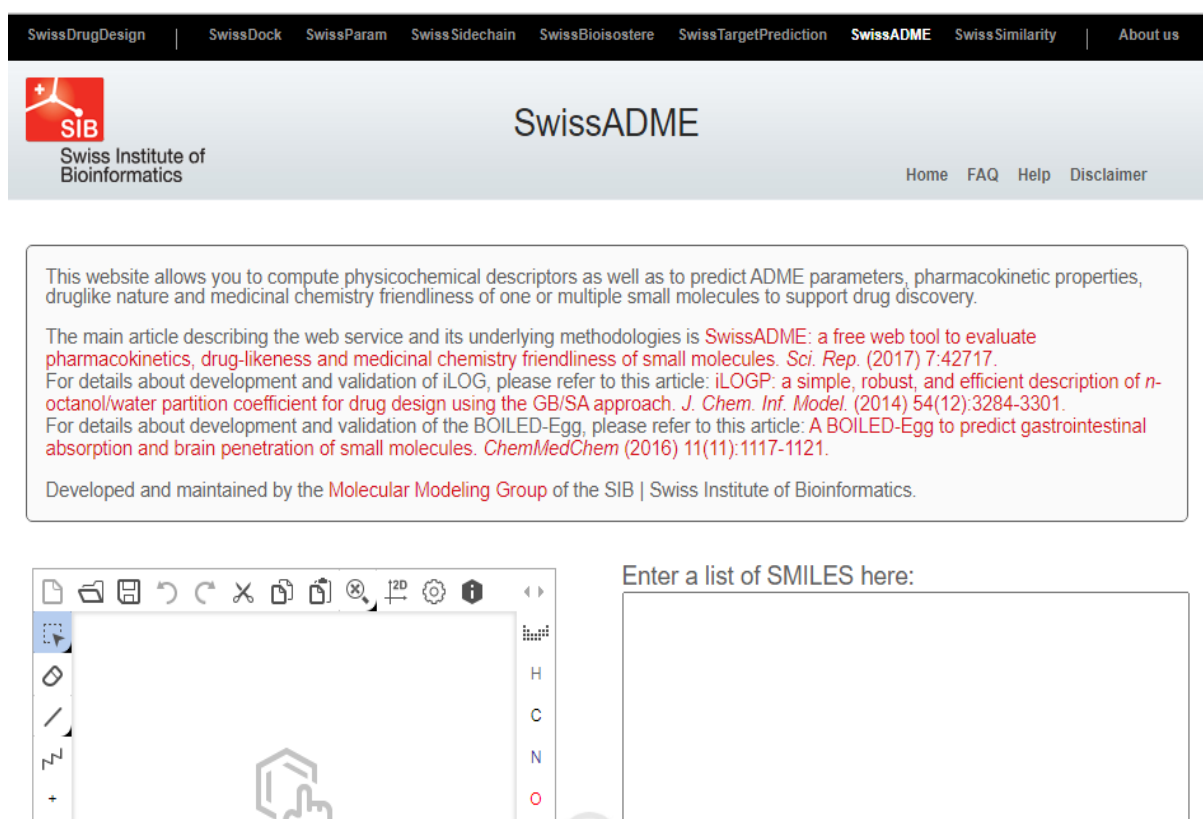
Tableau 4 : Les formes smiles et les identifiant des molécules testées.

Canoniques SMILES	ID PubChem	Molécule
<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	6989	Thymol
<chem>CC1=CC=C(CC1)C(C)C</chem>	7462	Alpha-terpinène
<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	10364	Carvacrol
<chem>CC1=CCC(=CC1)C(C)C</chem>	7461	γ Terpinene
<chem>CC(=CCC=C(C)C=C)C</chem>	5281553	Beta- E-ocimène
<chem>CC1(C2CCC1(C(C2)O)C)C</chem>	1201518	Bornéol
<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	7463	p-cymène
<chem>CC1(C2CCC1(C(=O)C2)C)C</chem>	2537	Camphre
<chem>CC(=CCCC(C)(C=C)O)C</chem>	6549	Linalool
<chem>CC1(C2CCC(O1)(CC2)C)C</chem>	2758	Eucalyptol

III.1.3 Programmes utilisés

III.1.3.1 SwissADME

Les modèles 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, 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 chimie informatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement des paramètres clés pour une collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments (Daina et al., 2017).



SwissDrugDesign | SwissDock | SwissParam | SwissSidechain | SwissBioisostere | SwissTargetPrediction | **SwissADME** | SwissSimilarity | About us

SIB
Swiss Institute of Bioinformatics

SwissADME

Home | FAQ | Help | Disclaimer

This website allows you to compute physicochemical descriptors as well as to predict ADME parameters, pharmacokinetic properties, druglike nature and medicinal chemistry friendliness of one or multiple small molecules to support drug discovery.

The main article describing the web service and its underlying methodologies is [SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* \(2017\) 7:42717.](#)
For details about development and validation of iLOG, please refer to this article: [iLOGP: a simple, robust, and efficient description of *n*-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *J. Chem. Inf. Model.* \(2014\) 54\(12\):3284-3301.](#)
For details about development and validation of the BOILED-Egg, please refer to this article: [A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem* \(2016\) 11\(11\):1117-1121.](#)

Developed and maintained by the [Molecular Modeling Group](#) of the SIB | Swiss Institute of Bioinformatics.

Enter a list of SMILES here:

Figure 2 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

III.2 Méthodes d'évaluation in silico des propriétés ADMET

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADMET) des médicaments candidats ou des produits chimiques environnementaux jouent un rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

Pour être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive assez longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, à un stade où les composés considérés sont nombreux mais où l'accès aux échantillons physiques est limité.

III.2.1 Propriétés physico-chimiques

III.2.1.1 La règle de Lipinski (règle des 5)

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME-T de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques suivantes:

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5,
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5,
- le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10 (Lipinski et al., 1997).

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

III.2.1.2 La règle de Veber

De plus, Veber a introduit deux critères supplémentaires à ce qui est aujourd'hui communément appelé "la règle des 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats-médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieure à 140 Å² et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat (Veber et al., 2002). La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou tPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hématoencéphalique.

Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140 Å², 60 Å² est le seuil maximal pour le passage de la barrière hématoencéphalique (Cecchelli et al., 2007).

III.2.1.3 Solubilité dans l'eau

La solubilité dans l'eau est une mesure de la quantité de substance chimique pouvant se dissoudre dans l'eau à une température donnée. L'unité de solubilité est généralement exprimée en mg / L (milligrammes par litre) ou en ppm (parties par million).

III .2.2 Méthodes d'évaluation de l'activité biologique

Dans cette partie, nous faisons une synthèse des méthodes les plus utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydant et antibactérienne des extraits végétaux.

III.2.2.1 Activité antimicrobienne

L'évaluation de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles étudiées a été réalisée par la méthode de diffusion sur milieu gélosé en utilisant des disques stériles en cellulose.

III.2.2.1.1 La méthode des aromatogrammes

Consiste à déposer un disque stérile en cellulose de 6 mm de diamètre imprégné de l'huile essentielle à tester ou de l'antibiotique pris comme témoin, à la surface d'une gélose préalablement coulée dans une boîte de Pétri etensemencée avec le micro-organisme testé. Après incubation, de 24 h à 37 °C. La lecture des résultats se fait par la mesure du diamètre (en mm) de la zone claire autour du disque, appelée: zone d'inhibition.

III.2.2.1.2 Evaluation quantitative de l'activité antibactérienne (calcul des CMI)

La CMI représente la plus faible concentration d'huile essentielle à laquelle aucune poussée bactérienne n'est observée.

Le calcul de la CMI se fait par la méthode de l'incorporation en milieu gélosé selon les recommandations du Casfm (2012). A partir d'une solution mère, des dilutions de l'huile essentielle sont préparées dans le DMSO, qui semble être le solvant idéal pour sa miscibilité avec l'HE et son innocuité vis-à-vis des microorganismes. Les dilutions ainsi obtenues sont incorporées au milieu Mueller Hinton en surfusion puis coulées dans des boîtes de Pétri. Après séchage du milieu, des échantillons de chacune des souches tests sont déposés à la surface de la gélose (sous forme de spots). Après une incubation de 24 h à 37°C, on procède à la lecture des résultats (Billerbeck et al., 2002).

III.2.2.2 Activité antioxydant

Il existe plusieurs méthodes qui ont été mises au point pour l'estimation *in vitro* du pouvoir antioxydant d'un échantillon.

III.2.2.2.1 Méthode de décoloration du bêta carotène (β -carotene bleaching method)

➤ Principe

Cette technique de spectrophotométrie dans l'ultraviolet consiste à mesurer, à 470 nm, la décoloration du β -carotène résultant de son oxydation par les produits de décomposition de l'acide linoléique.

La dispersion de l'acide linoléique et du β -carotène dans la phase aqueuse est assurée par du Tween. L'oxydation de l'acide linoléique est catalysée par la chaleur (50 °C) de manière non spécifique. L'addition d'antioxydants purs ou sous forme d'extraits végétaux induit un retard de la cinétique de décoloration du β -carotène. Cette méthode est sensible, rapide et simple s'agissant d'une mesure spectrophotométrique dans le visible.

➤ Mode opératoire

Cette activité est déterminée selon la méthode de Miller (Miller, 1971). Une masse de 0.5 mg de β -carotène est dissoute dans 1 mL de chloroforme et ajoutée à 25 μ L d'acide linoléique et 200 mg de Tween 40 (mixture émulsifiante). Le chloroforme est complètement évaporé sous vide. 100 mL d'eau distillée saturée en oxygène a été ajoutée au mélange précédent, et rigoureusement agitée. 4 mL de cette mixture a été transféré dans différents tubes-test, contenant différentes concentrations de l'huile essentielle. Dès que l'émulsion

est ajoutée dans chaque tube, l'absorbance est mesuré à 470 nm au temps zéro, en utilisant un spectrophotomètre. Le système d'émulsion a été incubé 2h de temps à 50 °C. La Vitamine E a été utilisée comme standard. Le taux de blanchissement de β -carotène (R) était calculé selon l'équation suivante : $R = \ln(a/b)/t$

- ln : log naturel
- a : l'absorbance au temps 0
- b : l'absorbance au temps t (120 mn)

L'activité antioxydante (AA) a été calculée en termes de pourcentage d'inhibition relatif au contrôle, utilisant l'équation suivante :

$$AA\% = \frac{(A_{\text{Contrôle}} - A_{\text{Extrait}})}{A_{\text{Contrôle}}} \times 100$$

$A_{\text{Contrôle}}$: est l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

A_{Extrait} : est l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait

III.2.2.2 .2 Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Le DPPH (2,2 diphényl-1-picrylhydrazyl) est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité en forme radicale libre et la simplicité de l'analyse. Il absorbe dans le visible à la longueur d'onde de 515 à 520 nm (Bozin et al., 2008). La méthode de DPPH présente plusieurs avantages du fait qu'elle est indépendante, simple et rapide. Le test consiste à mettre le radical DPPH (de couleur violette) en présence des molécules dites « antioxydantes » afin de mesurer afin de mesurer leur capacité à réduire le radical DPPH. La forme réduite (de couleur jaune) n'absorbe plus, ce qui se traduit par une diminution de l'absorbance à cette longueur d'onde.

➤ Mode opératoire

Cette activité est déterminée selon la méthode de Blois (1958) avec une légère modification (Öztürk et al., 2011). Un volume de 40 μ L de différentes concentrations de chaque échantillon ainsi que l'antioxydant standard (α -tocophérol, BHA) est déposé en triplicata sur une microplaque à 96 puits, en ajoutant sur chaque puits un volume de 160 μ L d'une solution méthanolique de DPPH (0,4mM). Le contrôle négatif est préparé en parallèle, en mélangeant 40 μ L du méthanol avec 160 μ L d'une solution méthanolique de DPPH, à la même concentration utilisée.

Après incubation à température ambiante à l'obscurité pendant 30 min, la microplaque est insérée dans le spectrophotomètre pour mesurer l'absorption à 517nm. La capacité à piéger le radical DPPH a été calculée selon l'équation suivante :

$$\text{inhibition \%} = (\text{AContrôle} - \text{AExtrait}) / \text{AContrôle} \times 100$$

A Controle est l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

A Extrait est l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait

➤ Calcul des IC₅₀

IC₅₀ ou concentration inhibitrice de 50% (aussi appelée EC₅₀ pour Efficient concentration 50), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH•. Les IC₅₀ sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés (Fabri et al., 2009).

III.2.2.2 .3 Activité antiradicalaire par la méthode ABTS

L'analyse spectrophotométrique de l'activité des huiles essentielles à piéger les cathions ABTS⁺ a été déterminée selon la méthode de Re et al. (1999). La préparation de la solution ABTS⁺ est effectuée par dissolution de 10 mg de ABTS dans 2,6 ml d'eau distillée. Ensuite, ont été ajouté 1,7212mg de persulfate de potassium et le mélange est maintenu dans l'obscurité à température ambiante pendant un maximum de 12 heures. Le mélange a ensuite été dilué avec de l'éthanol de façon à obtenir une absorbance de $0,70 \pm 0,02$ à 734 nm. Dans des plaques 96 puits, 50µl de solution d'huile essentielle éthanolique a été ajouté à 200µl de solution d'ABTS⁺ fraîchement préparée. Le même procédé a été réalisé pour la quercétine utilisé comme témoin positif. Le mélange réalisé dans les plaques 96 puits a ensuite été protégé de la lumière à l'obscurité à température ambiante pendant 15 minutes et la concentration est lue à 734 nm dans un spectrophotomètre contre une courbe standard avec de l'acide,5,7,8-tétraméthyl-2-carboxylique 6-hydroxy-2 (Trolox, Sigma-Aldrich). La concentration des composés ayant un effet réducteur sur le cation radical ABTS⁺ (antioxydant) est exprimée en micromoles équivalent Trolox par gramme d'huile essentielle

(µmolET / g) en utilisant la formule suivante: $C = (c \times D) / C_i$. Avec :

C: la concentration de composés antioxydants en µMET/g ;

c, la concentration de l'échantillon lu ;

D, le facteur de dilution et C_i, concentration de la solution mère.

chapitre 4 :
Résultats et
Discussion

IV Résultats de l'évaluation des propriétés ADMET

IV .1 Propriétés physico-chimiques

nous avons procédé à l'évaluation de propriétés physico-chimiques de dix molécules des huiles essentielles des quelque espèces du genre *Thymus* . les résultats obtenues à partir du serveur swissADAME sont rapportés dans le tableau 5.

Les résultats du tableau 5 montrent que tous les composés des huiles essentielles selon la règle de lipinski possèdent un poids moléculaire ≤ 500 g/mol. Les valeurs du LogP de nos composés sont inférieures à 5. En plus nous avons noté que ces composés sont tous solubles , le nombre de accepteurs de liaison hydrogène est inférieur à 5 et le nombre de donneur de liaisons hydrogène est inférieur à 5.

Pour ce qui est de la règle de veber, il s'est avéré que tous les composés ont la surface polaire est inférieur à 140\AA^2 et le nombre de liaisons de rotation est inferieur à 10.

L'accessibilité synthétique des composés s'évalue par un chiffre allant de 1 à 10. Selon nos résultats la synthèse chimique de nos molécules semble être réalisable avec des valeurs inférieures à 10. Il est à souligner que les valeurs les plus basses indiquent une facilité de la synthèse et plus la valeur s'approche de 10 le composé est difficilement synthétisé.

Ces résultats montrent nos dix molécules testées répondent donc à la règle de Lipinski et à celle de Veber, ce qui indique qu'elles peuvent être administrés par voie orale sans poser de problèmes.

Tableau 5 : Résultats des propriétés physico-chimique des molécules testées

Propriété	1	2	3	4	5	6	7
Formule	C10H14O	C10H16	C10H14O	C10H16	C10H16	C10H18O	C10H14
PM (g/mol)	150.22	136.23	150.22	136.23	136.23	154.25	134.22
H-bondA	1	0	1	0	0	1	0
H-bondD	1	0	1	0	0	1	0
Nb LF	1	1	1	1	3	0	1
Log P	2.80	3.30	2.82	3.35	3.40	2.38	3.50
Log S	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
TPSA Å ²	20.23	0.00	20.23	0.00	0.00	20.23	0.00
R.Lipinski	Yes	Yes	Yes	Yes	yes	yes	Yes
R. Veber	Yes	Yes	Yes	Yes	yes	yes	Yes
AS	1.00	3.63	1	3.11	3.63	3.43	1

Propriété	8	9	10
Formule	C10H16O	C10H18O	C10H18O
PM (g/mol)	152.23	154.25	154.25
H-bondA	1	1	1
H-bondD	0	1	0
Nb LF	0	4	0
Log P	2.37	2.66	2.67
Log S	Soluble	Soluble	Soluble
TPSA Å ²	17.07	20.23	9.23
R.Lipinski	Yes	yes	Yes
R. Veber	Yes	yes	Yes
AS	3.22	2.74	3.65

1 : thymol 2 : Alpha-terpinène 3 : Carvacrol 4 : γ Terpinene 5: Beta- E-ocimène 6 :Bornéol 7 : p-cymène 8 : Camphre
 9 : Linalool 10 : Eucalyptol , Nb LF : nombre des liaison flexibles ,AS : accessibilité à la synthèse

IV.2 Synthèse des travaux antérieurs sur les extraits du genre *Thymus*

De nombreuses études se sont intéressées à l'étude de l'activité biologique des espèces du genre *Thymus*. Nous donnons dans ce qui suit une synthèse des résultats de quelques travaux.

IV.2.1 Activité antioxydant

Amarti et al. (2011) ont étudié l'activité antioxydant des huiles essentielles de quatre espèces du genre *Thymus* (*T.capitatus*, *T.ciliatus*, *T.bleicherianus* et *T.algeriensis*) par le test DPPH. Les huiles essentielles de *T. capitatus*, *T. ciliatus* et *T. bleicherianus* ont montré une bonne activité antioxydante avec une IC50= 69,04 µg/ml, 74,025 µg/ml et 77,8 µg/ml respectivement. Quant à l'essence de *T. algeriensis*, l'IC50 est de l'ordre de 745,6 µg/ml, ce qui témoigne d'une faible activité antioxydante comparée aux autres espèces (tableau 6).

Tableau 6 : Activité antioxydant exprimée par l'IC50 (µg/ml) des huiles essentielles de quelques espèces du genre *Thymus* (Amarti et al., 2011)

Echantillon	IC50(µg /ml)
<i>Thymus capitatus</i>	69,04
<i>Thymus ciliatus</i>	74,025
<i>Thymus bleicherianus</i>	77,24
<i>Thymus algeriensis</i>	745
Acide ascorbique	7,5
Alpha –tocophérol	4,8

Bouhdid et al. (2006) ont étudié l'activité antioxydant des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (France) et de *Thymus satureioides* (Maroc). Les huiles essentielles ont été obtenues par l'entraînement à la vapeur d'eau sous faible pressions à partir de sommités fleuries des plantes. Le pouvoir antioxydant à été déterminé par 3 méthodes différentes(β -carotène , le pouvoir réducteur et test du DPPH) . Les auteurs ont rapporté que l'huile de *Thymus vulgaris* a été plus active par rapport à celle de *Thymus satureioides* mais ces activités restent significativement inférieures à celle du BHT utilisé comme control positif ($p < 0.001$). Pour la technique de décoloration de la B-carotène , les résultats ont montré que l'oxydation de l'acide linoléique est efficacement inhibée par les deux huiles. En ce qui concerne l'activité de piégeage du radical DPPH des huiles essentielles mesurée par le test du DPPH , il a été démontré que les huiles réduisent la concentration de ce radical libre.

Dans une étude, Ferhat (2016) s'est intéressé à l'évaluation de l'activité antioxydant des huiles essentielles de *Thymus dreatensis* à partir des parties aériennes de la plante. L'extraction des HEs a été faite par hydrodistillation et le Test de blanchissement du β -carotène a été adopté pour l'évaluation du potentiel antioxydant. A la concentration 2 mg/mL, l'huile essentielle de *Thymus dreatensis* a montré une grande activité inhibitrice qui est de 75.9% et 82.64% à 4 mg/mL qui est supérieure à celle du standard (vitamine E) 73.9% à la concentration 2 mg/mL et 80.5% à 4 mg/mL avec le β -carotène/acide linoléïque.

IV.2.2 Activité antifongiques

Une étude réalisée par El Ajjouri et al. (2010) a porté sur l'activité antifongiques des huiles essentielles de deux plantes de la flore marocaine, il s'agit de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth. Les huiles essentielles obtenues par hydrodistillation des parties aériennes des deux espèces ont été testé vis-à-vis de quatre champignons lignivores. (*Gloeophyllum trabeum*, *Poria placenta*, *Coniophora puteana* et *Coriolus versicolor*).

T. algeriensis a montré une activité antifongique plus ou moins faible. Les deux souches fongiques *Coniophora puteana* et *Gloeophyllum trabeum* ont été inhibées à partir de la même concentration 1/500 v/v. Il a fallu une concentration de 1/250 v/v de cette essence pour arrêter la croissance de *Coriolus versicolor* et *Poria placenta*.

T. ciliatus a exercé une très forte activité antifongique contre les champignons de pourriture du bois. Elle a inhibé la croissance de *C. puteana*, *P. placenta* et *G. trabeum* à partir d'une très faible concentration de l'ordre de 1/5000 v/v. La croissance de *C. versicolor* a été arrêtée à la concentration de 1/3000v/v. Toutes les souches fongiques lignivores testées ont montré une grande sensibilité à l'huile essentielle de *T. ciliatus* et une sensibilité inférieure à l'essence de *T. algeriensis*.

L'activité antifongique des huiles essentielles de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth du Maroc a fait l'objet d'une étude menée par Amarti et al. (2010). Le pouvoir antifongique a été testé sur trois champignons : *Aspergillus niger*, *Penicillium expansum* et *Penicillium digitatum*. L'huile essentielle de *T. algeriensis* s'est montrée moins active comparée à l'essence de *T. ciliatus*. En effet toutes les moisissures testées ont été inhibées à partir de la faible concentration de 1/3 000 v/v de l'essence de *T.*

ciliatus par contre, elles ont résisté jusqu'à la concentration 1/250 v/v de l'huile de *T. algeriensis*.

IV.2.3 Activité antibactérienne

Zayyad et al. (2014) ont étudié l'activité antibactérienne des huiles essentielles hydro-distillées de trois espèces marocaines de thym: *Thymus bleicherianus*, *Thymus algeriensis* et *Thymus zygis* vis à vis de trois bactéries Gram+ (*Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*) et deux bactéries Gram- (*Escherichia coli* et *Enterobacter chrysanthemii*). l'activité antibactérienne a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé et la détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI .

Les trois huiles essentielles ont démontré une activité inhibitrice sur l'ensemble des microorganismes testés. Dans ces tests, les huiles essentielles de *T. bleicherianus* et *T. algeriensis* étaient les plus actives que celles de *T. zygis*.

Amarti et al. (2010) ont évalué l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth du Maroc vis-à-vis de quatre bactéries (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus*) . L'huile de *T. ciliatus* a exercé une forte activité antibactérienne. La concentration de 1/2 000 v/v était suffisante pour inhiber la croissance d'*E. coli* et de *M. luteus*. Alors que *B. subtilis* et *S. aureus* étaient plus sensibles avec une concentration d'inhibition de 1/3 000 v/v. *B. subtilis* s'est montrée plus résistante à l'HE de *T. algeriensis*: avec une concentration d'inhibition de 1/250 v/v, alors que les autres bactéries ont été inhibées à partir de 1/500 v/v.

L'huile essentielle de *T. algeriensis* est moins active comparée à l'essence de *T. ciliatus*.

Bouhdid et al. (2006) ont étudié l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (France) et de *Thymus satureioides* (Maroc) vis à vis quatorze souches bactériennes de référence. L'activité antibactérienne a été réalisée par la technique de diffusion en puits en utilisant le milieu Muller Hinton Agar comme couche basale et le milieu Luria Bertoni à 0.8% d'agar comme surcouche.

L'huile de *Thymus vulgaris* a présenté une activité antibactérienne intéressante contre les souches bactériennes surtout les bactéries Gram positives. En effet, *L. monocytogènes*, souche hautement pathogène, présente une sensibilité élevée à cette huile. L'huile essentielle de *Thymus satureioides* s'est montrée moins active.

Tableau 7 : Activité antibactérienne des huiles essentielles de *thymus vulgaris* et *thymus satureioides* (Bouhdid et al ., 2006)

Diametre de la zone d'inhibition (mm)		
	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Thymus satureioides</i>
<i>PS. AeruginosaIH</i>	8	8
<i>Ps.AeruginosaCECT110T</i>	8	8
<i>Ps .aeruginosa CECT118</i>	8	8
<i>Ps.fluorescens CECT378</i>	12	11
<i>E.coli K12</i>	20	13
<i>S. aureusMBLA</i>	22	16
<i>S . aureusCECT976</i>	22	15
<i>S. aureus CECT794</i>	24	15
<i>B .subtilis DCM6633</i>	23	19
<i>B. capsulas</i>	28	18
<i>E . faeciummCECT410</i>	32	13
<i>L. innocua CECT4030</i>	34	21
<i>L. monocytogenes CECT4032</i>	32	19

Conclusion

Conclusion

Les médicaments fabriqués avec des propriétés thérapeutiques et préventives des maladies, cependant, ne sont pas sans effets secondaires nocifs inattendus sur la santé humaine, ce qui a incité le monde à se tourner vers l'extraction de médicaments à partir de plantes médicinales avec une source fiable des composés actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques.

Le présent travail a été entrepris dans le but de prédire les propriétés physico-chimiques, des principaux composés des huiles essentielles isolées des espèces du genre *Thymus* en adoptant la méthode *in silico* qui permet de fournir un criblage rapide des propriétés de la molécule avant d'être étudiée *in vitro*. Nous avons utilisé le serveur de prédiction à savoir: SwissADME.

Les résultats de l'étude *in silico* des propriétés physico-chimiques ont montré que les composants des huiles essentielles du genre *Thymus* à la règle de Lipinski et celle de Veber, cela signifie une bonne biodisponibilité orale de ces composés.

Nous avons présenté également une synthèse de quelques études menées sur les huiles essentielles. Les résultats des travaux antérieurs ont démontré que les huiles essentielles sont douées de potentiel antibactérien intéressant contre bon nombre d'organismes pathogènes. Les HEs ont présenté un pouvoir antioxydant très intéressant ce qui permet l'exploitation de ces huiles comme additifs naturels dans l'industrie agro-alimentaire en substituant les additifs chimiques de conservation.

Les résultats obtenus au cours de ce travail ne sont que préliminaires. Il conviendrait dans perspectives d'avenir d'approfondir notre recherche en testant expérimentalement *in vivo*.

Références Bibliographiques

Références

- Afnor. 2000. Huiles essentielles Echantillonnage et méthodes d'analyse Monographies relatives aux huiles essentielles (Tome 2).
- Ainane, A., Khammour, F., M'hamad, E. L., Talbi, M., El Hassan, A. B. B. A., Cherroud, S., Ainane, T. 2018. Composition chimique et activité anti insecticide des huiles essentielles de Thymus du Maroc: Thymus Capitatus, Thymus Bleicherianus et Thymus Satureioides. *Proceedings Biosune', 1*: 96-100.
- Akhlaghi H. 2008. The essential oils from flowers, stems and leaves of *Ferulago angulata* from Iran. *Chemistry of Natural Compounds*, 44 : 396-397.
- Akrouf A., El Jani H., Amouri S., Neffati M. 2010. Screening of antiradical and antibacterial activities of essential oil *Artemisia campestris* L., *Artemisia herba alba* asso, & *Thymus capitatus* Hoff, & Link, Growing wild in the South of Tunisia, *Science and Technology*, ISSN: 2076-5061, 2(1): 29-39.
- Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D. 2008. Review MI-Biological effects of essential oils-A review *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 46, pp. 446-475.
- Balz Rodolphe. 1986. *Les Huiles Essentielles et Comment Les Utiliser*. Ed Lavoisier. Paris.
- Baser K. H.C., Buchbauer G. 2010. *Handbook of Essential oils: Science, Technology and Applications*. CRC Press. UK.
- Bassereau M., Chaintreau A., Duperrex S., Joulain D., Leijts H., Loesing G., Owen N., Sherlock A., Schippa C., Thorel P.J., VEY M. 2007. GC- MS Quantification of suspected volatile allergens in fragrances. Data treatment strategies and method performances. *J Agric Food Chem* 55: 25-31
- Benjilali B., Zrira S .2005. *Plantes Aromatiques et Médicinales : Atouts du secteur et exigences pour une valorisation durable*. Actes Editions, Rabat, 346 p.
- Benjilali B., Hammouni M., Richard H. 1987. Chemical polymorphism of Moroccan thyme essential oils: compounds characterization. *Sci. Aliments*. 7: 77-91.
- Bérubé-Gagnon J. 2006. *Isolation et identification de composés antibiotiques des écorces de Picea mariana*. Mémoire de l'université de Québec
- Bertonec J., Dobersek U., Jamnik M., Golob T. 2007. Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey, *Food Chemistry*, Vol. 105: pp. 822-828

- Billerbeck VG., Roques C., Vanière P., Marquier P. 2002. Activité antibactérienne et antifongiques de produits à base d'huiles essentielles. *Hygiènes*. 3(10): 248-251.
- Blakeway J., Salerno M., 1987. Pour la science. Institut des renseignements scientifiques et techniques, Paris.
- Blois M.S., 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181: 1199-1200.
- Bouhdid S., Idaomar M., Zhiri A., Baudoux D., Skali N.S., Abrini J. 2006. Thymus essential oils: chemical composition and in vitro antioxidant and antibacterial activities- Congrès International de Biochimie. Agadir, Vol. 09: p.12.
- Bouhdid S., Idaomar M., Zhiri A., Baudoux D., Skali N.S., Abrini J. 2006. Thymus essential oil : chemical composition and in vitro antioxidant and antibacterial activities. Congrès International de Biochimie, 09-12 Mai 2006, Agadir, Maroc.
- Bounatirou S. S., Smiti M.G., Miguel L., Faleiro M. N., Rejeb M., Neffati M. M., Costa A.C., Figueiredo J. G., Barroso L.G., Pedro. 2007. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oils isolated from Tunisian *Thymus capitatus* Hoff. & Link. *FoodChem*. 105: 146-155.
- Boulaghmen F., Chaouia C., Hazzit M., Nouas M., Saidi F. 2018. Chemical composition and microbial activity of essential oil extract from *Thymus guyonii* de Noé from Aflou Algeria. *AgroBiologia* 8(1): 853-862.
- Bozin B., Mimica-Dukic N., Samojlik I., Goran A., Igetic R. 2008. Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., Alliaceae), *Food Chemistry*, Vol. 111 : pp .925- 929
- Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 2ème Ed. Techniques et Documentation Lavoisier, Paris. 623p.
- Bruneton J. 1993. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris, Lavoisier, 623p. (Technique et documentation)
- Burt, S. 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. *Int. J. Food Microbiol*, 94: 223-253.
- Caballero B., Trugo RC., Finglas PM. 2003. Encyclopedia of food sciences and nutrition, Academic Press, Amsterdam.
- Anonyme. 2012. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Casfm). Communiqué, Paris, France, pp.5-7.

- Cecchelli R., Berezowski V., Lundquist S., Culot M., Renftel M., Dehouck M. P., Fenart L. 2007. Modelling of the blood–brain barrier in drug discovery and development. *Nature reviews Drug discovery* 6(8) : 650-661.
- Chikhoun A . 2007. Huiles essentielles de thym et d'origan étude de la composition chimique, de l'activité antioxydante et antimicrobienne. thèse de magistère en agronomie, institut national agronomique EL harrach – Alger.
- Chouiteh O. 2012. Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles des feuilles de *Glycyrrhiza glabra*. Thèse de Doctorat en biochimie, Université d'Oran. Pp. 16-42.
- Dashti G. N., Mirlohi M., Dashti M.G., Jafari M., Esfahani N. B. 2015. Antioxydants Effect of Thyme Essential Oil on Oxidative Stability of Chicken Nuggets *International Journal of Food Engineering* Vol. 1, No. 2, December 2015
- 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, 42717.
- Dob T., Dahmane D., Chelghoum C. 2006. Studies on the essential oil composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Thymus algeriensis* Boiss&Reut – the *International Journal of Aromatherapy* , Vol .16 : pp. 95-100.
- Dob T., Dahmane D., Benabdelkader T., Chelghoum C. 2006. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Thymus fontanesii*- *Journal of pharmaceutical biology (Pharm. Bio.)*, Vol.44, N°8, pp. 607-612.
- Dorman H.J.D., Bachmayer O., Kosar M., Hiltunen R. 2004. Antioxidant properties of aqueous extracts from selected *Limiaceae* species grown in Turkey. *J. Agric. Food Chem.* 52: 762-770.
- Dorman, H. J. D., Deans S. G. 2000. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.* 88: 308-316.
- Edris A .2007. « Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituent », *A Review –phytother .res* ,vol.21 : pp. 308-323.
- El Ajjouri M. 2008. Activité antifongique des huiles essentielles de *Thymus bleicherianus* Pomel et *Thymus capitatus* (L.) Hoffm, & Link contre les champignons de pourriture du bois d'œuvre, *Biotechnol, Agron, Soc, Environ*, 12(4) : 345-351

- Fabri R.L., Nogueira M.S., Braga F.G., Coimbra E.S., Scio E. 2009 . *Mitracarpus frigidus* aerial parts exhibited potent antimicrobial, antileishmanial, and antioxidant effects, *Bioresource Technology*, Vol.100: pp. 428-433.
- Ferhat M. 2016. Etude phytochimique et évaluation des activités biologiques des espèces : *Mentha aquatica*, *Stachys guyoniana* et *Thymus dreatensis*
- Friedman M., Henika P. R., Mandrell R. E. 2002. Bactericidal activities of plant essential oils and some of their isolated constituents against *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella enterica*. *J. Food Prot*, 65: 1545 - 1560.
- Gerhard K. H., Przemek., Jim Mattsson., Christian S., Hardtke Z., Renee Sung ., Thomas Berleth. 1993. Studies on the role of the *Arabidopsis* gene *monopteros* in vascular development and plant cell axialization .*journal of physiological plant* ,vol .11 p .165-17
- Gildo P.2006. Précis de phytothérapie, Larousse Encyclopedie MEMO, Edition Alpen, p. 3-4.
- Giordani R. Y., Hadeif ., Kaloustian J., 2008. Compositions and antifungal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants. *Fitoterapia*, 79: 199-203
- Gherman C., Culea M. 2000. Cozar O-Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS-Talanta, Vol. 53: PP. 253-262.
- Glisic S.B., Misic D.R., Stamenic M.D., Zizovic I.T., Asanin R.M., Skala D.U. 2007. Supercritical carbon dioxide extraction of carrot fruit essential oil: Chemical composition and antimicrobial activity. *Food Chemistry*, 105 : 346-352
- Hazzit M. 2008. Etude de la composition chimique des huiles essentielles de différentes espèces de thym et d'origan poussant en Algérie Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (Doctoral dissertation).
- Hemwimon S., Pavasant P., Shotiprux A. 2007. Microwave-assisted extraction of antioxidative anthraquinones from roots of *Morinda Citrifolia*. *Separation and Purification Technology*, Vol.54: pp. 44-50.
- Hilan C., Sfeir R., Jawish D. 2006 . Aitour S. Huiles essentielles de certaines plantes médicinales libanaises de la famille des Lamiaceae-Lebanese Science Journal , Vol.7 : N°2.

- Howes M.J. R., Simmonds M.S.J., Kite G.C. 2004. Evaluation of the quality of sandalwood essential oils by gas, chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1028 : 307-312.
- Hussain A I., Anwar F., Chatha. S .A. S., Jabbar A., Mahboob S., Nigam P.S .2010. *Rosmarinus officinalis* essential oil: antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities. *Brazilian Journal of Microbiology* 41: pp.1070-1078
- Hyldgaard M., Mygind T., Meyer RL. 2012. Essential oils in food preservation : mode of action, synergies and interaction with food matrix components. *Frontier in Microbiology*. 3: 1-24
- Inouy S ., Abe S . 2007. « Nouvelle Approche De L'aromathérapie Anti –Infectieuse» - Phytothérapie. Vol.1 : Pp. 2-4
- Jham G. N., Dhingra O.D., Jardim C.M., Valente V.M.M. 2005. Identification of the Major Fungitoxic Component of Cinnamon Bark Oil. *Fitopatol. Brasil*, 30 : 404-408.
- Jeantet R., Croguennec T., Schuck P., Brule G. 2006. *Science des aliments, stabilisation biologique et physico-chimique*, volume 1. Ed. Tec. & Doc., Lavoisier, pp. 95-151.
- Juárez Z.N., Bach H., Sánchez-Arreola E., Bach H., Hernández L.R. 2016. Protective antifungal activity of essential oils extracted from *Buddleja perfoliata* and *Pelargonium graveolens* against fungi isolated from stored grains. *J Appl Microbiol*. 2016 May;120(5):1264-70. doi: 10.1111/jam.13092.
- Kasmi Y. 2014. Étude in silico des effets inhibitrices des Oleuropien, kaempferol, et Quercetin sur la protéine VP30 de Ebola virus. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 8(4) : pp. 1566-1573
- Karpouhtsis I. E., Pardali E., Feggou S., Kokkini Z.G., Scouras P., Mavragani-Tsipidou. 1998. Insecticidal and genotoxic activities of oregano essential oils. *J. Agric.FoodChem*, 46: 1111-1115.
- Kunle O., Okogun J. 2003. Antimicrobial activity of various extracts and carvacrol from *Lippia multiflora* leaf extract *Phytomedicine* .Vol .10 : pp.59-61
- Lis-Balchin M .2002.*Lavender: the genus Lavandula*. Taylor and Francis, London.p: 37, 40, 50,155-200

- Majinda R. R. T., Abegaz B.M., Bezabih. 2001. Recent results from naturel production research at the University of Botswana. *Pure. Appl. chem.* 73(7): 1197-1208
- Maisuthisakul P., Suttajit M., Pongsawatmmit R. 2007. Assessment of phenolic content and free radicalscavenging capacity of some Thai indigenous plants, *Food Chemistry*, Vol.100: pp. 1409- 1418
- Maksimovic Z., Stojanovic D., Sostaric I., Dajic Z., Ristic M .2008. Composition and radical-scavenging activity of *Thymus glabrescens* Willd. (Lamiaceae) essential oil. *J Sci.Food Agr*, 88 : 2036 – 2041.
- Martinez-Perez Y., Quijano-Celis C.E., Pino J.A. 2007. Volatile constituents of Cuban thyme oil (*Thymus vulgaris* L.). *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 10(3) : 179-183.
- Marxen K., Vanselow K.H., Lippemier S., Hintze R., Ruser A., Hansen U.P. 2007 . Determination of DPPH radical oxidation caused by methanolic extracts of some microalgal species by linear regression analysis of spectrophotometric measurements, *Sensors*, Vol.7; pp. 2080-2095
- Mayer G.B. 1989. Produits PFI-CO₂, une nouvelle génération de produits pour l'alimentation extraits au Co₂, *Industries Agro-Alimentaires*, pp.847-853.
- Miller H.M. 1971. A simplified method for the evaluation of antioxidants. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 45, 91
- Miller R.E., Conville M.J., Woodrow I.E .2006. Glycosides from therare Australien endemic rianforest *Clerodendrumgray* (Lamiaceae). *Phytochemistry*, vol .67: pp .43-51.
- Morales R. 2002. The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus*. In *Thyme: the genus Thymus. Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles*; Stahl-Biskup, E.; Saez, F. Eds., Taylor & Francis (Vol.17). London.
- Mojab F., Nickavar B. 2003. Composition of the Essential Oil of the Root of *Heracleum persicum* from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2 : 245-247.
- Naghibi F., Mosaddegh M ., Mohammadi M.S., Ghorbani A . 2005. Labiatae Family in folk Medicine in Iran : from Ethnobotany to Pharmacology-Iranian journal of pharmaceutical research, vol. 2 : pp. 63-79.
- Naves Y.R. 1974. *Qu'est ce qu'une huile essentielle*. Ed. Masson, Paris

- Nicholas HJ., 1978. *Phytochemistry Organic Metabolites*, Vol. 2, Yonkers, New York
- Özcan M.M., Chalchat J.C. 2007. Chemical composition of carrot seeds (*Daucus carota* L.) cultivated in Turkey: characterization of the seed oil and essential oil. *Grasas y Aceites*, 58 : 359-365.
- Öztürk M., Kolak U., Topcu G., Oksuz S., Choudhary M. I. 2011. Antioxidant and anticholinesterase active constituents from *Micromeria cilicica* by radical-scavenging. *Food Chem.*, 126 : 31-38
- Pellerin P. 2001. Extraction par le CO₂ à l'état supercritique. *Ann. Fals. Exp. Chim.* 954(14) : 51-62.
- Portes E. 2008. Synthèse et Etudes de tétrahydrocurcuminoïdes : Propriétés photochimiques et antioxydantes, applications à la préservation de matériaux d'origine naturelle. Thèse de doctorat. N° 3695. Université Bordeaux I, 244p.
- Quezel P., Santa S. 1963. *Nouvelle Flore de l'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales*, Tome II. Editions du centre National de la Recherche Scientifique. 15, quai Anatole-France - Paris 7e.
- Quezel P. Santa S. 1963. *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques*. CNRS: Paris.
- Raal A., Arak E., Orav A. 2005. Comparative chemical composition of the essential oil of *Thymus vulgaris* L. from different geographical sources. *Herba Polonica*, 51(1/2) : 10-17.
- Rashid C.A., Qureshi M.Z., Raza S.A., William J., Arshad M. 2010. Quantitative determination of antioxidant potential of *Artemisia persica*. *Analele Universităţii din Bucureşti – Chimie (serie nouă)*, vol. 19 N°1 , pp. 23-30.
- Richard H., Benjlali B., Bauquour N., Baritoux O. 1985. Etude de diverses huiles essentielles de thym du Maroc. *Lebensm-Wiss U-Technol.*
- Richard H. Multon J.L. 1992. *Les aromes alimentaires*. Ed. Lavoisier, Paris, 438 p. (Sciences et techniques agroalimentaires).
- Roux D. 2008. *Conseil en aromathérapie*. 2ème édition, Pro-Officina., p .187.
- Saad H.E.A., El-sharkawy S.H., Halim A.F. 1995. Composition of the essential oils of the leaves and stems of *Torilis aruensis*. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 70 : 85-87.
- Scherer R., Godoy H.T. 2009. Antioxydant Activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method, *Food Chemistry*, Vol. 112 : pp .654-658

- Stoilova I., Bail S., Buchbauer G., Krastanov A., Stoyanova A., Schmidt E., Jirovetz L. 2008. Chemical composition, olfactory evaluation and antioxidant effects of an essential oil of *Thymus vulgaris* L. from Germany. Edited By : Bazarnova, N. G.; Markin, V. I From *Natural Product Communications*, 3(7) : 1047-1050
- Tabanca N., Kirimer N., Demirci F., Baser K. H. 2001. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Micromeria cristana* subsp. *Phrygia* and the enantiomeric distribution of borneol. *J. Agric. Food Chem.* 49 : 4300 - 4303.
- Ultee A., Kets E. P. W., Smid E. J. 1999. Mechanisms of action of carvacrol on the foodborne pathogen *Bacillus cereus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 65: 4606 - 4610
- Yen TB., Chang ST. 2008. Synergistic effects of cinnamaldehyde in combination with eugenol against wood decay fungi. *Bioresource of Technology.* 99: 232-236.
- Zayyad N. 2014. Analyse chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles des trois espèces de *Thymus* : *Thymus zygis*, *T. algeriensis* et *T. bleicherianus* *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, Vol, 83 : p. 118 – 132.
- Zayyad N., Farah A., Bahhou J. 2014. Analyse chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles des trois espèces de *Thymus*: *Thymus zygis*, *T. algeriensis* et *T. bleicherianus*. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, vol 83 p .118-132.
- Zeghib A. 2013 . Etude phytochimique et activités antioxydante, antiproliférative, antibactérienne et antivirale d'extraits et d'huiles essentielles de quatre espèces endémiques du genre *Thymus*. UNIVERSITE DE CONSTANTINE.
- Zhiri A. 2006. Les huiles essentielles un pouvoir antimicrobien avéré. Nutra Fondation pour le libre choix.
- Zohary M., Davis P. H. 2004. In vitro antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils and various Extracts of *Thymus eigii*. *J. Agric. Food Chem.* 52: 1132 - 1137.

Annexes

Annexes

- Alais C. Linden G. Miclo L. 2008. Biochimie alimentaire, DUNOD. 6ème édition, paris, pp. 67-71
- Aligiannis N., Kalpotzakis E., Mitaku S., Chinou I. B. 2001. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. *J. of Agric and Food Che* 40: 4168 - 4170
- Amarti F., Satrani B., Ghanmi M., Farah A., Aaf A., Aarab L., ... & Chaouch A. 2010. Composition chimique et activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth. du Maroc. *BASE*.
- Amarti F., Satrani B., Ghanmi M., Aafi A., Farah A., Aarab L., ... & Chaouch, A. 2011. Activité antioxydante et composition chimique des huiles essentielles de quatre espèces de thym du Maroc. *Acta botanica gallica* 158(4) : 513-523.
- Anonyme. 2007. huile essentielle : Principales propriétés et caractéristiques. www.penntybio.com/huile.
- Bruneton J. 1999. Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4^{ème} éd, revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, p. 1288.
- Bruneton J. 2008. Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 2^{ème} éd, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, p.1188.
- Bruneton J. (2009). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Tec & Doc. 4^{ème} Ed Lavoisier, Paris
- Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, 3^{ème} édition, Lassay les chateaux, Europe Média Duplication S.A. Pp. 446-497.
- Bruneton J. 1993. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 2^{ème} édition TEC&DOC-Lavoisier, Paris. Pp .406-417.
- Christo H. 2011. chimiotypes de plantes communes au liban du genre *origanum* et du genre *micromeria* (lamiaceae) lebanese science journal, vol : 12, no, 1. 1
- Conner D. E. 1993. Naturally occuring compound. In Davidson P. M. and Branen A.L. Antimicrobials in foods, 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. 468 p.
- Croteau R. 1986. Biochemistry of monoterpenes and sesquiterpenes of the essential oils. In Herbs, spices and medicinal plants: Recent advances in botany, Horticulture and pharmacologie. Vol. 1, Ed, Craker and Simon, Phoenix, AZ : Oryx Press. P. 81-133.

- El Ajjouri M., Ghanmi M., Satrani, B., Amarti F., Rahouti M., Aafi A., ... & Farah, A. 2010. Composition chimique et activité antifongique des huiles essentielles de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth. contre les champignons de pourriture du bois. *Acta botanica gallica*, 157(2) : 285-294.
- El Ajjouri M. 2013. Etude de la composition chimique et de l'efficacité des huiles essentielles de quelques espèces du genre *Thymus* dans la préservation du bois contre les champignons lignivores. UNIVERSITÉ MOHAMMED V – AGDAL
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26(9-10): 1231-1237.
- Kim S., Thiessen P.A., Bolton E.E., Bryan S.H. 2015 .PUG-SOAP and PUG-REST. Web services for programmatic access to chemical information in PubChem. *Nucleic Acids research* 34: 605-611

Résumés

une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules bioactives naturelles d'origine végétale.

notre travail vise à prédire les propriétés physicochimiques par modèle *in silico* en utilisant les bases de données pub chem et le serveur swissADME, où cette étude a été menée sur dix composés d'huiles essentielles extraites de certaines espèces de la genre *du thymus*. Les résultats ont montré que tous les composés ont une bonne biodisponibilité orale, en plus d'être facilement absorbés.

Enfin nous avons présenté une synthèse de quelques études qui ont été précédemment menées sur les huiles essentielles des espèces du genre *Thymus*. Les résultats des travaux ont démontré que les huiles essentielles sont douées de potentiel antibactérien intéressant contre bon nombre d'organismes pathogènes. Il a également une bonne activité antioxydante.

Mots clés : *silico* , genre *thymus*, huile essentielle , propriétés physicochimiques, activité antioxydante, activité antibactérien.

Abstract

much of the current research interest is focused on the study of natural bioactive molecules of plant origin.

our work aims to predict the physicochemical properties by *in silico* model using the pub chem databases and the swissADME server, where this study was conducted on ten compounds of essential oils extracted from certain species of the *thymus* genus. The results showed that all compounds have good oral bioavailability, in addition to being easily absorbed.

Finally we presented a synthesis of some studies that were previously conducted on essential oils of species of the genus *Thymus*. The results of the work have shown that essential oils are endowed with antibacterial potential interesting against many pathogenic organisms. It also has good antioxidant activity.

Key words : *silico* , genus *Thymus*, essential oils , physicochemical properties, antioxidant activity , antibacterial activity.

ملخص

جزء كبير من الأبحاث المهمة حاليا يهتم بدراسة الجزيئات الطبيعية الفعالة بيولوجيا ذات منشأ طبيعي.

يهدف عملنا الى التنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية حسب نموذج *in silico* باستخدام قواعد بيانات pubchem و خادم swissADAME , حيث أجريت هذه الدراسة على عشرة مركبات من زيوت الأساسية المستخرجة من أنواع معينة من جنس الزعتر . أظهرت النتائج ان جميع المركبات لها توافر بيولوجي جيد عن طريق الفم.

في أخير قدمنا ملخصا لبعض الدراسات التي تم اجراؤها سابقا على الزيوت الأساسية لانواع جنس الزعتر. أظهرت النتائج العمل ان الزيوت الأساسية تتمتع بقدرة مثيرة للاهتمام كالمضاد للبكتريا ضد عدد كبير من الكائنات المسببة للأمراض كما ان لها نشاطا جيدا كالمضاد للاكسدة.

الكلمات المفتاحية : *silico* , جنس الزعتر , الزيوت الأساسية , خصائص الفيزيائية والكيميائية , نشاط مضاد للاكسدة , نشاط مضاد

للبيكتريا
