



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Réf :

Présenté et soutenu par :

Zineb DJEMMANI et Aziza CHABIRA

Le : Dimanche 07 juillet 2021

La prédiction *in silico* des propriétés ADME des molécules d'huile essentielle de *Lavandula dentata*.

Jury :

Mme. Asma MEDDOUR	MAA	Université de Biskra	Présidente
M. Samir ZEROUAL	MCB	Université de Biskra	Examineur
Mme. Lamia BOUDJEDJOU	MAA	Université de Biskra	Rapporteur

Année universitaire : 2020 - 2021

Remerciements

Avant tout, nos remerciements infinis sont adressés à Dieu le tout puissant et miséricordieux de nos avoir donné la force et le courage de mener ce travail à terme.

Merci infiniment à nos chers parents.

Nous tenons nos sincères remerciements à notre encadreur Madame BOUDJEDJOU Lamia, Enseignante au département de Biologie, Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie, Université Mohamed Kheider-Biskra, pour avoir accepté de m'encadrer et dirigé ce travail, pour ses conseils scientifiques et pour son aide.

Nous tenons également à remercier les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont accordé en acceptant d'examiner mon travail.

Nous remercions également toute personne qui a participé à la réalisation de ce travail que ce soit de loin ou de près et tous les professeurs qui ont contribué à notre éducation et à notre formation.

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce travail

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours d'études, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail:

*À **mes très chers parents** qui m'ont toujours encouragé, pour leurs sacrifices, leurs soutiens et leurs précieux conseils durant toute ma vie. Que Dieu les garde en bonne santé.*

*À mes supers frères **Abd errahmane** et **Youcef***

*À mes chères sœurs **Meriem** et **Nadia***

À mes grands-parents

*À toutes familles **Djemmani** et **Lemghazi***

*À mon cher binôme **Aziza***

À mes chers amis pour tous les bons moments qu'on a vécus ensemble :

Fatiha, Marwa, Amira, Haizia, Asma, Hanine, Mouna, Aicha

*À toute la promotion **2021***

Zineb

Dédicace

*C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce travail modeste que
je dédie :*

***Une ma très chère mère :** Une ma très chère mère Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne pourra être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

***A mon cher père :** qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

*A mes frères et sœurs : **Moustafa** et sa femme **Hamida, Fairouz, Yasmina** et son mari **Faisal, Salah** et sa fiancée **Kounouz, Yasine, Khaled, Hadjer, Halima.***

*Et aux poussins de la famille : **NANA** et **DODO***

*À toute famille **Chabira***

*À mon cher binôme **Zineb***

J'adresse aussi mes dédicaces à mes amies que j'ai passé avec elles des moments agréables :

Marwa, Fatiha, Hanine

Et à mes Amis :

Zahia, Rima, Amira, Haizia, Ahlam, Siham, Hind, Safia, Hadda, Aicha, Marwa, Khawla, Lwiza

A toute la promotion biochimie appliqué 2020

Aziza

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Liste des Tableaux	I
Liste des Figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	
Introduction	1
Chapitre 1:Synthèse bibliographique	
Aperçu sur l'espèce étudiée	3
La famille des Lamiacées.....	3
Le Genre <i>Lavandula</i>	3
Etymologie	3
L'espèce <i>Lavandula dentata</i>	4
Les huiles essentielles.....	7
Définition des HEs	7
Répartition et localisation des HEs	7
Composition Chimique des HEs	8
Procédé d'obtention des HEs	9
Propriétés physico-chimiques des HEs	11
Activité biologiques des HEs	11
Chapitre2 : Matériel et Méthode	
I.1 Matériel.....	13
La base des données Pubchem	13
Principaux composés de l'espèce de <i>Lavandula dentata</i>	13
Les program utilisé	16
SwissADME	16
Méthodes	17
Méthodes d'évaluation <i>in silico</i> des propriétés ADME	17
La règle de Lipinski (règle des 5)	18
La règle de Veber.....	18
Solubilité dans l'eau.....	19

Méthodes d'évaluation de l'activité biologique	19
Chapitre 3 : Résultats et discussion	
I.1. Propriétés physico-chimiques	23
Synthèse des travaux antérieurs sur les extraits de l'espèce <i>Lavandula dentata</i>.....	25
Activité antioxydant.....	25
III.2. 2 Activité antibactérienne.....	27
III.2.3 Activité antifongiques	29
III.2.4. Activité anti-inflammatoire	30
III.2.5 Activité Anticancéreuse	31
III. 2.6 Activité insecticide	32
Conclusion	
Conclusion.....	34
Références	
Bibliographiques	
Bibliographie	35
Résumés	

Liste des Tableaux

Tableau 1: Les principaux composés d'espèce <i>Lavandula dentata</i>	14
Tableau 2: Les formes SMILES et les identifiants des molécules testées	16
Tableau 3: Le profile ADME des HEs de <i>L. dentata</i> à partir du serveur SwissADME	24
Tableau 4: . La capacité antioxydante totale déterminée par les méthodes DPPH et ABTS et la méthode du molybdène. Les valeurs sont données en moyenne \pm SD	26
Tableau 5: Activité antibactérienne de l'huile essentielle de <i>L. dentata</i> estimée par le diamètre de la zone d'inhibition (incluant le diamètre du disque, 6 mm) et la concentration minimale inhibitrice (CMI)	28
Tableau 6: Concentration minimale inhibitrice (CMI) en $\mu\text{g.ml}^{-1}$ et concentration bactéricide minimale (CMB) de l'HE de <i>L.dentata</i>	29
Tableau 7: Sensibilités antifongiques desouches de <i>Candida</i>	30
Tableau 8: La cytotoxicité des huiles essentielles de fleur et de la partie aérienne de <i>L.dentata</i> sur cinq lignées cellulaires cancéreuses.....	31

Liste des Figures

Figure 1: Photo de <i>Lavandula dentata</i> ; B. Morphologie florale de l'épi de <i>Lavandula dentata</i>	4
Figure 2: Page d'accueil de la base des données PubChem	13
Figure 3: Page d'accueil du serveur SwissADME	17
Figure 4: Moyenne de la distribution de taille des nanoparticules d'argent biosynthétisées à partir d'extraits de feuilles de lavande en nm	32
Figure 5: Distribution du potentiel zêta des Lav-AgNPs qui montre des résultats négatifs en mV	32
Figure 6: Efficacité de l'huile essentielle de <i>Lavandula dentata</i> appliquée sur les larves de quatrième stade de <i>Culex pipiens</i> et de <i>Culiseta longiareolata</i> : mortalité corrigée (moyenne \pm S.D., n= 4 répétitions contenant chacune 25 larves). Les astérisques indiquent des différences significatives entre les deux espèces	33

Liste des abréviations

2D: Deux dimensions.

Å: Angström.

ABTS : L'acide 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzotriazoline-6-sulfonique).

ADME : Absorption, distribution, métabolismes, excrétion.

AFNOR NF : L'association française de normalisation, Norme Française.

AS : Accessibilité de Synthèse.

BHA : Butylhydroxyanisole.

CLSI : L'institut des normes cliniques et de laboratoire.

CMB : La concentration bactéricide minimale.

CMI : La concentration minimale d'inhibition.

Cs : *Culiseta*.

DPPH : 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl.

DMSO : Le diméthylsulfoxyde.

EC₅₀ : Concentration efficace semi-maximale.

H bond A: Nombre de liaisons hydrogènes accepteurs.

H bond D: Nombre de liaisons hydrogènes donateurs.

HE : Huile essentielle.

IC₅₀ : la concentration inhibitrice médiane.

LC₉₀ : Concentration létale 90%.

LD : *Lavandula dentata*.

Log P : coefficient de partage octanol/eau.

Log S : Coefficients de solubilité.

LOQ : Limite de quantification.

MTT : Les tournois à plusieurs tables.

Nb LF : nombre des liaisons flexibles.

NCCLS : Le comité national pour les normes de laboratoire clinique.

NIH: L'institut national de la santé.

PM : Poids Moléculaire.

R Lipinski : Règle de Lipinski.

R Veber : Règle de Veber.

RP-HPLC : La chromatographie en phase liquide à haute performance en phase inverse.

TPSA: La surface polaire topologique.

Introduction

Introduction

Depuis la nuit des temps, les hommes ont développé d'extraordinaires vertus médicinales que recèlent les plantes, dont la connaissance et l'utilisation thérapeutique sont basées sur l'analyse et l'observation connues sous le nom de la phytothérapie (Delille, 2013). Pendant longtemps, les plantes médicinales et leur préparation constituent la seule source de médicaments. La nature, diversifiée par ces habitants, est considérée comme une grande usine de fabrication de plantes, celles-ci très diversifiées à leur tour par leur forme et leurs substances. Elle nous fournit l'outil végétal précieux pour la guérison de nos maladies (Souilah, 2018).

En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (Benkhniq *et al.*, 2010). Les plantes médicinales forment une source riche d'une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (Abayomi, 2010). Les huiles essentielles sont l'un des plus importants produits naturels provenant de plantes pour leurs diverses propriétés biologiques à usages médicamenteux (Bouزيد, 2018). Ce sont des produits à forte valeur ajoutée, utilisés dans les industries pharmaceutique et agro-alimentaire (Amri, 2018).

L'industrie pharmaceutique moderne s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux (Benguerba, 2008). Alors, La fabrication de nouveaux médicaments, qu'il soit à partir de ces métabolites secondaires ou d'autres composés est basée sur les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolismes, d'excrétion (ADME) des médicaments candidat ou des produits chimiques environnementaux.

La bioinformatique est devenu un outil principal dans le domaine de recherche pharmaceutique et surtout la recherche des nouvelles Drug, la chose qui permet de minimiser le coût de rechercher et de découvrir des nouvelles médicaments (Kasmi, 2014).

Le présent travail porte sur l'espèce *Lavandula dentata*, et plus particulièrement, à ses métabolites secondaires ; les huiles essentielles. Nous avons choisi d'étudier *in silico* les propriétés physico-chimiques des principaux composés des huiles essentielles de *Lavandula dentata*, à l'aide du programme SwissADME.

Pour la présente étude, nous proposons un plan en trois chapitres:

Le premier chapitre propose une mise au point bibliographique des différents aspects abordés dans cette étude, une description botanique et systématique de l'espèce. Ainsi que des généralités sur les huiles essentielles.

Le second chapitre est consacré à une présentation du matériel et méthodes d'étude des propriétés physico-chimiques, en utilisant les méthodes de criblage *in silico*.

Le troisième chapitre présentera les résultats de l'évaluation des propriétés physico-chimiques, ainsi que les résultats des articles récents portant sur l'activité biologique des huiles essentielles de *Lavandula dentata*.

Nous terminerons notre travail par une conclusion.

Chapitre 1

Synthèse bibliographique

Aperçu sur l'espèce étudiée

La famille des Lamiacées

La famille des Lamiacées ou des Labiées aussi nommés Labiacées, est une importante famille des plantes dicotylédones, elle est composée de 258 genres et 6970 espèces d'herbes, d'arbustes et d'arbres répartie en 8 sous familles; Ajugoideae, Chloanthoideae, Lamioideae, Nepetoideae, Scutellarioideae, Teucroideae, Viticoideae et Pogostemoideae. La famille des labiées renferme la plupart des plantes aromatiques utilisées en parfumerie, en pharmacie et dans les préparations culinaires en condiment. Ces plantes doivent leurs propriétés aux essences localisées dans les poils sécréteurs (Bechlem, 2018).

Le Genre *Lavandula*

Les espèces de *Lavandula* sont d'importantes plantes ornementales, mellifères et productrices d'huile essentielle. Le genre *Lavandula*, affilié à la sous-famille des Népétoïdées, est composé d'environ 39 espèces, de nombreux hybrides, et près de 400 cultivars enregistrés (Bachiri *et al.*, 2016). Le genre présente environ 25-30 espèces différentes de lavandes (Martins *et al.*, 2019), et certaines espèces poussent à l'état sauvage en Algérie : *Lavandula stoechas* L., *L. multifida* L., *L. stricta* Poiret, *L. pubescens* Dec, et *L. dentata* L (Bousmaha *et al.*, 2005).

Étymologie

Le mot lavande dérive du verbe *laver*, il est peut être issu de l'italien lavande (action de laver) mais peut remonter au latin *lavare* qui signifie laver et aussi se baigner, les Romains ayant utilisé des lavandes pour parfumer leurs bains (Ryley, 1998). Cette étymologie laisse penser que très tôt la lavande a été utilisée pour parfumer le linge fraîchement lavé. Des sachets de fleurs séchées sont traditionnellement placés dans les armoires pour éloigner les mites et parfumer la garde-robe. Mais il est également possible que *Lavandula* et lavande soient tirés du latin *livere* (qui signifie "pour être livide ou bleuâtre") qui en latin médiéval a donné le terme *lavandula*. La relation entre la lavande et le lavage qui n'est clairement explicitée qu'en 1568 serait alors une supposition secondaire (Benabdelkader, 2012).

L'espèce *Lavandula dentata*

Description botanique

Lavandula dentata, également connue sous le nom de lavande frangée. (Hui *et al.*, 2019), de la famille des Lamiacées (Rebey, 2017), est un arbuste très aromatique aux branches dressées, ligneuses à la base, qui produit de longues tiges florales (Giuliani *et al.*, 2013), pouvant atteindre 1 m de haut et de large (Figure 1. A) (Lim, 2014).

Les feuilles sont sessiles, étroites, linéaires, épaisses, avec un bord denté à denté, collantes, longues de 3 cm et portées en verticilles sur la tige quadrangulaire ligneuse (Lim, 2014), de couleur vert grisâtre (Giuliani *et al.*, 2013). Ainsi que, Les tiges sont plus faibles et arquées, ont tendance à être plus vertes que grises (Catherine *et al.*, 2001).

Les fleurs se trouvent en grappes serrées dans un épi pédonculé de 2,5 à 5 cm de long (Giuliani *et al.*, 2013), au sommet des longues tiges feuillues grises et minces et sont composées de bractées papuleuses bleu-violet et de minuscules fleurs bleu-violet plus pâles (Figure 1. B) (Lim, 2014).

La corolle est bilabiée, avec un limbe à 5 lobes. Le tube de la corolle mesure environ 4 à 5 mm de profondeur. La longueur totale de la corolle varie entre 6 et 9 mm (moyenne de 7,6 mm). Quatre étamines didynamiques sont dissimulées dans le tube de la corolle; la paire antérieure est plus longue. Le pistil est bicarpellé, et les branches du style sont plates (Nuru *et al.*, 2015).

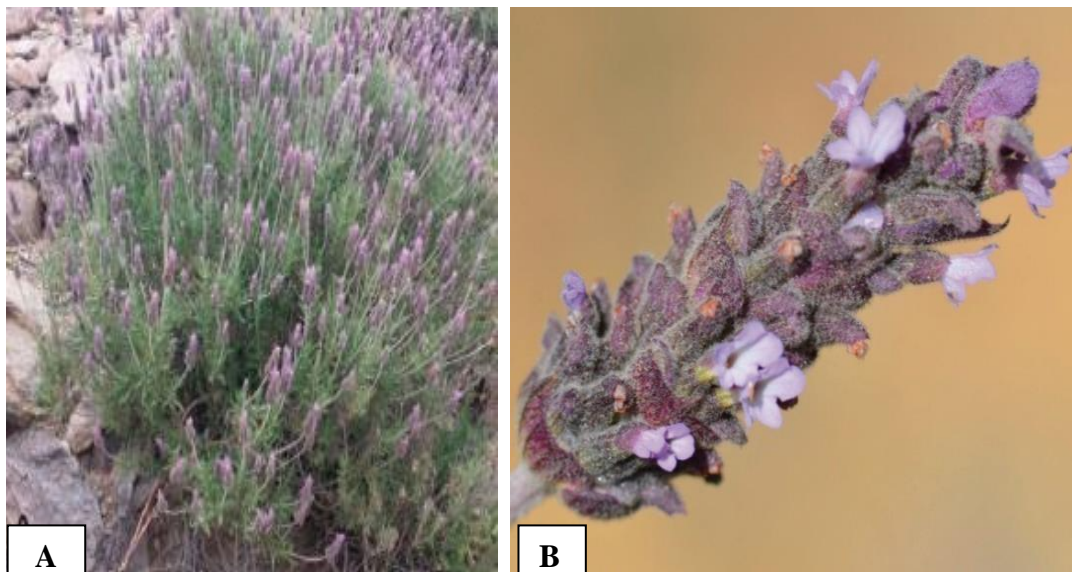


Figure 1: Photo de *Lavandula dentata* ; B. Morphologie florale de l'épi de *Lavandula dentata* (Nuru *et al.*, 2015).

Lavandula dentata commence à fleurir dans la première semaine de janvier, atteignant son pic entre la deuxième semaine de février et la première semaine de mars. Les plantes continuent à fleurir jusqu'à la troisième semaine de mars, et la floraison se termine à la fin du mois de mars, ce qui indique que *L. dentata* présente une période de floraison prolongée d'environ 90 jours (Nuru *et al.*, 2015).

Position systématique

D'après Benabdelkader(2012), la systématique de *L. dentata* L. est la suivante:

Règne : Plantae

Embranchement : Spermatophytes

Sous-embranchement : Angiospermes

Classe: Dicotylédones

Ordre: Lamiales

Famille : Lamiaceae

Sous-famille : Nepetoideae

Tribu : Ocimeae

Genre : Lavandula

Sous-genre : Lavandula

Section : Dentatae

Espèce : *L.dentata*L

Nom vernaculaire algérien : "Djaida"(Bousmaha *et al.*, 2005).

Répartition géographique

La plupart des espèces de lavande sont indigènes dans les régions montagneuses des pays bordant la Méditerranée occidentale (Catherine *et al.*, 2001).les îles de l'Atlantique, la Turquie, le Pakistan et l'Inde. En outre, ils sont originaires du nord, de l'est et du sud de l'Afrique, de la péninsule arabique, de la Bulgarie et de la Russie. Aujourd'hui, les espèces de lavande sont largement cultivées dans le monde entier, notamment en France, en Bulgarie, en Russie, en Italie, en Espagne, en Angleterre, aux États-Unis et en Australie (Nuru *et al.*, 2015).

Les stations naturelles des espèces de lavande s'étendent du bord de mer jusqu'à des altitudes de 2500 m (Rebey, 2017). Elles survivent, et peuvent prospérer, dans les régions arides et semi-arides du monde, même dans les zones menacées par la désertification (Nuru *et al.*, 2015), et elles exigent le plein soleil dans une position chaude et abritée, bien protégée des vents forts (Lim, 2014).

Les espèces de lavande préfèrent les sols graveleux, légèrement alcalins et calcaires (Nuru *et al.*, 2015). On rapporte que son parfum aromatique est plus fort lorsqu'il est cultivé dans des sols calcaires. Elle tolère les basses températures jusqu'à -5 °C (Lim, 2014).

I.1.4.5. Domaines d'applications

Les espèces de *Lavandula* sont principalement cultivées pour leurs huiles essentielles, qui sont utilisées dans la parfumerie, les cosmétiques, l'industrie alimentaire et les produits d'aromathérapie, ainsi que pour leur utilisation comme plantes ornementales et comme ingrédients dans de nombreux produits artisanaux (Lis-Balchin., 2002).

Des études pharmacologiques récentes se rapportant à *Lavandula dentata* ont révélé un large spectre d'activités biologiques principalement les propriétés sédatives, antibactériennes, antifongiques, antidépressives, antioxydant et anti-inflammatoires (Zuzarte *et al.*, 2012).

Plusieurs études ont révélé que les espèces de *Lavandula* sont riches en une large gamme de métabolites secondaires qui sont supposés être responsables de leur activité antimicrobienne, antifongique, insecticide et de leurs propriétés antioxydants (El Hassouni *et al.*, 2019). Ainsi que, la plante a montré un niveau marqué d'activité hypoglycémique lorsqu'elle est administrée en suspension ou en infusion (Bousmaha *et al.*, 2005).

Selon Almohawes et Alruhaimi (2019), *Lavandula dentata* utile pour la rétention d'urine, l'élimination des calculs rénaux et urétraux, cicatrisation des plaies, rhumatismes. Aussi, L'utilisation de l'extrait de *Lavendula dentata* est une tentative d'améliorer les crises d'asthme et leurs effets ainsi que d'augmenter les défenses de l'organisme contre l'asthme.

Commercialement, la lavande est une source importante d'huile essentielle qui est largement utilisée dans l'industrie des parfums, notamment les savons, les eaux de Cologne, les parfums, les lotions pour la peau et d'autres cosmétiques. Dans la fabrication de produits alimentaires, l'huile essentielle de lavande est utilisée pour aromatiser les boissons, les glaces, les bonbons, les produits de boulangerie et les chewing-gums (Imelouane *et al.*, 2010).

Les huiles essentielles

Définition des HEs

Les huiles essentielles (HEs) sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils, isolés par hydrodistillation ou par expression mécanique. (Kalemba et Kunicka, 2003). Elles sont appelées communément essences végétales, sont des produits huileux, odoriférants et volatils contenus dans les différentes parties des végétaux (Zeraib, 2016).

L'huile essentielle est définie selon la norme AFNOR NF T 75-006 comme «un produit obtenu à partir d'une matière première végétale, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par hydrodistillation. Elle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques ». Cette définition détermine les huiles essentielles au sens strict. Mais, de ce fait, elle écarte les produits obtenus en employant d'autres procédés d'extraction, comme l'utilisation de solvants non aqueux ou l'enfleurage (Abdelli, 2017).

Le terme « huile » s'explique par la propriété que présentent ses composés de se solubiliser dans les graisses et par leur caractère hydrophobe. Le terme « essentielle » fait référence au parfum, à l'odeur plus ou moins forte dégagée par la plante et au fait qu'elles soient inflammables (Hessas et Simoud, 2018).

Répartition et localisation des HEs

Les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs (Roger, 2010). Elles se trouvent en quantité appréciable chez environ 2000 espèces réparties en 60 familles botaniques (Chenni, 2016), parmi lesquelles les Lamiacées, les Astéracées, les Rutacées, les Cannelacées, les Lauracées, les Myrtacées et les Zingibéracées (Bruneton, 1999).

Les huiles essentielles peuvent être stockées dans tous les organes végétaux : fleurs bien sûr (bergamotier, tubéreuse), mais aussi feuilles (eucalyptus, laurier noble, menthe poivrée) et, bien que cela soit moins habituel, dans des écorces (cannelier), des bois (bois de rose, santal blanc), des racines (angélique), des rhizomes (curcuma, gingembre), des fruits (aneth, anis, badiane), des graines (muscade) (Figueredo, 2007).

Les HEs se forment dans le cytoplasme de cellules sécrétrices variables selon l'organe végétal considéré. Puis, elles s'accumulent en général dans des cellules glandulaires spécialisées recouvertes d'une cuticule. Ensuite, elles sont stockées et emmagasinées dans des

structures histologiques spécialisées, souvent localisées sur ou à proximité de la surface de la plante, à savoir, des cellules à huiles essentielles (*Lauraceae* et *Zingiberaceae*), des poils glandulaires épidermiques qui produisent les essences dites superficielles (*Labiaceae*, *Geraniaceae* et *Rutaceae*), des poches sécrétrices (*Myrtaceae*, *Aurantiaceae*, *Rutaceae*) ou encore des canaux sécréteurs (*Apiaceae*, *Ombelliferaeae* et *Asteraceae*) (Abdelli, 2017).

Composition Chimique des HEs

Les huiles essentielles sont des « mélanges complexes et variables de constituants qui appartiennent, de façon quasi exclusive, à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : le groupe des terpénoïdes d'une part et celui des composés aromatiques dérivés du phénylpropane, beaucoup moins fréquents, d'autre part » (Gainard, 2016).

Les terpènes ou terpénoïdes

Les terpènes constituent les principaux composants des HE. Ce sont des hydrocarbures de formule brute $(C_5H_8)_n$. Ils résultent de la condensation de deux ou plusieurs unités isopréniques (2méthylbuta-1,3-diène) (Zerrouki, 2009).

Selon le nombre d'unités isopréniques associées, les terpènes sont classés: en hémiterpènes (C5), mono-(C10); sesqui-(C15); di-(C20); tri-(C30); tétra-(C40) terpènes et polyterpènes.

Les huiles essentielles contiennent surtout des monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15) et plus rarement des diterpènes (C20) (Seddik, 2010).

➤ Monoterpènes

Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques. Du fait de la réactivité des cations intermédiaires, il existe plusieurs molécules fonctionnalisées : Alcools, Aldéhydes, Cétones, Esters, Ethers, Peroxydes, Phénols (Hessas et Simoud, 2018).

➤ Sesquiterpènes

Les mêmes variations structurales que les monoterpènes sont observées, avec les carbures, alcools et cétones qui sont les plus répandus (Hessas et Simoud, 2018).

Les composés aromatiques ou phénylpropanoïdes

Les composés aromatiques des huiles essentielles sont principalement des dérivés du phénylpropane C6-C3 (Abdelli, 2017). Ils sont moins fréquents que les terpènes dans les HE et eux aussi peuvent contenir différentes fonction (Seddik, 2010).

Cette classe comporte des composés odorants bien connus comme la vanilline, l'eugénol, l'anéthole, l'estragole et bien d'autres. Ils sont davantage fréquents dans les huiles essentielles d'Apiaceae (persil, anis, fenouil, etc.) et sont caractéristiques de celles du clou de girofle, la vanille, la cannelle, le basilic, l'estragon, etc. (Zeraib, 2016).

Les composés d'origine diverses

Il existe un nombre non négligeable de produits résultant de la transformation de molécules non volatiles issues soit de la dégradation des terpènes non volatils qui proviennent de l'auto-oxydation par exemple des carotènes ou des acides gras comme les acides linoléique et α -linoléique en (3-cis hexanol, decanal, β -ionone) (Hellal, 2011).

Procédé d'obtention des HEs

Distillation

Selon Hellal (2011), il existe trois différents procédés utilisant le principe de la distillation : l'hydrodistillation, l'hydrodiffusion et l'entraînement à la vapeur d'eau.

➤ Hydrodistillation

Il s'agit de la méthode la plus simple et, de ce fait la plus anciennement utilisée (Adli, 2015). Elle consiste à immerger directement le matériel végétal à traiter (intact ou broyé) dans un alambic rempli d'eau qui est ensuite porté à ébullition. Les vapeurs hétérogènes formées sont condensées et l'essence se sépare par différence de densité (Mecherara-Idjeri, 2007).

➤ Entraînement à la vapeur d'eau

L'entraînement à la vapeur d'eau correspond à la vaporisation en présence de vapeur d'eau d'une substance peu ou pas miscible à l'eau. La matière première est mise en présence d'eau portée à ébullition ou de vapeur d'eau dans un alambic. La vapeur d'eau entraîne la vapeur d'huile essentielle qui est condensée dans le réfrigérant pour être récupérée en phase liquide dans un vase florentin (ou essencier) où l'huile essentielle est séparée de l'eau par décantation (Afssaps, 2008).

➤ **L'hydrodiffusion**

Dans le cas de l'hydrodiffusion, le flux de vapeur n'est pas ascendant mais descendant. Le principe de cette méthode réside dans l'utilisation de la pesanteur pour dégager et condenser le mélange « vapeur d'eau – huile essentielle » dispersé dans la matière végétale. Comme pour l'entraînement à la vapeur d'eau, l'hydrodiffusion présente l'avantage de ne pas mettre en contact le matériel végétal et l'eau (Lucchesi, 2005).

Distillation par les solvants organiques

Cette technique est utilisée pour l'extraction des substances odorantes volatiles à partir des organes de végétaux trop fragiles et qui ne supportent pas la chaleur (thermolabiles). L'extraction consiste à épuiser la matière végétale à l'aide d'un solvant approprié pendant une durée déterminée. Après décantation et concentration, le solvant est ensuite éliminé par distillation partielle et on obtient un mélange pâteux odorant appelé « concrète ». Ce dernier ne contient pas uniquement des molécules volatiles mais également des cires et des acides gras (Yahyaoui, 2020).

Enfleurage

C'est une méthode complexe, elle n'est plus utilisée sauf pour les fleurs. Celles-ci sont étalées délicatement sur des plaques grasses qui absorberont tout le parfum. Les corps gras vont, ensuite, être épuisés par un solvant. Une fois l'arôme des fleurs absorbé, les fleurs sont remplacées par d'autres fraîches, et ceci jusqu'à saturation du corps gras. Au bout de 24 heures, le corps gras et les HEs sont séparés (Abdelli, 2017).

Expression à froid

Ce procédé concerne uniquement les huiles essentielles d'agrumes. Le procédé consiste à exercer une action abrasive (manuellement ou mécaniquement) sur le péricarpe du fruit sous un courant d'eau à forte pression. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par centrifugation (Mecherara-Idjeri, 2007).

Extraction par les fluides supercritiques (CO₂)

Est une méthode innovante en utilisant du CO₂ "fluidisé", est disponible depuis les années 1980. C'est une méthode qui ne nécessite pas de chaleur ou des solvants chimiques. Lorsque la température du CO₂ est maintenue à environ 31 ° C, sous pression, il agit comme un fluide et dissout la partie soluble de la plante dans le CO₂ (Bouyahyaoui, 2017).

Propriétés physico-chimiques des HEs

Les huiles essentielles sont constituées de molécules aromatiques de très faible masse moléculaire. Elles sont en général liquides à température ambiante, volatiles, inflammables, très odorantes et ne sont que très rarement colorées (Abdelli, 2017). Leur densité est très souvent inférieure à 1 (densité de l'eau) ; sauf pour les HEs de clou de girofle (*Syzygium aromaticum*), Cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*) et Sassafras (*Sassafras albidum*) (Hellal, 2011). Elles sont liposolubles, solubles dans les solvants, mais très peu solubles dans l'eau (Gainard, 2016), et sont altérables et très sensibles à l'oxydation (Rhayour, 2002).

Activité biologiques des HEs

Activité antibactérien

Les activités antimicrobiennes des HEs sont fortement liées à leur hydrophobie. Cette caractéristique leur permet de pénétrer les cellules microbiennes et d'y provoquer des altérations fonctionnelles et structurales, sachant que les bactéries à Gram positif sont plus sensibles aux HEs que les bactéries à Gram négatif (Fahed, 2016).

Activité antioxydant

La capacité antioxydant de l'huile volatile est étroitement liée à tout le contenu phénol (Mehani, 2015). L'activité antioxydante des phénols dépend de la disposition des groupes fonctionnels autour de la structure nucléaire, la configuration, la substitution et le nombre total des groupes hydroxyles qui influencent considérablement les différents effets antioxydants des radicaux et la chélation des métaux (Bouزيد, 2018).

Activité anti-inflammatoire

Les familles biochimiques à action anti-inflammatoire et/ou antalgique qui constituent les composés de différentes huiles essentielles sont : les Aldéhydes monoterpéniques, les Esters terpéniques, les Sesquiterpènes et les Monoterpènes, l'Eugénol (phénol aromatique), l'Eucalyptol (oxyde terpénique) ou 1,8 cinéole, Alcools terpéniques (Sesquiterpénols, Monoterpénols), les Cétones terpéniques, les Phénol méthyléthers (Bouزيد, 2018).

Activité antifongique

Les huiles essentielles constituent une source potentielle pour des nouveaux médicaments antifongiques, soit sous leur forme pure soit sous forme de dérivés des composés originaux pour une optimisation thérapeutique plus efficace et plus sûre.

L'eugénol est un composé antifongique efficace qui cause des dommages permanents aux cellules des levures tels que *Candida albicans*, et des champignons : *Aspergillus ochraceus*, *A. versicolor*, *A. niger*, *A. fumigatus*, *Trichoderma viride* et *P. funiculosum* (Bouزيد, 2018).

Chapitre 2

Matériels et Méthodes

I.1 Matériel

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).

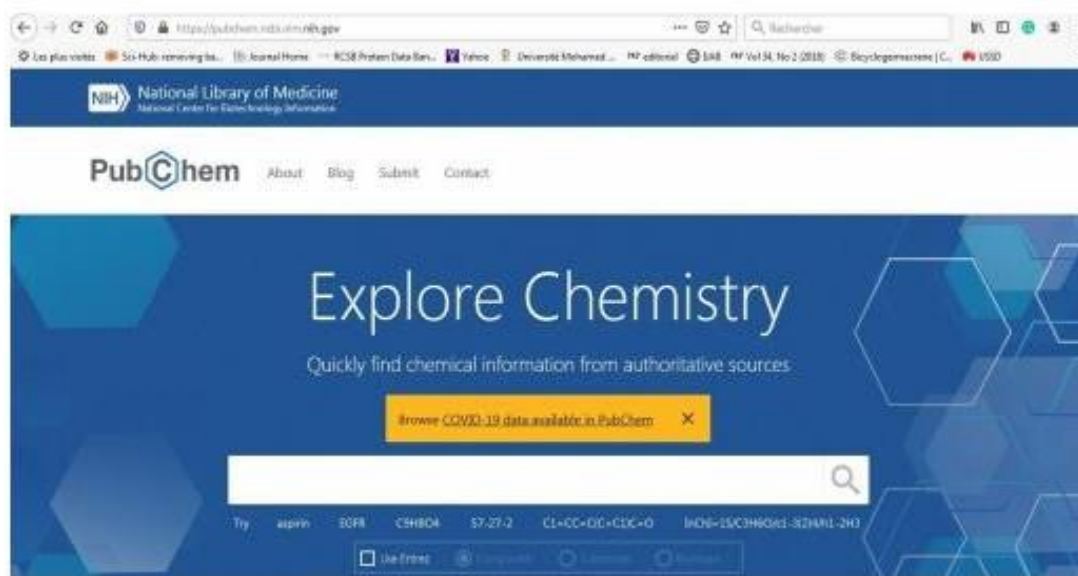


Figure 2: Page d'accueil de la base des données PubChem

Principaux composés de l'espèce de *Lavandula dentata*

Dix molécules parmi les principaux composés isolés d'espèce *Lavandula dentata* ont fait l'objet de l'étude de la prédiction des propriétés physico-chimiques.

Tableau 1: Les principaux composés d'espèce *Lavandula dentata*

Molécule	Partie de la plante	Référence
1,8-Cinéole	Les parties aériennes	Imelouane <i>et al.</i> , 2010 ; Touati <i>et al.</i> , 2011 ; Giuliani <i>et al.</i> , 2013 ; Soro <i>et al.</i> , 2014 ; Ouedrhiri <i>et al.</i> , 2017 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017 ; Justus <i>et al.</i> , 2018 ; El-Akhal <i>et al.</i> , 2021 ; Cossetin <i>et al.</i> , 2021.
Camphre	Feuilles, Tige, Racine	Touati <i>et al.</i> , 2011 ; Al-Sarar, 2014 ; Soro <i>et al.</i> , 2014 ; Asdadi <i>et al.</i> , 2016; Bouazama <i>et al.</i> , 2017 ; Dris <i>et al.</i> , 2017 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017 ; Cossetin <i>et al.</i> , 2018; Dammak <i>et al.</i> , 2019 ; Cossetin <i>et al.</i> , 2020; El-Akhal <i>et al.</i> , 2021.
Fenchone	Les parties aériennes	Al-Sarar <i>et al.</i> , 2014 ; Ouedrhiri <i>et al.</i> , 2017 ; Dammak <i>et al.</i> , 2019 ; Cossetin <i>et al.</i> , 2021.
α-Pinène	Les parties aériennes	Bousmaha <i>et al.</i> , 2005 ; Mothana <i>et al.</i> , 2012 ; Giuliani <i>et al.</i> , 2013 ; Hu <i>et al.</i> , 2017 ; Ouedrhiri <i>et al.</i> , 2017 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017 ; Cossetin <i>et al.</i> , 2018; Müller-Sepúlveda <i>et al.</i> , 2020 ; El-Akhal <i>et al.</i> , 2021.
Myrténol	Les parties aériennes	Bousmaha <i>et al.</i> , 2005; Ouedrhiri <i>et al.</i> , 2017 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017.

Limonène	Feuilles, Tige, Racine	Bousmaha <i>et al.</i> , 2005 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017 ; ; Cossetin <i>et al.</i> , 2021.
Linalool	Les parties aériennes	Imelouane <i>et al.</i> , 2010 ; Asdadi <i>et al.</i> , 2016 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017 ; Almohawes et Alruhaimi, 2019 ; Al Sufyani <i>et al.</i> , 2019.
α-terpinolène	Les parties aériennes	Dris <i>et al.</i> , 2017 ; Müller-Sepúlveda <i>et al.</i> , 2020.
β- Pinène	Les parties aériennes	Imelouane <i>et al.</i> , 2010 ; Rebey <i>et al.</i> , 2017 ; Dammak <i>et al.</i> , 2019.
Carvacrol	Les parties aériennes	El hassouni <i>et al.</i> , 2017.

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 2).

Tableau 2: Les formes SMILES et les identifiants des molécules testées

Canoniques SMILES	ID PubChem	Molécule
<chem>CC(=O)OC1CC2CCC1(OC2(C)C)C</chem>	11218113	1,8-Cinéole
<chem>CC1(C2CCC1(C(=O)C2)C)C</chem>	159055	Camphre
<chem>CC1(C2CCC(C2)(C1=O)C)C</chem>	46314525	Fenchone
<chem>CC1=CCC2CC1C2(C)C</chem>	6654	α -Pinène
<chem>CC1(C2CC=C(C1C2)CO)C</chem>	10582	Myrténol
<chem>CC(=CCCC(C)(C=C)O)C</chem>	6549	Linalool
<chem>CC1=CCC(CC1)C(=C)C</chem>	440917	Limonène
<chem>CC1(C2CCC(=C)C1C2)C</chem>	14896	β - Pinène
<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	10364	Carvacrol
<chem>CC1=CCC(=C(C)C)CC1</chem>	11463	α -terpinolène

Les program utilisé**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 la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à un 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).

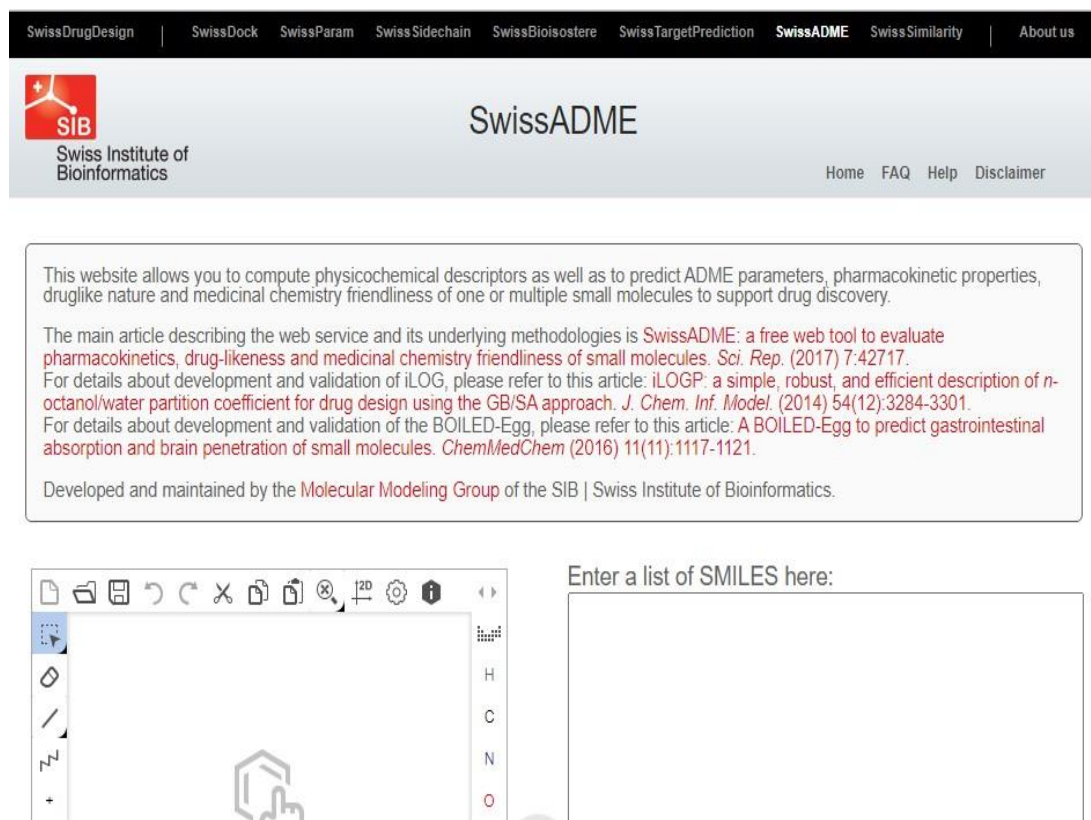


Figure 3: Page d'accueil du serveur SwissADME

Méthodes

Méthodes d'évaluation *in silico* des propriétés ADME

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.

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 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.

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) des composés doit être inférieur à 140 Å² et le nombre de liaisons de rotation ("rotatablebonds" 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 hémato encéphalique.

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 hémato encéphalique (Cecchelli *et al.*, 2007).

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).

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.

Activité antibactérienne

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.

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 et ensemencée 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

II.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).

Activité antioxydant

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

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 1971 (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 mesurée 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

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 µl 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 µL d'une solution méthanolique de DPPH (0,4mM). Le contrôle négatif est préparé en parallèle, en mélangeant 40 µL du méthanol avec 160 µL 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 :

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

$A_{\text{Contrôle}}$ 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

➤ 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).

Activité antiradicalaire par la méthode ABTS

L'analyse spectrophotométrique de l'activité des huiles essentielles à piéger les cations 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 ajoutés 1,7212 mg 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, 50 µl de solution d'huile essentielle éthanolique a été ajouté à 200 µl 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:

$$C = (c \times D) / C_i \quad \text{Avec :}$$

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 3

Résultats et Discussions

I.1. Propriétés physico-chimiques

Une biodisponibilité orale élevée est souvent une considération importante pour le développement de molécules bioactives en tant qu'agents thérapeutiques. Ainsi, un objectif important de la recherche sur les médicaments est d'acquérir une compréhension suffisante des propriétés moléculaires qui limitent la biodisponibilité orale pour faciliter la conception de nouveaux candidats médicaments viables (Veber *et al.*, 2002).

Pour la voie orale, la quantité de médicament atteignant la circulation générale dépend de nombreux facteurs différents. Il a été généralement considéré que la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale est principalement déterminée par ses propriétés physico-chimiques (Barthe *et al.*, 1999).

Afin d'étudier la prédiction *in silico* des propriétés physico-chimiques des dix composés des huiles essentielles de *lavandula dentata*, nous avons utilisé le serveur SwissADME. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 3.

Les résultats indiquent que les dix composés des huiles essentielles de *L.dentata* répondent à la règle de Lipinski et celle de Veber, les paramètres poids moléculaire, nombre de H-bond donneurs et accepteurs d'hydrogène, le Log P et le nombre de liaisons flexibles sont respectés pour tous les composés. En plus nous avons noté que tous les composés sont solubles dans les milieux aqueux.

Les dix composés ont des poids moléculaires ≤ 500 g / mol, et présentent également des valeurs différents de la surface polaire topologique (TPSA), sachant que les valeurs TPSA les plus faibles donnent toujours de bons résultats (Abdelli *et al.*, 2020). D'autre part, nous n'observons que les valeurs de lipophilie (LogP) de tous nos composés inférieures à 5, ils ont donc montré de très bons résultats et peuvent être facilement absorbés par le corps. Cependant tous les composés ont un nombre de donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5 , un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène : ≤ 10 . Nous pouvons donc dire que la règle des cinq Lipinski a été vérifiée pour *Lavandula dentata*.

Tableau 3: Le profile ADME des HEs de *L. dentata* à partir du serveur SwissADME

Molécule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Formule	C12H20O3	C10H16O	C10H16O	C10H16	C10H16O	C10H18O	C10H16	C10H16	C10H14O	C10H16
PM(g/mol)	212.29	152.23	152.23	136.23	152.23	154.25	136.23	136.23	150.22	136.23
H-bond A	3	1	1	0	1	1	0	0	1	0
H-bond D	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Nb LF	2	0	0	0	1	4	1	0	1	0
Log P	2.22	2.37	2.66	3.44	2.40	2.66	3.37	3.42	2.82	3.40
Log S	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
TPSA A²	35.53	17.07	17.07	0.00	20.23	20.23	0.00	0.00	20.23	0.00
R Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
R Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
AS	4.28	3.22	3.22	4.44	4.22	2.74	3.46	3.73	1.00	2.98

1 : 1,8-Cinéole, 2 : Camphre, 3 : Fenchone, 4 : α -Pinène, 5 : Myrténol, 6 : Linalool, 7 : Limonène, 8 : β - Pinène, 9 : Carvacrol, 10 : α -terpinolène, H-bond A : nombre H-bond accepteur, H-bond D : nombre H-bond donneur, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS : accessibilité à la synthèse.

La facilité de synthèse d'un médicament est donnée par le score d'accessibilité synthétique (SA). La molécule qui donne un score 1 est facile à synthétiser, par contre le score 10 représente une difficulté de synthèse (Abdelli *et al.*, 2020) ; donc selon nos résultats les dix molécules présentent des valeurs d'AS différents et inférieures à 10, et la molécule Carvacrol est la plus facile à synthétiser (AS= 1) parmi tous les molécules testées.

Les propriétés physico-chimiques des composés étudiés de *Lavandula dentata* ont présentés un bon profil ADME et répondent à la règle de Lipinski indiquant ainsi une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps sans poser des problèmes.

Synthèse des travaux antérieurs sur les extraits de l'espèce *Lavandula dentata*

Dans cette partie nous faisons une synthèse des études récentes qui ont porté sur l'activité biologique des extraits de l'espèce *Lavandula dentata*.

Activité antioxydant

L'activité antioxydant des huiles essentielles des parties aériennes et des fleurs de *lavandula dentata* a été évaluée par Imelouane *et al.* (2010). Les échantillons ont été collectées dans l'est du Maroc. Les huiles de la partie aérienne et des fleurs ont été soumises à un criblage pour leurs éventuelles activités antioxydant en utilisant le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Les valeurs d'IC₅₀intéressantes ont été enregistrées avec IC₅₀=32,12±0,574 et 41,29±1,208ul/ml pour les huiles essentielles de la partie aérienne et des fleurs respectivement.

De même, El hassouni *et al.* (2017), ont étudié l'activité antioxydante de l'huile essentielle des parties aérienne de *L.dentata* a été récoltée à l'état sauvage dans le parc national d'Al Hoceima, dans le nord du Maroc. L'activité anti-radicaux libres a été évaluée en utilisant les méthodes DPPH et ABTS et les méthodes de phosphomolybdène. Le niveau d'activité antioxydante estimé par le DPPH était (IC₅₀=70±1,03µl/ml) et l'ABTS était (0,032±0,0006 Equi mg trolox/ml DW) et le Phosphomolybdène était (4,66±0,007 Equi TROLOX mg/ml). Cette étude a montré que l'huile essentielle de *lavandula dentata* présente une activité antioxydant intéressante (Tableau 4), qui pourrait être utilisée comme une source potentielle d'antioxydants naturels et de molécules bioactives.

Tableau 4: . La capacité antioxydante totale déterminée par les méthodes DPPH et ABTS et la méthode du molybdène. Les valeurs sont données en moyenne \pm SD (El hassouni *et al.*, 2017).

	DPPH IC50 (μ l/ml)	ABTS (Equi mg trolox/mlDW)	Phosphomolybdenum (Equi TROLOX mg/ml)
HE de <i>Lavandula dentata</i>	70 \pm 1.03	0.032 \pm 0.0006	4.66 \pm 0.007

Rebey *et al.* (2017), ont évalué l'activité antioxydant des différents extraits de *Lavandula dentata* (feuille, tige, racine), par deux méthodes différentes (DPPH, Mesure du pouvoir réducteur). Les résultats ont montré la variabilité intraspécifique très élevée chez la lavande dentée, ainsi que sa dépendance de la richesse en composés phénoliques. Sachant que, les racines sont au premier rang avec une activité antioxydant totale statistiquement plus importante (190.52 mg EAG/gMS) par rapport aux autres organes. Les feuilles viennent en deuxième position (66.87 mg EAG/gMS) suivies par les tiges (47.26 mg EAG/gMS). En général, l'activité antioxydant totale de cette espèce est très intéressante puisque l'activité minimale exprimée est de l'ordre de 47.26 mg EAG/gMS et varie en fonction des organes jusqu'à atteindre 190.52 mg EAG/gMS. Les extraits de la racine sont particulièrement les plus actifs et que leur analyse par HPLC a montré que ces derniers sont riches essentiellement en acide rosmarinique. Finalement, les extraits de la Lavande dentée et particulièrement ceux de la racine peuvent être considérés comme des sources alternatives d'antioxydants naturels puissants qui peuvent être utilisés en industrie agroalimentaire et pharmaceutique.

Justus *et al.* (2018), ont étudié l'activité antioxydant des extraits de *L.dentata*, par les méthodes du radical libre DPPH et ABTS. Ils ont montré un léger potentiel antioxydant, la plus forte concentration testée (20 μ g.mL) a montré 22,0 \pm 0,6% d'activité antioxydant et la plus faible concentration (1,25 μ g. mL⁻¹) a montré 4,4 \pm 3,6%, environ.

Dans une autre étude, Dammak *et al.* (2019), ont évalué l'activité antioxydant des extraits de feuilles de *Lavandula dentata*, par le test DPPH. Les résultats obtenus ont montré que *L. Dentata* présentait une activité antioxydant IC50=14,03 \pm 0,16mg/mL.

III.2. 2 Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des huiles essentielles *Lavandula dentata*, ont été évalué contre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* par Soro *et al.* (2014). L'évaluation d'activité antibactérienne a été réalisée par des tests de diffusion sur disques. Des tests biologiques ont prouvé le pouvoir antibactérien des HEs de *Lavandula dentata* contre *Escherichia coli* (12 ± 2.1 mm) et *Klebsiella pneumoniae* (6 ± 0 mm), et n'avait aucun effet sur *Pseudomonas aeruginosa* (0mm).

Bouazama *et al.* (2017), ont étudié l'activité antibactérienne d'HE de *Lavandula dentata* collectée dans le sud du Maroc. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de huile essentielle a permis d'évaluer l'activité antibactérienne contre différentes souches, les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*), et les bactéries Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus fasciens*). Les résultats ont montré que l'huile essentielle de *Lavandula dentata* a exercé une activité antibactérienne significative contre les quatre souches de bactéries. L'activité inhibitrice des huiles essentielles sur les bactéries Gram-positives était significativement plus élevée que sur les bactéries Gram-négatives.

Le pouvoir antimicrobien de l'huile essentielle des parties aérienne de *Lavandula dentata* du Maroc a été testé des souches bactériennes (*E. Coli*, *Listeria*, *S. Aureus*, *B. Ceraus*, *P. Aeruginosa* et *Salmonella Enteritidis*) en utilisant la méthode de diffusion par disque de papier. L'huile essentielle a inhibé la croissance de toutes les bactéries testées, à l'exception de *P. Aeruginosa*, et la concentration minimale inhibitrice a été déterminée à environ 4,6-23µg/mL. Les résultats de cette étude ont montré que l'huile essentielle de *lavandula dentata* présente une activité antimicrobienne intéressante (Tableau 5), et pourrait présenter une alternative très prometteuse dans le domaine des applications antimicrobiennes (El hassouni *et al.*, 2017).

Tableau 5: Activité antibactérienne de l'huile essentielle de *L. dentata* estimée par le diamètre de la zone d'inhibition (incluant le diamètre du disque, 6 mm) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) (El hassouni *et al.*, 2017).

	<i>E. Coli</i>	<i>Listeria</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>B. Ceraus</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>Salmonella Enteritidis</i>
HE <i>L. dentata</i>	15	22	68	40	-	35
Streptomycine	24	30	32	20	17	28
Gentamicine	26	42	38	26	31	35
Erythromycine	12	43	40	12	32	09
CMI HE <i>L. dentata</i> (µg/ml)	23	4.6	23	4,6	-	23

Une étude a été réalisée par Ouedrhiri *et al.* (2017), afin d'évaluer la potentiel antimicrobien de l'huile essentielle de *Lavandula dentata* extraite à partir des parties aériennes collectées dans la région de Taounate (Maroc). L'effet antimicrobien des HEs a été testé contre deux souches bactériennes : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 et *Escherichia coli* ATCC 25922 par la méthode de diffusion de disques. Les résultats obtenus ont révélé que l'effet inhibiteur de l'HE de *L. dentata* était plus prononcé sur *S. Aureus* mais sans effet contre *E. coli*.

Justus *et al.* (2018), se sont intéressés à l'étude du pouvoir antimicrobien de l'huile essentielle de *L. dentata* cultivée dans le sud du Brésil, par la méthode du bouillon de micro-dilution. Ils ont rapporté que l'huile présente du 1,8-cinéol (63%) comme composant principal et qu'elle a montré une activité inhibitrice de la croissance des bactéries *Gram-positives*, *Gram-négatives* et *Candida albicans* (Tableau 6) .

Tableau 6: Concentration minimale inhibitrice (CMI) en $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ et concentration bactéricide minimale (CMB) de l'HE de *L.dentata* (Justus *et al.*, 2018).

	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Candida albicans</i>
CMI ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	54.7	54.7	437.5	54.7	54.7
CMB ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	218.8	54.7	-	54.7	54.7

III.2.3 Activité antifongiques

Afin de valoriser les huiles essentielles de *Lavandula dentata* L, Asdadi *et al.*(2016), ont étudié l'activité antifongique de ces huiles essentielles obtenu à partir des parties aériennes poussant à l'état sauvage dans le sud-ouest du Maroc sur des espèces de *Candida* isolées cliniquement de patients atteints de candidose nosocomiale, en les comparant à celles de deux médicaments antifongiques conventionnels: Amphotéricine B et Fluconazole. La concentration minimale inhibitrice a été déterminée par la méthode de macrodilution en bouillon en accord avec les directives du NCCLS M38P pour les levures. Les résultats étaient très convaincants : en effet, l'activité antifongique de l'huile essentielle est importante avec une concentration minimale inhibitrice de 0,26 mg/ml contre tous les *Candida* non-albicans trouvés résistants au fluconazole, et avec une concentration minimale inhibitrice de 0,53mg/ml contre les *Candida albicans* étudiés (Tableau 7).

Tableau 7: Sensibilités antifongiques des souches de *Candida* (Asdadi *et al.*, 2016).

Espèce	Agent testé	CMI (mg/ml)
<i>Candida albicans</i>	HE de <i>L. dentata</i>	0,26
	Fluconazole	0,01
	Amphotéricine B	0,17
<i>Candida glabrata</i>	HE de <i>L. dentata</i>	0,13
	Fluconazole	0,38
	Amphotéricine B	0,17
<i>Candida krusei</i>	HE de <i>L. dentata</i>	0,13
	Fluconazole	0,38
	Amphotéricine B	0,17
<i>Candida tropicalis</i>	HE de <i>L. dentata</i>	0,13
	Fluconazole	0,012
	Amphotéricine B	0,01

Dammak *et al.* (2019), ont évalué l'activité antifongique de la composante volatile d'HE de feuilles de *L. dentata*, collecté dans le Nord de la Tunisie. Ils ont rapporté que dans l'essai de contact, les HEs de *L. dentata* ont présenté des activités antifongiques élevées, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) d'environ 0,3%.

III.2.4. Activité anti-inflammatoire

Almohawes et Alruhaimi (2019), ont examiné l'activité d'un extrait de *L. dentata* sur un modèle d'asthme chez les cobayes. Des mâles adultes ont été divisés en cinq groupes: le premier groupe était un groupe témoin, le deuxième était un modèle d'asthme induit par l'OVA, le troisième était traité avec l'extrait de *L. dentata* par voie orale (300 mg/kg) pendant 21 jours ; le quatrième était un modèle d'asthme avec l'extrait de *L. dentata* (300 mg/kg) et le cinquième était traité avec du Tween 80 pendant 21 jours. Le traitement de l'extrait de *L. dentata* dans le modèle d'asthme a réduit les niveaux élevés d'IgE, de triglycérides, de cholestérol total, de glucose dans le sérum et de MDA dans les poumons ($p < 0,05$), tandis qu'il a augmenté la teneur en GSH dans les poumons ($p < 0,05$). Ces résultats suggèrent la

possibilité que l'extrait de *L. dentata* puisse exercer des effets suppressifs sur l'asthme, et peuvent fournir la preuve qu'il s'agit d'un agent utile pour le traitement de la maladie allergique des voies respiratoires, il limite également le stress oxydatif induit par l'OVA.

III.2.5 Activité Anticancéreuse

Imelouane *et al.* (2010), ont étudié la cytotoxicité *in vitro* des deux huiles (des parties aériennes et des fleurs de *lavandula dentata*), sur cinq lignées de cellules cancéreuses humaines a également été examinée, en utilisant l'essai MTT. La cytotoxicité de l'huile de fleurs sur deux lignées de cellules cancéreuses était significativement plus forte que celle de l'huile de la partie aérienne de *lavandula dentata*. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 8.

Tableau 8: La cytotoxicité des huiles essentielles de fleur et de la partie aérienne de *L.dentata* sur cinq lignées cellulaires cancéreuses (Imelouane *et al.*, 2010).

lignes cellulaires	IC50 (µg/ml)	
	huile de feuille	huile de fleurs
MCF-7	101±4.402	98.5±1.025
PC3	59±8.083	91.33±1.116
U-373	72±1.571	46±1.571
V79	73±1.528	158±13.2
P388DI	>600	52±1.155

Al Sufyani *et al.* (2019), ont étudié l'activité anticancéreuse des extraits de feuilles de lavande fraîchement récoltées dans la zone d'Al Shafa à Taif City, Royaume d'Arabie Saoudite (KSA). Les résultats ont montré la formation de nanoparticules d'argent Lav-AgNPs en changeant la couleur en brun foncé, et la caractérisation a révélé leur forme cristalline avec une taille moyenne de 284,5 nm (Figure 5). Les Lav-AgNPs sont stables en raison de leur potentiel zêta négatif élevé (-14,3 mV) (Figure 6), et montrent un potentiel anti-prolifératif efficace sur HCT116 avec (IC = 59,79 µg/ml).

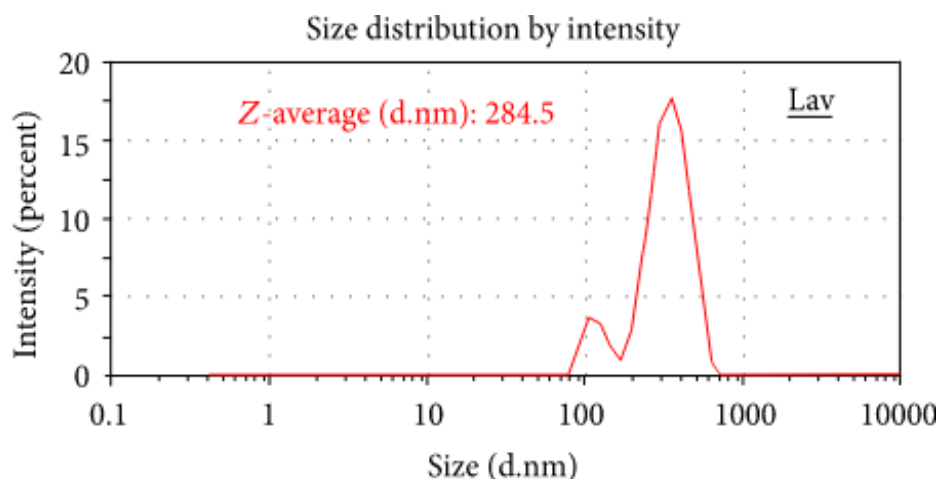


Figure 4: Moyenne de la distribution de taille des nanoparticules d'argent biosynthétisées à partir d'extraits de feuilles de lavande en nm (Al Sufyani *et al.*, 2019).

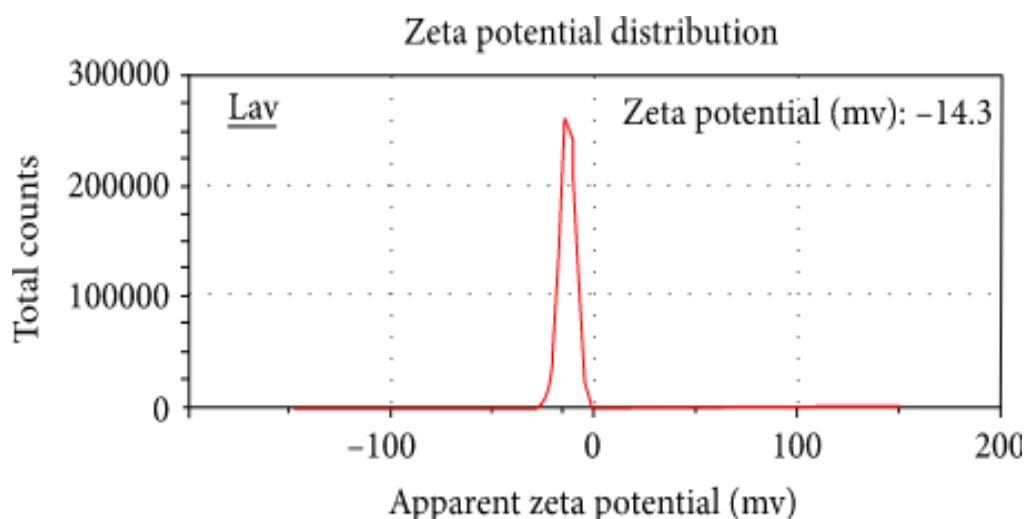


Figure 5: Distribution du potentiel zêta des Lav-AgNPs qui montre des résultats négatifs en mV (Al Sufyani *et al.*, 2019).

III. 2.6 Activité insecticide

L'activité insecticide et répulsive de l'huile essentielle de *Lavandula dentata*, a été étudiée par Al-Sarar (2014) contre les femelles adultes de *Culex pipiens*L a montré une valeur de LC50 de 0,217 μ l/l, et une activité répulsive élevée contre les adultes de *Culex pipien*.

Dans une autre étude, Dris *et al.* (2017), ont étudié l'activité larvicide potentielle des huiles essentielles des feuilles de *Lavandula dentata*.L cultivée à Tebessa (Algérie) contre les larves de quatrième stade de *Culiseta longiareolata* Macquart et *Culex pipiens*L (Diptera :

Culicidae). Un test biologique effectué selon le protocole standard de l'Organisation mondiale de la santé a révélé que cette huile essentielle présentait une activité larvicide. Les valeurs LC50 et LC90 contre les larves de quatrième stade étaient respectivement de 77,09 et 104,45 ppm pour *Cs. longiareolata* et de 113,38 et 150,38 ppm pour *Cx. pipiens*. Les résultats ont prouvé l'utilisation potentielle de ce produit naturel comme alternative aux insecticides synthétiques pour le contrôle des moustiques. La figure 7 présente les résultats obtenus.

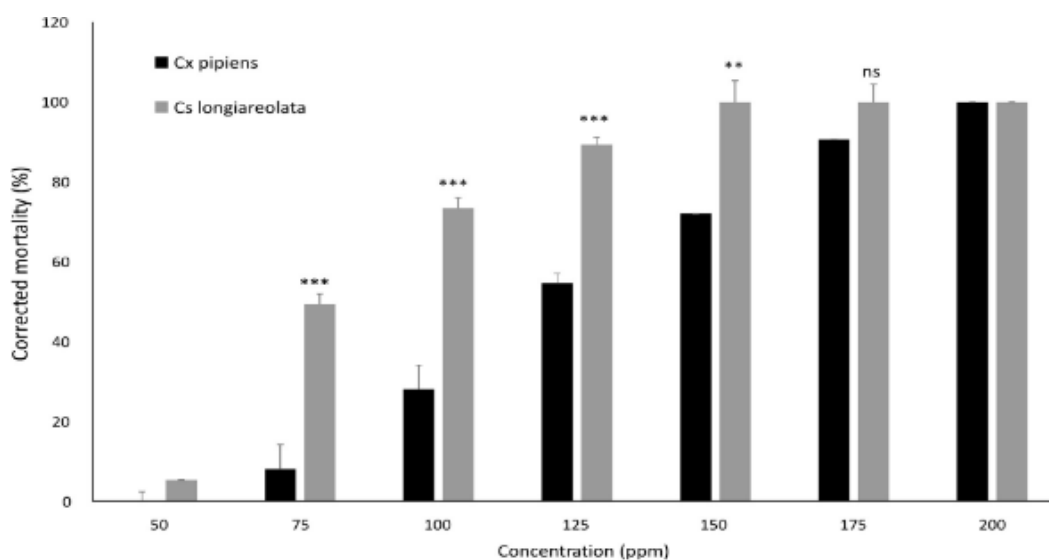


Figure 6: Efficacité de l'huile essentielle de *Lavandula dentata* appliquée sur les larves de quatrième stade de *Culex pipiens* et de *Culiseta longiareolata* : mortalité corrigée (moyenne \pm S.D., n= 4 répétitions contenant chacune 25 larves). Les astérisques indiquent des différences significatives entre les deux espèces (Dris *et al.*, 2017).

Conclusion

Conclusion

Les plantes médicinales sont des plantes utilisées pour leurs propriétés curatives. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuilles, tige, racine, etc.) peut être utilisée à des fins de cicatrisation. L'usage de drogues de synthèse pose un problème de santé tout comme le problème des effets secondaires de ces drogues chimiques nocives pour l'homme.

L'objectif global de ce travail est l'évaluation *in silico* des propriétés physico-chimiques des huiles essentielles extraites de *Lavandula dentata*. Pour voir si ces huiles pourraient être des candidats médicaments. Pour cela nous avons utilisé le serveur de prédiction SwissADME. Nous avons également essayé de faire un bilan des connaissances récentes sur l'activité biologique des huiles essentielles de *L. dantata* à partir de publications récentes portant sur ce sujet.

Les résultats de la prédiction des propriétés physico-chimiques ont montré que les composants de l'huile essentielle de *lavandula dentata* ont un bon profil ADME et répondent aux règles de Lipinski et Veber.

Nos résultats ont montré une bonne biodisponibilité orale avec une absorption ou une perméabilité facile dans le corps de nos composés sans causer de problèmes d'absorption ou de perméabilité. Ces résultats constituent une première étape dans la recherche de matériaux d'une source naturelle biologiquement active. Il serait intéressant de compléter ce travail par des études *in vitro* et *in vivo*.

Références Bibliographiques

Bibliographie

- Abayomi S. 2010. Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala, 2ème Ed, p. 22.
- Abdelli I., Hassani F., Brikci S. B., Ghalem S. 2020. In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from Western Algeria, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2-12.
- Abdelli W. 2017. Caractérisation chimique et étude de quelques activités biologiques des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* et de *Thymus vulgaris*. Thèse de doctorat 3ème cycle LMD, Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, 178 p.
- Adli D.E.H. 2015. Effets prophylactique de l'administration d'un extrait de *Syzygium aromaticum* (Clou de girofle) chez les rats wistar en croissance intoxiqués au plomb et au manganèse. Etude biochimique, histologique et neurocomportementale. Thèse de doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, 169 p.
- Afssaps. 2008. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis, p.12.
- Almohawes Z.N., Alruhaimi H.S. 2019. Effect of *Lavandula dentata* extract on Ovalbumin-induced Asthma in Male Guinea Pigs. *Brazilian Journal of Biology* 80: 87-96.
- Al-Sarar A.S. 2014. Chemical composition, adulticidal and repellent activity of essential oils from *Mentha longifolia L* And *Lavandula dentata L* Against *Culex pipiens L*. *J Plant Prot Path.*, MansouraUniv 5(7): 817-826.
- Al Sufyani A., Moslah N., Hussien N.A., Hawsawi Y.M. 2019. Characterization and anticancer potential of silver nanoparticles biosynthesized from *olea chrysophylla* and *lavandula dentata* leaf extracts on HCT116 colon cancer cells. *Journal of Nanomaterials* 2019: 9 p.
- Amri H. 2018. Extraction de l'huile essentielle de *Globularia alypum L*. Identification de ses constituants chimiques et étude de son activité antioxydante. Thèse de doctorat. Université Ahmed ben bella, Oran, 220 p.
- Anonyme. 2012. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Casfm). Communiqué, Paris, France, pp. 5-7.

- Asdadi A., Hamdouch A., Gharby S., Moutaj R., Chebli B., Idrissi hassani L.M. 2016. Reveal antifungal activities of essential oils from *Lavandula dentata* L a way of valuing the arganeraie 8(3): 249-253.
- Bachiri L., Echchegadda G., Ibjibijen J., Nassiri L. 2016. Etude Phytochimique Et Activité Antibactérienne De Deux Espèces De Lavande Autochtones Au Maroc : «*Lavandula stoechas* L. et *Lavandula dentata* L.». European Scientific Journal 12 : 313-333.
- Barthe L., Woodley J., Houin G. 1999. Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. Fundamental & clinical pharmacology 13(2): 154-168.
- Bechlem H. 2018. Etude phytochimique et biologique de deux plantes médicinales algériennes. Thèse de doctorat, Université des Frères Mentouri, Constantine, 242 p.
- Benabdelkader T. 2012. Biodiversité, bioactivité et biosynthèse des composés terpéniques volatils des lavandes ailées, *Lavandula stoechas* sensu lato, un complexe d'espèces méditerranéennes d'intérêt pharmacologique. Thèse de doctorat, Université Jean Monnet - Saint-Etienne, Ecole normale supérieure de Kouba, Alger, 259 p.
- Benguerba A. 2008. Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espèce *Inula crithmoides* L. Thèse de magistère, Université Mentouri, Constantine, 110 p.
- Benkhniq O., Zidane L., Fadli M., Elyacoubi H., Rochdi A., ET Douira A. 2011. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraa Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). Acta Bot. Barc. 53 : 191-216.
- Benth. And *Lavandula dentata*L growing wild in Yemen. Journal of Medicinal Plants Research 6(15) : pp. 3066-3071.
- Billerbek V.G., Roques C., Vanière P., Marquier P. 2002. Activité antibactérienne et antifongiques des produits à base d'huiles essentielles. Hygiènes 3(10) : 248-251.
- Blois M.S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature 181 : 1199-1200.
- Bouazama S., Harhar H., Costa J., Desjobert J.M., Talbaoui A., Tabyaoui M. 2017. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oils of *Lavandula pedunculata* and *Lavandula dentata*. Journal of Materials and Environmental Sciences 8(6) : 2154-2160.

- Bousmaha L., Atik F., Tomi F., Casanova J. 2005. Advances in the Chemical Composition of *Lavandula dentata* L. Essential Oil from Algeria. *Journal of Essential Oil Research* 17(3) : 292-295.
- Bouyahyaoui A. 2016. Contribution à la valorisation des substances naturelles : Etude des huiles essentielles des cupressacées de la région de l'Atlas algérien. Thèse de doctorat, Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem. 90 p.
- Bouزيد D. 2018. Evaluation de l'activité biologique de l'huile essentielle d'une plante endémique *Hélichrysum italicum* (Roth) G. DON. Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1, 105 p.
- Bozin B., Mimica-Dukic N., Samojlik I., Goran A., Igic R. 2008. Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., Alliaceae). *Food Chemistry* 111 : 928-929.
- Bruneton J. 1999. Pharmacognosie- phytochimie, plantes médicinales. 4eme Ed. Tec &Doc, Paris, 1288 p.
- 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. *Nat Rev Drug Discov* 6(8): 650–661.
- Chenni M. 2016. Etude comparative de la composition chimique et de l'activité biologique de l'huile essentielle des feuilles du basilic. Thèse de doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, 166 p.
- Chu C. J., Kemper K. J. 2001. Lavender (*Lavandula* spp.). The Longwood Herbal Task Force (<http://www.mcp.edu/herbal/>) and The Center for Holistic Pediatric Education and Research (<http://www.childrenshospital.org/holistic/>). 32 p.
- Cossetin L.F., Santi E. M. T., Cossetin J. F., Dillmann B., Baldissera M. D., Garlet Q. I., Souza T.P., Loebens L, Heinzmann B. M., Machado M. M., Monteiro G. 2018. *In vitro* Safety and Efficacy of Lavender Essential Oil (Lamiales: Lamiaceae) as an Insecticide Against *Houseflies* (Diptera: Muscidae) and *Blowflies* (Diptera: Calliphoridae). *Journal of Economic Entomology* 111: 1974–1982.
- Cossetin L.F., Santi E.M.T., Garlet Q.I., Matos A.F.I.M., De Souza T.P., Loebens L., Heinzmann B.M., Monteiro S.G. 2021. Comparing the efficacy of nutmeg essential oil and a chemical pesticide against *Musca domestica* and *Chrysomya albiceps* for

- selecting a new insecticide agent against synantropic vectors. *Experimental Parasitology*, 225, 108104.
- 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.
- Dammak I., Hamdi Z., El Euch S.K., Zemni H., Mliki A., Hassouna M., Lasram S. 2019. Evaluation of antifungal and anti-ochratoxigenic activities of *Salvia officinalis*, *Lavandula dentata* and *Laurus nobilis* essential oils and a major monoterpene constituent 1, 8-cineole against *Aspergillus carbonarius*. *Ind Crop Prod* 128: 85–93.
- Delille L. 2013. Les plantes médicinales d'Algérie. BETRI ditions, Alger, 239 p.
- Dris D., Tine-Djebbar F., Soltani N., 2017. *Lavandula dentata* Essential Oils: Chemical Composition and Larvicidal Activity Against *Culiseta longiareolata* and *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *African Entomology* 25 : 387-394.
- El Hassouni A., El Bachiri A., Belbachir C. 2019. *Lavandula dentata* Solid Residue from Essential Oil Industry. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 22(6) : 1601-1613.
- EL Hassouni A., EL Bachiri A., Belbachir C., Tahani A. 2017. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activity of essential oil of *Lavandula dentata* growing in Morocco. *American Journal of Innovative Research and Applied Sciences* 4(5): 208-213.
- El-Akhal F., Ramzi A., Farah A., Ez Zoubi Y., Benboubker M., Taghzouti K., Lalami A. E. O. 2021. Chemical Composition and Larvicidal Activity of *Lavandula angustifolia* Subsp. *Angustifolia* and *Lavandula dentata* Spp. *dentata* Essential Oils against *Culex pipiens* Larvae, Vector of West Nile Virus. *Journal of Entomology* 2021, 7 p.
- Fabri R.I., Godoy H.T. 2009. Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl picrylhydrazyl method. *Food Chemistry* 112 : 654-658.
- 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.

- Figueredo G. 2007. Etude chimique et statistique de la composition d'huiles essentielles d'origans (Lamiaceae) cultivés issus de graines d'origine méditerranéenne. Thèse de doctorat en Chimie organique, Université Blaise Pascal- Clermont-Ferrand II, Français, 194 p.
- Gainard A. 2016. Lavandes et lavandin, utilisation en aromathérapie : enquête auprès des pharmaciens d'officine. Thèse de doctorat en Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux, France, 91 p.
- Giuliani C., Bottoni M., Ascrizzi R., Milani F., Papini A., Flamini G., Fico G. 2020. *Lavandula dentata* l. from Italy: analysis of trichomes and volatiles. Biodiversity. Chemistry & Biodiversity. 15 p.
- Hellal Z. 2011. Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes de certaines huiles essentielles extraites des Citrus. Application sur la sardine (*Sardina pilchardus*). Thèse de magister, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, 78 p.
- Hessas T., Simoud S. 2018. Contribution à l'étude de la composition chimique et à l'évaluation de l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Thymus* sp. Thèse de Docteur en pharmacie, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, 106 p.
- Hu Z., Wang C., Shen H., Zhang K., Leng P. 2017. Antioxidant effect of aromatic volatiles emitted by *Lavandula dentata*, *Mentha spicata*, and *M. piperita* on mouse subjected to low oxygen condition. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 81(12) : 2386–2395.
- Hui L., Jingrui L., Hongtong B., Lei S., Huafang W. 2019. The complete chloroplast genome sequence of *Lavandula dentata* (Lamiaceae) and its phylogenetic analysis, Mitochondrial DNA Part B 4(2) : 2135-2136.
- Imelouane B., El bachiri A., Wathelet J.P., Dubois J., Amhamdi H. 2010. Chemical composition cytotoxic and antioxidant activity of the essential oil of *lavandula dentata*. World journal of chemistry 5(2) : 103-113.
- Justus B., Almeida V.P., Gonçalves M.M., Assunção D.P.S.F., Borsato D.M., Arana A.F.M., Maia N.S., Paula J.F.P., Budel J.M., Farago P.V., 2018. Chemical composition and biological activities of the essential oil and anatomical markers of *Lavandula dentata* L. Cultivated in Brazil. BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY 61 : 12 p.

- Kalemba D., Kunicka A. 2003. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current Medicinal Chemistry* 10: 813-829.
- Kasmi, Y. 2014. Étude in silico des effets inhibitrices des Oleuropein, Kaempferol, et Quercetin sur le Protéine VP30 de Ebola Virus. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 8(4) : pp. 1566-1573.
- 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* 43 : 605-611.
- Lim T.K. 2014. *Lavandula angustifolia*. In *Edible Medicinal and Non Medicinal plants* 8 : 156-185.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews* 23(1-3): 3-25.
- Lis-Balchin M. 2002. *Lavender: the genus Lavandula*. *Medicinal and Aromatic Plants-Industrial Profiles*. Taylor and Francis, New York 29, p.1, 268 p.
- Lucchesi M.E. 2005. Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes Conception et Application à l'extraction des huiles essentielles. Thèse de doctorat, Université de la Reunion, Français, 143 p.
- Martins R de P., Gomes R.A da S., Malpass A. C. G., Okura M. H. 2019. Chemical characterization of *Lavandula dentata* L. essential oils grown in Uberaba-MG. *Ciência Rural*, Santa Maria 49: 7 p.
- Mecherara-Idjeri S. F. 2007. Extraction des huiles essentielles de trois espèces de pistacia : *P.Lentiscus* L., *P.Terebinthus* L., et *P.Atlantica* Desf et caractérisation par CPG-SM et RMN¹³ C. Thèse de doctorat, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B) Alger, 162 p.
- Mehani M. 2015. Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Eucalyptus camendulensis* dans la région d'Ouargla. Thèse de doctorat, Université Kasdi Merbah, Ouargla, 135 p.
- Miller H.M. 1971. A simplified method for the evaluation of antioxidants. *J Am Oil Chem Soc* 48 : 91-105.

- Mothana R.A., Alsaid M.S., Hasoon S.S., Al-Mosaiyb N.M., Al-Rehaily A.J., Al-Yahya M.A. 2012. Antimicrobial and antioxidant activities and gas chromatography mass spectrometry (GC/MS) analysis of the essential oils of *Ajuga bracteosa* Wall. ex Benth. And *Lavandula dentata* L growing wild in Yemen. Journal of Medicinal Plants Research 6(15) : pp 3066-3071.
- Müller-Sepúlveda A., Chevecich C.C., A. Jara J., Belmar C., Sandoval P., Meyer R.S., Quijada R., Moura S., López-Muñoz R., Díaz-Dosque M., Molina-Berrios A. 2020. Chemical Characterization of *Lavandula dentata* Essential Oil Cultivated in Chile and Its Antibiofilm Effect against *Candida albicans*. Planta Med 86(16): 1225-1234.
- Nuru A., Al-Ghamdi A., Tena Y.T., Shenkut A.G., Ansari M.J., Al-Maktary A. 2015. Floral phenology, nectar secretion dynamics and honey production potentials of lavender species (*L. dentata* and *L. pubescence*) in south-western Saudi Arabia. J. Apic. Sci 59 : 135–144 .
- 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.
- Ouedrhiri W., Mounyr B., Harki E., Moja S., Greche H. 2017. Synergistic antimicrobial activity of two binary combinations of marjoram, lavender, and wild thyme essential oils, International Journal of Food Properties 20 : 3149-3158.
- Rebey B.I., Bourgou S., Saidani Tounsi M., Fauconnier M.L., Ksouri R. 2017. Etude de la composition chimique et de l'activité antioxydante des différents extraits de la Lavande dentée (*Lavandula dentata*). Journal of New Sciences Agriculture and Biotechnology 39(2) : 2096-2105.
- Re R., Proteggentea A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radicalcation decolorization assay. Free Radical Biology & Medicine 26 : 1231-1237.
- Rhayour K. 2002. Etude du mécanisme de l'action bactéricide des huiles essentielles sur *Esherichia coli*, *Bacillus subtilis* et sur *Mycobacterium phlei* et *Mycobacterium fortuitum*. Thèse du doctorat national, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Maroc, 158 p.

- Roger R. 2010. Etude de l'activité antimicrobienne d'une plante endémique de Madagascar «*Cinnamosma fragrans*», Alternative aux antibiotiques en crevetticulture. Thèse de doctorat, Université d'Antananarivo, 179 p.
- Ryley C. 1998. Roman gardens and their plants. Sussex Archaeological Society, Lewes England. 56 pp
- Seddik M. 2010. Analyse physico-chimique, chromatographique et spectroscopique de l'huile essentielle d'*Ammoides Verticillata* de la région d'Adrar. Etude de son activité biologique et anti-oxydante. Thèse de magister, Université d'Oran Essania. 121 p.
- Soro N.K., Madjouli K., Khabbal Y., Zair T. 2014. Chemical composition and antibacterial activity of *Lavandula* species *L.dentata* L., *L. pedunculata* Mill and *Lavandula abrialis* essential oils from Morocco against food-borne and nosocomial pathogens. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 7(2) : 774–781.
- Souilah N. 2018. Etude de la composition chimique et des propriétés thérapeutiques traditionnelles et modernes des huiles essentielles et des composés phénoliques de quelques espèces du Nord-est algérien. Thèse de doctorat, Université des Frères Mentouri Constantine 1, 188 p.
- Touati B., Chograni H., Boussaid M., Toumi L., Ben brahim N. 2011. Chemical Composition of the Leaf and Flower Essential Oils of Tunisian *Lavandula dentata* L. (Lamiaceae). *CHEMISTRY & BIODIVERSITY* 8 : 1560-1569.
- Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H. Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. 2002. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry* 45(12): 2615-2623.
- Yahyaoui M. 2020. Application des huiles essentielles dans le domaine des emballages alimentaires. Thèse de doctorat, Université Tunis El Manar, Université du Pays Basque, 163 p.
- Zeraïb A. 2016. Etude phytochimique et chimiosystématique de *Juniperus thurifera* en Algérie. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Ferhat Abbès, Sétif 1, 144 p.
- Zerrouki N. 2009. Contribution à l'étude phytochimique de la plante *Tetraclinis articulata* : Activité biologique et biochimique de la plante. Thèse de Magister, Université d'Oran, 100 p.

Zuzarte M., Vale-Silva L., Goncalves M.J., Cavaleiro C., Vaz S., Canhoto J., Pinto E., Salgueiro L. 2012. Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L essential oil. Eur J Clin Microbiol 31: 1359–1366

Résumés

ملخص

يهدف علم الأدوية إلى تطوير الجزيئات المرشحة بيولوجيًا في النباتات كعوامل علاجية ، وخاصة المستقلبات الثانوية النباتية، خاصة حالة الزيوت الأساسية التي جذبت اهتمامًا كبيرًا بسبب دورها. في عملنا هذا درسنا النبيؤ *in silico* للخصائص النبيؤكيميائية لعشرة مركبات من الزيوت الأساسية المستخرجة من عشبة *Lavandula dentata* ، باستخدام قواعد بيانات PubChem و الخادم Swiss ADME. بينت النتائج أن جميع المركبات أظهرت نواتج حيوية شبيهة جدًا ، ولم ينفى تعريف ADME جديدًا من خلال قاعدة Lipinski و Veber.

الكلمات المفتاحية : *Lavandula dentata* ، النبيؤ *in silico* ، الزيوت الأساسية ، خصائص ADME.

Résumés

La pharmacologie vise à développer de molécules bioactives dans les plantes comme des agents thérapeutiques, surtout les métabolites secondaires végétaux, notamment le cas des huiles essentielles qui ont attiré une attention considérable en raison de leur rôle. Dans notre travail, nous avons fait la prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques de dix composés des huiles essentielles extraites de l'espèce *Lavandula dentata* en utilisant les bases de données PubChem et le serveur SwissADME. Les résultats ont montré que tous les composés ont présentés une bonne biodisponibilité orale, un bon profil ADME en répondant la règle de Lipinski et de Veber.

Mots clés: *Lavandula dentata*, huiles essentielles, prédiction *in silico*, propriétés ADME.

Abstract

Pharmacology aims to develop bioactive molecules in plants as therapeutic agents, especially plant secondary metabolites, especially the case of essential oils that have attracted considerable attention due to their role. In our work, we made *in silico* prediction of the physicochemical properties of ten compounds of essential oils extracted from the species *Lavandula dentata* using the PubChem databases and the SwissADME database. The results showed that all the compounds presented a good oral bioavailability, a good ADME profile by answering the Lipinski and Veber rule.

Key words: *Lavandula dentata*, essential oils, *in silico* prediction, ADME properties.