



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريزيج



Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences Biologique

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie

Evaluation des propriétés antioxydantes des extraits de *Teucrium polium L.*

Présenté par : MERDJI Khadidja

ZEMMIT Fatima Zahra

Soutenu le :

Devant le jury

Président :	M ^r DJENIDI Redha	Pr
Encadrant :	M ^r BELLIK Yuva	MCA
Examineur :	M ^{me} BENOUADAH Zohra	MCB

Année universitaire : 2019/2020

REMERCIEMENTS

*En premier lieu, nous tenons à remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la foi et de nous avoir permis d'en arriver là.*

Un merci également à nos familles pour leur courage, les sacrifices qu'ils ont consentis pendant la durée de nos études et pour leur soutien aussi bien moral que financiers.

*Nos remerciements s'adressent également à Mr **DJENIDI Redha** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.*

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à Notre encadrant Mr **BELLIK Yuva** pour les orientations et les conseils qu'il n'a pas manqué de nous prodiguer durant la réalisation de ce travail, et pour sa patience et sa compréhension et à **Mme. Benouadah** qui a bien voulu accepter d'examiner ce travail.*

Ainsi, nous adressons nos remerciements aux ingénieurs des laboratoires au niveau de l'université, pour leur aide. Finalement, nous remercions tous les enseignants de la faculté SNV et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Fatima et Khadija

DEDICACES

Je dédie ce travail :

*A ma chère mère, **Hassina Zamit**, source de tendresse et d'amour
pour son soutien tout au long de ma vie.*

*A mon cher père, **Ahmed**, qui m'a toujours soutenu et qui a fait tout
son possible pour m'aider.*

*A mon adorable frère, **Housseem** et messœurs, **Sihem**, **Amel** et
Ilhem les mots ne peuvent résumer mon amour à votre égard.*

*A mes adorables neveux **Achraf**, **Wael**, **Louai**, **Baraa**, **Adam** et
Talal et la petite **Ghoufrane***

*A mes grands frères **walid** et **fouadet** leurs épouses*

*A toute la famille **Zemmit***

*A mes amies, mes sœurs, mesmoitiés que je les aime beaucoup
Chafia, **Fatma**, **Ines**, **khaoula** et **Nadia**.*

*A ma chère amie, mon binôme **khadidja***

*A mes adorables amis : **Amine**, **chourouk**, **sara** et **Hadjer***

*A tous mes ami(e)s avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie
et de bonheur.*

A toute la promo de biochimie 2020

Fatima zahra

DEDICACES

C'est avec une grande gratitude et des mots sincères, que je dédie ce modeste travail à ceux qui sont toujours présents dans mon cœur.

*A mes **chers parents** qui m'ont tout donné, encouragements, soutiens et surtout amour, que dieux tout puissant les protègent.*

*A l'âme de mon **grand-père**.*

*A toi ma **grande mère**.*

*A ma très chère sœur, mon onge **Lamisse** et ses filles **Djamilla** et **Aissil**.*

*A mes très chers frères **Mohammed, Adem et Abdrrahman**.*

*A mes chers docteurs **Bellik.Y** et **Mekhoukh. N**.*

*A ma très chère binôme **fatima zahra**.*

*A mes adorables amis **Feriel, Assia et Hicham** pour tous ses efforts et son aide.*

A ma promotion 2020.

Ainsi qu'à toute ma belle-famille.

Khudidja

TABLES DES MATIERES

Remerciements

Dédicaces

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

Partie bibliographique

Chapitre I : les radicaux libres et le stress oxydatif

I. 1. Stress oxydatif.....	03
I. 2. Les espèces réactives oxygénées.....	03
I. 3. Les sources des ERO.....	03
I.3. 1. Sources endogènes.....	03
I.3. 2. Sources exogènes.....	03
I.4. Effet des ERO.....	04
I.4. 1. Rôles physiologiques.....	04
I.4. 2. Actions délétères.....	04
I.4.2. 1.La peroxydation lipidique.....	04
I.4.2. 2. L'oxydation des protéines.....	05
I.4.2. 3. L'oxydation de l'DN.....	05
I.5. Moyens de lutte contre le stress oxydatif.....	05
I.5.1. Les antioxydants enzymatiques.....	06
I.5. 2. Les antioxydants non enzymatiques.....	06
I.5.2. 1. Les antioxydants non enzymatiques endogènes.....	06
I.5.2. 2. Les antioxydants non enzymatiques exogènes.....	07
I. 6. Les antioxydants et l'alimentation.....	07

Chapitre II : Métabolites secondaires et phytothérapie

II. 1. Les métabolites secondaires.....	08
II.1.1. Classification des métabolites secondaires.....	09
II.1.1.1. Les composés phénoliques.....	09
II.1.1.1.1 Les flavonoïdes.....	12

II.1.1.2.Les terpénoïdes.....	13
II.1.1.3.Caroténoïdes.....	14
II. 2. Phytothérapie.....	14
II.2.1. Classification des plantes médicinales.....	15

Chapitre III: *Teucrium polium*

III. 1. Description botanique de <i>Teucrium polium</i> L.....	16
III. 2. Taxonomie et systématique.....	17
III. 3. Noms vernaculaires.....	17
III. 4. Répartition géographique.....	17
III. 5. Composition phytochimique.....	17
III. 6. Propriétés thérapeutiques.....	18
III.6.1. Propriétés antioxydantes.....	19
III.6.2. Effets antidiabétiques.....	19
III.6.3. Effets anticancéreux.....	20
III.6. 4. Propriétés cicatrisantes.....	20
III.6. 5. Protection contre la radiation γ	21
III. 7. Données toxicologiques.....	21
III.7.1. Toxicité orale aiguë et subaiguë.....	21
III.7.2. Toxicité hépatorenale.....	21
III.7.3. Effet de l'extrait de plante <i>Teucrium polium</i> pendant l'embryogenèse.....	21

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et méthodes

IV .1. Matériel végétal	22
IV. 2.1. Détermination du taux d'humidité.....	23
IV. 2.2. Détermination du taux de cendre.....	24
IV. 2.3 Teneur en matière grasse.....	24
IV. 3. Etude phytochimique.....	25
IV. 3.1. Préparation des extraits.....	25
IV. 3.2. Calcul du rendement.....	25
IV. 3.3. Dosage des composées phénoliques.....	26
IV.3.4. Teneur en flavonoïdes.....	26
IV. 3.5. Détermination des pigments lipo-solubles.....	26

IV. 4. Activités anioxydantes.....	27
IV.4.1. Activité de balayage des radicaux libres DPPH.....	27
IV.5. Analyse statistique.....	27

Chapitre V : Résultats et discussion

V. 1. Résultats de l'étude physicochimique.....	28
V.1. 1.Teneur en eau des feuilles fraîches de <i>Teucrium polium</i>	28
V.1. 2. Taux d'humidité de la poudre de <i>Teucrium polium</i>	28
V.1. 3. Taux de cendre.....	28
V.1. 4. Teneur en matière grasse.....	29
V. 2.Résultats de l'étude phytochimique.....	29
V.2. 1. Rendements d'extraction.....	29
V.2. 2. Teneurs en polyphénols totaux.....	30
V.2. 3. Teneurs en flavonoïdes totaux.....	31
V.2. 4. Teneurs en pigments liposolubles.....	31
V. 3.Activité antioxydante.....	32
V.3. 1. Activité scavenger à l'égard du radical libre DPPH.....	32
Discussion.....	33
Conclusion.....	35

Références bibliographique

Annexes

Résumé

LISTE DES ABREVIATIONS

ERO : Espèces réactives oxygénées

ERN : Espèces réactives azotées

CYP450 : Cytochrome p 450

UV : Ultra-violet

ADN : Acide désoxyribonucléique.

MDA : Malondialdéhyde

CoQ : Coenzyme Q

GSH : Glutathion réduit

VCAM : Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire

STZ : Streptozotocine

PdX : pancréatique et duodéal homeobox 1

JNK : c-Jun N-terminal kinase

FoX01 : Facteur de transcription Forkhead box protein O1

AGNPs : Nanoparticules d'argent.

BDNF : facteur neurotrophique issu du cerveau (Brain-derived neurotrophic factor)

BHA : Hydroyanisolebutylé.

DPPH : 2,2- diphényle-1-picrylhydrazyl.

EAG : Equivalant acide gallique.

EQ : Equivalant quercétine.

PCR : Polymérase chaine réaction.

m : Masse.

MS : Matière sèche.

ES : Extrait sec.

IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50%

LISTE DES FIGURES

Figure 01 :	Les voies du métabolisme cellulaire : Interrelation entre les métabolites primaires et les métabolites secondaires.....	08
Figure 02 :	Grandes lignes de biosynthèse des principaux groupes de composés phénoliques.....	11
Figure 03 :	Structure générale des flavonoïdes	12
Figure 04 :	Aspect morphologique de <i>Teucrium polium</i> L.....	16
Figure 05 :	<i>Teucrium polium</i> L.....	17
Figure 06 :	<i>Teucrium polium</i> inverse les symptômes du diabète induit par la streptozotocine chez le rat en rééquilibrant les expressions Pdx1 et FoxO1.....	20
Figure 07 :	Image montrant la situation géographique de la région d'étude (Google earth).....	22
Figure 08 :	Images montrant les étapes de la préparation de la poudre de <i>teucrium polium</i> : séchage(1), broyage(2), tamisage(3)de la plante.....	23
Figure 09 :	Etapes de préparation des extraits de <i>Teucrium polium</i> par macération : (a), (b) Sous agitation ,(c) filtration.....	25
Figure 10 :	Teneur en eau de <i>Teucrium polium</i>	28
Figure 11 :	Taux d'humidité de la poudre de <i>Teucrium polium</i>	28
Figure 12 :	Taux de cendres.....	29
Figure 13 :	Taux des lipides dans la plante <i>Teucrium polium</i>	29
Figure 14 :	Histogrammes montrant le rendement d'extraction de <i>Teucrium polium</i>	30
Figure 15 :	Histogrammes montrant les teneurs en polyphénols totaux des différents extraits de <i>Teucrium polium</i>	30
Figure 16 :	Histogrammes montrant les teneurs en flavonoïdes totaux des différents extraits de <i>Teucrium polium</i>	31
Figure 17 :	Histogrammes montrant l'activité scavenger des différents extraits de <i>Teucrium polium</i> à l'égard du radical DPPH.....	33

Liste des tableaux

Tableau01 :	Principaux types d'espèces réactives oxygénées.....	03
Tableau 02 :	Principaux antioxydants enzymatique.....	06
Tableau03 :	Principaux systèmes antioxydants non enzymatiques endogène.....	06
Tableau04 :	Principaux systèmes antioxydants non enzymatiques exogène.....	07
Tableau05 :	Principales classes de composés phénoliques.....	10
Tableau06 :	Différentes classes de flavonoïdes.....	13
Tableau07 :	Principaux composés bioactifs isolés à partir des parties aériennes de <i>Teucrium polium</i>	18
Tableau08 :	Teneur en pigments liposolubles (mg/g d'extrait sec) de différent extraits et matière sèche de <i>Teucrium polium</i>	32

Introduction générale

Introduction générale

L'oxydation est un phénomène lié à la vie ; elle fournit l'énergie nécessaire à nos cellules pour survivre et pour se défendre contre les agressions extérieures. Toutefois, la molécule d'oxygène est associée à l'apparition de radicaux libres dans notre corps. Ces molécules sont instables, et peuvent provoquer un stress oxydatif à l'origine de nombreux processus pathologiques

Il existe une grande variété de substances vitaminiques (A, B, C, E), minérales (Zn, Cu, Se) et biochimiques (glutathion, taurine, polyphénols) qui ont un pouvoir antioxydant. Ces substances se retrouvent essentiellement dans les plantes ^[1].

En effet, les plantes médicinales restent la source la plus importante de molécules actives à intérêt multiple. Ces plantes peuvent contenir des centaines voire des milliers de métabolites secondaires ou de principes actifs qui peuvent produire différentes actions physiologiques sur le corps humain ^[2]. Parmi ces métabolites, on retrouve, les polyphénols, les alcaloïdes, les tannins, les lignanes, les terpènes et les flavonoïdes,... ^[3]. Ces métabolites possèdent diverses activités biologiques telles que les propriétés anti-inflammatoires, anticancérigènes, antimicrobiennes et anti-oxydantes ^[4].

L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces végétales ^[5]. Parmi ces ressources naturelles les plantes aromatiques et médicinales occupent une large place et sont utilisées dans différents domaines. Parmi ces plantes, se trouvent de nombreuses espèces dont la plupart appartient à la famille des Lamiaceae (environ 260 genres, pour un nombre d'espèces estimé entre 6 500 à 7 000 ^[6]).

Dans le cadre de notre travail relatif aux plantes médicinales, nous nous sommes intéressés à la valorisation d'une plante très utilisée en phytothérapie et dans la médecine traditionnelle à savoir *Teucrium polium* appartenant à la famille des lamiacées.

L'objectif du présent travail vise à évaluer les propriétés antioxydantes *in vitro* de différents extraits de la partie aérienne de *Teucrium polium* soit l'extrait méthanolique, l'extrait éthanolique, l'extrait acétonique, l'extrait éthyle acétate et l'extrait aqueux.

Le document est structuré comme suit :

- La première partie présente une petite revue bibliographique relative au stress oxydatif, les métabolites secondaires et phytothérapie, et *Teucrium polium*

- La deuxième partie décrit la démarche expérimentale en commençant par la collecte des échantillons suivi de leur séchage et de leur, broyage, puis l'analyse physicochimique et l'extraction des substances actives par les différents solvants. Nous avons aussi, mis le point sur tous les protocoles adoptés pour le dosage des polyphénols, des flavonoïdes, et des pigments liposolubles ainsi que l'évaluation de l'activité antioxydante des extraits à l'égard du radical DPPH.

La troisième partie décrit les résultats obtenus ainsi que leur discussion.

Ce travail est terminé par une conclusion générale dans laquelle différentes perspectives de recherche sont évoquées, en se basant sur les résultats obtenus.

Partie
Bibliographique

Chapitre I :
*Les radicaux libres et
le stress oxydatif*

1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un déséquilibre profond de la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants en faveur des premiers [1]. Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels [7]. Une augmentation de la présence des espèces réactives oxygénées (ERO) et des espèces réactives azotées (ERN) est le résultat d'une augmentation de leur production ou d'une diminution du système antioxydant chargé de les neutraliser [8].

2. Les espèces réactives oxygénées

La réduction univalente de l'oxygène est à l'origine des (ERO) qui font partie des radicaux libres [1]. Ces molécules sont rendues chimiquement très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés dans leur orbitale la plus externe. L'équilibre est rétabli soit par oxydation (perte de cet électron libre) ou par réduction (gain d'un autre électron). Le caractère radicalaire de la molécule ne disparaît pas, l'électron libre peut passer sur d'autres molécules, c'est le phénomène d'oxydation en chaîne.

Il existe également d'autres molécules radicalaires qui sont des dérivées d'autre atome comme l'azote tel que le monoxyde d'azote $\text{NO}\bullet$, l'anhydride nitreux N_2O_3 , et l'ion peroxydinitrite ONOO^- [7].

Tableau 1 : Principaux types d'espèces réactives oxygénées [7].

Classification des ERO	
Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
- Anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$)	- Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
- Radicale hydroxyle ($\text{OH}\bullet$)	- Oxygène singulier (1O_2)
- Monoxyde d'azote ($\text{NO}\bullet$)	- Acide hypochlorique (HOCl)

3. Les sources des espèces réactives oxygénées

3.1 Sources endogènes

- Sources cellulaires non enzymatiques : l'auto-oxydation de l'adrénaline, la dopamine et l'hémoglobine
- Sources cellulaires enzymatiques : La chaîne respiratoire mitochondriale et les systèmes des CYP450, les phénomènes inflammatoires

3. 2 Sources exogènes

Le tabac, la fumée de cigarette consommation d'alcool.

Exposition prolongée au soleil,

Les radiations ionisantes, ainsi les rayonnements UV.

4. Effet des espèces réactives oxygénées

4. 1 Rôles physiologiques

La génération des ERO fait partie du métabolisme normal de la cellule [9]. Leurs rôles dépendent de leur concentration dans l'organisme. Les radicaux libres endogènes sont produits afin de réguler une grande variété de paramètres permettant de maintenir un bon fonctionnement de la cellule saine [10, 11, 12,13].

Ils sont impliqués dans des rôles physiologiques au niveau des réponses cellulaires. À titre d'exemple, le NO· joue un rôle dans plusieurs processus physiologiques tels que la protection cardiaque, la régulation de la pression artérielle, la neurotransmission et les mécanismes de défense [14]. Les radicaux libres produits à des concentrations physiologiques ont également un rôle primordial dans le fonctionnement du système immunitaire contre des agents malsains et les corps étrangers [15].

Les radicaux libres interviennent aussi dans le développement embryonnaire, la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire [7].

4. 2 Actions délétères

La plupart des radicaux libres sont instables et hautement réactifs, s'il ne sont pas détoxiqués par le système antioxydant, ils attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules contenues dans les cellules, notamment les lipides, les protéines et l'ADN [16].

4.2.1 La peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est l'ensemble des phénomènes d'oxydation non enzymatique (dégradation) non spécifiques des lipides. Ce mécanisme cible les constituants membranaires, principalement les acides gras polyinsaturés (-CH=CH-CH₂-CH=CH-), les lipides circulants (lipoprotéines), et le cholestérol non estérifié (libre) [7]. Le déclenchement d'un enchainement de réactions radicalaires au niveau de la membrane plasmique par les radicaux libres au sein des doubles liaisons lipidiques peut provoquer la désorganisation complète de la membrane et altérer en conséquence son fonctionnement, notamment son rôle de barrière, ses fonctions d'échange, de transport et d'information [16]. La peroxydation lipidique est aujourd'hui reconnue comme une réaction extrêmement importante dans les processus physiologiques et toxicologiques. La décomposition des hydroperoxydes qui en résulte à partir de l'oxydation des résidus d'acides gras polyinsaturés des phospholipides par les radicaux libres produit des aldéhydes et particulièrement du MDA mutagène et cancérogène [17].

4.2. 2 L'oxydation des protéines

Les ERO sont capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines [18]. Leur action peut avoir lieu soit sur la chaîne latérale de la protéine ou sur la chaîne principale [19]. Les acides aminés aromatiques (le tryptophane, la tyrosine, l'histidine) et les acides aminés soufrés (la cystéine et la méthionine) sont les plus sensibles à l'oxydation. Pour les premiers sur lesquels le radical OH° s'additionne, modifiant la conformation de la protéine et pour les autres l'oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures, donc la réticulation de nombreuses protéines. Les ERO sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques ou de modifier la conformation spatiale conduisant à une altération de la fonction protéique. Les protéines oxydées perdent leur capacité à se fixer correctement sur un récepteur ou à fixer spécifiquement un ligand, altérant ainsi la signalisation cellulaire [18]. Cette attaque crée des sous-produits, en particulier, les protéines carbonyles [20].

4.2. 3 L'oxydation de l'ADN

La toxicité des ERO s'exerce également sur l'ADN qu'il soit nucléaire ou mitochondrial. Les radicaux $\text{O}_2^{\circ-}$ et OH° provoquent des lésions de l'ADN ; ceux-ci peuvent en effet interagir avec les désoxyriboses de l'ADN mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques. Lorsque les altérations structurales induites ne sont réparées, elles entraînent à long terme des altérations géniques : cassures chromosomiques, mutations, délétions, amplifications, à l'origine d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme protéique [21]. Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par un stress oxydant et l'accumulation des dommages cellulaires dus aux ERO au cours de la vie ont été impliquées dans le développement de nombreux processus pathologiques [7].

5. Moyens de lutte contre le stress oxydatif

L'organisme est équipé par un ensemble de systèmes de défenses antioxydants très efficaces afin de maintenir un niveau non cytotoxique des ERO [22].

On distingue le système antioxydant enzymatique et le système antioxydant non-enzymatique. Les antioxydants non enzymatiques sont pour la plupart exogènes. Ces derniers viennent surtout de notre alimentation. Certains sont liposolubles (tocophérols, tocotriénols, b-carotène, lycopène...), d'autres sont hydrosolubles (vitamine C ou acide ascorbique, polyphénols,...). Les antioxydants enzymatiques sont des protéines à activité enzymatique et sont produits par notre organisme [23, 24,25]. Ces deux systèmes réagissent synergiquement afin de protéger les cellules vis-à-vis des ERO [26].

5.1 Les antioxydants enzymatiques

Tableau 2 : Principaux antioxydants enzymatiques

Enzyme	Code enzymatique	Mode action	Références
Catalase	EC1.15.1.6	Elle catalyse la dismutation du H ₂ O ₂ en H ₂ O.	[27,28]
Glutathion peroxydase	EC1.11.1.19	Enzyme tétramérique à sélénium qui permet de réduire le H ₂ O ₂ en H ₂ O en oxydant le glutathion.	[29,30]
Superoxyde dismutase	EC1.15.1.1	Métalloenzyme qui intervient dans la première réaction chimique d'élimination de l'anion superoxyde. Elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en H ₂ O ₂ . Il existe plusieurs isoformes selon le métal utilisé par l'enzyme (cuivre/zinc, manganèse, fer).	[31,32]

5. 1 Les antioxydants non enzymatiques

5.2. 1 Les antioxydants non enzymatiques endogènes

Tableau 3 : Principaux systèmes antioxydants non enzymatiques endogènes

Molécule	Mode action	Références
Coenzyme Q (ubiquinone)	La CoQ10 contribue à prolonger l'effet antioxydant de la vitamine E.	[33]
Protéines ché-latrices	La transferrine, la ferritine, la céruloplasmine, l'albumine, la métallothionine et la myoglobuline agissent en diminuant la disponibilité d'agents pro-oxydants (Fe ²⁺ /Fe ³⁺ ou Cu ²⁺ /Cu ³⁺).	[34]
Glutathion (GSH)	Le GSH a un rôle dans la protection des lipides des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation. Il agit comme co-substrat d'enzymes antioxydants (glutathion peroxydase, glutathion réductase et transférase). Il agit également en synergie la vitamine C/ E.	[35]

5.2. 2 Les antioxydants non enzymatiques exogènes

Tableau 4 : Principaux systèmes antioxydants non enzymatiques exogènes

Molécule	Mode action	Références
b-carotène	Le b-carotène est un piègeur des radicaux (1O_2 , $ROO\bullet\bullet$ -et $OH\bullet$). Il est capable d'inhiber les chaînes de peroxydations lipidiques.	[36]
Vitamine E	Le tocophérol est capable de réagir avec les radicaux peroxydes pour former un radical tocophéryle. L'antioxydant peut s'immiscer dans la réaction chimique pour l'interrompre. La vitamine E intercepte le radical ($LOO\bullet$) limitant la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique.	[24, 25,37]
Vitamine A	La vitamine A protège les lipides contre l'oxydation	[38]
Vitamine C	La vitamine C est un piègeur des radicaux (H_2O_2 , $O_2\bullet$ -et $OH\bullet$). Elle permet la régénération de la forme non radicalaire de la vitamine E.	[37] [14]
Polyphénols	Les polyphénols sont capables de piéger des espèces radicalaires et de chélater les métaux de transition comme le Fer et le Cuivre	[31, 32]
Flavonoïde	Les flavonoïdes ont un effet protecteur sur les dégâts de l'ADN induits par les radicaux hydroxyles	[38]

6. Les antioxydants et l'alimentation

Une bonne alimentation, riche en antioxydants, aide l'organisme à faire face aux dangers potentiels causés par les ERO [39]. On trouve de nombreux antioxydants dans l'alimentation, que ce soit dans les fruits, les légumes ou les boissons. En effet, l'alimentation joue un rôle très important dans l'apport en antioxydants exogènes qui vont venir soutenir l'effet des antioxydants endogènes [40].

Les mécanismes antioxydants endogènes sont généralement, composés par des enzymes et sont insuffisants pour rééquilibrer le corps suite aux dégâts causés par les ERO [33]. Ainsi l'apport exogène en antioxydants naturels est une nécessité [39]. Ces antioxydants naturels incluent en particulier les polyphénols, les caroténoïdes et les vitamines qui présentent de divers effets biologiques, notamment anti-inflammatoires, anti-âge, anti-athérosclérose et anti-cancéreux [41].

Chapitre II :
Les métabolites secondaires
et phytothérapie

1. Les métabolites secondaires

Dans le monde végétal, les molécules naturellement synthétisées peuvent être classées en deux grandes catégories : les composés produits dans toutes les cellules et qui participent à la structure et le fonctionnement de base de ces cellules, tels que les acides nucléiques, les acides aminés communs, les acides gras et les sucres. Ils sont connus sous le nom de métabolites primaires et les molécules qui peuvent être parfois caractéristiques de certaines familles et/ou espèces végétales et qui ne sont pas indispensables à la survie de la plante. Ce sont les métabolites secondaires (Fig. 1) [42].

La plupart des métabolites primaires exercent leurs effets biologiques au sein de la cellule ou de l'organisme qui est responsable de leur production, tandis que les métabolites secondaires, bio-synthétisés en réponse à un stress biotique et/ou abiotique, ont la particularité d'avoir des effets biologiques sur d'autres organismes, d'où leur intérêt dans les domaines cosmétique, pharmaceutique et agronomique [43].

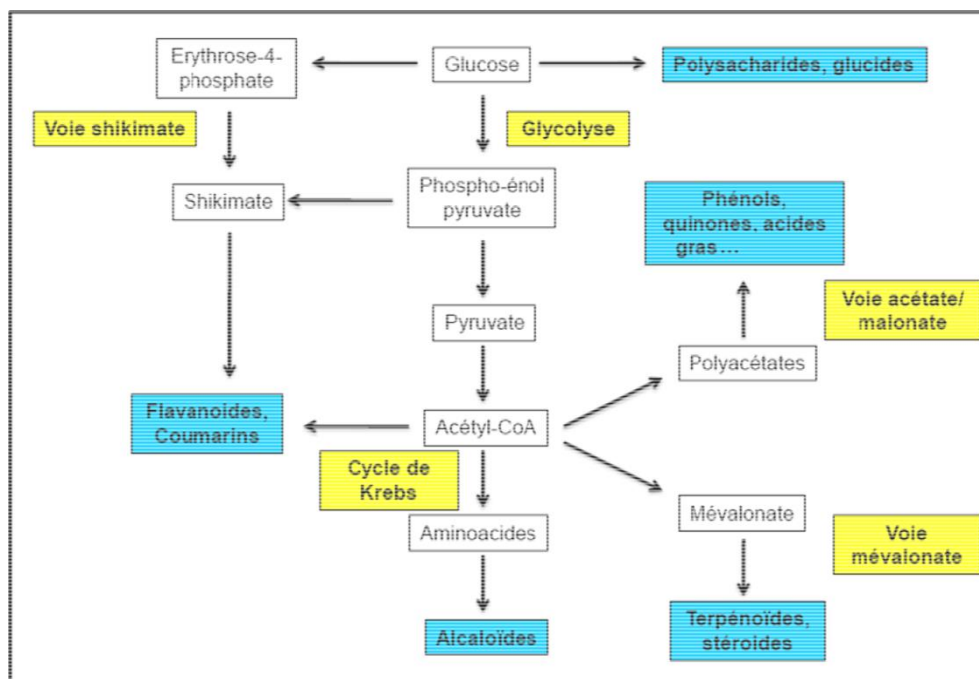


Figure 01 : Les voies du métabolisme cellulaire : Interrelation entre les métabolites primaires et les métabolites secondaires

1.1. Classification des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont produits en très faible quantité, il en existe plus de 200000 qui sont classés selon leur appartenance chimique [44]. Les molécules biologiquement actives sont regroupées en trois classes principales [45].

- Les composés phénoliques ;
- Les alcaloïdes et composés azotés ;
- Les composés terpéniques.

Dans notre travail nous nous focaliseront d'une part sur les composés phénoliques du fait qu'ils présentent de nombreux avantages biologiques, notamment thérapeutiques, pharmaceutiques, cosmétologiques et alimentaires, en particulier, les flavonoïdes, et d'autre part, les caroténoïdes appartenant à la classe des composés terpéniques.

1.1.1. Les composés phénoliques

a) Définition

Les composés phénoliques ou les polyphénols constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. Ce sont des produits du métabolisme secondaire présents au niveau des différentes parties de la plante, depuis les racines jusqu'aux fruits. Les polyphénols n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance ou la reproduction [46,47].

b) Classification des composés phénoliques

Selon leurs caractéristiques structurales, ils se répartissent en une dizaine de classes chimiques, qui présentent toutes un point commun: la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) [48]. On distingue les acides phénoliques (phénols simples), les flavonoïdes, les lignanes, les stilbènes, les coumarines et les tannins [49,50,51,52]. Le tableau (5) reprend les principales classes de composés phénoliques.

Tableau 5 : Principales classes des composés phénoliques [53,54].

Squelette carboné	Classe	Exemple	Structure
C ₆	Phénols simples	Catéchol	
C ₆ -C ₁	Acides hydroxybenzoïques	<i>p</i> - Hydroxybenzoïque	
C ₆ -C ₂	Acides phénylacétiques	Phénylacétate d'éthyle	
C ₆ -C ₃	Acides hydroxycinnamiques Coumarines	Acide caféique Acide ferulique Scopolétine	
C ₆ -C ₄	Naphtoquinones	Juglone	
C ₆ -C ₂ -C ₆	Stilbènes	Resveratrol	
C ₆ -C ₃ -C ₆	Flavonoïdes Flavonols Anthocyanes Flavanols Flavanones Isoflavonoïdes	Kaempférol Quercétine Cyanidine Pélagonidine Catéchine Epicatéchine Naringine	
(C ₆ -C ₂) ₂	Lignanes	Pinorésinol	
(C ₆ -C ₃) _n	Lignines		
(C ₁₅) _n	Tannins		

Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétyl-coenzyme A et de phénylalanine. Cette biosynthèse a permis la formation d'une grande diversité de molécules qui sont spécifiques d'une espèce de plante, d'un organe ou d'un tissu particulier [55]. Plusieurs milliers de polyphénols ont été identifiés dans les plantes [56]. Les noyaux aromatiques de polyphénols peuvent être synthétisés soit par la voie shikimates, soit par celle de l'acétate, ce qui permet de différencier deux classes de composés phénoliques.

Par ailleurs, la voie des polyacétates intervient chez les végétaux supérieurs pour des composés possédant déjà un noyau aromatique obtenu par la voie shikimates. Les composés obtenus sont dits mixtes (flavonoïdes) [57]. La diversité structurale des composés phénoliques est due à cette double origine synthétique, (flavonoïdes, stilbènes,...etc) (fig. 2).

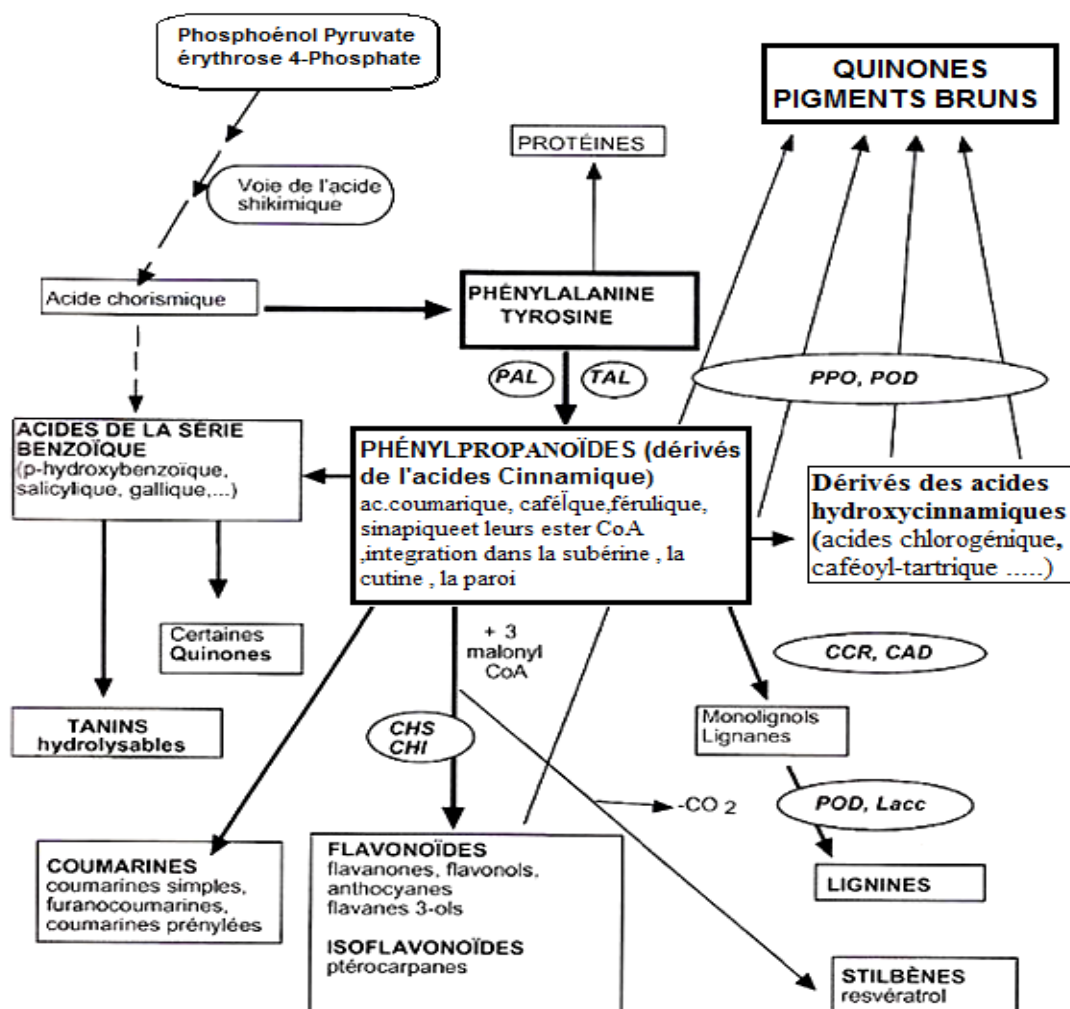


Figure 02 : Grandes lignes de biosynthèse des principaux groupes de composés phénoliques [58].

PAL. Phénylalanine Ammonia Lyase, TAL. Tyrosine Ammonia Lyase, CCR. Cinnamate CoA Réductase, CAD. Cinnamyl Alcoool Déshydrogénase, CHS. CHalcone Synthase, CHI. CHalcone flavanone Isomérase, TR. Transférase.

1.1.1.1 Les flavonoïdes

a) Définition

Le terme "flavonoïde", du grec flavus, jaune en latin", est le nom générique qui désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasiment universels des végétaux, souvent responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. À l'état naturel les flavonoïdes se trouvent le plus souvent sous forme d'hétérosides [59,60].

Tous les flavonoïdes (plus de 6000) possèdent le même élément structural de base, avec un squelette à quinze carbones qui, à son niveau le plus simple, consiste en deux cycles phényles, les cycles A et B, connectés par un pont à trois carbones (structure en C6-C3-C6). Le pont en C3 entre les cycles A et B est communément cyclisé pour former le cycle C [61,62]. La figure 3 représente la structure de base des flavonoïdes [63].

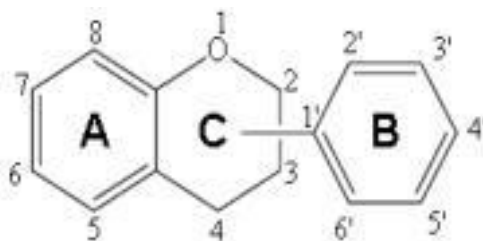


Figure 3 : Structure générale des flavonoïdes [64].

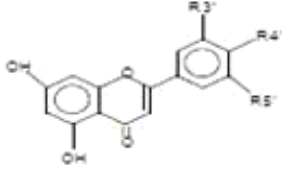
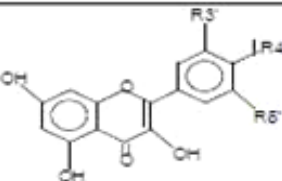
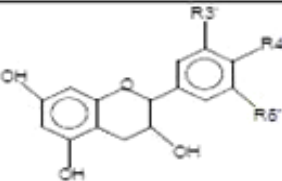
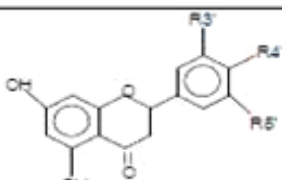
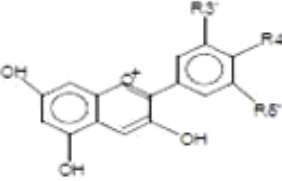
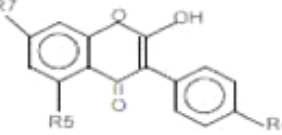
Aujourd'hui plus de 9000 flavonoïdes ont été répertoriés et il en reste des milliers d'autres à découvrir puisque le squelette des flavonoïdes peut être substitué par différents groupements comme les groupements hydroxy, méthoxy, méthyl, benzyl et isoprényl [65,66].

b) Classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent être regroupés en une douzaine de classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central, lequel peut-être ouvert et recyclisé en un motif furanique (dihydrofuranone). Le tableau 6 illustre les principales classes de flavonoïdes [67].

De façon générale, les flavonoïdes peuvent être hydroxylés en position 3, 5, 7, 3', 4', 5' et/ou 6' (suivant la numérotation présentée pour les flavones.). Un ou plusieurs de ces groupes hydroxyles sont fréquemment méthylés, acétylés, prénylés ou sulfatés. Dans les plantes, les flavonoïdes peuvent être présents sous forme C-ou O-glycosylés. Les formes libres, sans sucres attachés sont appelés les génines ou aglycones [65,66].

Tableau 6 : Différentes classes de flavonoïdes [67]

Classes	Structures chimiques	R3'	R4'	R5'	Exemples
Flavones		H	OH	H	Apigénine
		OH	OH	H	Lutéoline
		OH	OCH3	H	Diosmétine
Flavonols		H	OH	H	Kaempférol
		OH	OH	H	Quercétine
		OH	OH	OH	Myrecétine
Flavanols		OH	OH	H	Catéchine
Flavanones		H	OH	H	Naringénine
		OH	OH	H	Eriodictyol
Anthocyanidines		H	OH	H	Pelargonidine
		OH	OH	H	Cyanidine
		OH	OH	OH	Delphénidine
Isoflavones		R5	R7	R4'	
		OH	OH	OH	Genisteine
		H	O-Glu	OH	Daïdezine

1.1.2. Les terpénoïdes

a) Définition

Les terpénoïdes appelés aussi terpènes, constituent un vaste groupe de métabolites secondaires, sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou de chaîne. Le terme de terpénoïde est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelé isoprène, ces composés sont majoritairement d'origine végétale [68]. Ils sont synthétisés par les plantes, organismes marins, les champignons et même les animaux [69].

b) Classification

Selon le nombre d'unités isopréniques qui les constituent, on distingue : les terpènes ou monoterpènes en C10, les sesquiterpènes en C15, les diterpènes en C20, les triterpènes C30, les tétraterpènes C40, et les polyterpènes^[70]. Nous prenons l'exemple de la famille des caroténoïdes appartenant à la classe des tétraterpènes.

1.1.2.1. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments rouges ou jaunes, possédant un chromophore caractéristique (au moins 10 doubles liaisons conjuguées) expliquant leur couleur jaune-orangée et leur sensibilité à l'oxydation. Pour cela, les caroténoïdes sont employés en industrie agro-alimentaire principalement pour leur pouvoir colorant. Ils sont également préconisés en cas de photo dermatose puisqu'ils interfèrent avec les processus de photo-oxydation^[71].

Quelques exemples de caroténoïdes :

- **Beta carotène** : est la forme de carotène la plus répandue. C'est un précurseur de la vitamine A désigné comme « provitamine A ».
- **Lycopène** : est, parmi les caroténoïdes, le plus présent dans le corps humain et est antioxydant, c'est un pigment liposoluble rouge que l'on trouve surtout dans la tomate. Sa couleur est due à ses onze doubles liaisons covalentes carbone-carbone conjuguées^[50].

2. Phytothérapie

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* qui signifient respectivement "plante" et "traitement". La phytothérapie désigne le traitement de certaines affections par les plantes, elle exploite, en effet, les principes actifs naturels de nombreuses plantes, pour en faire notamment des tisanes, des poudres et des gélules, ou encore des extraits hydroalcooliques.

La phytothérapie revient à la mode depuis quelques années dans les pays occidentaux et s'appuie sur des traditions millénaires. Une des principales origines vient de l'Asie où l'utilisation de plantes médicinales constitue une partie très importante de la médecine traditionnelle basée sur l'idée que ce qui est naturel ne peut être que bénéfique et la notion que les plantes médicinales, à défaut d'être très efficaces, sont au moins inoffensives^[72].

Les plantes médicinales peuvent être des espèces cultivées mais dans la plupart des cas des espèces sauvages d'où la nécessité de l'identification précise des plantes employées. Il est nécessaire d'avoir un système de classification à la fois simple et rationnel [73].

2.1. Classification des plantes médicinales

D'une manière générale, les plantes peuvent être classées en 3 catégories [74] :

- Les plantes alimentaires ou plantes comestibles ; elles représentent une part très importante de la ration alimentaire de l'homme et des animaux herbivores.
- Les plantes médicinales ; ce sont les espèces botaniques utilisées en phytothérapie et médecine populaire pour guérir certaines affections chez l'homme et les animaux.
- Les plantes poisons ou plantes toxiques ; ce sont les plantes qui peuvent entraîner des effets toxiques chez les individus qui les ingèrent.

L'Algérie compte dans sa flore un grand nombre de plantes médicinales appartenant à différentes familles botaniques et poussant aussi bien dans les zones fertiles du sahel que dans les hauts plateaux et les zones arides et désertiques. Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à une plante dénommée "*Teucrium polium*» très utilisée dans la médecine traditionnelle contre une large variété de pathologie.

Chapitre III :

Teucrium polium

1. Description botanique de *Teucrium polium* L.

La plante *T. polium* appartient au genre *Teucrium* et à la famille des *Lamiaceae*. Elle se différencie des autres genres de *Lamiaceae* par la corolle ne possédant qu'une lèvre inférieure à cinq lobes [75,76]. Ce genre est représenté par plus de 340 espèces dont 20 se trouvent en Algérie, et 12 sous espèces qui ont été signalées par Quezel et Santa. (1962)[77].

T. polium est une plante herbacée, les tiges sont de 10 à 30 cm de hauteur, blanches tomenteuses portant des feuilles opposées sessiles, linéaires-lancéolées ou oblongues, en coin et entière à la base, et à dent arrondie en haut. Le système racinaire est de type pivotant, non ramifié et d'environ de 20 cm de long.

L'appareil reproducteur formé par des inflorescences compactes globuleuses ou ovoïdes serrées. Le calice brièvement tomenteux, a des dents courtes et corolle à lèvre supérieure tronquée [76].



Partie végétative



Fleurs et feuilles

Figure 4 : Aspect morphologique de *Teucrium polium* L. [78]

2. Taxonomie et systématique

Selon Quezel et santa la plante *T. polium* est classée comme suit :

Règne	<i>Plantae</i>
Embranchement	<i>Angiospermes</i>
Sous Emb	<i>Angiospèrmes</i>
Classe	<i>Dicotylédones</i>
Sous Classe	<i>Gamopétales</i>
Ordre	<i>Lamiales</i>
Famille	<i>Lamiaceae</i>
Genre	<i>Teucrium</i>
Espèce	<i>Teucrium polium</i> L.



Figure 5 : *Teucrium polium* L. [79]

3. Noms vernaculaires

Différents noms sont donnés à cette plante et ce en fonction de la population et du lieu où on la trouve. Les plus connus sont : khayata, hamzoucha, chandgoura, tayrart, hamria, djertil, j'ada, Mezouqach, Takmazzut (targui ou berbère), Jeadà (Jordan), germandrée tomenteuse, polium, pouliot de montagne, germandée tomenteuse (Français), Germander (Anglais), poliot (Italien) [80,81].

4. Répartition géographique

L'espèce *Teucrium polium* est une plante méditerranéenne, commune dans l'atlas saharien, plus rare au Sahara septentrional et au Tassili. Cette plante préfère le soleil et un sol bien drainé, elle pousse dans les lieux rocaillieux et secs, les lits arides, roches et sables [75,76,82]. Elle pousse également dans les lits pierreux des oueds et sur des coteaux à des altitudes allant de 1200 à 2600 m [83,84].

5. Composition phytochimique

Plusieurs études, basées sur l'analyse des extraits de *Teucrium polium* par les méthodes chromatographiques, ont montré la présence de plusieurs composés incluant principalement les polyphénols et les flavonoïdes [85,86,87,88], les iridoïdes, les tannins, les huiles essentielles, en particulier, les diterpénoïdes et les monoterpènes [89,90,91], des glycosides phénylétanoïdes notamment le poliumoside B [92], et des esters d'acides gras [93,94], ainsi que des alcaloïdes [95,96] (Tableau 7).

Tableau 7 : Principaux composés bioactifs isolés à partir des parties aériennes de *Teucrium polium*.

Classe	Composés majeurs	Références
Flavonoïdes	Lutéoline, apigénine, diosmetine, cirsimarine, cirsilole, cirsilineol, 5-hydroxy-6,7,3',4' tétraméthoxyflavone, salvigénine, apigénine 5- galloylglucoside, apigénine-7-glucoside, vicénine, lutéoline-7-glucoside, catéchine, epicatechine.	[87, 97, 98, 99, 100]
Huiles essentielles	α - pinène, β - pinène, myrténal, terpinol, α - humulène, spathulenol, β - myrcène, germacrène B, germacrène D, bicyclogermacrène, linalool, Carvacrol, α -thujène, camphène.	[88,90, 101, 102]
Glycosides	Verbascoside et poliumoside (phénylthanoïde)	[92, 103]
Diterpénoïdes néoclérodanés	Sept néo-clérodanes (teupolins VI - XII) et onze autres ont été isolés.	[104, 105]

Quelques structures des principaux composés bioactifs isolés à partir des parties aériennes de *Teucrium polium* sont illustrées dans l'**Annexe I**.

6. Propriétés thérapeutiques

Teucrium polium est l'une des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle dans les régions méditerranéennes et ce depuis plus de 2000 ans [103]. En médecine traditionnelle africaine, cette plante est utilisée dans les périodes de stress, car elle permet de se relaxer, de se détendre en augmentant la force et la relaxation des muscles. Elle entraîne également la diminution de l'anxiété et lutte contre la fatigue et l'agressivité et favorise le sommeil et permet également la stimulation de la mémoire, l'augmentation de la concentration et la lucidité. Cette plante possède également une action bénéfique sur la digestion. Ses propriétés antistress et antioxydantes permettent de lutter contre le vieillissement de la peau [106].

La décoction des parties aériennes de *T. polium* est employée pour les maux de tête, les désordres gastro-intestinaux tels que la colite. Elle est également utilisée comme analgésique, anorexiques, antipyrétique, cholagogue, fébrifuge, tonique, vermifuge et antispasmodique [92, 107, 108, 109].

Les feuilles légèrement poivrées, sont couramment utilisées pour préparer le thé et pour épicer les salades et les fromages de chèvres [109]. Il a été rapporté que *T. polium* est utilisé en infusion pour combattre la goutte, les rhumatismes, la fièvre, la bronchite chronique et les mucosités abondantes. En bain de bouche, elle soigne les gingivites, et, en lotion, elle accélère la cicatrisation des blessures [110,111].

Actuellement plusieurs travaux scientifiques confirment le bien-fondé de ces notions populaires [90]. *T. polium* a des effets anti-inflammatoire, antiulcéreux [112,113]. Elle possède aussi des effets sur le foie, les reins, l'estomac, le cerveau, des activités antidiabétiques, antioxydants, antimicrobiens [114], anticancéreuses [115], et des effets hypolipidémiques [116]. L'extrait hydro alcoolique de la tige et des feuilles a un effet sur l'hypertension [117].

6.1. Propriétés antioxydantes

Plusieurs travaux de recherches ont montré que *Teucrium polium* a des activités antioxydantes *in vivo* et *in vitro* [98,118,119].

6.2. Effets antidiabétiques

La dysfonction endothéliale est la principale cause de complications vasculaires du diabète. L'extrait hydro-alcoolique de *T. polium* permet d'améliorer le dysfonctionnement endothélial en améliorant de manière significative la réponse vaso-relaxante des anneaux aortiques à l'acétylcholine (ACh). L'analyse en temps réel de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) a montré que *T. polium* et la metformine augmentaient significativement l'expression de la NOS, tandis qu'elles diminuaient l'expression de VCAM-1 dans le tissu aortique des rats diabétiques [120].

Autre étude indique que l'extrait de *T. polium* induit la production d'insuline et améliore la masse de cellules b dans le pancréas par la régulation des facteurs de transcription pivot des cellules bêta-pancréatiques Pdx1 dans la voie JNK. D'autre part, les composés bioactifs de *T. polium* par leurs propriétés antioxydantes protègent les cellules pancréatiques du stress oxydatif (Figure 6) [121].

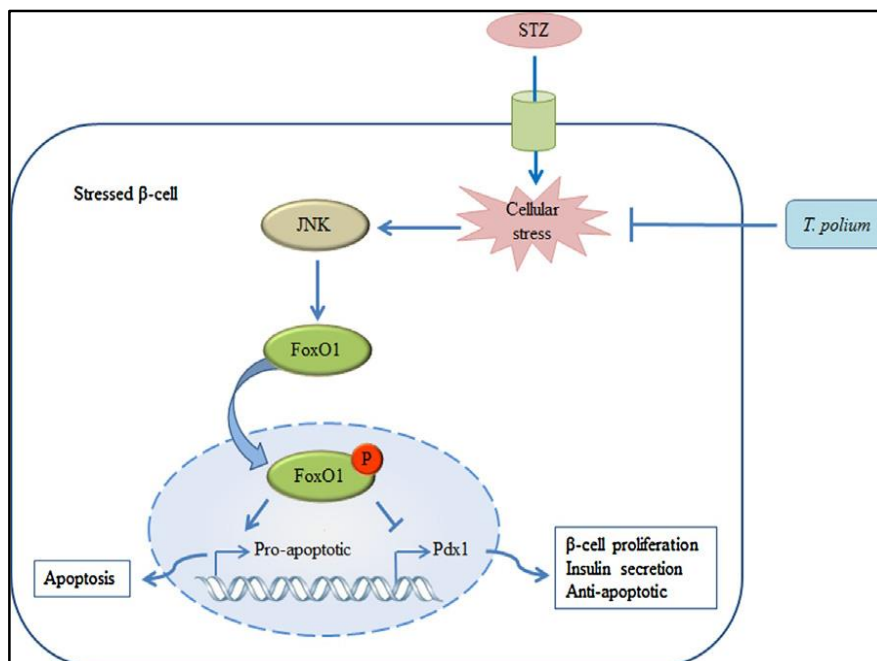


Figure 6 : *Teucrium polium* inverse les symptômes du diabète induit par la streptozotocine chez le rat en rééquilibrant les expressions Pdx1 et FoxO1 [121].

6.3. Effets anticancéreux

Il a été montré que l'extrait décocté des feuilles de *T. polium* a un effet sur le cancer du foie [122]. *Teucrium polium* peut également inhiber l'invasion cellulaire et les capacités de métastase des cellules cancéreuses de la prostate humaine grâce à la restauration du complexe E-Cadhérine/ Caténine, en outre, elle peut provoquer une apoptose massive dans deux lignées de cellules cancéreuses des poumons humains [123-124]. Par ailleurs, cette plante peut inhiber le cancer gastrique. En effet, les nanoparticules d'argent (AgNPs) sont l'un des nanomatériaux les plus fréquemment utilisés dans les domaines industriels et biomédicaux en raison de leur stabilité chimique, de leur bonne biocompatibilité, de leurs propriétés antimicrobiennes et anticancéreuses, de leur conductivité électrique élevée et de leurs excellentes propriétés optiques ; en utilisant l'extrait de feuille de *Teucrium polium* pour produire ces nanoparticules d'argent stables. Ces dernières présentent une activité anticancéreuse significative contre la lignée cellulaire de cancer gastrique humain MNK45 [125].

6.4. Propriétés cicatrisantes

L'application topique de 10% (p/p) de pommade *T. polium* a révélé une amélioration de la cicatrisation des plaies après 14 jours d'expérience. La plante étudiée a une grande marge de sécurité pour l'utilisation répétée et favorise de manière significative la cicatrisation des plaies en accélérant la réépithélisation [126].

Protection contre la radiation γ

L'administration d'extrait de *T. polium* permettrait d'améliorer les lésions cérébrales induites par le rayonnement γ par l'atténuation du stress oxydatif, la régulation du BDNF et la suppression du S100B. L'administration de *T. polium* avant et après irradiation était plus efficace que l'administration uniquement avant irradiation [127].

7. Données toxicologiques**7.1. Toxicité orale aiguë et subaiguë**

Les tests de toxicité aiguë et subaiguë ont montré que l'extrait de *T. polium* n'a produit aucun changement significatif chez les animaux testés. L'examen histopathologique du foie et des reins n'a révélé aucun changement nuisible ni altération morphologique (16 g / kg d'extrait de *T. polium* pour la toxicité aiguë et 500 et 1000 mg / kg d'extrait de *T. polium* pour la toxicité sub-aiguë) [128].

7.2. Toxicité hépatorénale

Une étude montre que la *T.Polium* à 3, 10, 30 et 100 mg / kg de poids corporel n'a pas affecté les caractéristiques fonctionnelles et structurelles dans les tissus hépatiques et rénaux. Cependant, à une dose supérieure à 200 mg / kg, la plante a provoqué des dommages au niveau des tissus hépatiques et rénaux [128].

7.3. Effet de l'extrait de plante *Teucrium polium* pendant l'embryogenèse

Teucrium polium peut avoir des effets très toxiques à un stade précoce de l'embryon. Par conséquent, il est important d'alerter les femmes enceintes pour éviter la consommation de cette plante pendant la grossesse. Environ 95% des embryons exposés à *Teucrium polium* sont décédés après 1 à 3 jours de traitement. L'examen macroscopique n'a révélé aucune anomalie dans ces embryons. Cependant, l'analyse qPCR du facteur 3 de transcription d'activation, du lymphome B 2, de la caspase 8, de la sous-unité bêta A de l'inhibine, du facteur de croissance endothélial vasculaire C et des gènes Cadherin-6 de type 2 a révélé que ces gènes sont considérablement dérégulés dans le cœur et les tissus cérébraux d'embryons exposés à *Teucrium polium* par rapport à des tissus appariés provenant d'embryons non exposés [129].

Partie expérimentale

Chapitre VI :
Matériel et Méthodes

Matériel et méthodes

1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué des parties aériennes de *Teucrium polium*. La récolte de la plante a été effectuée le 15 juin 2019 dans la région d'Achabou (fig.7) commune de Teffreg wilaya de Bourdj Bou Arreridj.

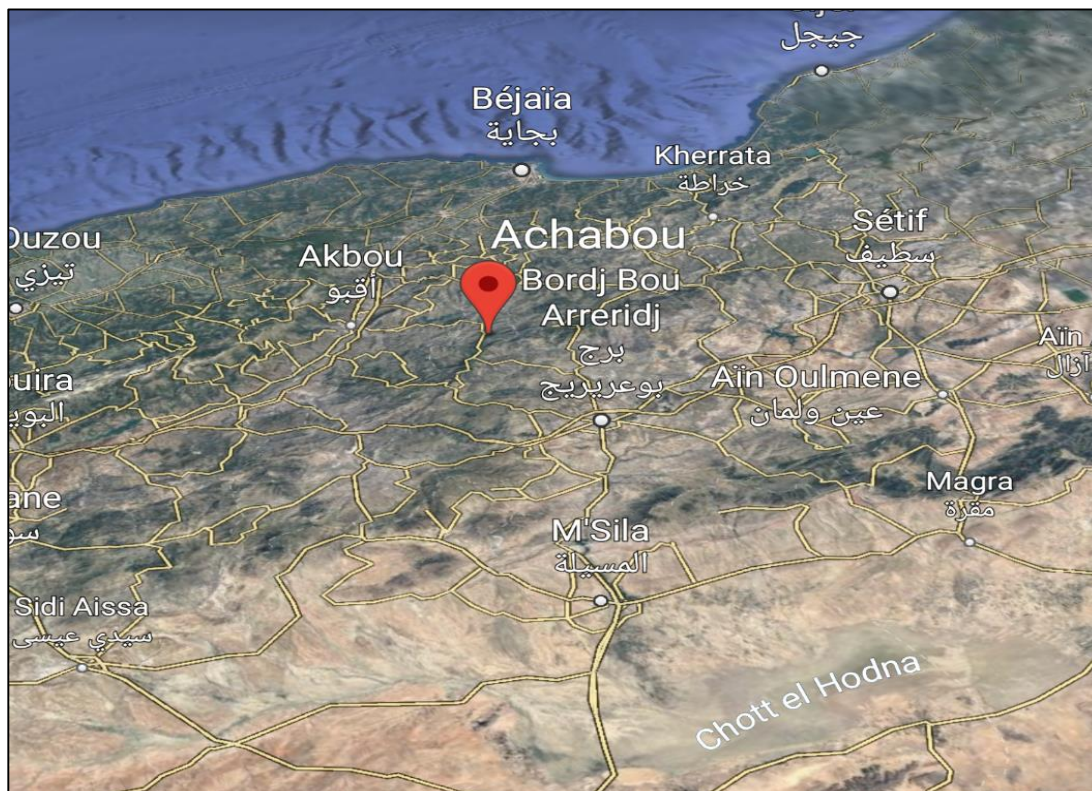


Figure 7 : Image montrant la situation géographique de la région d'étude (Google earth).

La quantité de la plante fraîchement récoltée (feuilles fraîches) après nettoyage était **1220g**. Les feuilles récoltées ont été séchées à l'ombre pendant 6 jours. Le broyage a été effectué par un broyeur électrique de type Moulinex 220-240 V made in Spain. La quantité de la poudre obtenue est de **438,64g**.

Le tamisage a été effectué afin d'obtenir une poudre de granulométrie inférieure à 125 μm . La poudre ainsi obtenue est conservée dans des flacons en verre, fermés hermétiquement, à l'abri de la lumière dans un réfrigérateur ($T^\circ = -4\text{C}^\circ$).

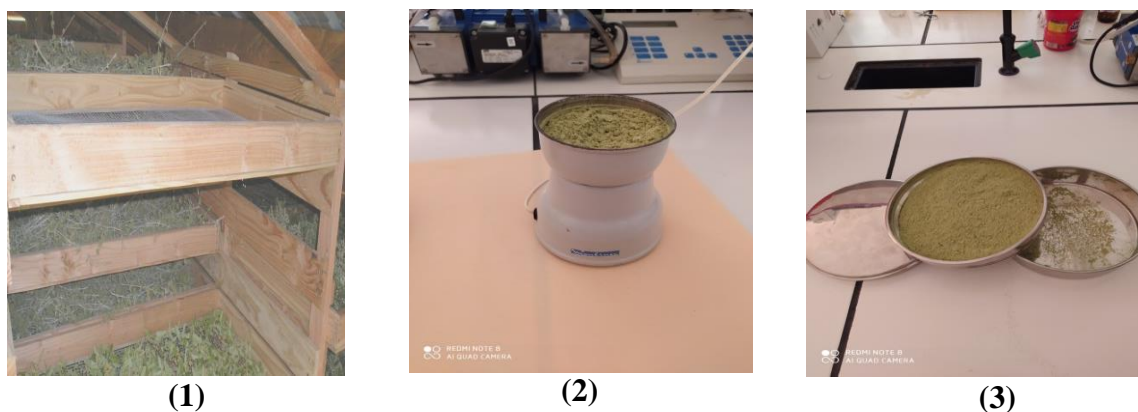


Figure 8 : Images montrant les étapes de préparation de la poudre de *Teucrium polium* : (1) séchage, (2) broyage, (3) tamisage.

2. Analyse physicochimique

2.1. Détermination du taux d'humidité

La détermination du contenu en humidité des plantes médicinales permet de vérifier la bonne conservation ainsi que le bon conditionnement de celles-ci. Il faut, en outre tenir compte de cette teneur en eau dans les dosages de principes actifs. D'après les normes décrites dans la pharmacopée européenne (2000), cette teneur ne doit pas dépasser les 12 %.

a) Teneur en eau

La teneur en eau de la plante a été déterminé comme suit : Pesée 1kg de la plante fraîche puis la sécher à l'ombre et à température ambiante (à l'air libre) pendant 6 jours, après le séchage la plante est pesée une deuxième fois pour déterminer la diminution du poids.

$$H\% = [(poids \alpha - poids \beta) / poids \alpha] \times 100\%$$

Considérons ;

α → Poids de l'échantillon "plante fraîche".

β → poids de l'échantillon "plante sèche".

H% → taux d'humidité exprimé en pourcentage.

b) Humidité de la poudre

L'humidité de la poudre a été déterminée par la méthode de séchage à l'étuve. Une quantité de 2g de poudre est placée sur un verre de montre préalablement taré. Le verre et son contenu sont ensuite placés dans une étuve type Memmert à 105°C pendant 24h. Après

refroidissement dans un dessiccateur renfermant un desséchant (gel de silice), le verre de montre est pesé. L'expérience a été répétée 3 fois.

$$H = \frac{m - m'}{m} \times 100$$

Considérons ;

m: masse de l'échantillon avant le séchage ;

m': masse de l'échantillon après le séchage = masse (creuset + échantillon) – masse du creuset vide.

2.2. Détermination du taux de cendre

Le taux de cendre est déterminé après minéralisation par voie sèche, dans un creuset en porcelaine, préalablement taré. On introduit 2g de poudre végétale dans un four à moufle de type memmert à une température de 800C° pendant 10 heures jusqu'à l'obtention des cendres blanches (toute la matière organique brûle et on ne récupère que la partie inorganique de l'échantillon), on laisse refroidir dans un dessiccateur et on pèse.

$$\text{Calcul : } T = \frac{M - M'}{E} \times 100$$

M : masse finale (creuset + cendres totales)

M' : masse du creuset vide

E : prises d'essais de la matière

E : prises d'essais de la matière

2.3 Teneur en matière grasse

L'extraction de la matière grasse totale (MG) a été effectuée par un appareil de type Soxhlet. Tout d'abord la cartouche contenant la prise d'essai broyée (10g de poudre de *Teucrium polium*) est placée dans l'appareil à extraction. Une quantité nécessaire (250ml) de solvant (éther de pétrole) est versée dans le ballon, puis ce dernier est adapté à l'appareil d'extraction à chauffage électrique. Après une extraction d'une durée de 8 h, 6h ou 4h, l'appareil est éteint et laissé refroidir. Le solvant est éliminé par évaporation dans un rotavapeur. Le taux de matière grasse brute est déterminé gravimétriquement selon la méthode directe qui consiste à peser l'huile obtenue après évaporation du solvant organique.

Le taux de la matière grasse est calculé par la formule suivante :

$$\text{MG}(\%) = \frac{P1 - P2}{ME} \times 100$$

P₂ : poids du ballon vide.

P₁ : poids du ballon après évaporation.

ME : masse de la prise d'essai.

MG : taux de la matière grasse.

3. Etude phytochimique

3.1. Préparation des extraits

La préparation des extraits de *Teucrium polium* a été réalisée par la méthode de macération (fig. 9). Des quantités de 15g de la matière végétale ont été extraites à l'aide de 100 ml de différents solvants (méthanol 70%, acétone 70%, éthanol 70%, acétate d'éthyle 70% et eau distillée), avec une agitation continue pendant 24 heures à température ambiante. Après extraction, le mélange a été filtré à l'aide d'un papier filtre. Une deuxième extraction, dans les mêmes conditions, a été effectuée afin d'obtenir un maximum de substances actives. Le filtrat obtenu est soumis à un rota vapeur pour éliminer le solvant. Les extraits séchés ont été stockés à -4 °C avant analyse.

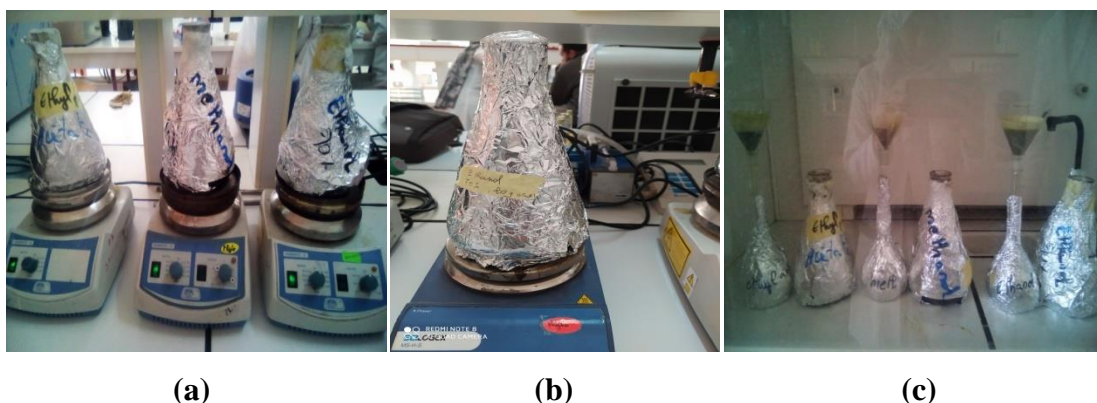


Figure 9 : Etapes de préparation des extraits de *Teucrium polium* par macération : (a) et (b) macération sous agitation, (c) filtration.

3.2. Calcul du rendement

Le rendement d'une extraction se calcule par le rapport entre la masse de l'extrait obtenu et la masse de la matière première végétale après séchage. Ce rendement est exprimé en pourcentage et calculé par la formule suivante :

$$R\% = ([MEX] / [MMV]) \times 100$$

MMV : masse de la matière végétale séchée et laminé (g)

MEX : masse de l'extrait obtenu après évaporation (g)

3.3. Dosage des composés phénoliques

Les teneurs en composés phénoliques totaux des extraits ont été estimées à l'aide de la méthode de Folin-Ciocalteu ^[130]. Brièvement, des aliquotes (200 µL) des différents extraits de *Teucrium polium* ou de solution d'acide gallique (50, 100, 150, 200, 250 et 300

($\mu\text{g/mL}$) correctement diluée ou étalonnée, utilisées pour établir la courbe d'étalonnage (annexe II), ont été ajoutées à 1 ml du réactif Folin-Ciocalteu (10 %). Le mélange a été soigneusement mélangé par agitation, puis incubé à la température ambiante pendant 5 min, avant l'ajout de 800 μL de Na_2CO_3 (7,5 %). Tous les échantillons ont été incubés à la température ambiante dans l'obscurité pendant 02h. L'absorbance des mélanges bleus a été enregistrée à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau (Shimadzu UV-1601, Japon). La teneur totale en phénols a été exprimée en milligramme d'équivalent d'acide gallique (EAG)/g d'extrait sec en utilisant une équation obtenue à partir de la courbe standard de l'acide gallique : $Y = 0,006 X + 0,013$ ($R^2 = 0,998$).

3.4. Teneur en flavonoïdes

Les teneurs en flavonoïdes des extraits ont été mesurées à l'aide d'une méthode colorimétrique ^[131], en utilisant la quercétine pour préparer la courbe d'étalonnage (Annexe III). Un volume de 1 mL de chaque extrait ou de solution étalon (quercétine) à différentes concentrations (2,5, 05, 10, 20, 30, 40 et 50 $\mu\text{g/mL}$) est réagi avec 1 mL de chlorure d'aluminium (2 %). Après incubation à température ambiante pendant 1h, l'absorbance du mélange réactionnel est mesurée à 430 nm. La teneur totale en flavonoïdes a été exprimée en milligramme d'équivalent de quercétine (QE)/g d'extrait en utilisant la courbe d'étalonnage : $y = 0,0315x - 0,0273$ ($R^2 = 0,998$).

3.5. Détermination des pigments lipo-solubles

Les teneurs en β -carotène, en lycopène et en chlorophylle des différents extraits ont été déterminées par spectrophotométrie ^[132]. Chaque mélange est filtré à l'aide de papier Whatman N° 4. L'absorbance des filtrats a été mesurée à différentes longueurs d'onde : 453 nm, 505 nm, 645 nm et 663 nm. La teneur en pigments a été calculée selon les équations indiquées ci-dessous et les résultats ont été exprimés en mg de chlorophylle, de caroténoïde, de lycopène ou de β -carotène/g d'extrait.

- **β -Carotene** (mg/100 ml) = $0.216 \times A_{663} - 1.22 \times A_{645} - 0.304 \times A_{505} + 0.452 \times A_{453}$.

- **Lycopene**(mg/100 ml) = $-0.0458 \times A_{663} + 0.204 \times A_{645} - 0.372 \times A_{505} + 0.0806 \times A_{453}$

- **Chlorophyll a** (mg/100 ml) = $0.999 \times A_{663} - 0.0989 \times A_{645}$.

- **Chlorophyll b** (mg/100 ml) = $- 0.328 \times A_{663} + 1.77 \times A_{645}$.

4. Activités anioxydantes

4.1. Activité de balayage des radicaux libres DPPH

Les capacités anioxydantes des extraits de *Teucrium polium* ont été mesurées à l'égard de l'absorption de la solution méthanolique de couleur pourpre de 2,2-diphénylpicrylhydrazyl (DPPH) [133]. Le DPPH est dissout dans 100 ml de méthanol pour préparer une solution mère, la solution étalon de travail a été préparée en diluant la solution mère de DPPH avec du méthanol pour obtenir une absorbance de 0,98 ($\pm 0,02$) à 517 nm. Un volume de 100 μL de chaque extrait à différentes concentrations ont été ajoutés à 2,5 ml de la solution méthanolique de DPPH. Les mélanges sont agités puis incubés à l'obscurité pendant 30 min, l'absorbance de la solution résultante a été mesurée à 517 nm. L'activité de *scavenger* des extraits a été évaluée selon la formule :

$$\text{Pourcentage de scavenging} = 100 \times (A_{\text{control}} - A_{\text{échantillon}}) / A_{\text{control}}$$

Où A_{control} représente l'absorbance de la réaction témoin (contenant tous les réactifs sauf l'extrait testé), et $A_{\text{échantillon}}$ représente l'absorbance du l'extrait testé.

5. Analyse statistique

Tous les essais ont été répétés trois fois et les résultats ont été exprimés par la moyenne \pm la déviation standard. Des comparaisons statistiques ont été effectuées avec le test Student t ou les tests ANOVA. Les différences ont été jugées significatives à $p < 0,05$ ou à $p < 0,01$.

Chapitre V :
Résultats et Discussion

Résultats

1. Résultats de l'étude physicochimique

1.1. Teneur en eau des feuilles fraîches de *Teucrium polium*

Les analyses ont révélé que les feuilles fraîchement récoltées présentent une teneur importante en eau soit 64.09% (Fig.10). Cela signifie que l'eau occupe 2/3 du poids de *Teucrium polium*.

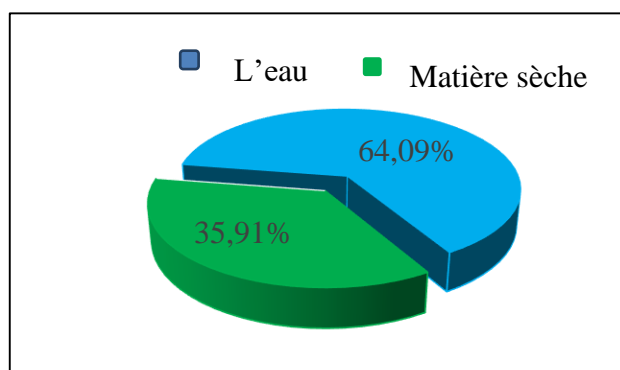


Figure 10 : Teneur en eau de *Teucrium polium*.

1.2. Taux d'humidité de la poudre de *Teucrium polium*

Les résultats du taux d'humidité montrent que la poudre utilisée dans la présente étude est conforme aux normes de la pharmacopée européenne avec une valeur moyenne de $5,83 \pm 0,09\%$.

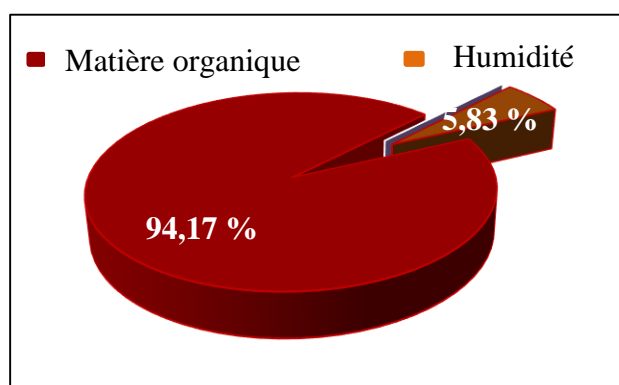


Figure 11 : Taux d'humidité de la poudre de *Teucrium polium*.

1.3. Taux de cendre

Les résultats du taux d'humidité montrent que la poudre utilisée dans la présente étude est conforme aux normes de la pharmacopée européenne avec une valeur moyenne de $5,10 \pm 0,155\%$.

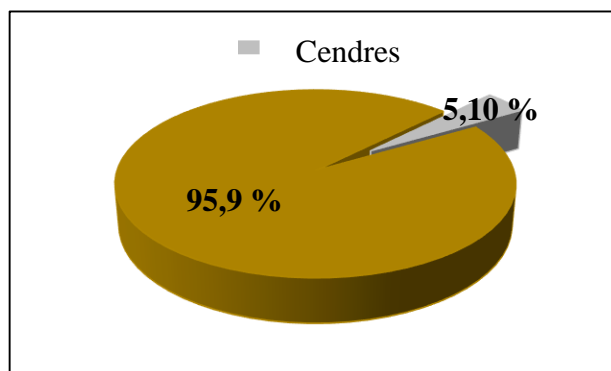


Figure 12 : Taux de cendres

1.4. Teneur en matière grasse

Dans la présente étude, les résultats du dosage de la fraction lipidique ont montré une teneur moyenne de $1,42\% \pm 0,025\%$

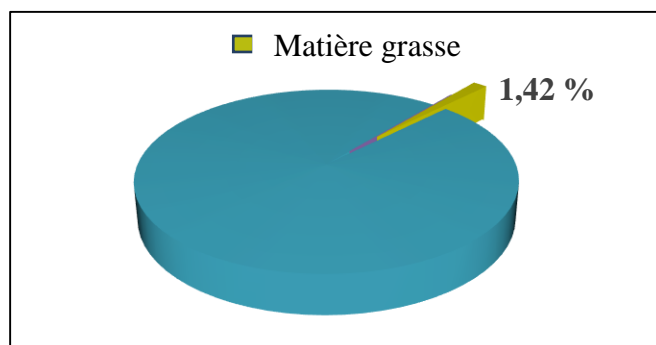


Figure 13 : Taux des lipides dans la plante *Teucrium polium*

2. Résultats de l'étude phytochimique

2.1 Rendements d'extraction

Cinq solvants ont été utilisés pour l'extraction des composés bioactifs à partir de la partie aérienne de *Teucrium polium*. La figure 14 illustre les résultats des rendements d'extraction de *Teucrium polium*. Les résultats obtenus montrent que le rendement d'extraction varie en fonction du solvant utilisé. Le taux le plus élevé a été détecté dans l'extrait méthanolique (24.14 ± 1.7 mg/g), suivi par l'extrait éthanolique (23.25 ± 1.2 mg/g), puis l'acétone (19.24 ± 0.17 mg/g), l'extrait aqueux (17.44 ± 1.1 mg/g) et en fin l'éthyl acétate qui a montré le rendement le plus bas (9.09 ± 0.11 mg/g).

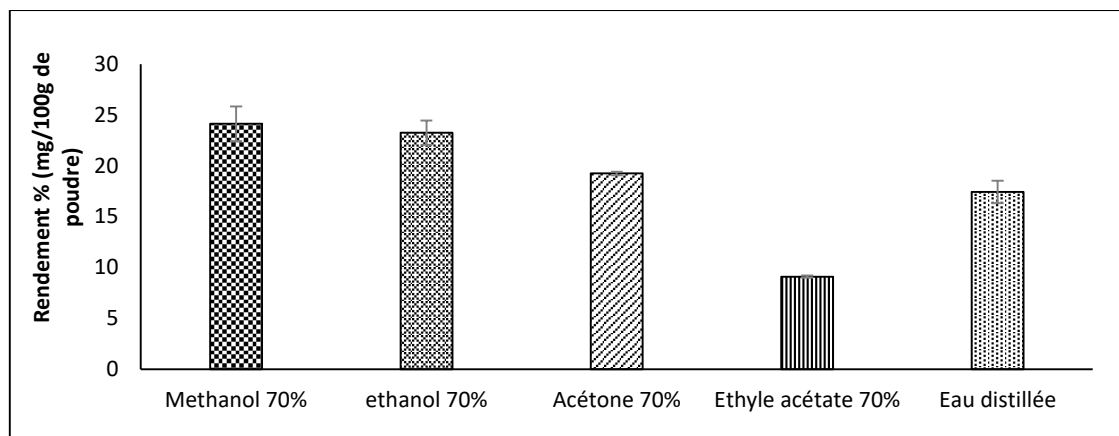


Figure 14 : Histogrammes montrant le rendement d'extraction de *Teucrium polium*.

Afin d'évaluer quantitativement les différentes classes de substances actives des extraits de *Teucrium polium*, un dosage des polyphénols totaux, des flavonoïdes, et des pigments liposolubles a été effectué.

2.2 Teneurs en polyphénols totaux

Les résultats du dosage des composés phénoliques montrent que les teneurs en polyphénols varient entre $15,46 \pm 0,18$ mg EAG/g ES et $246,36 \pm 0,48$ mg EAG/g ES. La teneur la plus élevée a été détectée dans l'extrait méthanolique ($246,36 \pm 0,48$ mg EAG/g ES) suivi de l'acétone $215,25 \pm 2,46$ mg EAG/g ES, l'extrait éthanolique $178,11 \pm 2,66$ mg EAG/g ES, l'extrait aqueux $72,08 \pm 0,11$ et l'éthyl acétate ($15,46 \pm 0,18$ mg EAG/g ES).

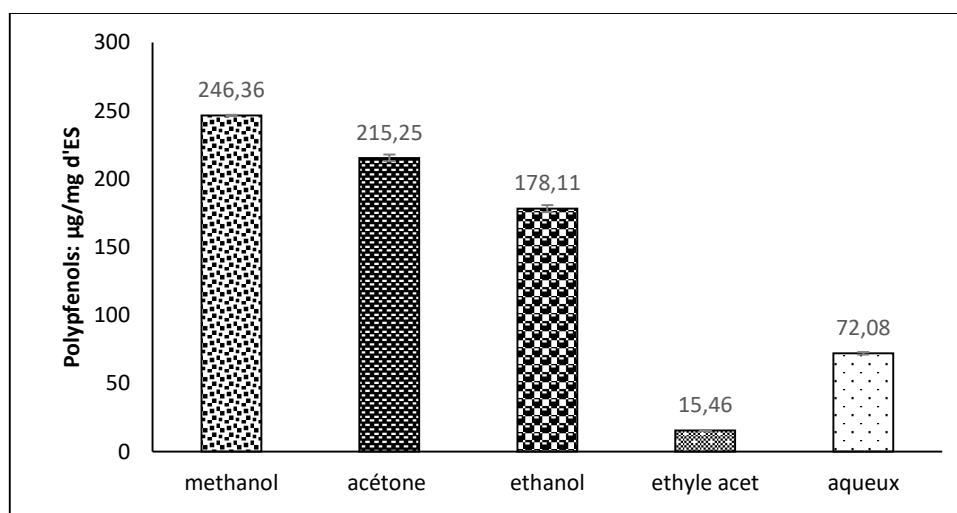


Figure 15 : Histogrammes montrant les teneurs en polyphénols totaux des différents extraits de *Teucrium polium*

2.3 Teneurs en flavonoïdes totaux

Les teneurs en flavonoïdes des différents extraits de *T. polium* sont représentées dans la figure 16.

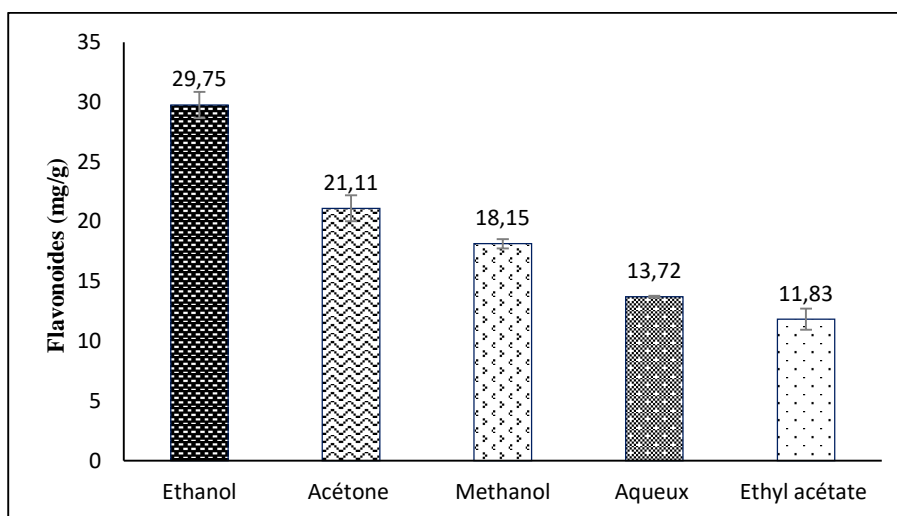


Figure 16 : Histogrammes montrant les teneurs en flavonoïdes totaux des différents extraits de *Teucrium polium*

D'après les résultats obtenus, il apparaît là aussi que les teneurs en flavonoïdes totaux varient en fonction du solvant utilisé.

L'extrait éthanolique présente la plus grande concentration en flavonoïdes avec une valeur moyenne de $29,75 \pm 1,09$ mg EAG/g, suivi de l'acétone avec une concentration moyennede $21,11 \pm 1,09$ mg EQ/g DE, puis l'extrait méthanolique ($18,15 \pm 0,38$ mg EQ/g DE), l'extrait aqueux ($13,72 \pm 0,06$ mg EQ/g DE), et l'éthyl acétate ($11,83 \pm 0,88$ mg EQ/g).

2.4 Teneurs en pigments liposolubles

Le tableau 08 montre la teneur en pigments pour les different extraits. On peut voir que le méthanol, l'éthyl acetate et l'éthanol présentent les concentrations les plus élevées en chlorophylle a et b, lycopène et b-carotène.

Tableau 8: Teneur en pigments liposolubles (mg/g d'extrait sec) et en matière sèche des différents extraits de *Teucrium polium*.

Pigments Extrait	Chlorophylle a (mg/g d'extrait sec)	Chlorophylle b (mg/g d'extrait sec)	Lycopène (mg/g d'extrait sec)	B- carotène (mg/g d'extrait sec)
Méthanol	326,4774	247,264	30,516	54,332
Ethyl acétate	169,9989	64,074	2,1626	52,108
Ethanol	89,95	39,968	3,36468	11,184
Acétone	74,50984	1,2972	/	16,8452
Eau	3,45794	17,932	/	0,932
Matière sèche	32,96622	45,4312	4,67562	/

3. Activité antioxydante

3.1 Activité scavenger à l'égard du radical libre DPPH

L'évaluation de pouvoir anti-radicalaire d'un extrait de plante peut se faire par différents tests *in vitro*. La méthode choisie pour l'évaluation des extraits préparés dans cette étude est le piégeage du radical libre DPPH.

Les résultats obtenus révèlent que l'extrait acétonique semble être le plus actif avec une IC₅₀ égale à 0,96 mg/ml suivi de l'extrait méthanolique avec une valeur de 1,21 mg/ml.

La capacité antioxydante des extraits étudiés est classée dans l'ordre décroissant suivant : acétone > méthanol > éthyl acétate > eau.

Dans ce test, plusieurs antioxydants standards ont été utilisés à des fins comparatives. La quercétine, la vit c et le BHT ont montré une activité antiradicalaire très puissante avec des IC₅₀ de 0,142 mg/ml, 0,103 mg/ml et 0,65 mg/ml, respectivement.

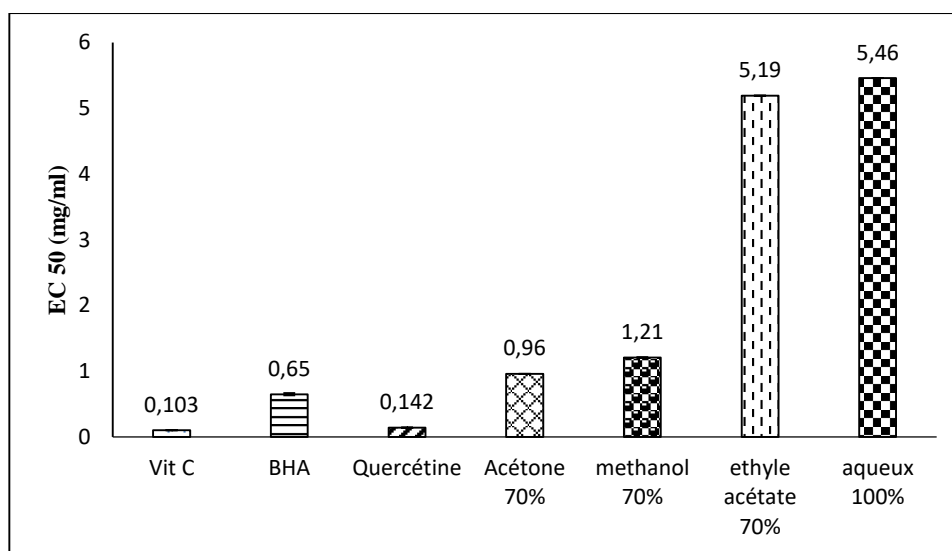


Figure 17 : Histogrammes montrant l'activité scavenger des différents extraits de *Teucrium polium* à l'égard du radical DPPH.

Discussion

Selon plusieurs études ethnobotaniques concernant différentes plantes médicinales, les feuilles semblent la partie de la plante majoritairement utilisée dans diverses préparations thérapeutiques et les pourcentages retrouvés sont de : 31% [134], 46% [135], 51,22%, [136] et 67% [137].

Dans la présente étude, l'analyse des paramètres physicochimiques de *Teucrium polium* a montré un taux d'humidité de 5,83% et un taux de cendres de 5,10%. Ces résultats sont inférieurs à ceux de Fettah., (2019) qui a rapporté des valeurs de 8,5% pour le taux d'humidité et 12,4% pour le taux de cendres.

Il importe de noter que les valeurs obtenues n'ont pas dépassé les normes décrites dans la pharmacopée européenne i.e. le taux d'humidité ne dépasse pas 10 % et le teneur en cendres totales est inférieure à 14,0 %, ceci confère à la poudre étudiée une meilleure conservation à long terme [138].

La première étape cruciale de l'étude des antioxydants naturels issus des plantes est l'extraction. Plusieurs études ont signalé des variations dans les rendements d'extraction en fonction de la technique et du solvant d'extraction utilisés [139,140,141,142]. En comparant nos résultats à ceux des travaux antérieurs, les rendements obtenus sont largement supérieurs à ceux rapportés par Krache, Boumerfeg, Sharififar, hasani et Ljubuncic dont les valeurs sont de $7.58 \pm 0.21\%$, $20.07 \pm 1.03\%$, 14,9%, 14% et 11.5% respectivement.

Les analyses phytochimiques des extraits de plantes est également une étape préliminaire, d'une grande importance, puisqu'elle révèle la présence des constituants

bioactifs responsables des vertus thérapeutiques [147]. Les résultats de l'étude phytochimique a montré des teneurs variables en polyphénols et en flavonoïdes en fonction du solvant d'extraction utilisé. En effet, ces différences en composés phénoliques et flavonoïdiques peuvent être dues, en plus du solvant utilisé, au temps d'extraction, température d'extraction ... [148]. Il est intéressant de noter aussi que le pH, le rapport solide/liquide et la taille des particules peuvent influencer de façon significative la teneur en substances actives d'un extrait brut [148].

Dans le cas de *T. polium*, l'utilisation de solvants polaires est plus indiqué du fait qu'elle est largement consommée comme tisane, le caractère physique d'hydrophilie est souhaitable pour ces phyto-médicaments [141,150, 151].

A La lumière de nos résultats, nous avons en accord avec Ghazghazi, que l'extrait méthanolique est le plus riche en polyphénols.

Dans la présente étude, Notre plante montre des valeurs importante en pigments liposolubles, Ceci concorde avec Fondom, que les plantes à fleurs blanches présente des concentrations très élevées en chlorophylles totaux.

Au vu des résultats obtenus, nous pouvons retenir que *T. polium*, comme d'autres Lamiacées, est plus riche en divers métabolites secondaires, ce qui explique l'intérêt et l'attention particulière portée à cette plante par plusieurs chercheurs [152, 154].

Le test de réduction du radical DPPH est largement utilisé pour l'évaluation des activités antioxydantes en raison de sa stabilité, rapidité et simplicité [158,159]. Il a été montré que le mécanisme d'action d'un antioxydant sur le DPPH dépend de la conformation structurale de l'antioxydant [144, 157]. D'autre part, l'activité anti radicalaire dépendant également du nombre, de la position, de la nature des substituants sur les cycles B et C (groupements hydroxyles, metaxyles et glycosyles) et le degré de polymérisation [158,159].

En effet, cette activité dépend non seulement de la structure mais aussi de la concentration. Selon l'existe une corrélation entre la teneur en composés phénoliques et la capacité antioxydante des extraits de plantes [143]. Ceci corrobore avec les résultats obtenus où il a été constaté que les extraits acétoniques et méthanolique, ayant une forte teneur en polyphénols, sont ceux qui ont montré une forte activité antioxydante.

Conclusion

Conclusion

Les plantes médicinales représentent une source inépuisable en substances et composés naturels bioactifs, Leurs utilisations en phytothérapie ont suscité de nombreux intérêts scientifiques particulièrement dans la recherche biomédicale.

Le présent travail repose sur l'étude physicochimique, phytochimique et l'activité antioxydante de différents extraits de *Teucrium polium* préparés à partir de différents solvants soit : le méthanol, l'éthanol, l'éthyle acétate, l'acétone, et l'eau par macération des parties aériennes de cette plante appartenant à la famille des lamiaceae, l'une des familles les plus importantes dans la flore de l'Algérie.

L'ensemble des résultats obtenus nous a permis d'avoir une idée sur le profil physicochimique, phytochimique et la capacité antioxydante de *Teucrium polium*. L'analyse quantitative des extraits étudiés révèle que cette plante est riche en polyphénols, flavonoïdes et pigments liposolubles. D'autre part, l'étude du potentiel anti-radicalaire effectué par la méthode de piégeage du radical libre (DPPH) a montré que la plus part des extraits exhibent un pouvoir antioxydant important, toutefois, l'extrait méthanolique a donné les meilleurs résultats dans la pluparts des paramètres étudiés suggérant ainsi l'éventuelle utilisation de cette plante dans le domaine pharmaceutique, agro-alimentaire, cosmétique .

L'ensemble des résultats obtenus *in vitro* restent préliminaires, d'autres études sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur la plante étudiée à savoir :

- ✚ Une identification et isolement des composés de cette plante par des techniques d'analyse avancées (HPLC), et leur application *in vivo* pour une identification plus précise et détermination de leur toxicité.
- ✚ Elargir le spectre de l'activité anti oxydante *in vitro* et *in vivo*.
- ✚ Orienter l'étude vers d'autres activités biologiques telles que les activités antifongique, antiinflammatoire, anticancéreuse,...etc. et détermination des mécanismes d'action des composés actifs.
- ✚ Réaliser des études sur les autres parties de la plante. Envisager la formulation d'un médicament à base de la plante.

Références bibliographiques

Références bibliographique

1. **Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, et al** (2007) Le stress oxydant. *Rev Med Liege* 62:628–38.
2. **Edeoga H.O., Okwu D.E. et Mbaebie B.O.** (2005). Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *Afric J Biotech.*, 4: 685–688.
3. **Bahorun, T.** (1997). Substances Naturelles actives. La flore Mauricienne .une source d’approvisionnement potentielle. Food and Agricultural Research council Mauritias. p8394.
4. **Atik Bekkara F., Bousmaha L., Taleb Bendiab S.A., Boti J.B. Et Casanova J.,** (2007). Composition chimique de l’huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L poussant à l’état spontané et cultivé de la région de Tlemcen. *Biologie & Santé*, 7 : 611.
5. **Dobignard A. et Chatelain C.** (2010-2013) Index synonymique de la flore d’Afrique du Nord (4 vol.), Genève, C.J.B.G.
6. **Spichiger R.O., Savolainen V., Figeat M., Jeanmonod D.,** (2004). Botanique systématique des plantes à fleurs. Ed. Presses Polytechniques et universitaires Romandes, 3ième édition, 413 p.
7. **Ayoub Bensakhria ;**(2018). Toxicologie général : Le stress oxydatif. *Rev : Recherche Gate* 16 :70-81.
8. **Malardé L.** (2012). Activité physique et produits dérivés du soja : Intérêts dans la prise en chargedu stress oxydant associé au diabète de type 1. Thèse de doctorat. Université Rennes 2. Pp. 49-52.
9. **Nohl H, Kozlov AV, Gille L, et al** (2003) Cell respiration and formation of reactive oxygen species : facts and artefacts. *Biochem Soc Trans* 31:1308–11.
10. **Vera-Ramirez, L., Sanchez-Rovira, P., Ramirez-Tortosa, M. C., Ramirez-Tortosa, C. L., Granados-Principal, S., Lorente, J. A., Quiles, J. L.** (2011) Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 80(3), 347-368
11. **Maritim, A.C., Sander, R.A., Watkins J.B.3rd** (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants : A review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1), 24-38.
12. **Finkel, T.** (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*, 194(1), 7-15. Friedrich, M. J. (2004). To "E" or not to "E," vitamin E's role in health and disease is the question. *JAMA*, 292(6), 671-673.

13. **Huang, W.J., Zhang, X., Chen, W.W.** (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed. Rep.*, 4, 519-522.
14. **Holmström K. M. and Finkel T.** (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 15(6), 411-421.
15. **De la Fuente, M., Hernanz, A., & Vallejo, M. C.** (2005). The immune system in the oxidative stress conditions of aging and hypertension : favorable effects of antioxidants and physical exercise. *Antioxid Redox Signal*, 7(9-10), 1356-1366.
16. **Davies KJ.** (2000) Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life* ; 50:279–89.
17. **Scibior A, Zaporowska H, Ostrowski J, et al** (2006) Combined effect of vanadium (V) and chromium (III) on lipid peroxidation in liver and kidney of rats. *Chem Biol Interact* 159:213–22
18. **Dean RT, Fu S, Stocker, R, Davies MJ.** (1997) Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* ; 324(Pt 1) :1–18.
19. **Fedorova, M., Bollineni, R. C., & Hoffmann, R.** (2014). Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage : update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev*, 33(2), 79-97.
20. **Voet, D., Voet J. G.** (2010). *Biochemistry* (4th ed.). New York, NY : Wiley & Sons Inc.
21. **Hartmann A, Niess AM.** (2000). Oxidative DNA damage in exercise. In : Sen CK, Packer L, Hanninen O, editors. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Amsterdam : Elsevier ; p. 195–217.
22. **Balaban, R.S., Nemoto, S., and Finkel, T.** (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120, 483–495.
23. **Halliwell, B.** (2012). Free radicals and antioxidants : updating a personal view. *Nutr Rev*, 70(5), 257-265.
24. **Sies, H.** (2016). The Concept of Oxidative Stress After 30 Years. In R. J. Gelpi, A. Boveris, & J. J. Poderoso (Eds.), *Biochemistry of Oxidative Stress : Physiopathology and Clinical Aspects*. Cham : Springer International Publishing. pp. 3-11.
25. **PARK OJ, SURH YJ.** Chemopreventive potential of epigallocatechin gallate and genistein : evidence from epidemiological and laboratory studies. *Toxicol Lett* 2004 ; 150 : 43-56.
26. **Kalam S., Singh R., Mani A., Patel J., Naem K.F. et Pandey A.** (2012). Antioxidants : Elixir of life. *International Multidisciplinary Research Journal* 1:18-34.

27. **Asmat U., Abad K. and Ismail K.** (2015). Diabetes mellitus and oxidative stress - A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 24, 547-553.
28. **Lehucher-michel M. P, Lesgards j. F., Delubac O., Stocker p., Durand P., Prost M.** (2001). Stress oxydant et pathologies humaines : Bilan et perspectives préventives. *La Presse médicale*, vol. 30, no21, pp. 1076-1081.
29. **Brigelius-Flohé R. and Maiorino M.** (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et BiophysicaActa*. 1830, 3289-3303.
30. **THÉRON P.** (2003). Le sélénium : Un oligo-élément essentiel pour la santé humaine. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 38 (4), p. 250-256.
31. **Fukai T. and Ushio-Fukai M.** (2011). Superoxide dismutases : role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 15(6), 1583-1606.
32. **Johnson, F. AND Giulivi, C.** (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), pp.340-352.
33. **Vaškova J., Vaško L. and Kron I.** (2012). Oxidative processes and antioxidativemetaloenzymes. In *ElMis-siry M.A. Antioxidant enzyme*. First edition, InTech : Croatia. 19-58.
34. **Lyn Patrick N.D.** (2006). Lead Toxicity Part II : The Role of Free Radical Damage and the Use of Anti-oxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Alternative medicine review* .11(2), 114-127.
35. **Lü J.M., Lin P.H., Yao Q. and Chen C.** (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants : experimental approaches and model systems. *Journal of cellular and molecular medicine*. 14(4), 840-860.
36. **Gonzalez-Gallego J., Sanchez-Campos S. and Tunon M.J.** (2007). Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutricion Hospitalaria*. 22 (3), 287-293.
37. **Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M. and Zujko M.E.** (2017). Endogenous non-enzymatic anti-oxidants in the human body. *Advances in medical sciences*. 63(1), 68-78.
38. **Nimse, S.B., Pal, D.** (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, 5, 27986-28006.
39. **Vetrani, C., Costabile, G., Di Marino, L., Rivellese, A. A.** (2013). Nutrition and oxidative stress : a systematic review of human studies. *Inter J Food Sci Nutr*, 64(3), 312-326.
40. **Guillouty A.** 2016. Plantes médicinales et antioxydants. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse III, France.

41. **Atta, A.H., & Mouneir, S.M.** (2004). Antidiarrhoeal activity of some Egyptian medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 92, (2-3) : 303-309.
42. **Hopkins P.** (2003). *Physiologie végétale*, 2ème édition, De Boeck, Paris, 514 p.
43. **West C.**, (2010). Caractérisation et classification de systèmes chromatographiques. Habilitation à Diriger des Recherches – Orléans, Université d’Orléans.
44. **Vermerris W.**, (2006), *Phenolic compound biochemistry*, Springer, Dordrecht. ISBN101-4020 5163-8 (HB).
45. **Abderrazak M. et Joël R.**, (2007). *La botanique de A à Z*. Ed. Dunod. Paris. p:177. ISBN 10: 2100506382.
46. **Ounis, R. et Boumaza, D.** (2018). Evaluation du contenu phénolique et des activités biologiques de *Teucrium polium*. Thèse de Doctorat, Université del’Arbi Ben Mhidi-Oum El Bouaghi.
47. **Yusuf, Y.** (2006). *Trends Food Sci. Tech.* p17, 64-71
48. **Hennebelle, T., Sahpaz, S., Bailleul, F.** (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*. p1, 36.
49. **Harborne, J.B.**, (1980). *Plant Phenolics : Encyclopedia of Plant Physiology*, New series.p8, 329402.
50. **Goodwin, T. W., & Editor** (1988). *Plant Pigments*.
51. **Porter, L. J.** (1989). *Methods in Plant Biochemistry*. p1, 389419. produite par *Botrytis cinerea*. Thèse de Doctorat .Université de Neuchâtel.Suisse.184 p
52. **Macheix J.J., Fleuriet A. et Sarni Machado P.** (2006). Composés phénoliques dans la plante- Biosynthèse, répartition et rôles. *Les polyphénols en agroalimentaire*. Edition Lavoisier, Paris. 390-399pp.
53. **Cheyrier V., Comte G., Davies K.M., Lattanzio V. et Martens S.** (2013). Plant phenolics : Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry*, 72:1-20.
54. **Habauzit V et Horcajada M.N.** (2008). Phenolic phytochemicals and bone. *Phytochem rev.* 7: 313-344.
55. **Nkhili, Ezzohra.** (2009). *Polyphénols de l’Alimentation : Extraction, 10 Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant*. Diplôme de Doctorat, Spécialité : Sciences des Aliments. Université Cadi Ayyad. Marrakech Université D’avignon Et Des Pays De Vaucluse Ecole Doctorale 306 – SPSA, Montpellier. 378p.

56. **Boulanger P. and Polonvski J. Traité de biochimie.** (1969). Tome III. Ed. Masson, Paris, p. 760- 770.
57. **Macheix J., Fleuriet A. et Jay-Allemand C.** (2005). Les composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d'importance économiques. Edition Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, 191 p.
58. **Bruneton, J.,** (1999) .Pharmacognosie, Phytochimimie, Plantes médicinales. 3^{ème}Ed. Paris.
59. **Ghestem A., Seguin E., Paris M., and Orecchioni A.M,** (2001). Le préparateur en pharmacie dossier 2^{ème}Ed TEC&DOC. Paris. Pp : 275. (cited in Djemai Zoueglache S, 2008).
60. **Graham T.L** (1998). Flavonoids and flavonal glycoside metaolism in arabidopsis.Plant physiol. biochem. 36, pp : 135-44.
61. **De Rijke E., Out P., Niessen W M A., Ariese F., Gooijer C., Brinkman U A T,** (2006). Analytical separation and detection methods for flavonoids. Journal of Chromatography A 1112 : pp : 31-63.
62. **Schijlen E.G.W.M., Ric de Vos C.H., Van Tunen A.J. & Bovy A.G,** (2004) Modification of flavonoid biosynthesis in crop plants. Phytochemistry. 65, pp : 2631–2648.
63. **Beecher G. R,** (2003). Overview of dietary flavonoids : nomenclature, occurrence and intake. J. Nutri., 133 (10), 3248S-3254S.
64. **Cook N.C., Samman S.,** (1996). Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. Journal of Nutritional Biochemistry, 7: 66.
65. **Kueny-Stotz M,** (2008). Contribution à la chimie des flavonoïdes : élaboration des squelettes flavylum sophistiqués, nouvelle voie d'accès aux flavan-3-ols et aux proanthocyanidines. Thèse pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Chimie organique, Université Louis Pasteur Strasbourg, France. p54.
66. **Dacosta Y,** (2003). Les phytonutriments bioactifs. Ed Yves Dacosta. Paris. P : 317.
67. **Louis S,** (2008). Diversité structural et d'activité biologique des Albumines entomotoxiques de type 1b des légumineuses. Thèse de doctorat. Lyon, p.259.
68. **Malecky, M.** (2005). Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech. p 9, 1319, 20, 27.

69. **Benaissa, O.** (2011). Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres *Chrysanthemum* et *Rhantherium*. Activité Biologique, Thèse Doctorat, université Mentouri Constantine. 63p.
70. **Guignard JL.,** (1996) Biochimie végétale. Ed.Masson, Paris. France. 274 p.
71. **Krief, S.** (2003). Métabolites secondaires des plantes et comportement animal, thèse doctorat, muséum national d'histoire naturelle. 32p.
72. **Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit- Laurent F, Ancel D, Watelel J, Chone L, Hudziak H, Bigard M-A, Bronowicki J-P.** (2004). Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol.Clin. Biol.* 28:540-50.
73. **Arun R, Sravya R.B, Roja C.** (2012). A review on standardisation of herbal formulation .*Inter. J. of Phytotherapy* 2(2) : 74-88.
74. **Sanjoy K.M, Yogeshwer S.** (2003). Herbal Medicine : Current Status and the future. *Asian Pac. J.Cancer Prev.* 4:282-287.
75. **Ozenda P.** (2004). Flore et végétation du sahara. 3ème édition. Centre National de la Recherche Scientifique EDITIONS.Paris. Pp. 399-402.
76. **Abbas H.** (2019). Analyse de la diversité chimique de *Teucrium polium geyrii* Maire du Hoggar par les composés phénoliques et propriétés médicinales. Doctorat Sciences éco biologie et amélioration végétale, USTHB, Alger, 200p.
77. **QUEZEL P, SANTA S.** (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.2 Tomes, Editions CNRS, Paris, 1170.
78. **Boullard, B.** (2003). Plantes médicinales du monde : réalités et croyances. Paris. pp. 1092-1107.
79. **Autore G., Capasso F., De Fusco R., Fasulo M.P., Lembo M., Mascolo N., Menghini A.,** (1984), Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium* L. *Pharmacol. Res. Commun.* 1:16.
80. The plant list. The Plant List.org Version 1.1. Available from : <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-203217>. [Last accessed on 2014 Nov 08].
81. **Bedevian AK.** Illustrated Polyglottic Dictionary of Plant Names. Cairo : Argus & Papazian Presses ; 1936.
82. **Lemoine C.** (2005). Les fleurs méditerranéennes. Editions Jean-Paul Gisserot. Pp. 26.
83. **Abdallah H. and Sahki R.** (2004). Le Hoggar promenade botanique. Espèces herbacées. Edition Ésope, 311 p.

84. **Esmaeil D., HosseinMotamedi, Seyyed M., Sayed N.,** (2010), Antimicrobial properties of *Teucrium polium* against some clinical pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 124-127.
85. **Proestos C, Sereli D, Komaitis M.** (2004). Determination of phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS. *Food Chem.*95 :44-52.
86. **Sharififar F, Dehghn-Nudeh G, Mirtajaldini M.** (2009). Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food Chem* 112 :885-888.
87. **Boumerfeg S, Baghiani A, Djarmouni M, Ameni D, Adjadj A, Belkhiri F, Charef N, Khennouf S.** (2012). Inhibitory activity on xanthine oxidase and antioxidant properties of *Teucrium polium* L. extracts. *Chin. Med.* 3:30-41.
88. **Bendjabeur S, Benchabane , Bensouici C, Hazzit M, BaaliouamerA , Bitam A.** (2018) .Antioxidant and anticholinesterase activity of essential oils and ethanol extracts of *Thymus algeriensis* and *Teucrium polium* from Algeria . *Journal of Food Measurement and Characterization* 12:2278–2288
89. **Ramnathan S.P, Slavoff S.A, Grundel E, White K.D, Mazzola E, Koblenz D, Rader J.** (2005). Isolation and characterisation of selected Germander diterpenoids from authenticated *Teucrium chamaedrys* and *T. canadense* by HPLC, HPLC-MS and NMR. *Phytochem. Anal.* 17:243-250.
90. **Mahmoudi R, Nosratpour S.** (2013). *Teucrium polium* L. essential oil : phytochemical component and antioxidant proprieties. *IFRJ.*20(4) :1697-1701.
91. **Bruno M, Bondi ML, Rosselli S.** (2002). Neoclerodane diterpenoids from *Teucrium montbretii* subsp *libanoticum* and their absolute configuration. *J Nat Prod* 65: 142-146.
92. **De Marino S, Festa C, Zollo F, Incollingo F, Raimo G, Evangelista Dollah MA, Parhizkar S, Abdul Latiff L, Hafanizam Bin Hassan M.** (2012).Antioxidant activity of phenolic and phenylethanoid glycosides from *Teucrium polium* L. *Food. Chem.* 133:21-28.
93. **Boulila A, Béjaoui A, Messaoud C, Boussaid M.** (2008). Variation of volatiles in Tunisian populations of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Chem Biodivers* 5: 1385–1400.
94. **Hachicha SF, Barrek S, Skanji T, Zarrouk H, Ghrabi ZG.** (2009). Fatty acid, tocopherol, and sterol content of three *Teucrium* species from Tunisia. *Chem Nat Comp* 45: 304–308.
95. **Shakhanbeh J, Atrouce O.** (2000). *Teucrium polium* Inhibits Nerve Conduction and Carrageenan Induced Inflammation in the Rat Skin. *Turk. J. Med. Sci.* 3:15-21.

96. **Parsaee H, Shafiee-Nick R.** (2006). Anti-Spasmodic and anti-nociceptive effects of *Teucrium polium* aqueous extract. *Iran Biomed. J.*10 (3) :145-149.
97. **Kadifkava Panovska T, Kulevanova S, Stefova M.** (2005). In vitro antioxidant activity of some *Teucrium* species (Lamiaceae). *Acta Pharm.* 55:207-214.
98. **Hasani P, Yasa N, Vosough-Ghanbari S, Mohammadirad A, Dehghan G, Abdollahi M.** (2007). In vivo antioxidant potential of *Teucrium polium*, compared to α -tocopherol. *Acta. Pharm.* 57:123-127.
99. **Al Bahtiti ;** (2012). *Teucrium polium* extracts jordanian ja'adeh. *Asian J. Agric.Sci.* 4(6) : 379-382.
100. **Bahramikia S, Yazdanparast R.** (2012). Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytother. Res.* 26: 1581-1593.
101. **Skouti E, Kattah A, Alachkar A, Ben Hedda J, Vincieri.** (2012). Biochemical, antinociceptive and hepatotoxic effects of the chronic administration of *Teucrium polium* essential oil in rats. *Int. J-Pharm. Sci.*4 (3) :193-197.
102. **Belmekki N, Bendimerad N, Bekhechi C, Fernandez X.** (2013). Chemical analysis and antimicrobial activity of *Teucrium polium* L. essential oil from western Algeria. *J. Med. Plants Res.* 7 (14) :897-902.
103. **Rasekh H.R, Khoshnood-Mansourkhani M.J, Kamalinejad M.** (2001). Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats. *Fitoterapia* 72:937-939.
104. **Fiorentino A, D'Abrosca B, Pacifico S, Scognamiglio M, D'Angelo G, Gallicchio M, Chambery A, Monaco P.** (2011). Structure elucidation and hepatotoxicity evaluation against HepG2 human cells of neo-clIROSdane diterpenes from *Teucrium polium* L. *Phytochem.* 72 :2037-2044.
105. **Pacifico S, D'Abrosca B, Scognamiglio M, D'Angelo G, Gallicchio M, Galasso S, Monaco P, Antonio F.** (2012). NMR-based metabolic profiling and in vitro antioxidant and hepatotoxic assessment of partially purified fractions from Golden germander (*Teucrium polium* L.) methanolic extract. *Food Chem.*135 : 1957-1967.
106. **Lagnika L.,** (2005). Etude phytochimique et activité biologique de substances naturelles isolées de plantes béninoises. Thèse de doctorat de l'université louis pasteur
107. **Bellakhdar, J.** (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. le Fennec, Casablanca, pp. 129-533.
108. **El Ajjouri M., Ghanmi M., Satrani B., Amarti F., Rahouti M., Aafi A., Ismail M.R. and Farah A.** (2013). Composition chimique et activité antifongique des huiles

Références bibliographiques

- essentielles de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth. contre les champignons de pourriture du bois. *Acta Botanica Gallica*, 157: 285-294.
- 109. Meguellati, H., Ouafi, S., & Saad, S.** (2018). Callogenesis and Analgesic Evaluation of Adult Plant Extracts and Callus in *Teucrium polium* L. Subsp. *geyrii* Maire. *Journal of Biological Sciences*, 18, 4: 192-200.
- 110. Debuigne G.,** (1972). Dictionnaire des plantes qui guérissent. Librairie Larousse. Pp.130
- 111. Gharaibeh M.N., Elayan H.H. Salhab A.S.,** (1988). Hypoglycaemic effects of *Teucrium polium*. *J. Ethnopharm.*, 24, 93-99.
- 112. Mehrabani D, Rezaee A, Azarpira N, Fattahi MR, Amini M, Tanideh N, et al.** (2009) The healing effects of *Teucrium polium* in the repair of indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Saudi Med J* ; 30 (4) :494-9.
- 113. Rahmouni F, Saoudi M, Amri N, El-Feki A, Rebai T, Badraoui R, et al.** (2018) Protective effect of *Teucrium polium* on carbon tetrachloride induced genotoxicity and oxidative stress in rats. *Arch Physiol Biochem* ; 124 (1) :1-9.
- 114. M. Khazaei, S. N. Nematollahi-Mahani, T. Mokhtari, F. Sheikhabaei** (2018). Review on *Teucrium polium* biological activities and medical characteristics against different pathologic situations. *Contemporary Medical Sciences*. 4. PP 1.
- 115. Emami Zeydi A.** (2016). *Teucrium polium* plant extract as a novel anticancer agent in the near future : Is it possible ? *Indian J Cancer* ; 53(1) :66.
- 116. Jaradat N A** (2015) Review of the taxonomy, ethnobotany, phytochemistry, phytotherapy and phytotoxicity of germander plant (*Teucrium polium* L.), *AGPCR*, 8, p17.
- 117. Mahmoudady M, Shafei M N, Niazmand S. et Khodee E.** (2014). The effect of hydroalcoholic Extract of *teucrium polium* L. on hypertension Induced by Angiotension II in Rats. *Internationnel journal of preventive medicine*, 5(10) :1255-1260.
- 118. Djeridane A, Yousfi M, Nadjemi B, Boutassouna D, Stocker P, Vidal N, et al.** (2006) Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds . *Food Chem* ; 97: 654-60.
- 119. Qabaha KI.** (2006). Antimicrobial and free radical scavenging activities of five Palestinian medicinal plants. *Afr J Tradit Complement Altern Med* ; 10 (4) :101-8.
- 120. S. Khodadadia, N. A. Zabihiya, S. Niazmand , A. Abbasnezhad, M. Mahmoudabady, Seyed Abdolrahim Rezaeed** (2018) *Teucrium polium* improves endothelial dysfunction by regulating eNOS and VCAM-1 genes expression and vasoreactivity in diabetic rat aorta. Elsevier Masson SAS. 5. PP 1530.

- 121.P. S. Tabatabaie, R. Yazdanparast** (2017). Teucrium polium extract reverses symptoms of streptozotocin-induced diabetes in rats via rebalancing the Pdx1 and FoxO1 expressions. *Elsavier masse france* 7.pp.1036-1038.
- 122.Movahedi A, Basir R, Rahmat A, Charaffeddine M, Othman F.** (2014). Remarkable Anticancer Activity of Teucrium polium on Hepatocellular Carcinogenic Rats. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2014 Article ID 726724 : 1-9.
- 123.Kandouz M, Alachkar A, Zhang L, Dekhil H, Chehna F, Yasmeen A, et al.** (2010). Teucrium polium plant extract inhibits cell invasion and motility of human prostate cancer cells via the restoration of the E-cadherin/catenin complex. *J Ethnopharmacol.* 129 (3):410-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.035>.
- 124.Haïdara K,** (2011) Alachkar A, Al Moustafa A. Teucrium polium plant extract provokes significant cell death in human lung cancer cells. *Health* ;3:366-9.
<https://doi.org/10.4236/health.2011.36062>.
- 125.F. Hashemi, N. Tasharrofi, M. Mahmoudi Saber** (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using Teucrium polium leaf extract and assessment of their antitumor effects against MNK45 human gastric cancer cell line. *Elsevier.*18 .PP14
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127889>
- 126.Megalati 2019 H. Meguellati, S. Ouafi, S. Saad, N. Djemouai** (2019). Evaluation of acute, subacute oral toxicity and wound healing activity of mother plant and callus of Teucrium polium L. subsp. geyrii Maire from Algeria. *Elsevier B.V.*10. PP 1.
- 127.Mostafa Saif-Elnasr, Salma M. Abdel Fattah, Tarik A. Mohamed.** (2019). Ameliorative Effect of Teucrium polium Extract on γ -radiation Toxicity in Brain of Albino Rats. *J. Rad. Sci.*. 32. PP 41-44.
- 128.T. Ghasemi1, M. Keshavarz, M. Parviz** (2019). Acute Hepatorenal Dose Dependent Toxicity of Teucrium Polium Hydro Alcoholic Extract in Rat. *Int J Pediatr*, 7. 10099.
- 129.Shaikha S. Al-Qahdi, et al** (2018). Teucrium polium plant extract provokes substantial cytotoxicity at the early stage of embryonic development. *BJBMS.* 4. PP 67.
- 130.V.L. Singleton, J.A. Rossi.** (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic–phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enol.Vitic.* 16 , 144–158.
- 131.D.P. Jain, S.S. Pancholi, R. Rakesh Patel.** (2011). Synergistic antioxidant activity of green tea with some herbs. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2, 177–183.

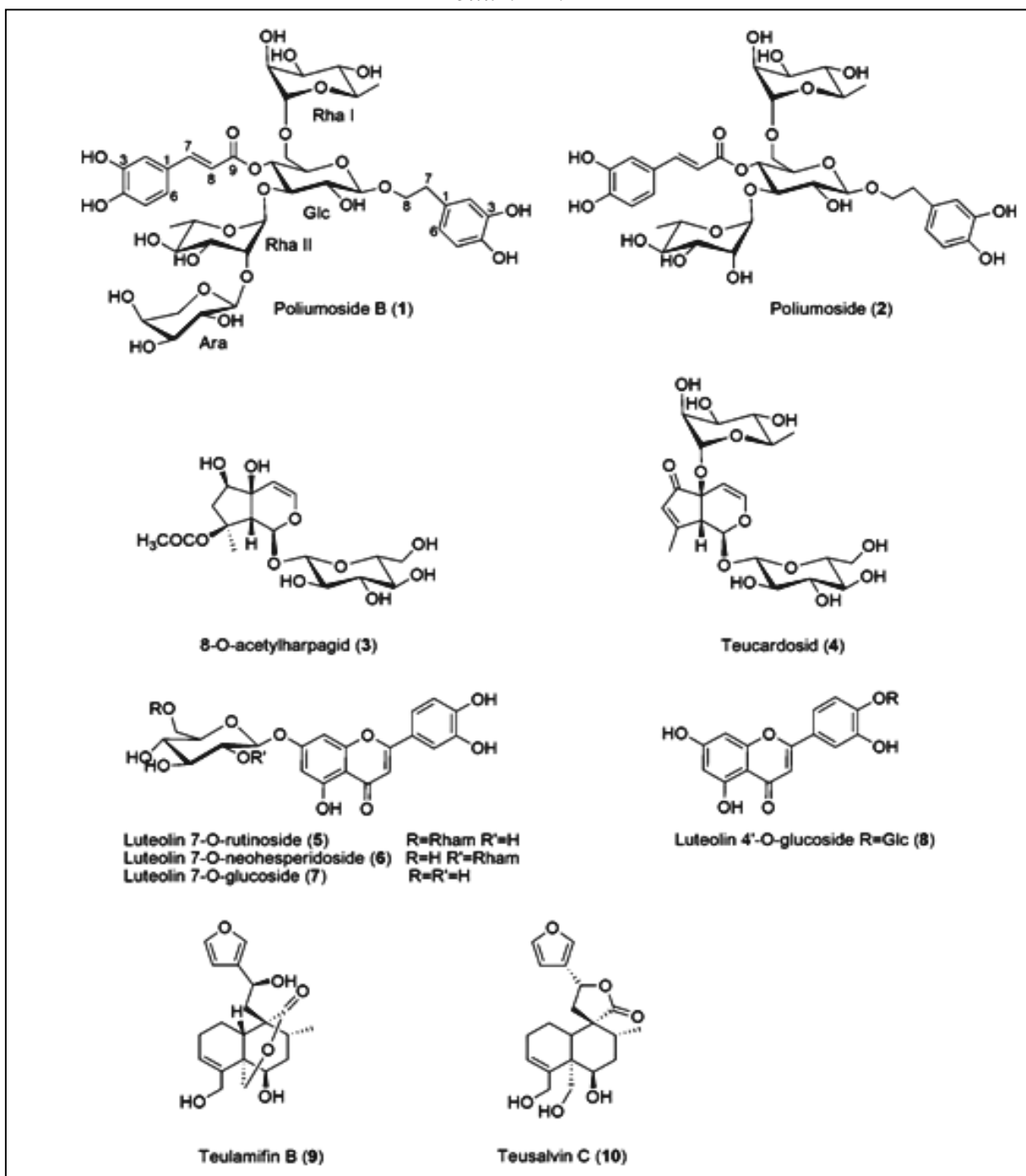
- 132. Nagata M, Yamashita I.** (1992). Simple method for simultaneous determination of chlorophyll and carotenoids in tomato fruit. *J. Japan. Soc Food Sci Technol*, 39 (10), 925-928
- 133. Boumerfeg S., Baghiani A., Djarmouni M., Ameni D., Adjadj M., Belkhiri F., Charef N., Khennouf S., and Arrar L.** (2012). Inhibitory activity on xanthine oxidase and antioxidant properties of *Teucrium polium* L. extracts. *Chinese Medicine*, 3; 30-41.
- 134. Zerbo P, Millogo-Rsolodimby J, Nacoulmaouedraogo og et Vandamme P.** (2011). Plantes médicinales et pratiques médicales au Burkina Faso : cas des Sanan. Bois et forêts des tropiques, 307(1) : 41.
- 135. Diatta CD, Gueye M, Akpo LE.** 2013. Les plantes médicinales utilisées contre les dermatoses dans la pharmacopée Baïnouk de Djibonker, région de Ziguinchor (Sénégal).
- 136. N'Guessan K, Zirihi NG, Boraud N'tkm.** (2010). Étude ethnopharmacologique des plantes utilisées pour faciliter l'accouchement, en pays Abbey et Krobou, au Sud de la Côte-d'Ivoire. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 4(4) : 1004-1016.
- 137. Lakouetene Dpg, Ndolngar G, Berke B, Moyen J-M, Kosh Komba E, Zinga I, Silla S, Millogo-Rasolodimby J, Vincendeau P, Syssa-Magalle J-L, Nacoulema-Ouedraogo OG, Laganier R, Badoc A ET Cheze C.** (2009). Enquête ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du paludisme à Bangui. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 148: 123-138.
- 138. Fettah, A.** (2019). Étude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydante-antibactérienne) des extraits de la plante *Teucrium polium* L. sous espèce Thymoïdes de la région Beni Souik, Biskra. Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider, Biskra. 94p.
- 139. Hayouni E.A, Abedrabba M., Bouix M. and Hamdi M.** (2007). The effects of solvents and extraction method on the phenolic contents and biological activities in vitro of Tunisian *Quercus coccifera* L. and *Juniperus phoenicea* L. fruit extracts. *Food Chemistry*, 105(3), 1126-1134.
- 140. Ben el Hadj Ali I., Bahri R., Chaouachi M., Boussaïd M. and Harzallah-Skhiri F.** (2014). Phenolic content, antioxidant and allelopathic activities of various extracts of *Thymus numidicus* Poir. *Organs. Industrial Crops and Products*, 62, 188-195.
- 141. Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D., & Lightfoot, D.** (2017). Phytochemicals : Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*, 6, 4: 42.

- 142. Xu, D.P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J.J., & Li, H. B.** (2017). Natural antioxidants in foods and medicinal plants : Extraction, assessment and resources. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 1: 96.
- 143. Krache, I.** (2012). Effets anti-inflammatoire, antioxydants et toxiques de l'extrait de *Teucrium polium* L. Doctorat en sciences biologique, Biochimie. Université Ferhat Abbas, Sétif. 113p.
- 144. Boumerfeg S, Baghiani A, Djarmouni M, Ameni D, Adjadj A, Belkhiri F, Charef N, Khennouf S.** (2012). Inhibitory activity on xanthine oxidase and antioxidant properties of *Teucrium polium* L. extracts. *Chin. Med.* 3:30-41.
- 145. Sharififar F, Dehghn-Nudeh G, Mirtajaldini M.** (2009). Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food Chem* 112 :885-888.
- 146. Ljubuncic P, Dakwar S, Portnaya I, Cogan U, Azaizeh H, Bomzon A.** (2006). Aqueous extracts of *Teucrium polium* possess remarkable antioxidant activity in vitro. *Adv. Access Public.* 3(3) :329-338.
- 147. Wang, T.Y., Li, Q., & Bi, K.S.** (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants : Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 1: 12-23.
- 148. Brglez Mojzer, E., Knez Hrnčič, M., Škerget, M., Knez, T., Bren, U.** (2016). Polyphenols: extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects. *Molecules*, 21, 7: 901.
- 149. Durling N.E., Catchpole O.J., Grey J.B., Webby R.F., Mitchell K.A., Foo L.Y. and Perry N.B.** (2007). Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanolwater mixtures, *Food Chemistry*, 101, 1417-1424.
- 150. Sulaiman, I.S.C., Basri, M., Masoumi, H.R.F., Chee, W.J., Ashari, S.E., & Ismail, M.** (2017). Effects of temperature, time, and solvent ratio on the extraction of phenolic compounds and the anti-radical activity of *Clinacanthus nutans* Lindau leaves by response surface methodology. *Chemistry Central Journal*, 11, 1: 54.
- 151. Goulas V, Gomez-Caravaca AM, Exarchou V, GROSthanassis I P, Segura-CarretROS A, Gutiérrez A.F.** (2012). Exploring the antioxidant potential of *Teucrium polium* extracts by HPLC-SPE-NMR and on-line radical-scavenging activity detection. *Food Sci. Technol.* **46**:104-109.
- 152. Ghazghazi, H. Aouadhi, C. Maaroufi, A. et Hasnaoui B,** (2013). Comparaison des contenus en polyphénols et de l'activité antioxydante des extraits méthanoliques de quatre plantes collectées du nord de Tunisie. *Microbiol. Hyg. Alim.* 25, pp 37-39.

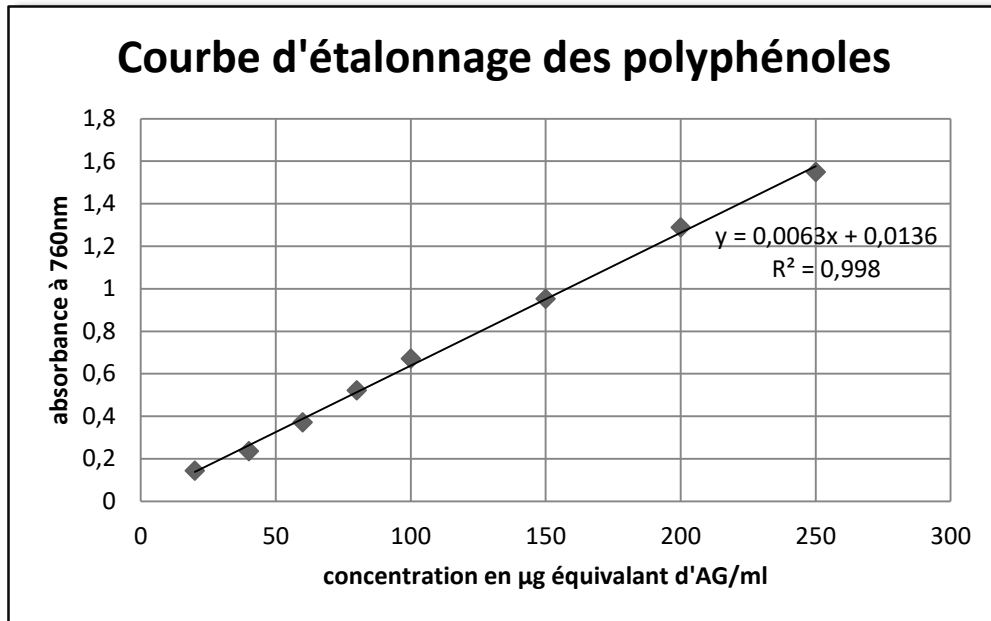
- 153.Fondom N.Y., Castro-Nava S., and Huerta A.J.,** (2009). Photoprotective mechanisms during leaf ontogeny : cuticular development and anthocyanin deposition in two morphs of *Agave striata* that differ in leaf coloration. *Botany*, 87: 1186–1197.
- 154.Naghbi F., Mosaddegh M., Mohammadi M.S., Ghorbani A,** (2005). Labiatae family in folk medicine in Iran : from ethnobotany to pharmacology. *Iranian J Pharmaceut Res*, 2 ; pp:63-79.
- 155.Baghiani A, Boussoualim N, Boumarfeg S, Trabsa H, Aouachria S, Arrar L.** (2013). In vivo free radical scavenging, antihemolytic activity and antibacterial effects of *Anchusa azurea* extracts. *Int. J. Med. Med. Sci.* 46:2051-5731.
- 156.Bozin B, Mimica N, Dukic N, Samojlik I, Goran A, Igc R.** (2008). phenolics asantioxydants in garlic (*Allium sativum L., Alliaceae*). *Food chemistry*, 111: 925-929.
- 157.Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., A Abdelly, C.,** (2008). Phenolic composition of cynara crdunculus L. organs and their biological activities.*Com Ren Biol*, 331 :372-379.
- 158.Rice-Evans C.A., Miller N.J. and Paganga G.,** (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in plant science*, 2(4) : 152-159. In : Wojdyło A., Oszmian´ski J., Czemerys R., 2007. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chemistry*, 105: 940–949
- 159.Harborne J.B., Williams C.A.,** (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55 (6):48.

Annexes

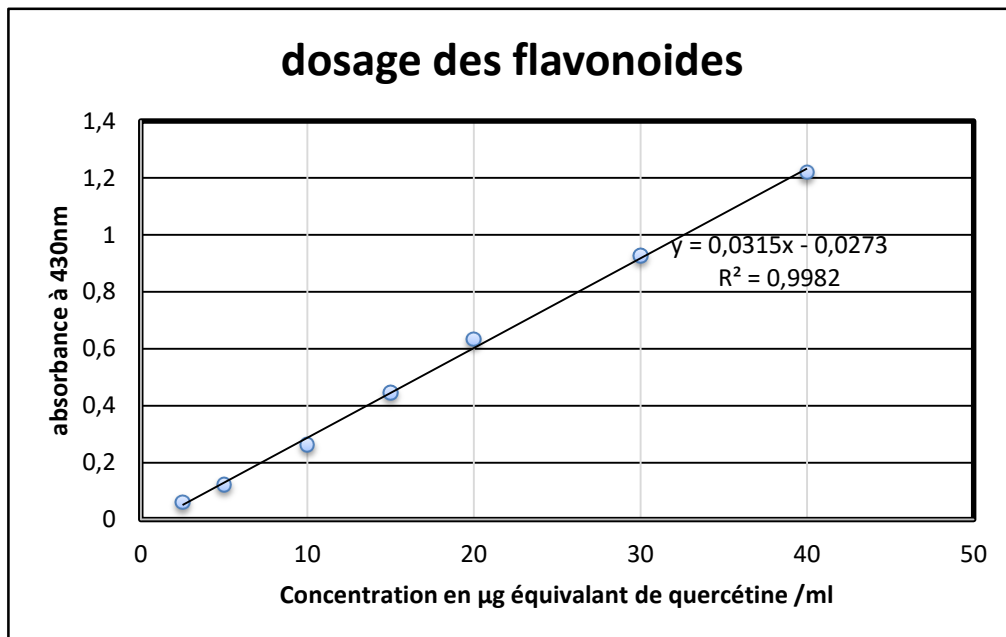
Annexe I : Structure des métabolites secondaires isolés à partir des parties aériennes de *T. Polium* [25].



Annexe II : Droite d'étalonnage de l'acide gallique.



Annexe III : Droite d'étalonnage de la quercétine



Résumé

Teucrium polium est une plante médicinale aromatique appartenant à la famille des *lamiacées* et est utilisée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle Algérienne.

L'objectif de cette étude est de quantifier les substances bioactives contenues dans la partie aérienne de *T polium*, particulièrement les polyphénols et les flavonoïdes et d'évaluer leurs propriétés antioxydante.

L'échantillon a été soumis à une macération dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'éthyle acétate et l'eau. Les rendements obtenus sont respectivement de 24,14%, 23,25%, 19,24%, 9,09%, 17,44%.

La quantification des polyphénols totaux et des flavonoïdes dans les cinq extraits montrent la richesse de cette espèce en métabolites secondaires et particulièrement en polyphénols et flavonoïdes.

L'étude de l'activité antioxydante des différents extraits de *Teucrium polium* par la méthode de piégeage du radical libre DPPH a montré que tous les extraits présentent d'importantes propriétés antioxydantes. L'extrait acétonique a montré la plus forte activité anti-radicalaire avec une IC₅₀ égale à 0.96 mg/ml suivi de l'extrait méthanolique avec une valeur de 1.21 mg/ml. La capacité antioxydante des extraits étudiés est classée dans l'ordre décroissant suivant : acétone > méthanol > éthyl acétate > eau.

Les résultats obtenus sont prometteurs et ouvrent des perspectives dans le domaine de l'utilisation des substances naturelles qui peuvent être une alternative valable pour remplacer les produits chimiques.

Mots clés : *Teucrium polium*, Polyphénols, Flavonoïdes, Activité Antioxydante.

Abstract

Teucrium polium is an aromatic medicinal plant belonging to the *lamiacea* and has long been used in traditional Algerian medicine. The objective of this study was to quantify the bioactive substances contained in the aerial part of *T polium*, particularly polyphenols and flavonoids and to evaluate their antioxidant properties. The sample was macerated in methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate and water, and the extraction yields were 24.14%, 23.25%, 19.24%, 9.09%, 17.44% respectively.

The quantification of total polyphenols and flavonoids in the various extracts showed the richness of this species in secondary metabolites particularly in polyphenols and flavonoids. The study of the antioxidant activity of the various by the DPPH free radical scavenging method showed that all extracts exhibit significant antioxidant properties.

The acetone extract showed the activity with an IC₅₀ equal to 0.96 mg / ml followed by the methanolic extract with a value of 1.21 mg / ml. The antioxidant capacity of the extracts studied is classified in the following descending order: acetone> methanol> ethyl acetate> water. Acetonic extract showed the strongest antioxidant activity with an IC₅₀ equal to 0.96 mg/ml followed by methanolic extract with a value of 1.21 mg/ml. The antioxidant capacity of the studied extracts is in c in the following order: acetone > methanol >ethyl acetate > water .

The obtained results are promising and open new perspectives in the field of of the use of natural substances as alternative to chemicals.

Keywords: *Teucrium polium*, Polyphenols, Flavonoids, Antioxidant Activity

المخلص

الجعدة *Teucrium polium* هو نبات طبي عطري من عائلة *Lamiaceae*، استخدم لفترة طويلة في الطب الجزائري التقليدي. وكان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد كمية المواد الحيوية النشطة التي تحتوي عليها الجعدة، وخاصة البوليفينولات والفلافونويدات؛ المستخرجة من الجزء الهوائي ثم دراسة نشاطها المضاد للأكسدة . تم نقع النبات في الميثانول، الإيثانول، الأسيتون، الأسيتات الإيثيلي والماء، وكان العائد الذي تم الحصول عليه من الجزء الهوائي 24.14%، 19.24%، 9.09%، 17.44% على التوالي . القياس الكمي لإجمالي البوليفينول والفلافونويد في الخمس مستخلصات. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها ثراء هذا النوع في المستقلبات الثانوية وخاصة في البوليفينول والفلافونويد. دراسة النشاط المضاد للأكسدة في المستخلصات المعدة من *Teucrium polium* عن طريق DPPH. أظهر التقييم أن جميع المستخلصات من النبات الذي تمت دراسته لها خصائص مضادة للأكسدة. فقد أظهر مستخلص الأسيتون أعلى نشاط مضاد للأكسدة مع IC₅₀ يعادل 0.96 ملغ / مليلتر يتبعه المستخلص ميثانولي بقيمة 1.21 ملغ / مليلتر ، وتصنف قدرة مضادات الأكسدة في المستخلصات التي تمت دراستها بالترتيب التنازلي التالي: الأسيتون < الميثانول < الأسيتيل < الماء . النتائج التي تم الحصول عليها تبشر بالخير وتفتح آفاقا جديدة في ميدان التطبيقات الطبيعية يمكن أن تكون بديلا صالحا للمواد الكيميائية. **الكلمات المفتاحية:** *Teucrium polium*، بوليفينول، فلافونويد، نشاط مضاد.

