

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université de Ghardaia**



**Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre**

**Département de Biologie**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de**

**MASTER**

**Filière : Sciences biologiques**

**Spécialité : Microbiologie appliquée**

**Par: BEN GHOUA Chaima**  
**BEN KHELIFA Karima**

**Thème**

**Etude phytochimique et activités biologiques de  
l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L.**

Soutenu publiquement, le 10/06/2024, devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> HAMID OUDJANA Aicha	Maître de Conférences A	Univ. Ghardaia	Présidente
M <sup>elle</sup> BAALI Faiza	Maître de Conférences B	Univ. Ghardaia	Directeur de mémoire
M <sup>elle</sup> DJEMOUAI Nadjette	Maître de Conférences A	Univ. Ghardaia	Co-directeur de mémoire
M BELHACHEMI Mohammed Habib	Maître de Conférences B	Univ. Ghardaia	Examineur

**Année universitaire: 2023/2024**

# **Remerciements**

*En tout premier lieu, nous remercions ALLAH, le tout puissant et miséricordieux qui nous a éclairé la voie et nous a donné la patience, le courage, la force et surtout la santé pour accomplir ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à notre directrice de mémoire, M<sup>elle</sup> **BAALI Faïza**. Tout d'abord, pour l'accueil cordial qu'elle nous a réservé durant toute l'élaboration de ce travail, sa gentillesse, sa disponibilité, ses précieux conseils, son expérience dans le domaine, et surtout ses encouragements. Merci infiniment.*

*On tient à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à M<sup>elle</sup> **DJEMOUAI Nadjette**, co-directrice de mémoire, pour la confiance qu'elle nous a accordée, sa disponibilité, ses conseils précieux, pour assurer le succès de ce travail. Merci infiniment.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury: M<sup>me</sup> **HAMID OUDJANA Aïcha** Maître de Conférences A de l'Université de Ghardaïa et M. **BELHACHEMIMohammed Habib**, Maître de Conférences B de l'Université de Ghardaïa d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Nous remercions également M. **BAKELI Aïssa** pour son aide précieuse lors de la sortie d'échantillonnage.*

*Nos remerciements s'adressent aussi aux ingénieurs des laboratoires pédagogiques au sein de notre département, en l'occurrence M<sup>elle</sup> **ZAHOUANI Ahlem**, M<sup>elle</sup> **HADJOMAR Nadjat**, M. **BENSALAH Bachir**.*

*Un grand merci à ceux et à celles qui ont aidé de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire de master.*

## *Dédicaces*

*Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la volonté et la patience d'aller jusqu'au bout de mes rêves...*

*Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :*

*A ma chère mère, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,*

*Ce travail est dédié à mon cher père qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études,*

*Mon amour éternel et mon profond respect pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être.*

*A mes sœurs « **Mabrouka, Khadidja, Soumia, Habiba** » et mon frère « **Laid** » pour leur soutien et leurs encouragements permanents, je suis reconnaissante de votre présence dans ma vie.*

*A toute ma famille et avant tout, mes chères nièces.*

*A tous mes enseignants, surtout Dr. « **BAALI Faiza** » et « **DJEMOUAI Nadjette** » pour la qualité de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué au cours de mes études.*

*A ma chère « **OULADMEBAREK Asma** » pour les agréables moments que nous avons partagés ensemble depuis des années.*

*A mon binôme « **Karima** » pour sa collaboration précieuse.*

*A mes collègues « **Imane** » et « **Yousra** ».*

*A tous mes meilleurs amis et collègues de la promotion **Microbiologie appliquée 2024***

*A tous ceux qui ont confiance en moi.*

***Chaima***

## ***Dédicaces***

*À l'aide du Dieu "Allah", le tout puissant. Qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail.*

*Ce travail est spécialement dédié aux personnes les plus chères pour moi:*

*À ma très chère mère **Zohra***

*Tu es un symbole de pure bonté, tu es toujours là pour m'encourager et prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait rendre hommage à tes sacrifices.*

*À mon très cher père **Brahim***

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour, l'appréciation et la dévotion que j'ai pour vous. Ce travail est le fruit de vos sacrifices.*

*À ma chère sœur **Sara***

*À mes chers frères : **Redouane et Mohammed***

*À ma chère **Zineb***

*À mes chères amies : **Ikram, Siham, Zahra** et son fils **Oussama***

*À mon binôme **Chaima** pour son aide précieuse au cours de la réalisation de ce travail.*

*À mes amies au laboratoire **Imene, Asma et Yousra***

*À toutes mes familles **BENKHELIFA et BOUHADDA.***

*À tous ceux que j'aime, sans qui rien de tout cela n'aurait de sens.*

*Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude à tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce modeste travail.*

*Ainsi qu'à tous les amoureux de la science.*

***Karima***

## الملخص

*Teucrium chamaedrys* L. هو نبات يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي، يطلق عليه اسم "بلوط الأرت". الهدف من هذا العمل هو دراسة التركيب الكيميائي النباتي وتقييم الأنشطة المضادة للأكسدة والمضادة للبكتيريا والمضادة للالتهابات في المستخلص الميثانولي لهذا النبات. تم الاستخلاص بواسطة Soxhlet والمردود المتحصل عليه هو:  $10,75 \pm 1,76\%$ . كشف التحليل اللوني أن المستخلص غني بالبوليفينول ( $5,85 \pm 229,27$  ميكروغرام مكافئ لحمض الغاليك /مغ مستخلص) والفلافونويد ( $40,85 \pm 0,43$  ميكروغرام مكافئ كيرسيتين /مغ مستخلص) أظهرت نتائج النشاط المضاد للأكسدة أن المستخلص الميثانولي له قوة مضادة للأكسدة قوية مع CAT ( $6,06 \pm 310,07$  ميكروغرام مكافئ لحمض الاسكوربيك/مغ مستخلص). بالإضافة إلى ذلك، أظهر المستخلص فعالية عالية مضادة للجذور الحرة ضد جذور DPPH و ABTS ( $IC_{50} = 28,27 \pm 0,87$  ميكروغرام/مل و  $2,45 \pm 317,20$   $IC_{50}$  =ميكروغرام/مل). مارس المستخلص الميثانولي قوة مضادة للأكسدة كبيرة ( $5,63 \pm 116,19$ ) ويثبط بشكل ملحوظ تبييض  $\beta$  كاروتين ( $AA\% = 2,63 \pm 77,08$ ). أظهرت نتائج النشاط المضاد للبكتيريا نشاطاً جيداً ضد *B. cereus* ( $CMI = 0,39$  مغ/مل) ، كما أظهرت نتائج النشاط المضاد للالتهابات في المختبر أن المستخلص الميثانولي أظهر قوة مثبطة كبيرة ( $IC_{50} = 21,11 \pm 437,80$  ميكروغرام/مل من ناحية أخرى، أدى تقييم النشاط المضاد للالتهاب في الوسط الحي إلى انخفاض كبير في تكوين الودمة بشكل ملحوظ، حيث لوحظت أعلى نسبة عند جرعة 400 مغ/كغ ( $5,61 \pm 75,84$  %). هذه النتائج تبرر الاستخدام التقليدي لهذا النبات، الأمر الذي يستحق المزيد من الدراسة .

**الكلمات المفتاحية:** *Teucrium chamaedrys* L. ، المستخلص الميثانولي، النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد للبكتيريا، النشاط المضاد للالتهابات.

## Résumé

*Teucrium chamaedrys* L. est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle, connue sous le nom le nom "Balut al arth". Le présent travail vise à étudier la composition phytochimique et évaluer les activités antioxydante, antibactérienne et anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de cette plante. L'extraction a été réalisée par le Soxhlet et le rendement été de  $10,75 \pm 1,76\%$ . L'analyse colorimétrique a révélé que l'extrait est riche en polyphénols totaux ( $229,27 \pm 5,85 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ ) et en flavonoïdes ( $40,85 \pm 0,43 \mu\text{g EQ/mg Ex}$ ). Les résultats de l'activité antioxydante ont montré que l'extrait méthanolique possède un pouvoir antioxydant puissant dont la CAT est de  $310,07 \pm 6,06 \mu\text{g EAA/mg Ex}$ . En plus, l'extrait a présenté un pouvoir antiradicalaire élevé vis-à-vis les radicaux DPPH et ABTS ( $\text{IC}_{50} = 28,27 \pm 0,87 \mu\text{g/mL}$  et  $317,20 \pm 2,45 \mu\text{g/mL}$ , respectivement). L'extrait a exercé un pouvoir réducteur important ( $A_{0,5} = 116,19 \pm 5,63$ ) et inhibe remarquablement le blanchissement de  $\beta$ -carotène ( $\text{AA}\% = 77,08 \pm 2,63\%$ ). Les résultats de l'activité antibactérienne ont montré une bonne activité vis-à-vis *B. cereus* ( $\text{CMI} = 0,39 \text{mg/mL}$ ). Les résultats de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* ont montré que l'extrait méthanolique a présenté un pouvoir inhibiteur important ( $\text{IC}_{50} = 437,80 \pm 21,11 \mu\text{g/mL}$ ). D'autre part, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* a réduit de façon significative la formation de l'œdème dont le pourcentage le plus important a été observé à la dose  $400 \text{mg/kg}$  ( $75,84 \pm 5,61\%$ ). Ces résultats justifient l'usage traditionnel de cette plante qui mérite des études supplémentaires.

**Mots clés :** *Teucrium chamaedrys* L., extrait méthanolique, activité antioxydante, activité antibactérienne, activité anti-inflammatoire.

## Abstract

*Teucrium chamaedrys* L. is a plant widely used in traditional medicine known as "Balut al arth". The present work aims to study the phytochemical composition and evaluate the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of the methanolic extract of this plant. Extraction was carried out by Soxhlet and the yield was  $10.75 \pm 1.76\%$ . The colorimetric method revealed that the extract was rich in total polyphenols ( $229.27 \pm 5.85 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ ) and flavonoids ( $40.85 \pm 0.43 \mu\text{g EQ/mg Ex}$ ). The antioxidant activity results showed that the methanolic extract possessed a powerful antioxidant capacity with a CAT of  $310.07 \pm 6.06 \mu\text{g EAA/mg Ex}$ . In addition, the extract exhibited a high antiradical capacity towards DPPH and ABTS radicals ( $\text{IC}_{50} = 28.27 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$  and  $317.20 \pm 2.45 \mu\text{g/mL}$ , respectively). The extract exerted significant reducing power ( $A_{0.5} = 116.19 \pm 5.63$ ) and remarkably inhibition of  $\beta$ -carotene bleaching ( $\text{AA}\% = 77.08 \pm 2.63\%$ ). Antibacterial activity results showed good activity against *B. cereus* ( $\text{MIC} = 0.39 \text{mg/mL}$ ). The results of the *in vitro* anti-inflammatory activity showed that the methanolic extract exhibited significant inhibitory power ( $\text{IC}_{50} = 437.80 \pm 21.11 \mu\text{g/mL}$ ). On the other hand, the evaluation of the anti-inflammatory activity *in vivo* significantly reduced oedema formation, with the highest percentage observed at the dose of  $400 \text{mg/kg}$  ( $75.84 \pm 5.61\%$ ). These results justify the traditional use of this plant, which merits further study.

**Keywords:** *Teucrium chamaedrys* L., methanolic extract, antioxidant activity, antibacterial activity, anti-inflammatory activity.

## Liste des abréviations

**ABTS** : 2, 2'-azinobis 3ethylbenzothiazoline-6-sulfonic

**ATCC**: American Type Culture Collection

**BHT**: Butylhydroxytoluène

**BSA** : Bovine Serum Albumin

**CAT** : Capacité Antioxydante Totale

**CMB** : Concentration Minimale Bactéricide

**CFI** : Concentration Minimal Inhibitrice

**DMSO** : Dimethyl sulfoxide

**DPPH** : 2,2 diphényl-1 picryle hydrazyl

**DS** : Déviation Standard

**EAA** : Equivalent d'Acide Ascorbique

**EAG** : Equivalent d'Acide Gallique

**EQ** : Equivalent de Quercétine

**ERN** : Espèces Réactives de Nitrogen

**ERO** : Espèces Réactives d'Oxygène

**Ex** : Extrait

**IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice de 50%

**MH** : Mueller-Hinton

**MHB** : Bouillon Mueller Hinton

**P** : Probabilité

**PI** : Pourcentage d'Inhibition

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.</b> Liste des espèces réactives et des espèces non réactives produites au cours du métabolisme cellulaire.....	4
<b>Tableau II.</b> Principales maladies des radicaux libres .....	7
<b>Tableau III.</b> Echelle de sensibilité des germes.....	26
<b>Tableau IV.</b> Diamètre des zones d'inhibition (mm) de la croissance bactérienne par l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. et la gentamicine .....	37
<b>Tableau V.</b> CMI et CMB de l'extrait de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. vis-à-vis les bactéries testées. ....	38

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Sources endogènes et exogènes des radicaux libres.....	5
<b>Figure 2.</b> Etapes de la réaction inflammatoire .....	8
<b>Figure 3.</b> Classe de polyphénols .....	13
<b>Figure 4.</b> Structure chimique des acides hydroxybenzoïques et hydroxycinnamiques .....	13
<b>Figure 5.</b> Structure fondamentale des principales sous-classes de flavonoïdes.....	14
<b>Figure 6.</b> Mécanisme de piégeage de radical libre par un flavonoïde .....	16
<b>Figure 7.</b> Aspect morphologique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L.....	18
<b>Figure 8.</b> Courbe d'étalonnage de l'acide gallique .....	29
<b>Figure 9.</b> Courbe d'étalonnage de la quercétine .....	30
<b>Figure 10.</b> Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique .....	31
<b>Figure 11.</b> Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale de l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. et du standard (BHT).....	31
<b>Figure 12.</b> Activité anti-radicalaire du DPPH de l'acide ascorbique et d'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L .....	32
<b>Figure 13.</b> Histogramme comparatif des IC <sub>50</sub> de l'effet scavenger d'antioxydant de référence (acide ascorbique) et de l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. sur le radical DPPH .....	32
<b>Figure 14.</b> Activité antiradicalaire vis-à-vis du radical ABTS du Trolox et de l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L.....	33
<b>Figure 15.</b> Histogramme comparatif des IC <sub>50</sub> de l'effet scavenger d'antioxydant de référence (Trolox) et de l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. sur le radical ABTS .....	34
<b>Figure 16.</b> Pouvoir réducteur à 700nm de l'acide ascorbique et de l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L.....	35
<b>Figure 17.</b> Histogramme comparatif des A <sub>0.5</sub> de l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. et d'acide ascorbique .....	35
<b>Figure 18.</b> Cinétique d'inhibition du blanchissement de β-carotène par l'extrait méthanolique de <i>Teucrium chamaedrys</i> L. et l'antioxydant de référence BHT.....	36
<b>Figure 19.</b> Activité antioxydante en présence de l'extrait de <i>Teucrium chamaedrys</i> L., du méthanol et du BHT par le test de β-carotène/acide linoléique.....	36
<b>Figure 20.</b> Pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA induite par la chaleur de l'extrait méthanolique et de Diclofénac de sodium. ....	39
<b>Figure 21.</b> Histogramme comparatif des IC <sub>50</sub> de l'effet de la dénaturation de BSA par l'extrait méthanolique et du Diclofénac de sodium. ....	39
<b>Figure 22.</b> Évolution de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps.....	40
<b>Figure 23.</b> Pourcentage d'inhibition de l'œdème par l'extrait méthanolique et le Diclofénac de sodium en fonction du temps.....	41

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>1. Stress oxydant.....</b>	<b>3</b>
1.1. Radicaux libres et espèces réactives.....	3
1.2. Formes des radicaux libres .....	3
1.3. Sources de radicaux libres.....	4
1.3.1. Sources endogènes.....	4
1.3.2. Sources exogènes.....	4
1.4. Rôles physiologiques des radicaux libres.....	5
1.5. Cibles des radicaux libres.....	6
1.5.1. Acide désoxyribonucléique .....	6
1.5.2. Lipides .....	6
1.5.3. Protéines .....	7
1.6. Stress oxydatif et maladies .....	7
<b>2. Inflammation .....</b>	<b>8</b>
2.1. Définition et mécanismes .....	8
2.2. Pathologies inflammatoires .....	8
2.2.1. Inflammation aiguë.....	8
2.2.2. Inflammation chronique .....	9
2.3. Anti-inflammatoires .....	9
2.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	9
2.3.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens .....	9
2.3.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale.....	10
<b>3. Systèmes de défense antioxydants .....</b>	<b>10</b>
3.1. Antioxydants enzymatiques .....	10
3.1.1. Superoxyde dismutase .....	10
3.1.2. Catalase.....	10
3.1.3. Glutathion peroxydase .....	11
3.2. Antioxydants non enzymatiques .....	11
3.2.1. Glutathion réduit.....	11
3.2.2. Acide urique.....	11
3.2.3. Vitamines.....	11
3.2.4. Caroténoïdes .....	11
3.2.5. Oligoéléments.....	12
3.2.6. Polyphénols .....	12
<b>4. Composés phénoliques.....</b>	<b>12</b>
4.1. Classification.....	12
4.1.1. Acides phénoliques .....	13
4.1.2. Flavonoïdes.....	14

4.1.3. Tanins .....	14
4.1.4. Stilbènes.....	15
4.1.5. Lignanes.....	15
4.2. Activités biologiques .....	15
4.2.1. Activité antioxydante .....	15
4.2.2. Activité antimicrobienne .....	16
4.2.3. Activité anticancéreuse .....	17
4.3.4. Activité anti-inflammatoire .....	17
4.3.5. Autres effets biologiques des polyphénols .....	17
<b>5. Présentation de la plante étudiée .....</b>	<b>17</b>
5.1. Description botanique .....	17
5.3. Systématique .....	18
5.2. Répartition géographique .....	18
5.4. Utilisation traditionnelle.....	19
5.5. Composition chimique .....	19
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	
<b>1. Matériel.....</b>	<b>20</b>
1.1. Matériel non biologique .....	20
1.2. Matériel biologique .....	20
1.2.1. Matériel végétal .....	20
1.2.2. Souches bactériennes .....	20
1.2.3. Animaux .....	21
<b>2. Méthodes.....</b>	<b>21</b>
2.1. Extraction des composés phénoliques .....	21
2.2. Calcul du rendement.....	21
2.3. Etude phytochimique.....	22
2.3.1. Dosage des polyphénols totaux .....	22
2.3.2. Dosage des flavonoïdes totaux .....	22
2.4. Evaluation de l'activité antioxydante <i>in vitro</i> .....	22
2.4.1. Capacité antioxydante totale (CAT) .....	22
2.4.2. Test d'activité anti-radicalaire (DPPH <sup>•</sup> ) .....	23
2.4.3. Test de réduction du radical-cation ABTS <sup>•+</sup> .....	23
2.4.4. Pouvoir réducteur du fer (FRAP) .....	24
2.4.5. Test de blanchissement de $\beta$ -carotène .....	24
2.5. Evaluation de l'activité antibactérienne .....	25
2.5.1. Méthode des disques .....	25
2.5.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice .....	26
2.5.3. Détermination de la concentration minimale bactéricide .....	26
2.6. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i> .....	26
2.6.1. Inhibition de la dénaturation de la BSA .....	26
2.7. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> .....	27

2.8. Analyse statistique.....	27
-------------------------------	----

## **RESULTATS ET DISCUSSION**

<b>1. Rendement des composés phénoliques.....</b>	<b>28</b>
<b>2. Etude phytochimique.....</b>	<b>28</b>
2.1. Dosage des polyphénols totaux .....	28
2.2. Dosage des flavonoïdes totaux .....	29
<b>3. Etude de l'activité antioxydante <i>in vitro</i>.....</b>	<b>30</b>
3.1. Capacité antioxydante totale .....	30
3.2. Test d'activité anti-radicalaire du DPPH.....	32
3.3. Test de réduction du radical-cation ABTS .....	33
3.4. Pouvoir réducteur du fer.....	34
3.5. Test de blanchissement de $\beta$ -carotène .....	36
<b>4. Evaluation de l'activité antibactérienne.....</b>	<b>37</b>
<b>5. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....</b>	<b>38</b>
5.1. Activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i> .....	38
5.2. Activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> .....	40
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>45</b>
<b>ANNEXES</b>	

# **INTRODUCTION**

La pollution, le tabagisme et les mauvaises habitudes alimentaires peuvent accroître le processus d'oxydation dans notre organisme, conduisant à la surproduction d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO). Le déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et les antioxydants, connu sous le nom de stress oxydant. Ce dernier est associé à diverses pathologies telles les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, les troubles neurodégénératifs et inflammatoires ainsi que le vieillissement (**Bjørklund et al., 2022**).

La supplémentation par les antioxydants devient une nécessité, mais l'utilisation des antioxydants de synthèse présente des effets indésirables sur la santé humaine. De plus, l'usage excessif d'agents antibactériens et antifongiques chimiques dans la médication humaine conduit au développement de microorganismes résistants à la plupart des antibiotiques (**Lachkar et al., 2016**). Parallèlement, les traitements anti-inflammatoires basés sur des molécules synthétiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens présentent des effets secondaires graves (**Thabet et al., 2018**). De ce fait, la recherche de nouvelles molécules naturelles bioactives avec des effets secondaires minimales ou inexistantes alternatives aux molécules synthétiques est devenue une priorité pour la recherche scientifique.

Le domaine de la médecine botanique continue de se développer car les préparations à base de plantes sont de plus en plus considérées comme des sources naturelles de produits chimiques ayant des propriétés bénéfiques sur la santé humaine (**Haslan et al., 2015; De Boer et Sherker, 2017**). Le nombre de taxons de la flore algérienne est estimé à environ 4000, dont 300 sont endémiques en Algérie (**Ammar et al., 2020**).

Les plantes médicinales constituent une source importante et inépuisable de substances ayant des activités biologiques et pharmacologiques très variées (**Wang et al., 2018**). Les polyphénols et principalement les flavonoïdes sont essentiellement connus pour leurs nombreuses activités biologiques, parmi lesquelles on trouve les activités antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et anticancéreuses (**Di Lorenzo et al., 2021**). Un nombre considérable de preuves issues d'études indiquent que l'apport alimentaire de polyphénols peut être bénéfique en tant que traitement adjuvant pour la prévention et le traitement de des maladies (**Hussain et al., 2016**).

Dans ce contexte, cette étude a été menée sur *Teucrium chamaedrys* L. (*Lamiaceae*) est une plante médicinale, d'origine méditerranéenne, connue sous le nom de germandrée petit-chêne. Elle est utilisée en médecine traditionnelle pour traiter les troubles digestifs, les infections utérines, le rhumatisme et la fièvre (**Mamdoh et al., 2023**).

Pour cela, notre travail vise à accomplir les objectifs suivants :

- Détermination de la teneur en polyphénols et en flavonoïdes existants dans l'extrait de la plante après extraction par Soxhlet.
- Evaluation de l'activité antioxydante *in vitro*.
- Evaluation de l'activité antibactérienne.
- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*.

Le mémoire est structuré en trois chapitres distincts : le premier est consacré à l'étude bibliographique nécessaire pour comprendre, discuter et interpréter les résultats obtenus, le deuxième expose le matériel et les méthodes employés dans nos expériences, tandis que le troisième présente l'ensemble des résultats obtenus et leurs discussions. Ce travail du mémoire est achevé par une conclusion générale qui récapitule les principaux résultats obtenus ainsi que les perspectives de sa continuité.

**SYNTHESE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

## **1. Stress oxydant**

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre entre la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les niveaux d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (**Marín *et al.*, 2023**). Cela peut conduire à des déséquilibres physiologiques en entraînant des conséquences néfastes incluant des dommages aux macromolécules cellulaires, y compris l'acide désoxyribonucléique (ADN), les protéines et les membranes, et éventuellement à des conditions pathologiques (**Ahsan *et al.*, 2022**).

### **1.1. Radicaux libres et espèces réactives**

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui contiennent un ou plusieurs électrons non appariés et qui sont capables d'exister de manière indépendante ainsi que la majorité ont une demi-vie très courte. Ils sont des espèces très réactives qui interviennent dans plusieurs processus métaboliques, notamment les réactions d'oxydation dans les mitochondries et l'explosion oxydative des phagocytes. En excès, les radicaux libres peuvent provoquer des maladies, notamment des maladies auto-immunes, cardiovasculaires, neurodégénératives et des cancers (**Santos-Sánchez *et al.*, 2019**).

Environ 95% de l'O<sub>2</sub> est consommé sous forme d'énergie et se transforme finalement en eau. Toutefois, les 5% restants produisent des métabolites appelés oxygène activé ou ERO, qui sont extrêmement réactifs. Il existe plusieurs exemples de radicaux libres, notamment le radical superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), le radical peroxyde (ROO<sup>•</sup>) et le radical hydroxyle (OH<sup>•</sup>). Il existe également d'ERO non radicalaires, tels que le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et l'O<sub>2</sub> (**Nakai et Tsuruta, 2021**).

Les espèces réactives de l'azote (ERN), sont des molécules centrées sur l'azote, incluent diverses entités telles que le monoxyde d'azote (NO<sup>•</sup>), le radical dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub><sup>•</sup>) et le peroxydinitrite (ONOO<sup>•</sup>) (**Singh *et al.*, 2019a**).

### **1.2. Formes des radicaux libres**

Les ERO et les ERN sont deux types de radicaux libres qui se forment dans l'organisme et qui se composent à la fois de parties radicalaires et non radicalaires (Tableau I). Ces espèces non radicalaires ne sont pas des radicaux libres en soi, mais peuvent facilement conduire à des réactions radicalaires dans les systèmes vivants (**Ahmad, 2018**).

**Tableau I.** Liste des espèces réactives et des espèces non réactives produites au cours du métabolisme cellulaire (Mugoni et Mattia, 2013).

Espèces réactives		Espèces non radicalaires	
Nom	Symbole	Nom	Symbole
Radical hydroxyle	OH <sup>•</sup>	Peroxyde d'hydrogène	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Radical superoxyde	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Peroxynitrite	ONOO
Radical peroxyde	ROO <sup>•</sup>	Peroxyde organique	ROOH
Radical d'oxyde nitrique	NO <sup>•</sup>	Oxygène singulet	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
Radical de dioxyde d'azote	NO <sub>2</sub> <sup>•</sup>	Ozone	O <sub>3</sub>

### 1.3. Sources de radicaux libres

Les cellules et les organes sont continuellement exposés à des oxydants au cours du métabolisme aérobie normal de la cellule. Les radicaux libres peuvent émaner de sources endogènes ou exogènes (Figure 1) (Sies, 2020).

#### 1.3.1. Sources endogènes

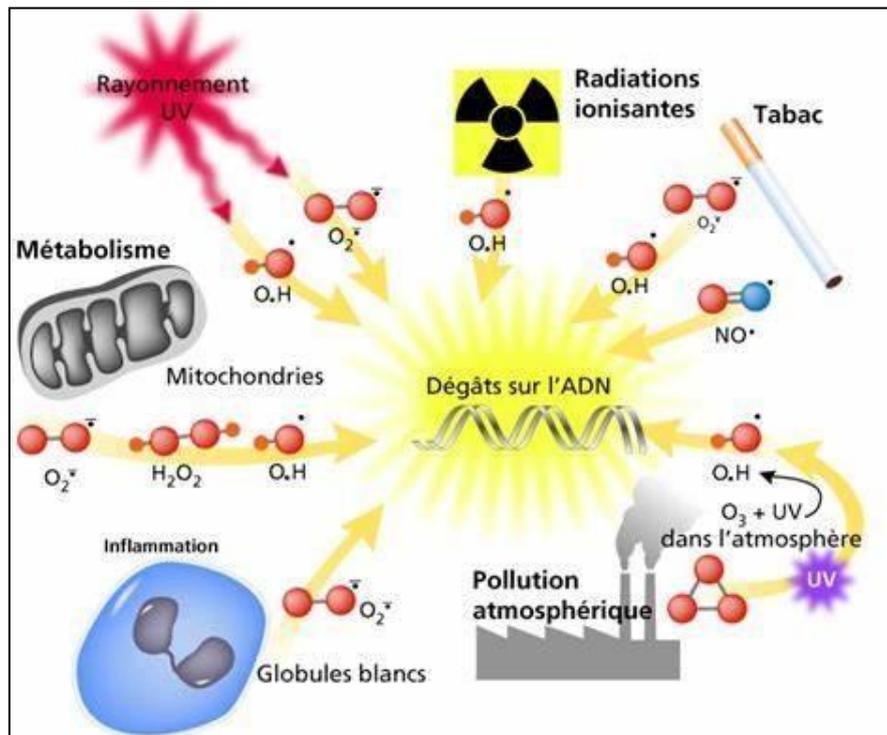
Les sources endogènes comprennent différents organites cellulaires, tels que les mitochondries, les peroxysomes, le réticulum endoplasmique et les cellules phagocytaires, caractérisés par une forte consommation d'oxygène (Phaniendra *et al.*, 2014).

L'activation des cellules immunitaires, l'inflammation, l'ischémie, l'infection, le cancer, l'exercice physique excessif, le stress mental et le vieillissement sont tous responsables de la production d'ERO endogènes. Dans les cellules eucaryotes, environ 90% des radicaux endogènes sont produits par les mitochondries dans des conditions physiologiques et pathologiques. Cette production résulte principalement de la fuite d'électrons mitochondriaux, qui réagissent avec l'O<sub>2</sub> pour former des ions superoxydes (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). Ces ions peuvent ensuite être transformés en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et en OH<sup>•</sup>. De petites quantités de radicaux endogènes sont également générées au niveau des peroxysomes, des membranes plasmiques et nucléaires, ainsi que par certaines oxydases. Il y a d'autres origines cellulaires des radicaux libres, incluant l'enzyme xanthine oxydase, le cytochrome P450 et les macrophages, notamment lors d'états inflammatoires (McAllister *et al.*, 2019; Kumar et Pandey, 2015).

#### 1.3.2. Sources exogènes

La production d'ERO exogènes peut résulter de l'exposition à des facteurs externes tels que la pollution, la consommation excessive d'alcool, les thérapies anticancéreuses, la

radiothérapie, la consommation de viande fumée, huile usagée, graisse et certains médicaments (gentamycine, cyclosporine et bléomycine), le fumée de tabac, le stress psychologique, l'irritation par les ultraviolets, les hautes températures, les métaux lourds (plomb et cadmium), les ions métalliques tels que le fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et le cuivre ( $\text{Cu}^+$ ), les polluants environnementaux (hydrocarbures, l'ozone ( $\text{O}_3$ ), le monoxyde d'azote ( $\text{NO}$ ) et les pesticides) et les infections microbiennes (Sharma *et al.*, 2018; Nuskiewicz *et al.*, 2020).



**Figure 1.** Sources endogènes et exogènes des radicaux libres (<https://www.lanutrition.fr/forme/vieillessement/la-famille-des-radicaux-libres>).

#### 1.4. Rôles physiologiques des radicaux libres

Dans des conditions physiologiques, de faibles niveaux de production d'ERO sont équivalents à leur détoxification et jouent un rôle majeur dans de nombreuses fonctions physiologiques importantes comme l'homéostasie redox, la synthèse de certaines structures cellulaires et le système de défense de l'organisme pour combattre les agents pathogènes.

Les ERO sont des acteurs importants de la prolifération, de la différenciation, de la migration, de l'apoptose et de la nécrose cellulaire. Ils ont une caractéristique importante des systèmes cellulaires normaux tels que le métabolisme de l'acide arachidonique et la chaîne respiratoire mitochondriale (Zuo *et al.*, 2015).

La production d' $O_2^{\bullet-}$  par les NADPH oxydases dans les cellules phagocytaires est essentielle pour l'élimination des pathogènes. L' $O_2^{\bullet-}$  peut également donner naissance à un autre type d'ERO, le  $H_2O_2$ , spontanément ou dans une réaction catalysée par le superoxyde dismutase (SOD). Le  $H_2O_2$  se produit dans les phagosomes joue un rôle important dans la transduction des signaux induits par les facteurs de croissance, le maintien de l'homéostasie thiol-redox et le fonctionnement des mitochondries (**Jomova et al., 2023**). L'oxyde nitrique ( $NO^{\bullet}$ ), un radical libre, joue un rôle crucial dans la dilatation des vaisseaux sanguins et le maintien du flux sanguin en tant que facteur vasorelaxant (**Yoshikawa et You, 2024**).

## **1.5. Cibles des radicaux libres**

Les ROS deviennent néfastes et toxiques pour l'organisme à des doses excessives. Les ERO interagissent avidement avec les macromolécules, y compris les protéines, les lipides et les acides nucléiques. À cause de ces interactions, ils peuvent détruire ou altérer de manière irréversible la fonction de la molécule cible (**Sies, 2018; Di Meo et al., 2020**).

### **1.5.1. Acide désoxyribonucléique**

L'ADN mitochondrial est plus vulnérable aux dommages oxydatifs que l'ADN nucléaire, en raison de sa proximité avec la source primaire d'ERO. Ces derniers, et surtout, le radical  $OH^{\bullet}$  réagit avec tous les composants de l'ADN tels que les bases puriques et pyrimidiques, le squelette du sucre désoxyribose et provoquent un certain nombre d'altérations, y compris des modifications de bases, des délétions ou des ruptures de brins d'ADN (**Bokhari et Sharma, 2019**).

### **1.5.2. Lipides**

Les lipides membranaires sont susceptibles d'être attaqués par les ERO, ce qui entraîne la formation de peroxydes lipidiques, de cétones et d'aldéhydes. Les principales cibles de l'oxydation sont les acides gras polyinsaturés (l'acide linoléique et l'acide arachidonique) et les phospholipides (**Aureliano et al., 2023**). Un excès de radicaux hydroxyles ( $OH^{\bullet}$ ) ou d'anions superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) peut entraîner une peroxydation des lipides en interagissant avec les liaisons insaturées, qui se déroulent comme un processus radicalaire non enzymatique (souvent en chaîne), ce qui peut inclure des modifications de la perméabilité, de la fluidité, de la perméabilité et de l'intégrité des membranes, ainsi que des effets sur l'activité des protéines intégrées dans les lipides (**Taso et al., 2019**).

### 1.5.3. Protéines

Les protéines peuvent également être endommagées par le stress oxydatif, subissant des modifications conformationnelles qui peuvent déterminer une perte ou une altération de leur activité enzymatique (**Mari *et al.*, 2010**).

Les ERO causent des dommages oxydatifs aux résidus d'acides aminés tels que la lysine, la proline, la thréonine et l'arginine, produisant des dérivés carbonylés. La disponibilité de l'O<sub>2</sub> et de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> détermine le processus d'oxydation des protéines. L'oxydation de différents acides aminés peut résulter de modifications oxydatives des chaînes latérales des acides aminés, du clivage des peptides, de la dénaturation des protéines et entraîne une perte de fonction, qu'il s'agisse de l'activité enzymatique, de la fonction réceptrice ou de la fonction de transport (**Davies, 2016**).

### 1.6. Stress oxydatif et maladies

Le stress oxydatif, caractérisé par une surproduction de radicaux libres, est associé à de nombreux états pathologiques (Tableau II). De nombreuses études épidémiologiques et cliniques suggèrent que le stress oxydatif pourrait être impliqué dans le développement de plus d'une centaine de pathologies humaines, notamment le diabète, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'inflammation, les tumeurs, l'accélération du processus de vieillissement, les maladies neurodégénératives, les troubles auto-immuns, ainsi que des troubles psychologiques (**Forman et Zhang, 2021; Chandrasekaran *et al.*, 2017**).

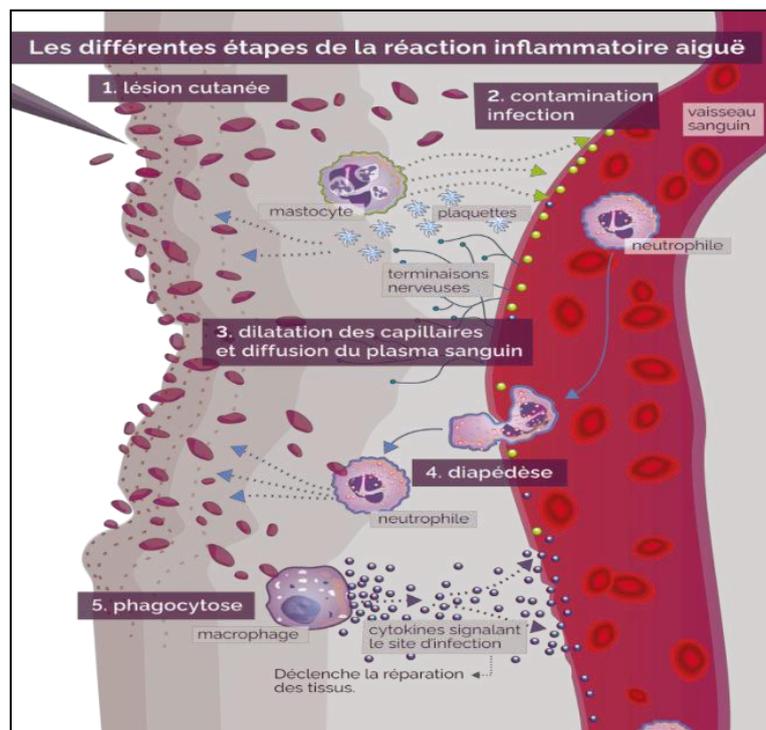
**Tableau II.** Principales maladies des radicaux libres.

Maladies	Référence
Arthrite rhumatoïde	<b>Ponist <i>et al.</i> (2020)</b>
Maladies inflammatoires	<b>Forrester <i>et al.</i> (2018)</b>
Diabète	<b>An <i>et al.</i> (2023)</b>
Maladies auto-immunes	<b>Lin <i>et al.</i> (2021)</b>
Maladies cardiovasculaires	<b>Dubois-Deruy <i>et al.</i> (2020)</b>
Athérosclérose	<b>Franceschelli <i>et al.</i> (2016)</b>
Maladie d'Alzheimer et de Parkinson	<b>Rummel et Butterfield (2022) et Kattoor <i>et al.</i> (2017)</b>
Cancer	<b>Hayes <i>et al.</i> (2020)</b>

## 2. Inflammation

### 2.1. Définition et mécanismes

L'inflammation est un mécanisme de défense naturel contre les infections et les lésions tissulaires. Elle survient dans de nombreuses maladies causées par des infections microbiennes et virales, une exposition aux allergènes, aux radiations et aux produits chimiques toxiques et en cas de maladies auto-immunes. L'inflammation se manifeste par des signes macroscopiques (rougeur, gonflement, fièvre et douleur) et est soulignée par des événements microvasculaires, cellulaires et moléculaires qui déclenchent la libération de médiateurs inflammatoires solubles, notamment des chimiokines, des cytokines, des radicaux libres et aboutissent à l'accumulation de leucocytes (granulocytes au début) dans les zones tissulaires affectées (Figure 2) (Ahmed, 2011; Noack et Kolopp-Sarda, 2018).



**Figure 2.** Etapes de la réaction inflammatoire (<https://www.maxicours.com/se/cours/la-reaction-inflammatoire/>).

### 2.2. Pathologies inflammatoires

#### 2.2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est une procédure courte, qui dure de quelques minutes à quelques jours. Les principales caractéristiques de l'inflammation aiguë sont la fuite de protéines plasmatiques ou de liquide et le mouvement des leucocytes dans une zone extravasculaire. Ces

réactions cellulaires et vasculaires sont favorisées par des facteurs chimiques produits par les cellules ou le plasma et sont responsables des symptômes cliniques classiques de l'inflammation tels que le gonflement, la rougeur, la douleur, la chaleur et la perte de fonction (**Arulselvan et al., 2016**).

En général, au cours des réponses inflammatoires aiguës, les événements et les interactions cellulaires et moléculaires minimisent efficacement les lésions ou les infections imminentes. Ce processus d'atténuation contribue au rétablissement de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë (**Mukherjee et Hooper, 2015**). Ainsi, les signaux (cytokines, chimiokines) et les types de cellules (macrophages, granulocytes et lymphocytes) sont impliqués à la fois dans l'inflammation aiguë et dans divers processus homéostatiques. Cependant, une inflammation aiguë incontrôlée peut devenir chronique et contribuer à une variété de maladies inflammatoires chroniques (**Medzhitov, 2021**).

### **2.2.2. Inflammation chronique**

L'inflammation peut devenir chronique si la cause de l'inflammation persiste ou si certains mécanismes de contrôle chargés d'arrêter le processus échouent (**Singh et al., 2019b**). L'inflammation chronique est une inflammation prolongée qui peut être nocive et entraîner des maladies, et elle peut en résulter une mutation et une prolifération cellulaire (**Te Velde et al., 2016**). Cette inflammation se caractérise par des lésions tissulaires, la prolifération cellulaire induite par les dommages et la réparation des tissus (**Furman et al., 2019**).

## **2.3. Anti-inflammatoires**

### **2.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments à propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Ils agissent en inhibant les enzymes cyclooxygénases (COX) réduisant ainsi la production de prostaglandine (**Tréchet et Jouzeau, 2014**).

### **2.3.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) utilisés pour traiter les affections inflammatoires se distinguent par leur rapidité d'action et leur puissance. Ils contiennent des hormones stéroïdiennes, des corticostéroïdes ou des glucocorticoïdes (**Rhen et Cidlowski, 2005; Ayroldi et al., 2012**). Les AIS empêchent l'activation de la phospholipase A2, en bloquant à la fois la voie des prostaglandines et celle des leucotriènes (**Mallem et Gogny, 2014**).

### 2.3.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale

Il existe cependant des plantes médicinales qui ont des effets thérapeutiques anti-inflammatoires avec peu ou pas d'effets secondaires, provenant des métabolites secondaires ou des substances phytochimiques (Oguntibeju, 2018). L'activité anti-inflammatoire des composés phénoliques, et plus particulièrement les flavonoïdes, a été démontrée dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* (Deghima *et al.*, 2022; Righi *et al.*, 2023; Meguellati *et al.*, 2024; Ben Othman *et al.*, 2024).

## 3. Systèmes de défense antioxydants

Le corps humain utilise diverses stratégies pour contrer les effets des radicaux libres et du stress oxydatif. Ces stratégies comprennent des molécules antioxydantes enzymatiques telles que le superoxyde dismutase (SOD), le catalase (CAT) et le glutathion peroxydase (GPx), et non enzymatiques (le glutathion, l'acide urique et les vitamines), qui sont toutes des antioxydants endogènes. En outre, il existe plusieurs molécules antioxydantes exogènes d'origine animale ou végétale, principalement introduites par le biais de l'alimentation ou de la supplémentation nutritionnelle (Liguori *et al.*, 2018; Halliwell, 2022).

### 3.1. Antioxydants enzymatiques

#### 3.1.1. Superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme intracellulaire, présente dans toutes les cellules des systèmes biologiques. Elle joue un rôle fondamental dans l'élimination de  $O_2^{\cdot-}$  en réagissant avec les protons pour former du  $H_2O_2$  et de l' $O_2$  (Equation 1) (Zhao *et al.*, 2021). Il existe trois formes, la SOD cytosolique contenant du cuivre et du zinc (CuZn SOD), la SOD mitochondriale (Mn-dépendante) et la SOD extracellulaire (Younus, 2018).



#### 3.1.2. Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme principalement localisée dans les peroxysomes, le foie, les reins et les globules rouges. Il agit en catalysant la décomposition du  $H_2O_2$  en eau et en oxygène (Equation 2) (Nandi *et al.*, 2019).



### 3.1.3. Glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase (GPx) est une sélénoprotéine que l'on trouve également dans les mitochondries et la matrice extracellulaire. L'enzyme élimine le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en convertissant le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) (**Equation 3**) (**Tkachenko et al., 2014**).



## 3.2. Antioxydants non enzymatiques

### 3.2.1. Glutathion réduit

Le glutathion réduit tripeptidique (GSH), présent dans le cytoplasme, les mitochondries et le noyau. Il élimine directement le OH<sup>•</sup> et l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, détoxifie le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et les peroxydes lipidiques par l'action catalytique de GPx (**Tovmasyan et al., 2015**).

### 3.2.2. Acide urique

L'acide urique est l'un des composés organiques de faible poids moléculaire, généré lors du métabolisme des purines chez l'homme. Il agit comme un piègeur de radicaux endogènes et un puissant antioxydant physiologique (**Amarnath et al., 2004**).

### 3.2.3. Vitamines

#### 3.2.3.1. Vitamine C

La vitamine C (acide L-ascorbique) est un antioxydant hydrosoluble présent dans l'alimentation et les compléments alimentaires. En tant qu'agent réducteur, il est capable de réagir avec les radicaux hydroxyles HO<sup>•</sup> et d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Ainsi, il offre la protection la plus efficace contre la peroxydation des lipides membranaires (**Kaźmierczak-Barańska et al., 2020**).

#### 3.2.3.2. Vitamine E

La vitamine E est un antioxydant liposoluble qui protège les membranes cellulaires contre la peroxydation des lipides induite par les ERO. Il existe sous formes différentes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ -tocophérol). L' $\alpha$ -tocophérol est la forme la plus active, qui peut mettre fin à une réaction en chaîne en transférant un atome d'hydrogène à un radical libre (**Moukette et al., 2015**).

### 3.2.4. Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments végétaux liposolubles largement répandus dans la nature. Ils peuvent être classés en carotènes et en xanthophylles (**Shete et Quadro, 2013**). En plus de leur capacité à agir comme précurseurs de la vitamine A, ils sont efficaces pour piéger

les radicaux hydroxyles et peroxydes, ce qui leur permet d'empêcher la peroxydation des lipides (Zuluaga *et al.*, 2017).

### **3.2.5. Oligoéléments**

Les oligoéléments (cuivre; Cu, zinc; Zn, sélénium; Se et manganèse; Mn) ont des propriétés antioxydantes. Ils servent notamment de cofacteurs des enzymes antioxydantes (Azab *et al.*, 2019).

### **3.2.6. Polyphénols**

Les polyphénols sont des composés naturels présents dans les aliments à base de plantes. Ils ont la capacité de moduler le stress oxydatif grâce à leurs propriétés bioactives. Les flavonoïdes agissent comme antioxydants par plusieurs voies. La plus puissante est celle qui consiste à piéger les radicaux libres, des chélateurs métalliques et des inhibiteurs d'enzymes responsables de la génération d'ERO (Shen *et al.*, 2022; Kaurinovic et Vastag, 2019).

## **4. Composés phénoliques**

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires d'un poids moléculaire élevé. Ils sont largement distribués dans le règne végétal (Bertelli *et al.*, 2021). Ces composés sont également présents dans les sources alimentaires, notamment les fruits, les légumes, les noix, les graines, les fleurs et les écorces d'arbres, ainsi que dans les boissons courantes telles que le vin, la bière et le thé. Ils font donc partie intégrante de l'alimentation humaine (Pandey et Rizvi, 2009). La structure chimique des polyphénols est définie par la présence d'au moins un anneau phényle et d'un ou plusieurs substitués hydroxyles. La majorité des substances phénoliques naturelles peuvent être classées comme des phénols simples ou des flavonoïdes (Singla *et al.*, 2019).

### **4.1. Classification**

La classification des polyphénols est basée sur le nombre d'anneaux phénoliques présents et sur les composants structurels qui lient ces anneaux entre eux. Cela permet de différencier les molécules en acides phénoliques, flavonoïdes, tanins, stilbènes et lignanes (Figure 3) (Cutrim et Cortez, 2018).

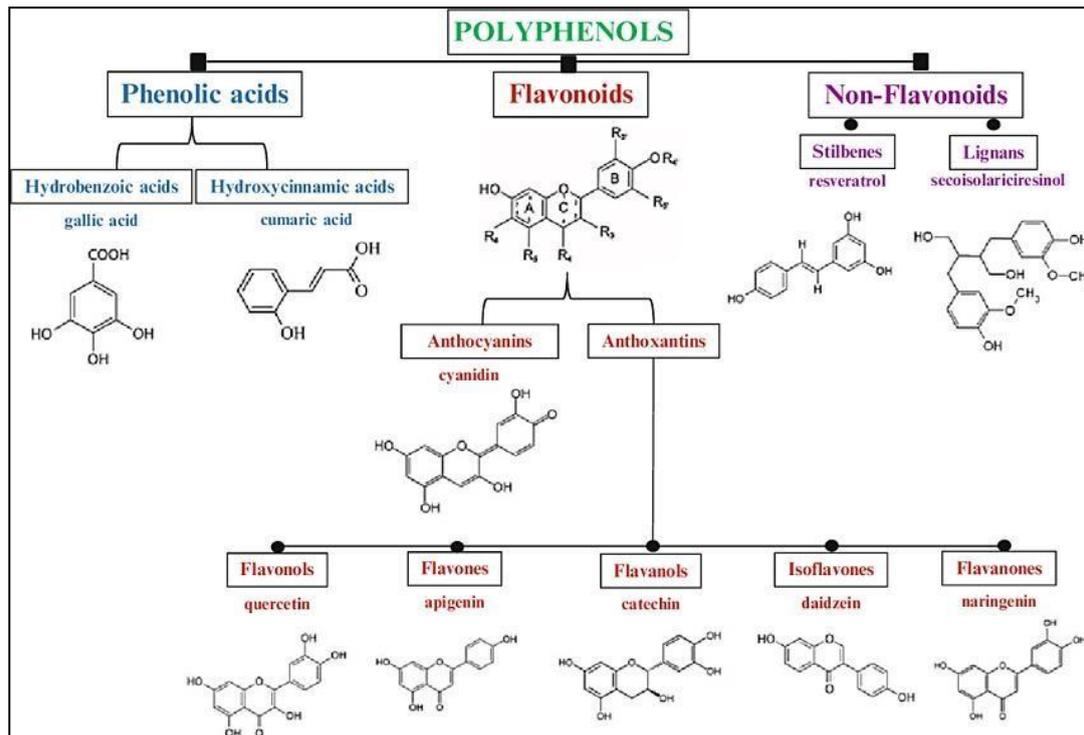


Figure 3. Classe de polyphénols (Jimenez-Del-Rio et Velez-Pardo, 2015).

#### 4.1.1. Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont des composés phénoliques non-flavonoïdes, ils sont trouvés dans les céréales, les cacahuètes, le café et les baies (Guo *et al.*, 2017). Principalement dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique. Selon leurs caractéristiques structurales, les acides phénoliques se distinguent par les groupes hydroxyles de l'anneau aromatique. Ils sont divisés en acides hydroxybenzoïques et hydroxycinnamiques (Figure 4) (Rashmi et Negi, 2020).

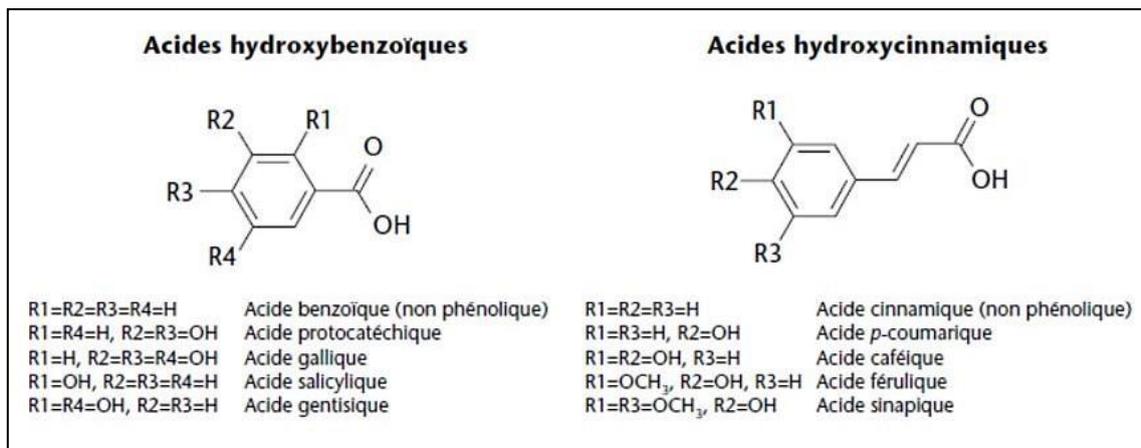
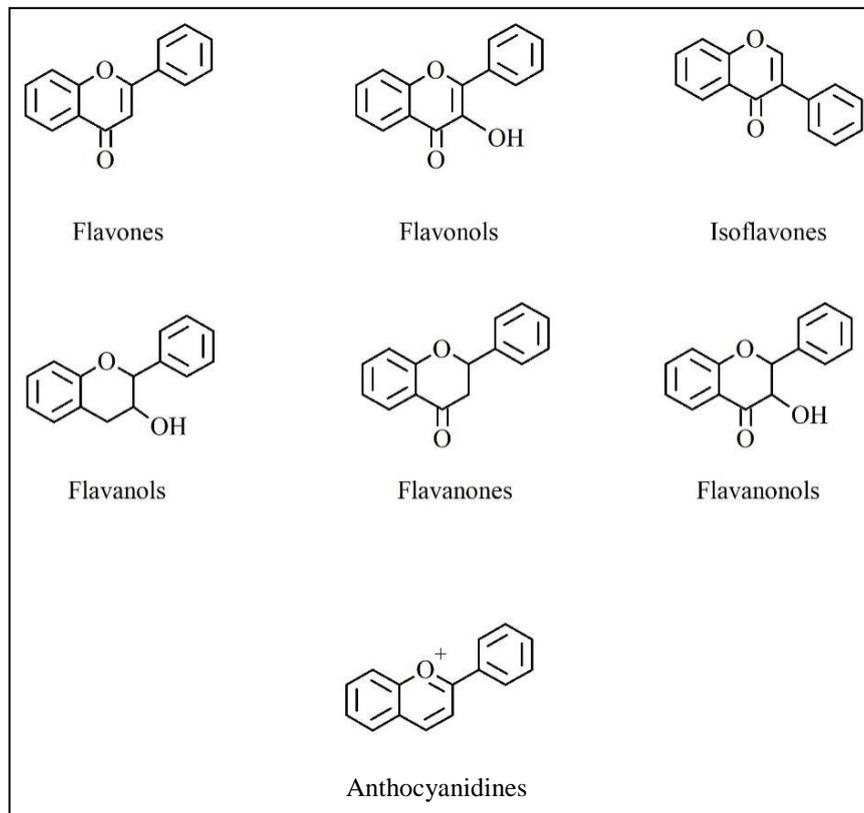


Figure 4. Structure chimique des acides hydroxybenzoïques et hydroxycinnamiques (Cutrim et Cortez, 2018).

#### 4.1.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent la majorité de la classe des polyphénols naturels et donnent des couleurs différentes aux feuilles, aux fruits et aux fleurs. La structure de base de ces composés est C6-C3-C6, ce qui correspond à la combinaison de deux anneaux benzéniques avec trois carbones pour produire un hétérocycle oxygéné (**Lin et al., 2016**). En fonction de l'état d'oxydation du cycle pyranique central, les flavonoïdes peuvent eux-mêmes être subdivisés en de nombreuses sous-classes : flavonols, flavones, flavanones, anthocyanidines, flavanols et isoflavones (Figure 5) (**Panche et al., 2016**).



**Figure 5.** Structure fondamentale des principales sous-classes de flavonoïdes (**Bertelli et al., 2021**).

#### 4.1.3. Tanins

Les tanins sont un type particulier de composés phénoliques présentant une large gamme de poids moléculaires, allant de 500 Da à 30 000 Da (**El Khawand et al., 2018**). Ils sont présents dans la majorité des espèces végétales, où ils jouent un rôle protecteur contre la prédation et peuvent également influencer la régulation de la croissance des plantes. Les tanins sont généralement classés en tanins hydrolysables et en tanins condensés (**Das et al., 2020**).

#### **4.1.3.1. Tanins hydrolysables**

Les tanins hydrolysables se composent de molécules phénoliques formant des esters avec l'acide gallique et ses dimères (acide digallique et acide ellagique), associés à des monosaccharides, principalement le glucose. Ils peuvent être facilement hydrolysés par le clivage de la liaison ester dans des conditions d'alcali dilué, d'acide dilué ou d'enzyme (**Das et al., 2020**).

#### **4.1.3.2. Tanins non hydrolysables ou condensés**

Les tanins non hydrolysables sont des oligomères formés par la condensation d'unités structurales de flavan-3-ol et de flavan-3-4-diol. Ces composés ne sont pas facilement hydrolysés, ils se décomposent dans des conditions alcooliques acides, permettant de générer des pigments rouges composés d'anthocyanidols (**Gourlay et Constabel, 2019**).

#### **4.1.4. Stilbènes**

Les stilbènes sont des métabolites spécialisés, dérivés de plus de 100 espèces de plantes, ayant une structure en C6-C2-C6 (1,2-diphényléthylène), dans lequel deux anneaux phényles sont reliés par un éthylène à double liaison (**Teka et al., 2022**).

#### **4.1.5. Lignanes**

Les lignanes sont des métabolites secondaires présents dans les plantes, en particulier dans les céréales, les légumineuses et les légumes riches en fibres (**Landete, 2012**). Ils ont une structure composée d'une unité dorsale C6-C3 qui est reliée à des sites C8 et C8'.

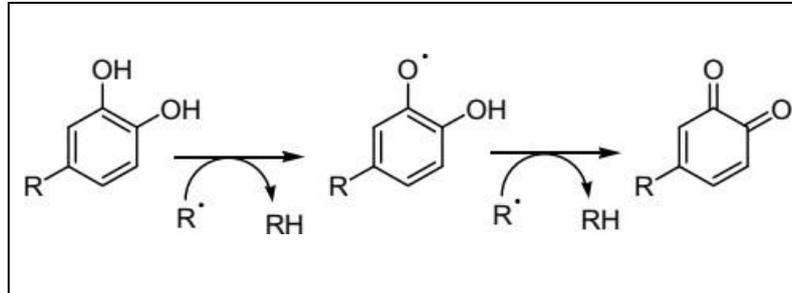
### **4.2. Activités biologiques**

#### **4.2.1. Activité antioxydante**

Des preuves épidémiologiques et cliniques démontrent que les régimes riches en polyphénols peuvent réduire le risque de plusieurs maladies chroniques liées à l'âge, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer et les troubles cognitifs (**Debelo et Ferruzzi, 2020**). Les polyphénols possèdent des caractéristiques chimiques liées aux substances phénoliques et de fortes propriétés antioxydantes, qui se manifestent par leur capacité à éliminer les radicaux libres et à chélater efficacement les ions métalliques et à activer la synthèse d'enzymes antioxydantes (**Singla et al., 2019**).

#### 4.2.1.1. Piégeage des radicaux libres

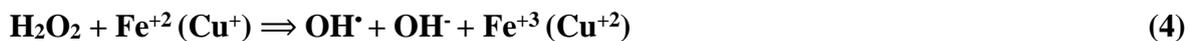
De nombreux composés flavonoïdes présentent une capacité de piégeage des ERO. Le radical hydroxyle ( $\text{OH}^\bullet$ ) pourrait agir en tant que donneur d'atomes d'hydrogène (Figure 6), ce qui possède la capacité antioxydante (Shamanin *et al.*, 2022).



**Figure 6.** Mécanisme de piégeage de radical libre par un flavonoïde (Purgatorio *et al.*, 2024).

#### 4.2.1.2. Chélation des ions métalliques

La capacité de chélation de ces flavonoïdes est associée à des effets bénéfiques, tels que la neutralisation d'ERO. Les propriétés antioxydantes s'exercent principalement par la chélation des métaux, en particulier du  $\text{Fe}^{+2}$  et du  $\text{Cu}^{+2}$ . Le  $\text{OH}^\bullet$  peut également provenir de la réduction du  $\text{H}_2\text{O}_2$  par un métal de transition, comme par exemple le  $\text{Fe}^{+2}$ , qui est appelée la réaction de Fenton (Equation 4) (Zhang et Tsao, 2016).



#### 4.2.1.3. Modulation des enzymes

L'activité des polyphénols fait l'inhibition de la lipoxgénase, de la cyclooxygénase (COX), de la myéloperoxydase (MPO), de la NADPH oxydase et de la xanthine oxydase (XO), empêchant la génération d'ERO. En outre, ils inhibent les enzymes aux propriétés antioxydantes reconnues, telles que la CAT et la SOD (Kurek-Górecka *et al.*, 2013).

#### 4.2.2. Activité antimicrobienne

Un certain nombre d'études ont indiqué que les extraits de plantes riches en polyphénols sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes pathogènes (Daglia, 2012; Baali *et al.*, 2021; Nabti *et al.*, 2023). Ces derniers exercent une activité antibactérienne sur un large éventail de bactéries, y compris les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, ainsi que sur les champignons (Saavedra *et al.*, 2010).

#### 4.2.3. Activité anticancéreuse

Plusieurs études menées *in vitro* sur des lignées de cellules cancéreuses ou *in vivo* à l'aide de modèles animaux ont rapporté que les composés phénoliques possèdent une activité anticancéreuse (Pavan *et al.*, 2015; Terkmane *et al.*, 2018; Nguyen *et al.*, 2020; Gull *et al.*, 2022).

Certains flavonoïdes (epigallocatechin-3-gallate, quercetine, génistéine, daidzéine et biochanine) le resvératrol, les tannins, l'épigallocatechine-3-gallate, l'acide gallique et l'anthocyanine ont montré des effets protecteurs dans certains modèles cancéreux (Rady *et al.*, 2018; Kluska et Woźniak, 2021).

#### 4.3.4. Activité anti-inflammatoire

Des études scientifiques *in vivo* et *in vitro* ont démontré que les polyphénols peuvent avoir des propriétés anti-inflammatoires (Maleki *et al.*, 2019; Deghima *et al.*, 2022; Righi *et al.*, 2023; Meguellati *et al.*, 2024). Les polyphénols sont des inhibiteurs de certaines enzymes, la cyclooxygénase (COX), la lipoxycgénase (LOX) et l'iNOS, associées aux propriétés pro-inflammatoires (Călinoiu et Vodnar, 2018).

#### 4.3.5. Autres effets biologiques des polyphénols

D'autres effets bénéfiques sur la santé, tels que les activités antiallergiques, hépatoprotectrices, antihypertenseurs, antivirales et comme traitement des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et combattant le vieillissement (Li *et al.*, 2014; Serino et Salazar, 2018), sont liés à la consommation de polyphénols alimentaires (Di Lorenzo *et al.*, 2021).

### 5. Présentation de la plante étudiée

#### 5.1. Description botanique

L'espèce *Teucrium chamaedrys* L., originaire de la région méditerranéenne, également connu sous le nom de germandrée petit-chêne, est un arbuste nain vivace à feuilles persistantes lobulés ou dentés et à des fleurs pourpre ou rose, avec des tiges dressées ligneuse et térébrante à la base, et qui atteignent 10-30cm de hauteur, est particulièrement rhizomateux (Figure 7), elle pousse principalement sur le calcaire, dans les prairies montagneuses, les pâturages, les zones rocheuses, et les forêts jusqu'à 1000m d'altitude (Vladimir-Knežević *et al.*, 2014; Ciocarlan *et al.*, 2022).

*T. chamaedrys* L. présente plusieurs noms vernaculaires : Anglais (Wall germander), Arabe (بلوط الأرت), Français (petit-chêne) (Mamdoh *et al.*, 2023).



**Figure 7.** Aspect morphologique de *Teucrium chamaedrys* L.  
(<https://www.infoflora.ch/en/flora/teucrium-chamaedrys.html>)

### 5.3. Systématique

Selon Mamdoh *et al.* (2023), la systématique de *T. chamaedrys* L. est présentée de la manière suivante :

- **Règne:** Plantae
- **Embranchement:** Eudicots
- **Classe:** Equisetopsida
- **Ordre:** Lamiales
- **Famille:** Lamiaceae
- **Genre:** *Teucrium* L.
- **Espèce:** *Teucrium chamaedrys* L.

### 5.2. Répartition géographique

Le genre *Teucrium* L. comprend environ 300 espèces. L'espèce *T. chamaedrys* L. dont le centre de distribution se situe dans les régions à climat doux, telles que la Méditerranée en Europe (Italie, Grèce, France, Serbie, Espagne et Croatie), l'Afrique du Nord et le Moyen-

Orient (Irak, Iran, Balkans et Turquie) (Jarić *et al.*, 2020; Navarro, 2020). En Algérie, la plante est distribuée dans la région du Nord (Quézel et Santa, 1963).

#### **5.4. Utilisation traditionnelle**

Depuis des milliers d'années, *T. chamaedrys* L. a un très large éventail d'utilisations dans la médecine traditionnelle, en particulier comme plante médicinale dans ses centres de distribution (Jakovljević et Stanković, 2020). C'est principalement la partie aérienne qui est utilisée, le plus souvent lorsque la plante est en fleur (Mamdoh *et al.*, 2023). En outre, la plante est utilisée pour ses effets anti-inflammatoires, antirhumatismaux, antiulcéreux, antidiabétiques, antipyrétiques, toniques, diaphorétiques et diurétiques. Ainsi, la plante est utilisée pour traiter les plaies, la diarrhée, l'obésité, l'anorexie, la conjonctivite, la leucorrhée, les abcès, les hémorroïdes, les troubles digestifs, l'asthme, les infections utérines et comme agent antispasmodique et antiseptique (Küçük *et al.*, 2006; Šavikin *et al.*, 2013).

#### **5.5. Composition chimique**

*T. chamaedrys* L. comprend des métabolites secondaires tels que les flavonoïdes et les acides phénoliques, les saponines (Scognamiglio *et al.*, 2012; Frezza *et al.*, 2017; Abdullah *et al.*, 2022). La composition chimique de l'extrait méthanolique *T. chamaedrys* a été décrite par Vlase *et al.* (2014), dont les principaux composés identifiés sont l'acide chlorogénique, l'acide coumarique, la quercitine et la rutine.

# **MATERIEL ET METHODES**

## **1. Matériel**

### **1.1. Matériel biologique**

#### **1.1.1. Matériel végétal**

La partie aérienne de la plante *T. chamaedrys* L. a été récoltée au mois de mai 2023 dans la région de Bouira (36°22'29.6" N et 160 4°54'7.2" E). La plante fraîchement collectée a été séchée à l'abri de la lumière et conservée dans un endroit sec et à température ambiante. A l'aide d'un broyeur électrique (Skaneck, Chine), la plante a été broyée pour obtenir une poudre fine, qui a servi pour la préparation de notre extrait.

#### **1.1.2. Souches bactériennes**

Quatre souches bactériennes, fréquemment impliquées dans les pathologies humaines, ont été sélectionnées parmi la collection internationale (American Type Culture Collection, ATCC) dont :

- Les bactéries à Gram positif : *Bacillus cereus* ATCC 14579 et *Listeria monocytogenes* ATCC 13932;
- Les bactéries à Gram négatif : *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 et *Escherichia coli* ATCC 8739.

Ces souches nous ont été fournies par Madame DJEMOUAI Nadjet de la collection du Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens (LBSM) de l'ENS Kouba et la collection internationale d'American Type Culture Collection (ATCC).

#### **1.1.3. Animaux**

Des rats femelles Albino Wistar pesant dont le poids varie entre 232 à 318g ont été utilisés. Les animaux ont été procurés auprès de l'Institut Pasteur d'Alger et ont été placés dans des cages en polypropylène dans des conditions normales du laboratoire, 12 h lumière/12 obscurité, à température ambiante (23-25°C), ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard. Après une période d'adaptation de 15 jours, les animaux sont pesés, marqués et soumis à jeun pendant une nuit avant le début des expérimentations.

## 1.2. Matériel non biologique

Les produits chimiques principalement utilisés dans cette étude sont : méthanol, quercétine dihydraté (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>9</sub>), réactif de Folin-Ciocalteu, carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), acide gallique (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>), acide sulfurique, phosphate de sodium, molybdate d'ammonium, trichlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>), 2,2-diphényl-1 picryle hydrazyl (DPPH), acide ascorbique (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>), chlorure ferreux (FeCl<sub>3</sub>), ferricyanure de potassium K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, acide trichloracétique (TCA), 2,2'-azinobis 3 ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS), persulfate de potassium (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), β-carotène, Tween 40, hydroxytoluène butylé (BHT), chloroforme, diméthyle sulfoxyde (DMSO), eau physiologique stérile, gélose Mueller-Hinton (MH), Gentamicine (10µg), bouillon Mueller Hinton (MHB), rouge de phénol, Diclofenac de sodium, Bovine Serum Albumin (BSA) et carraghénine.

Les équipements variés employés pour nos analyses incluent un extracteur de type Soxhlet, un évaporateur rotatif de type Heidolph (Allemagne), une balance (Ohaus, Chine), un spectrophotomètre UV-visible (Secomam, France), une étuve (Mettler, Allemagne), un bain-marie (Mettler, Allemagne) et un pied à coulisse numérique (Moineau, France).

## 2. Méthodes

### 2.1. Extraction des composés phénoliques

L'extraction des composés phénoliques de *T. chamaedrys* L. a été effectuée selon la méthode décrite par **Vongsak *et al.* (2013)**. Une quantité de 20g du matériel végétal séché et réduit en poudre a été introduite individuellement dans une cartouche et extraite avec 300mL de méthanol (80%) dans le Soxhlet. Le processus d'extraction a été effectué pendant 6h. L'extrait obtenu a été filtré à l'aide d'un papier filtre n°01 (Prat Dumas). Le filtrat obtenu a été ensuite séché à 40°C à l'aide d'un évaporateur rotatif (Heidolph, Allemagne). L'extrait obtenu a été séché puis stocké à une température de 4°C jusqu'à leur utilisation.

### 2.2. Calcul du rendement

Le rendement de l'extrait hydrométhanolique (R) se calcule en exprimant en pourcentage le rapport entre la masse de l'extrait et la masse de la matière végétale utilisée, et ce, en multipliant le résultat par 100. Cette mesure est obtenue grâce à la formule suivante :

$$R (\%) = [(P1-P2) / P3] \times 100 \quad (5)$$

**P1** : Poids du ballon après évaporation.

**P2** : Poids du ballon vide.

**P3** : Poids de la matière végétale de départ.

## **2.3. Etude phytochimique**

### **2.3.1. Dosage des polyphénols totaux**

La Teneur en Polyphénols Totale (TPT) présente dans l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. est évaluée à l'aide de la méthode de Folin-Ciocalteu décrite par **Li et al. (2007)**. Ce réactif est formé d'acide phosphomolybdique et d'acide phosphotungstique qui est réduit par l'oxydation des phénols en oxyde bleu de tungstène et de molybdène. Brièvement, 200µL de l'extrait ou de standard (acide gallique) ont été mélangés avec 1mL de solution de Folin (diluée 10 fois), puis incubés à température ambiante pendant 4min. Ensuite, 800µL de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) à 7,5% ont été ajoutés au mélange, qui a été incubé pendant 2h. L'absorbance a été mesurée à 765nm contre un blanc contenant tous les réactifs sauf l'extrait. La teneur en polyphénols totaux a été calculée à partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage établie avec l'acide gallique (0-100µg/mL) et exprimée en µg d'équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg Ex).

### **2.3.2. Dosage des flavonoïdes totaux**

La Teneur en Flavonoïdes Totaux (TFT) dans l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. a été analysée pour évaluer leur contenu en TFT en appliquant la méthode du trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ), selon le protocole décrit par **Djeridane et al. (2006)**. Cette méthode repose sur la création d'une liaison covalente entre les groupements hydroxyles (OH) des flavonoïdes et l' $\text{AlCl}_3$ , ce qui engendre la formation d'un complexe jaune avec une absorbance maximale à 430nm. Un millilitre (1mL) d'échantillon ou standard (quercétine), préalablement dilué dans du méthanol, ont été mélangés avec 1mL de solution méthanolique d' $\text{AlCl}_3$  (2%). Les solutions obtenues sont incubées pendant 10min à température ambiante, puis l'absorbance est mesurée à 430nm. La TFT est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage établie avec de la quercétine (0-40µg/mL) et calculée en microgrammes d'équivalent quercétine par milligramme extrait (µg QE/mg Ex).

## **2.4. Evaluation de l'activité antioxydante *in vitro***

### **2.4.1. Capacité antioxydante totale (CAT)**

La méthode utilisée pour évaluer la Capacité Antioxydante Totale (CAT) ou l'activité réductrice des extraits implique la mesure de la réduction du molybdène, présent sous la forme d'ions molybdate  $\text{MoO}_4^{2-}$ , en molybdène  $\text{MoO}^{2+}$ . Cette évaluation est effectuée conformément à la méthode de phosphomolybdène décrite par **Prieto et al. (1999)**. Le principe fondamental de cette méthode repose sur la capacité de l'antioxydant à réduire le

molybdène en formant un complexe vert de phosphate dans un milieu acide. Un volume de 0,3mL de l'extrait à des concentrations variables est combiné avec 3mL de la solution du réactif contenant 0,6M d'acide sulfurique, 28mM de phosphate de sodium et 4mM de molybdate d'ammonium. Les tubes sont ensuite incubés dans un bain-marie (Memmert, Allemagne) à 95°C pendant 90min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions est mesurée à 695nm par rapport à un blanc où l'extrait est substitué par du méthanol. La CATest calculée à partir d'une équation de régression établie avec l'acide ascorbique et exprimée en µg équivalent d'acide ascorbique par mg extrait (µg EAA/mg Ex).

#### **2.4.2. Test d'activité anti-radicalaire (DPPH<sup>•</sup>)**

Le DPPH<sup>•</sup> (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), est un radical utilisé pour évaluer l'activité antioxydante. Ce radical présente une couleur violette et absorbe à 517nm. Lorsqu'il est exposé à des composés antioxydants, il subit une réduction, ce qui entraîne un changement de couleur vers le jaune. La mesure de l'effet de chaque extrait sur le DPPH s'effectue en suivant le protocole décrit par **Li et al. (2009)**. Un volume de 1mL d'une solution fraîchement préparée de DPPH<sup>•</sup> (0,1mM) est ajouté à 3mL de l'extrait à différentes concentrations ou du standard (acide ascorbique). Après une incubation de 30min dans l'obscurité à température ambiante, l'absorbance est mesurée à 517nm contre un contrôle où l'extrait est remplacé par le méthanol. Le pourcentage d'inhibition (I%) est calculé selon la relation qui suit :

$$I (\%) = [(A1 - A2) / A1] \times 100 \quad (6)$$

**I:** Pourcentage d'inhibition, **A1:** Absorbance du contrôle (solution du DPPH sans extrait) et **A2:** Absorbance en présence d'extrait.

La valeur de la concentration inhibitrice de 50% du DPPH (IC<sub>50</sub>) de l'extrait est calculée, exprimée en µg/mL et comparée avec celle d'acide ascorbique.

#### **2.4.3. Test de réduction du radical-cation ABTS<sup>•+</sup>**

Le test de piégeage du radical ABTS<sup>•+</sup> (2,2-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique) est basé sur la capacité d'un antioxydant de le réduire. En réagissant avec le persulfate de potassium (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>). L'ajout de donneur d'hydrogène permet de réduire ce radical et provoque la décoloration du mélange. Cette décoloration est mesurable à 734nm (**Kasote et al., 2019**). Selon le protocole de **Re et al. (1999)**. La préparation de la solution du radical cationique ABTS implique de mélanger 2,45mM d'ABTS avec 7mM de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Après une incubation de 16h, cette solution est diluée avec de l'eau distillée jusqu'à ce qu'elle

atteint une absorbance de  $0,7 \pm 0,03$  à 734nm. Un volume de 1,9mL de cette solution fraîchement préparée est ajouté à 0,1mL de l'extrait à différentes concentrations. Puis, l'absorbance est mesurée après 7min d'incubation à température ambiante à 734nm, le Trolox est utilisé comme standard. Le calcul du pourcentage d'inhibition (I%) est déterminé en utilisant l'équation du DPPH, et les valeurs des  $IC_{50}$  sont exprimées en  $\mu\text{g/mL}$ .

#### **2.4.4. Pouvoir réducteur du fer (FRAP)**

La méthode FRAP (Ferric Reducing Antioxydant Power) permet de mesurer la capacité antioxydante totale des extraits de plantes en évaluant la réduction du fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) contenu dans le complexe ferricyanure de potassium  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) **Bentabet et al. (2014)**.

Le test FRAP est déterminé selon la méthode décrite par **Oyaizu (1986)**. Un volume de 2,5mL de l'extrait ou standard (acide ascorbique), à différentes concentrations, est mélangé avec 2,5mL d'une solution du tampon phosphate 0,2M (pH 6,6) et 2,5mL d'une solution de  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  à 1%. Ce mélange est ensuite incubé à 50°C dans un bain-marie (Memmert, Allemagne) pendant 20min. Après incubation, 2,5mL d'acide trichloroacétique (TCA) à 10% sont ajoutés pour arrêter la réaction, puis les tubes sont centrifugés (Sigma) à 3000rpm pendant 10min. Un volume de 2,5mL du surnageant est mélangé avec 2,5mL d'eau distillée et 0,5mL d'une solution aqueuse de  $\text{FeCl}_3$  à 0,1%. Les absorbances sont mesurées à 700nm contre un blanc où l'extrait est remplacé par du méthanol à l'aide d'un spectrophotomètre (Secomam, France). Les résultats sont exprimés en  $A_{0,5}$  qui représente la concentration où l'absorbance atteint 0,5.

#### **2.4.5. Test de blanchissement de $\beta$ -carotène**

L'évaluation de la capacité de l'extrait à inhiber la peroxydation lipidique a été réalisée selon le test  $\beta$ -carotène/acide linoléique (**Aslan et al., 2006**). Ce test implique la mesure à 490nm, de la décoloration du  $\beta$ -carotène due à son oxydation par les produits de dégradation de l'acide linoléique. Pour ce faire, une émulsion de  $\beta$ -carotène/acide linoléique a été préparée en dissolvant 0,5mg de  $\beta$ -carotène dans 1mL de chloroforme, auquel ont été ajoutés 25 $\mu\text{L}$  d'acide linoléique et 200mg de Tween 40. Le chloroforme a été évaporé à 40°C à l'aide de l'évaporateur rotatif de type Heidolph (Allemagne). Par la suite, 100mL d'eau distillée saturée en oxygène ont été ajoutés au mélange avec une agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel a ensuite été aliquoté (2,5mL) dans des tubes à essai, auxquels ont été ajoutés 350 $\mu\text{L}$  de l'extrait préparé (5mg/mL). Cette procédure a été répétée avec du BHT (2mg/mL) utilisé

comme contrôle positif, ainsi qu'avec du méthanol comme contrôle négatif. Les absorbances ont été lues à 490nm après 20min, 40min, 60min, 80min, 100min et 120min d'incubation à température de 50°C à l'obscurité. Le pourcentage de l'activité antioxydante (AA%) a été déterminé comme suit :

$$AA (\%) = (AE/AEt0) \times 100 \quad (7)$$

**AE**: absorbance en présence de l'extrait ou BHT et **AEt0**: absorbance en absence de l'extrait ou BHT à t0.

## **2.5. Evaluation de l'activité antibactérienne**

### **2.5.1. Méthode des disques**

Le test antibactérien est réalisé par la méthode des disques sur milieu gélosé selon le protocole décrit par **Abdelli et al. (2016)**. Les souches bactériennes ont été réactivées afin d'obtenir des cultures jeunes en phase de croissance exponentielle. Ces cultures ont été ensuite transférées sur de la gélose nutritive et incubées à une température de 37°C pendant 12 à 24h. Pour préparer les suspensions bactériennes, une ou plusieurs colonies de chaque culture pure ont été prélevées et ajoutées à 10mL d'eau physiologique stérile jusqu'à obtenir une turbidité équivalente à 0,5 sur l'échelle de McFarland (**Aycan et al., 2015**). Les concentrations bactériennes de l'inoculum ont été obtenues en utilisant la turbidité et en mesurant la densité optique (DO) à 600nm à l'aide d'un spectrophotomètre (Secoman). Une DO allant de 0,08 à 0,1 équivaut à une concentration de 10<sup>6</sup> unités formant colonies par millilitre (UFC/mL) (**Athamena et al., 2010**).

Les suspensions bactériennes ont été ajoutées à la gélose Mueller-Hinton (MH) à raison de 1.5mL pour 150mL de milieu de culture. Deux concentrations différentes (50 et 100mg/mL) d'extrait de *T. chamaedrys* L. dissous dans 1mL de DMSO ont été testées. Des disques de papier filtre Wattman N° 03 stériles de 6mm de diamètre ont été imprégnés de 10µL de l'extrait et déposés sur la surface de la gélose. Des disques standards contenant un antibiotique de référence, la Gentamicine (10µg), ont servi de contrôle positif. Les disques du contrôle négatif ont été imprégnés de 10µL de DMSO. Ensuite, les boîtes de Petri sont maintenues à 4°C pendant 2h puis incubées à 37°C pendant 24 à 48h. Les diamètres des zones d'inhibition (mm) ont été mesurés, y compris le diamètre des disques. Cette mesure est représentée à travers divers symboles proportionnels à l'activité antibactérienne (Tableau III).

**Tableau III.** Echelle de sensibilité des germes (Djabou *et al.*, 2013).

Inhibition (mm)	Transcription	Sensibilité
0	0	Résistant
<8	±	Non sensible
8 < Ø < 14	+	Moyennement sensible
14 < Ø < 20	++	Sensible
> 20	+++	Extrêmement sensible

### 2.5.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice

L'effet bactériostatique de l'extrait examiné est évalué en déterminant sa concentration minimale inhibitrice (CMI) à l'aide de la méthode de microdilution (Kpodekon *et al.*, 2013). La CMI est définie comme la plus faible concentration d'extrait à laquelle aucun signe de croissance bactérienne n'est observé (Haddouchi *et al.*, 2016). Tous les tests ont été réalisés dans le bouillon Mueller Hinton (MHB). Des dilutions en série par demi ont été préparées dans des microplaques de 96 puits, couvrant une gamme de concentrations définie. Lessouches bactériennes, ajustées à une concentration finale de  $10^6$  UFC/mL, ont été utilisées, avec du rouge de phénol (0,02g/L) comme indicateur de croissance bactérienne. Les microplaques ont été mises en incubation à 37°C pendant 24h.

### 2.5.3. Détermination de la concentration minimale bactéricide

La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus faible concentration de substance qui laisse au plus 0,01% de germes survivants. C'est la plus petite concentration d'une substance qui peut tuer les bactéries après 18 h de culture à 37 °C (Fettah *et al.*, 2018). A l'aide d'une anse de platine, les contenus des puits dans lesquels aucun trouble n'a été observé ont été prélevés etensemencés sur une gélose Mueller-Hinton en commençant par le puits de la CMI. Donc, c'est la concentration minimale dont il n'y a pas de poussée bactérienne.

## 2.6. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*

### 2.6.1. Inhibition de la dénaturation de la BSA

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* de l'extrait méthanolique a été déterminée par la dénaturation de la Bovine Serum Albumin (BSA) par la chaleur selon la méthode décrite par Ben Othman *et al.* (2024). Un volume de 1mL de la solution d'extrait méthanolique à différentes concentrations a été mélangé avec 1mL de solution d'albumine de sérum bovin

(0,2 %) préparée dans le tampon Tris-HCl (50 mM, pH 6,6). Le contrôle a été préparé en remplaçant l'extrait par le tampon Tris-HCl et en utilisant comme standard le Diclofénac de sodium. Les tubes ont été ensuite chauffés à 37°C pendant 15min puis à 72°C pendant 5min. L'absorbance a été mesurée à 660nm en utilisant un spectrophotomètre UV-visible après refroidissement à température ambiante. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA a été calculé en utilisant l'équation du DPPH. Les (IC<sub>50</sub>) de l'extrait ainsi que le Diclofénac de sodium ont été calculées et exprimées en µg/mL.

## **2.7. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo***

Des rats femelles Albino Wistar pesant entre 232 à 318g ont été divisés en quatre groupes de quatre rats chacun dans des cages standards, maintenues dans une pièce à température ambiante avec une alimentation et de l'eau à volonté 12h avant l'expérimentation, les souris testées ont été privées de tout nutriment.

Le protocole suivi pour l'induction de l'œdème de la patte des rats est celui décrit par **Boubacar *et al.* (2023)**. L'œdème a été induit en injectant 0,1mL de suspension de carraghénine à 1% dans la région sous plantaire de la patte arrière droite des rats. Les rats du groupe témoin ont reçu de l'eau physiologique 1mL/kg et le groupe de rats de référence a reçu 10mg/kg de Diclofenac de sodium, par voie orale. Les groupes de test de rats ont été traités par voie orale avec 200mg/kg et 400mg/kg d'extrait (préparé dans du Tween 80 à 3%) 1h avant l'injection de carraghénine. Le diamètre de la patte a été mesuré par le pied à coulisse digitale (Moineau, France) avant l'administration de la carraghénine (0h); puis à 1h, 2h, 3h et 4h après son administration. L'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait a été exprimée en pourcentage d'inhibition de l'œdème selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (V_t - V_0) \text{ témoin} - (V_t - V_0) \text{ test} / (V_t - V_0) \text{ témoin} \times 100 \quad (8)$$

**V<sub>0</sub>**: représente le volume de la patte à t = 0 (avant l'injection de la carraghénine).

**V<sub>t</sub>**: représente le volume de la patte au temps t.

## **2.8. Analyse statistique**

Les résultats des différents tests effectués *in vitro* et *in vivo* sont exprimés en moyenne ± Déviation standard (DS) et moyenne ± Erreur Standard de Mesure (SEM), respectivement. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism 7. Les différences ont été considérées statistiquement significatives pour p<0,05 dont l'ensemble des analyses statistiques en utilisant le test de Student ainsi que l'analyse de la covariance «One way» suivie du test de Dunnett.

# **RESULTATS ET DISCUSSION**

## 1. Rendement des composés phénoliques

L'extraction est un processus de séparation des matières végétales actives ou des métabolites primaires et secondaires à l'aide d'un solvant approprié et d'une procédure d'extraction standard (**Bitwell et al., 2023**).

Dans cette étude, l'extraction a été réalisée par la méthode de Soxhlet dans le méthanol aqueux (80%), dans l'objectif d'extraire à la fois les composés polaires et ceux de polarité moyenne à faible.

L'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. a donné un rendement de  $10,75 \pm 1,76\%$ . Ce résultat est inférieur à celui rapporté par **Stankovic et al. (2010)**, qui ont obtenu un rendement de  $19,3 \pm 0,70\%$ .

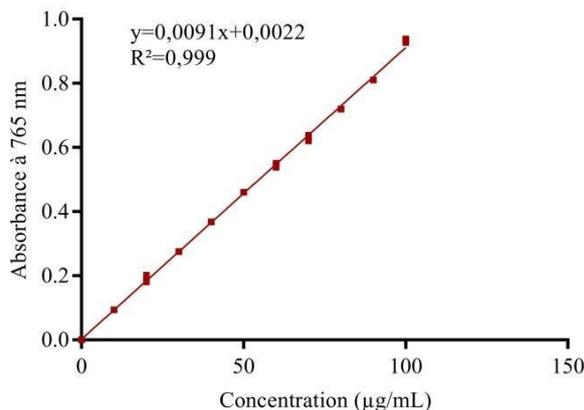
D'après **Zhang et al. (2018)**, plusieurs facteurs, tels que l'origine de la récolte de l'espèce, le moment de la récolte, la partie de la plante récoltée, la durée de séchage et la méthode d'extraction, ainsi que la polarité des solvants utilisés, peuvent avoir un impact direct sur les rendements en composés phénoliques, parmi d'autres éléments.

## 2. Etude phytochimique

### 2.1. Dosage des polyphénols totaux

Les polyphénols constituent une classe majeure de produits phytochimiques ayant des effets favorables sur diverses conditions pathologiques (**Shen et al., 2022**).

Les polyphénols totaux présents dans l'extrait hydro-méthanolique de *T. chamaedrys* L. ont été quantifiés en utilisant la méthode de Folin-Ciocalteu, reconnue pour sa faisabilité et sa reproductibilité. La concentration en composés phénoliques dans l'extrait a été déterminée en se basant sur l'équation de régression linéaire ( $y=ax+b$ ) établie à partir d'une courbe réalisée avec de l'acide gallique à diverses concentrations (Figure 8). Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{g}$  équivalent d'acide gallique (EAG) par mg extrait ( $\mu\text{g}$  EAG/mg Ex).



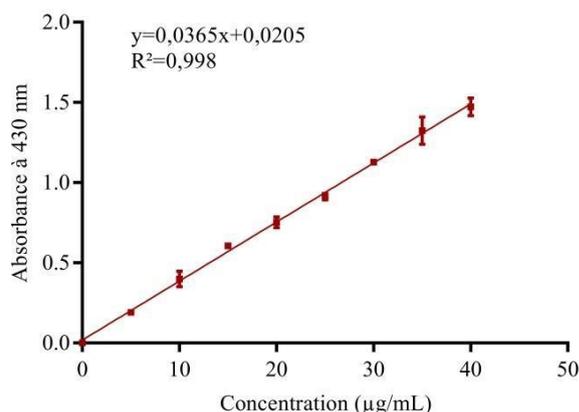
**Figure 8.** Courbe d'étalonnage de l'acide gallique. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

Le résultat du dosage des polyphénols totaux révèle que l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. contient une teneur de  $229,27 \pm 5,85 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ . Ce résultat indique que notre extrait étudié est riche en polyphénols totaux. Cette teneur est largement supérieure par rapport aux résultats trouvés par **Gürsoy et Tepe (2009)** ( $97,12 \pm 1,28 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ ), **Faiku et al. (2019)** ( $161,50 \pm 0,25 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ ), **Stankovic et al. (2010)** ( $169,50 \pm 0,25 \mu\text{g EAG/mg}$ ) et semblable à ceux obtenus par **Zhiponova et al. (2020)** avec une teneur de ( $225,86 \pm 9,69 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ ).

La teneur phénolique totale dans l'extrait de la plante dépend également du type de solvant utilisé, de sa polarité et de la solubilité des composés phénoliques dans les solvants d'extraction (**Tanase et al., 2019**).

## 2.2. Dosage des flavonoïdes totaux

Les flavonoïdes, une classe de métabolites secondaires végétaux caractérisés par leur structure polyphénolique. La méthode de **Djeridane et al. (2006)** a été utilisée dans cette étude pour quantifier les flavonoïdes, se basant sur la formation de complexes entre les composés phénoliques et le trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ). La quantité de flavonoïdes est déterminée en utilisant l'équation de régression linéaire ( $y=ax+b$ ) obtenue à partir de la courbe d'étalonnage établie avec la quercétine, à diverses concentrations (Figure 9). La concentration des flavonoïdes dans l'extrait est exprimée en microgrammes équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait ( $\mu\text{g EAG/mg Ex}$ ).



**Figure 9.** Courbe d'étalonnage de la quercétine. Chaque point représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

Les résultats du dosage quantitatif des flavonoïdes montrent que l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. possède une teneur en flavonoïde très importante ( $40,85 \pm 0,43 \mu\text{g EQ/mg Ex}$ ). Ce résultat obtenu est 4 fois supérieur au résultat trouvé par **Vlase *et al.* (2014)** qui est de  $9,75 \pm 0,25 \mu\text{g EQ/mg Ex}$ .

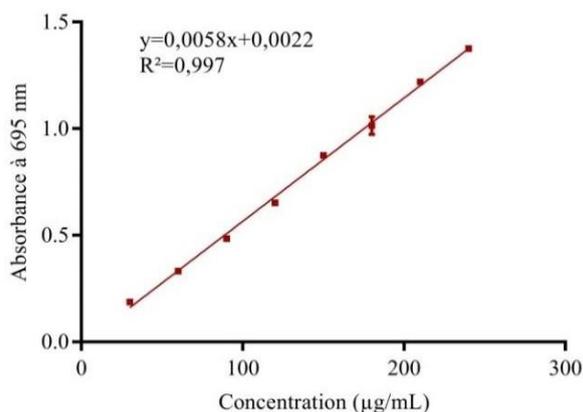
**Sharifi-Rad *et al.* (2022)** et **Zhiponova *et al.* (2020)** ont aussi indiqué un taux de composés phénoliques totaux relativement faible ( $36,2 \pm 3,1$  et  $16,09 \pm 0,66 \mu\text{g EAG/mg Ex}$ , respectivement) que celui obtenu dans notre étude.

Les résultats du dosage montrent que la proportion en polyphénols est nettement supérieure à celle des flavonoïdes, ceci suggère que les polyphénols présents ne sont pas tous des flavonoïdes.

### 3. Etude de l'activité antioxydante *in vitro*

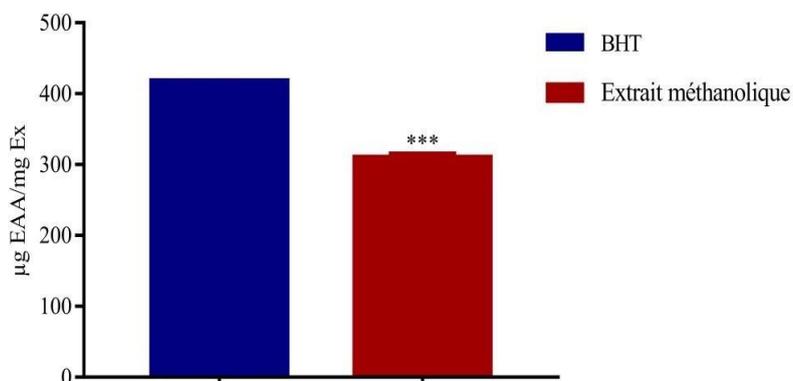
#### 3.1. Capacité antioxydante totale

La quantification de l'activité antioxydante totale se fait en utilisant l'équation de régression linéaire ( $y=ax+b$ ) établie à partir de la courbe d'étalonnage réalisée avec l'acide ascorbique à différentes concentrations (Figure 10).



**Figure 10.** Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{g}$  équivalents d'acide ascorbique (EAA) par mg d'extrait ( $\mu\text{g}$  EAA/mg Ex) (Figure 11).



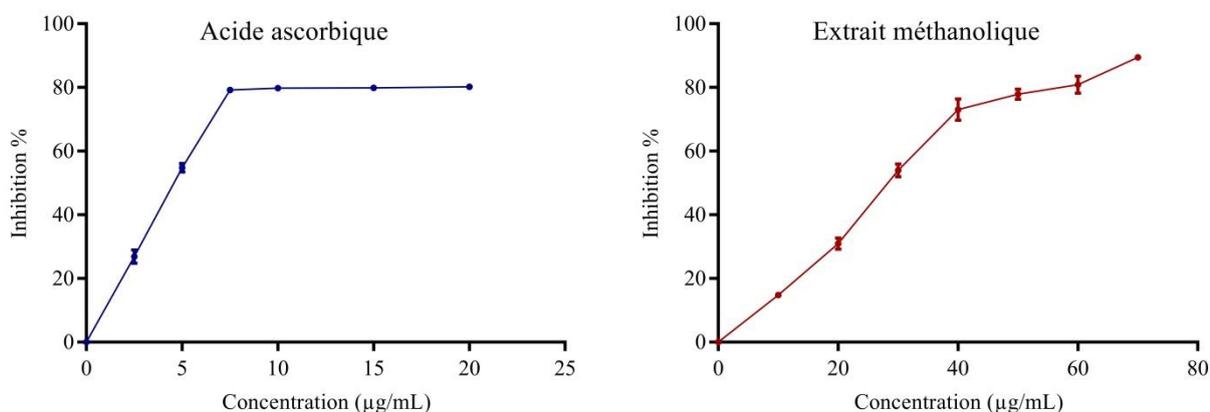
**Figure 11.** Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale de l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. et du standard (BHT). Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ). \*\*\*:  $p \leq 0,001$ , comparé au contrôle positif (BHT).

D'après les résultats obtenus dans la Figure 11, l'estimation de la capacité antioxydante totale a montré que notre extrait possède une bonne activité antioxydante de  $310,07 \pm 6,06 \mu\text{g}$  EAA/mg Ex, mais cette capacité reste faible ou significativement inférieure ( $p \leq 0,001$ ) par rapport au BHT, dont la CAT est de  $417,96 \pm 1,35 \mu\text{g}$  EAA/mg Ex. Ce résultat est 7 fois supérieur à celui trouvé par **Albayrak et Aksoy (2023)** avec une valeur de  $43,43 \pm 1,235 \mu\text{g}$  EAA/mg Ex. Les polyphénols, présents abondamment dans les plantes, jouent un rôle essentiel en tant qu'antioxydants naturels grâce à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme des agents réducteurs ou des chélateurs de métaux. Des recherches ont démontré que les groupements hydroxyles présents dans les composés phénoliques et flavonoïdes sont responsables de leur activité antioxydante (**Heim et al., 2002; Ahmadi et al., 2007**).

### 3.2. Test d'activité anti-radicalaire du DPPH

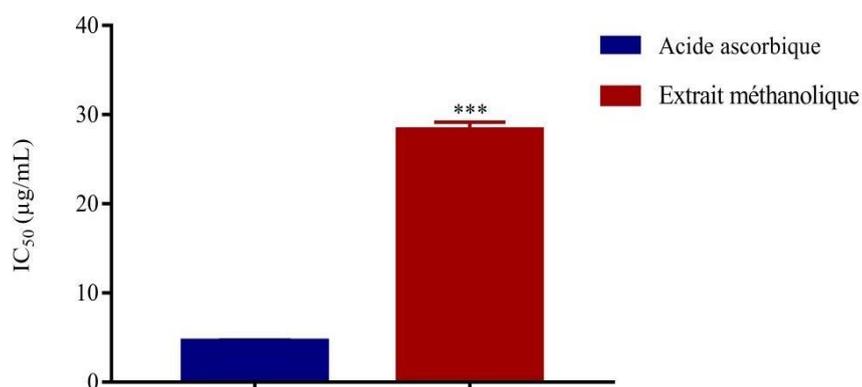
Le piégeage du radical DPPH est une méthode spectrophotométrique qui a un large champ d'application et qui est utilisée pour déterminer la capacité antioxydante des extraits de plantes. Cette méthode est simple, sensible, rapide et reproductible, ce qui en fait la méthode d'élimination des radicaux la plus pratique et la plus courante pour évaluer la capacité antioxydante des composés et des extraits de plantes (Gulcin et Alwassel, 2023).

En se basant sur les valeurs d'absorbance obtenues, le pourcentage d'inhibition (PI) de l'extrait ainsi que de l'antioxydant standard (acide ascorbique) ont été calculés (Figure 12).



**Figure 12.** Activité anti-radicalaire du DPPH de l'acide ascorbique et d'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

Les valeurs d'IC<sub>50</sub> pour l'extrait et de l'acide ascorbique sont indiquées dans la Figure 13.



**Figure 13.** Histogramme comparatif des IC<sub>50</sub> de l'effet scavenger d'antioxydant de référence (acide ascorbique) et de l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. sur le radical DPPH. Chaque valeur représente moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ). \*\*\*:  $p \leq 0,001$ , comparé au contrôle positif (acide ascorbique).

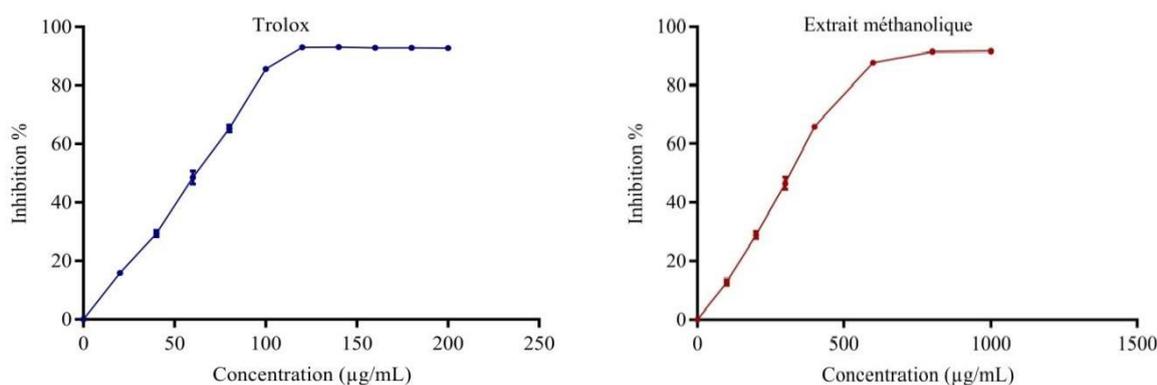
D'après la Figure 13, on remarque que l'activité antioxydante de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. a été très importante avec une  $IC_{50}$  de  $28,27 \pm 0,87 \mu\text{g/mL}$ . Ce résultat est significativement inférieur à celui de l'acide ascorbique ( $p \leq 0,001$ ) dont la valeur de l' $IC_{50}$  est  $4,57 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$ . Nos résultats sont semblables à ceux obtenus par **Stankovic et al. (2010)** ( $29,46 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$ ).

Plusieurs études expérimentales ont examiné la capacité des extraits naturels à neutraliser les radicaux libres, une activité qui varie selon différents paramètres tels que la dose, la structure moléculaire, les substituants et le degré de polymérisation (**Mohammedi, 2013**).

De nombreuses recherches sur les propriétés antioxydantes des extraits de plantes ont démontré que leur capacité à neutraliser les radicaux libres, évaluée par le test du DPPH, est étroitement liée à leur teneur en polyphénols totaux (**Zhang et al., 2011; Riahi et al., 2013; Santos-Sánchez et al., 2019**). Les résultats obtenus à partir de l'extrait méthanolique sont cohérents avec ceux obtenus par **Djemouai et al. (2023)**, qui ont également signalé une corrélation positive entre la teneur en polyphénols totaux et l'activité antioxydante.

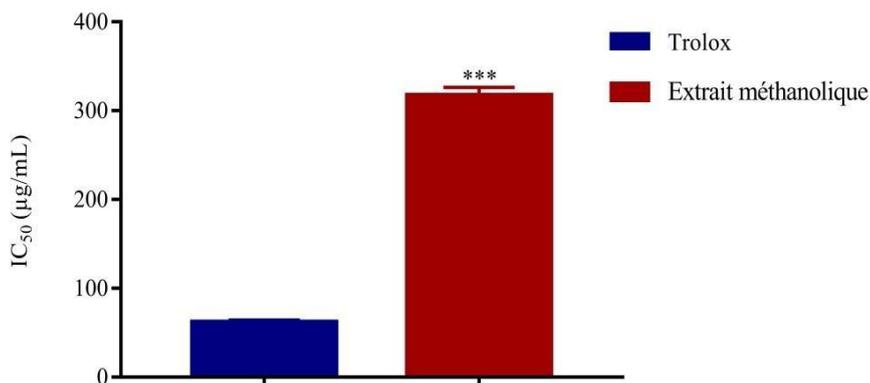
### 3.3. Test de réduction du radical-cation ABTS

A partir des valeurs obtenues de l'absorbance, le pourcentage d'inhibition de l'extrait et l'antioxydant standard (Trolox) ont été calculés (Figure 14). Cette inhibition a été dose dépendante pour l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L.



**Figure 14.** Activité antiradicalaire vis-à-vis du radical ABTS du Trolox et de l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

Les valeurs d' $IC_{50}$  pour l'extrait et du Trolox sont indiquées dans la Figure 14.



**Figure 15.** Histogramme comparatif des IC<sub>50</sub> de l'effet scavenger d'antioxydant de référence (Trolox) et de l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. sur le radical ABTS. Chaque valeur représente la moyenne ± DS ( $n=3$ ). \*\*\*  $p \leq 0,001$ , comparé au contrôle positif (Trolox).

D'après les résultats représentés dans la Figure 15, il semble que l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. a montré une bonne activité anti-radicalaire vis-à-vis du radical ABTS avec ( $IC_{50}=317,20 \pm 2,45 \mu\text{g/mL}$ ). Ce pouvoir antioxydant reste inférieur à celui du Trolox ( $p \leq 0,001$ ) dont l' $IC_{50}$  est de ( $61,68 \pm 8,97 \mu\text{g/mL}$ ).

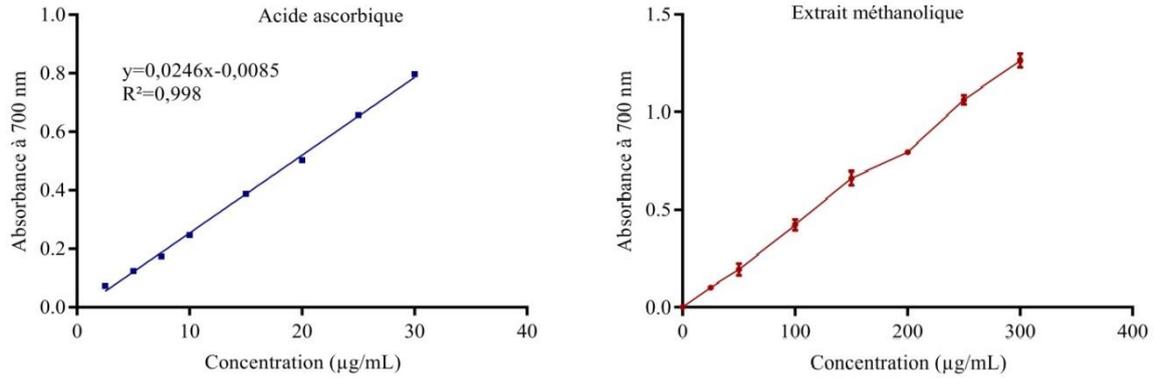
**Vlase *et al.* (2014)** ont obtenu une activité anti-radicalaire de  $87.77 \pm 0.33 \mu\text{mol Trolox/mg}$  Ex vis-à-vis du radical ABTS.

Des travaux indiquent une corrélation modérée entre l'activité de piégeage des radicaux ABTS des extraits et leur teneur en polyphénols et en flavonoïdes (**Li *et al.*, 2018**).

### 3.4. Pouvoir réducteur du fer

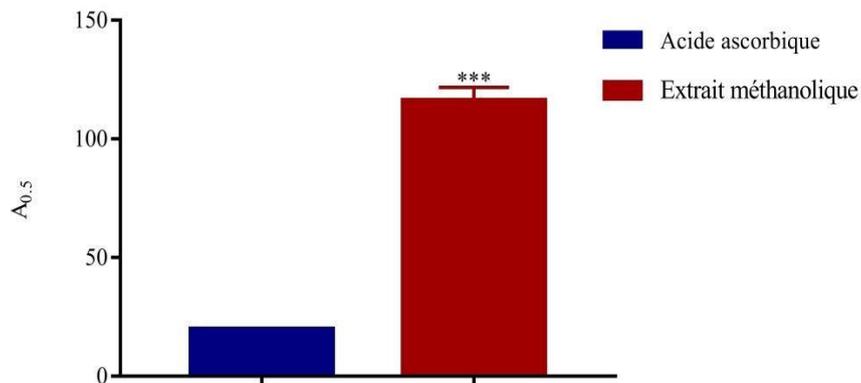
L'activité antioxydante de l'extrait méthanolique de notre plante, a été évaluée en utilisant la méthode de FRAP. Souvent, le pouvoir réducteur est employé pour mesurer la capacité d'un antioxydant à fournir des électrons. Plus précisément, le système  $\text{FeCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  confère à cette méthode une sensibilité particulière pour estimer les concentrations des polyphénols impliqués dans la réaction redox (**Amarowicz, 2004; Papuc *et al.*, 2017**).

Les résultats obtenus (Figure 16) montrent que la capacité de réduction du fer est proportionnelle à la concentration de l'extrait et de l'acide ascorbique utilisé comme standard.



**Figure 16.** Pouvoir réducteur à 700nm de l'acide ascorbique et de l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

Les valeurs d' $A_{0,5}$  pour l'extrait et de l'acide ascorbique sont indiquées dans la Figure 17.



**Figure 17.** Histogramme comparatif des  $A_{0,5}$  de l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. et d'acide ascorbique. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ). \*\*\* :  $p \leq 0,001$ , comparé au contrôle positif (acide ascorbique).

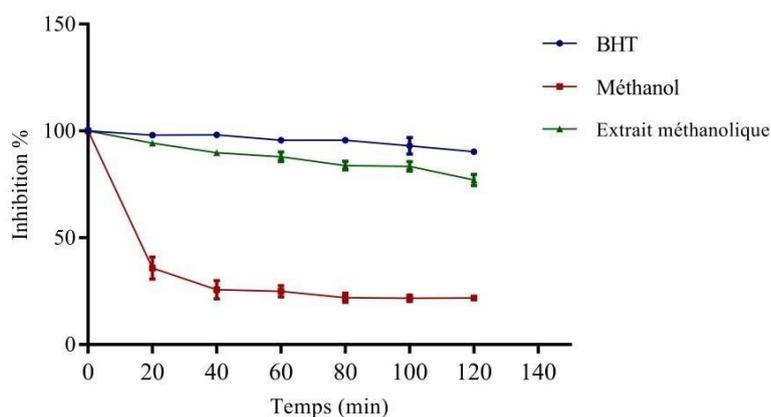
La valeur  $A_{0,5}$  révèle que l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. présente un pouvoir réducteur élevé ( $A_{0,5}=116,19 \pm 5,63$ ). Cependant, ce pouvoir réducteur reste inférieur à celui de l'acide ascorbique ( $p \leq 0,001$ ), dont l' $A_{0,5}$  est de  $16,11 \pm 0,48$ .

**Nastić et al. (2018)** ont montré que le pouvoir réducteur de l'extrait méthanolique *T. chamaedrys* ( $EC_{50}=3500 \pm 900$  µg/mL) est important par rapport à nos résultats ( $137,7 \pm 5,3$  µg/mL). Les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes, sont bien connus pour leurs propriétés réductrices et antioxydantes (**Weidner et al., 2018**). La capacité des extraits végétaux à réduire le complexe fer ferrique varie en fonction des composés phénoliques présents, car ces derniers sont souvent associés à des agents réducteurs capables de neutraliser les radicaux libres en les convertissant en formes plus stables (**Abirami et al., 2014**).

### 3.5. Test de blanchissement de $\beta$ -carotène

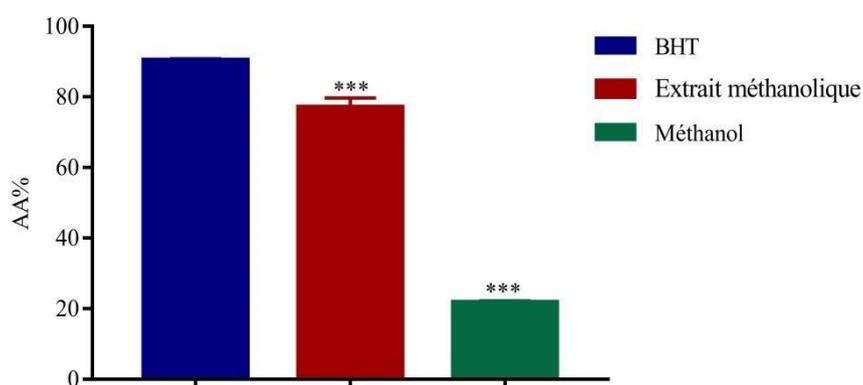
Afin de continuer l'évaluation de l'efficacité antioxydante de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. obtenu, le test de blanchissement de  $\beta$ -carotène a été réalisé.

Le blanchissement du  $\beta$ -carotène suivi pendant 2h est ralenti fortement durant toute cette période en présence de l'extrait méthanolique et du BHT (Figure 18)



**Figure 18.** Cinétique d'inhibition du blanchissement de  $\beta$ -carotène par l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. et l'antioxydant de référence BHT. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ).

D'après les résultats de la Figure 19, il est évident que l'extrait méthanolique testé et le standard inhibent d'une manière efficace l'oxydation couplée de l'acide linoléique et du  $\beta$ -carotène aux concentrations 5 et 2 mg/mL, respectivement.



**Figure 19.** Activité antioxydante en présence de l'extrait de *Teucrium chamaedrys* L., du méthanol et du BHT par le test de  $\beta$ -carotène/acide linoléique. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  DS ( $n=3$ ). \*\*\*:  $p \leq 0,001$ , comparé au contrôle positif BHT.

L'activité antioxydante de l'extrait méthanolique est de  $77,08 \pm 2,63\%$ . Cependant, cette activité reste inférieure à celle du BHT ( $p \leq 0,001$ ), dont l'AA% est de  $90,34 \pm 0,41\%$ .

Également, les études menées par **Gürsoy et Tepe (2009)** et **Albayrak et Aksoy (2023)** sur le même extrait montrent qu'après 2h, l'extrait méthanolique présente une faible activité antioxydante (66,73% et 58,57%, respectivement) par rapport à nos résultats.

Les flavonoïdes et autres polyphénols possèdent la capacité de piéger les radicaux libres, ce qui entraîne un retard dans l'auto-oxydation des lipides (**Gao et al., 2005**).

#### 4. Evaluation de l'activité antibactérienne

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été réalisée par la méthode de diffusion sur disque dans le milieu Mueller-Hinton et en déterminant les CMI et la CMB par la méthode de microdilution. Les résultats des diamètres des zones d'inhibition de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. vis-à-vis des germes bactéries Gram+ et Gram- sont représentés dans le Tableau IV et l'Annexe 1.

**Tableau IV.** Diamètre des zones d'inhibition (mm) de la croissance bactérienne par l'extrait méthanolique de *Teucrium chamaedrys* L. et la gentamicine.

Souches testées		Extrait de la <i>Teucrium chamaedrys</i> L.		Gentamicine (10µg)
		50mg/mL	100mg/mL	
Gram +	<i>B. cereus</i>	12,5±0,57***	14±0,82***	21,5±0,58
	<i>L. monocytogenes</i>	6±0***	8,5±0,58***	31,25±0,50
Gram -	<i>E. coli</i>	6±0***	6±0***	20,5±0,58
	<i>S. typhimurium</i>	7±0***	8±0,71***	21±0,82

(6 mm): présente le diamètre du disque. Chaque valeur représente la moyenne ( $n=2$ )  $\pm$  SD. \*\*\*:  $P \leq 0,001$ , comparée avec le contrôle positif (gentamicine), ( $p < 0,05$ , test de Student).

Les souches testées se sont montrées très sensibles à extrêmement sensibles à l'antibiotique standard utilisé, qui est la gentamicine, avec des diamètres compris entre 20,5 et 31,25mm. Le DMSO a été testé comme contrôle négatif et les résultats montrent que le solvant est approprié et ne présente aucun effet sur la croissance normale de toutes les souches bactériennes.

Nous remarquons que toutes les bactéries à Gram négatif et positif ont montré une résistance vis-à-vis de l'extrait testé, sauf *B. cereus* où elle s'est avérée sensible à la concentration de 50mg/mL et à 100mg/mL avec un diamètre de zone d'inhibition de 12,5mm et 14mm, respectivement. En plus, la souche *L. monocytogenes* s'est avérée moyennement sensible à la concentration 100mg/mL avec un diamètre de zone d'inhibition de 8,5mm.

Les études de **Vlase et al. (2014)** sur l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique de la même plante sur plusieurs souches, notamment *L. monocytogenes*, *E. coli* et *S. typhimurium* ont montré les résultats suivants : 15mm, 12mm et 11mm, respectivement. **Haziri et al. (2017)** ont trouvé le même résultat que nous sur *E. coli* et *L. monocytogenes*.

Le mode d'action des extraits dépend du type de microorganismes, du type d'extrait, de sa concentration et de sa composition chimique. En général, les bactéries Gram négatives sont plus résistantes que les bactéries Gram positives, et ce, grâce à la structure de leur membrane externe (**Bouymajane et al., 2022**).

Les résultats de CMI et CMB de l'extrait méthanolique sont portés sur le Tableau V.

**Tableau V.** CMI et CMB de l'extrait de *Teucrium chamaedrys* L. vis-à-vis les bactéries testées.

Souches testées	CMI (mg/mL)	CMB (mg/mL)
<i>B. cereus</i>	0,39	0,78
<i>L. monocytogenes</i>	3,12	6,25
<i>E. coli</i>	6,25	12,5
<i>S. typhimurium</i>	6,25	12,5

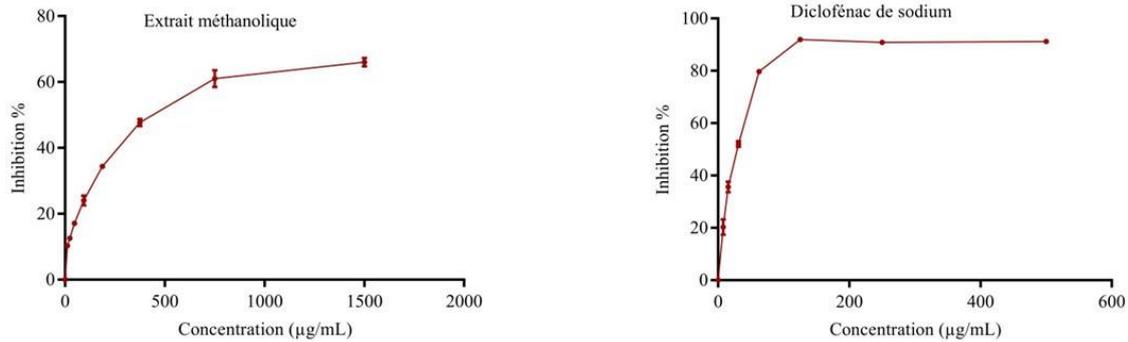
Les résultats portés sur montrent que les réponses sont très variables en fonction de la souche testée. Les valeurs les plus faibles de CMI et CMB obtenues en présence de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. à l'égard des bactéries Gram positives, dont la souche la plus sensible est *B. cereus*, avec des valeurs de CMI et CMB égales à 0,39 et 0,78 mg/mL, respectivement.

## 5. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

### 5.1. Activité anti-inflammatoire *in vitro*

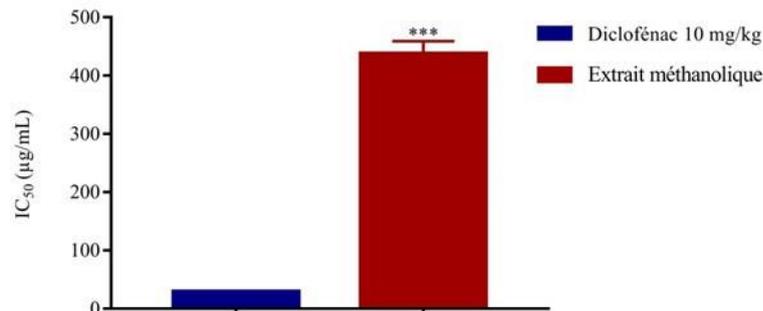
La dénaturation des protéines est bien documentée parmi les causes de l'inflammation et la capacité à inhiber cette dénaturation est l'un des mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Silvestrini et Silvestrini, 2023**).

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. a été évaluée en utilisant la méthode de dénaturation de la BSA, basée sur le calcul du pourcentage d'inhibition (Figure 20). Les résultats obtenus montrent que le pourcentage d'inhibition augmente significativement avec l'augmentation des concentrations d'extrait méthanolique et de Diclofénac de sodium.



**Figure 20.** Pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA induite par la chaleur de l'extrait méthanolique et de Diclofénac de sodium. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD ( $n=3$ ).

Les valeurs d'IC<sub>50</sub> pour l'extrait et de Diclofénac de sodium sont indiquées dans la Figure 21.



**Figure 21.** Histogramme comparatif des IC<sub>50</sub> de l'effet de la dénaturation de BSA par l'extrait méthanolique et du Diclofénac de sodium. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD ( $n=3$ ).

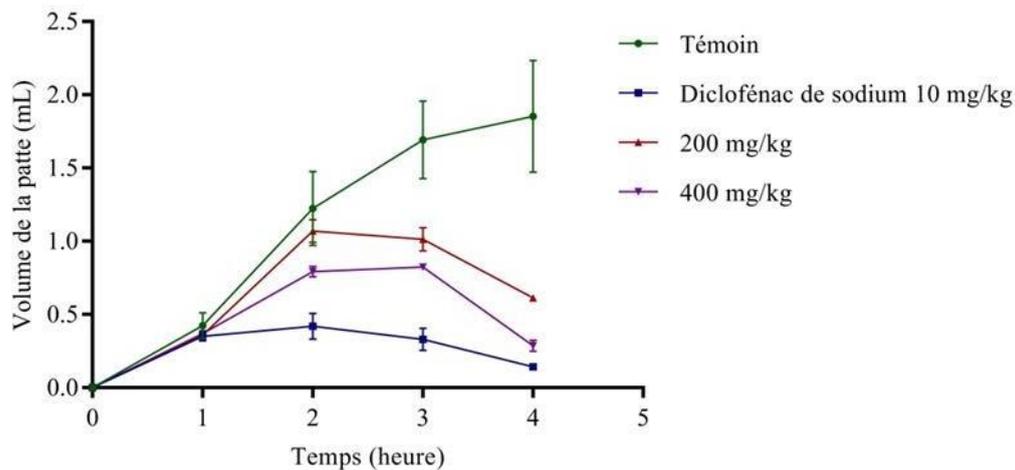
D'après les résultats obtenus dans la Figure 21, le test de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* a montré que l'extrait présente un pouvoir inhibiteur important avec IC<sub>50</sub> (437,80 $\pm$ 21,11 $\mu$ g/mL). Cependant, cet effet reste inférieur à celui de Diclofénac de sodium, dont l'IC<sub>50</sub> (29,30 $\pm$ 1,06 $\mu$ g/mL).

**Benchikha et al. (2022)** ont montré que le pourcentage de la dénaturation de la BSA de l'extrait hydrométhanolique de *Tecrium polium* est de 97,53% à (2mg/mL). Cette valeur est supérieure à la nôtre.

D'après les résultats obtenus, on peut suggérer que l'extrait a une activité protectrice considérable contre la dénaturation thermique de l'albumine. Cette activité anti-inflammatoire de l'extrait est due à la richesse de l'extrait en composés bioactifs, principalement les polyphénols et les flavonoïdes (Al-Khayri et al., 2022; Gonfa et al., 2023).

## 5.2. Activité anti-inflammatoire *in vivo*

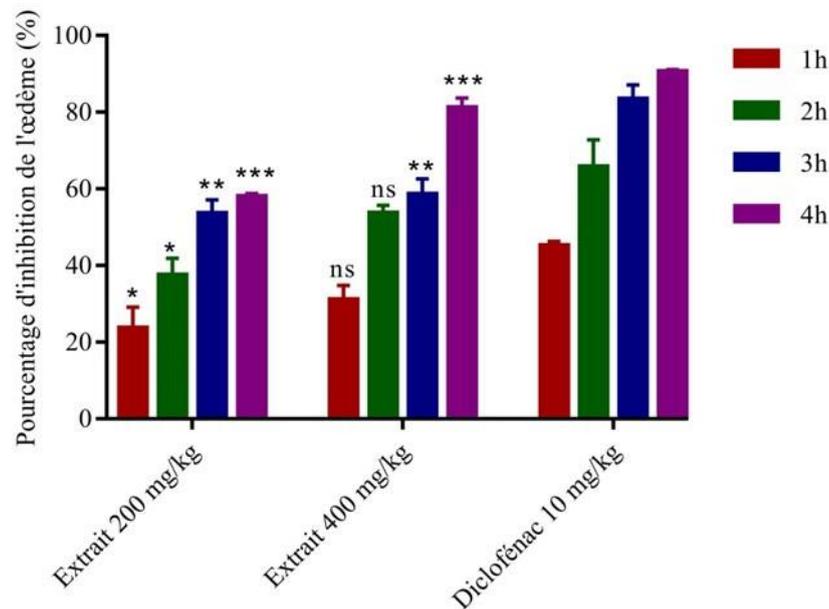
Pour évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L., a été réalisé sur le modèle de l'œdème de la patte des rats induit par l'injection de carraghénine (1%). Les résultats du volume de la patte arrière droite ont été mesurés en fonction du temps et sont présentés dans la Figure 22 et l'Annexe 2.



**Figure 22.** Évolution de l'œdème induit par la carraghénine en fonction du temps. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD ( $n=3$ ).

D'après les résultats de la Figure 22, l'injection de la carraghénine après une heure sur la patte arrière droite entraîne une augmentation progressive de l'œdème induit chez tous les lots en fonction du temps jusqu'à atteindre une valeur maximale à la troisième heure, puis diminue d'une façon significative sauf chez le groupe témoins. Cela pourrait être dû à la réponse inflammatoire aiguë induite par ce dernier qui se caractérise par l'infiltration de fluides tissulaires et de plasma entraînant la formation d'œdème et l'accumulation concomitante de leucocytes, principalement les neutrophiles (Sansbury et Spite, 2016).

La Figure 23 montre les pourcentages d'inhibition de l'inflammation induite par la carraghénine à 1% après les traitements.



**Figure 23.** Pourcentage d'inhibition de l'œdème par l'extrait méthanolique et le Diclofénac de sodium en fonction du temps. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD ( $n=3$ ).

L'analyse statistique a révélé que l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* a inhibé d'une façon significative et dose dépendante l'œdème induit par la carraghénine. A partir de la troisième heure, l'extrait méthanolique (200 et 400mg/kg) a provoqué une diminution significative ( $p \leq 0,01$ ) de l'œdème dont a celle du Diclofénac de sodium (10mg/kg).

A la quatrième heure, l'extrait méthanolique (200 et 400mg/kg) et le Diclofénac de sodium (10mg/kg) ont inhibé aussi de manière significative ( $p \leq 0,001$ ) l'œdème dont le pourcentage d'inhibition le plus important a été obtenu avec le Diclofénac de sodium ( $87,92 \pm 1,28\%$ ) suivi par la dose 400mg/kg ( $75,84 \pm 5,61\%$ ) puis la dose 200mg/kg ( $57,99 \pm 1,42\%$ ) d'extrait méthanolique.

Nos résultats concordent avec les résultats de **Pourmotabbed et al. (2010)** ayant rapporté des effets anti-inflammatoires de *T. chamaedrys* L., l'extrait a montré une inhibition significative de l'œdème ( $0,20 \pm 0,05$ ml) aux concentrations données.

Des recherches sur d'autres espèces de *Teucrium* ont également indiqué des propriétés anti-inflammatoires. **Benchikha et al. (2022)** et **Al-Naemi et al. (2023)**, ont montré que l'extrait hydro-alcoolique inhibe d'une manière significative l'œdème de la patte induit par la carraghénine par rapport au médicament de référence, le Diclofénac de sodium.

**Shah et Shah (2015)** ont rapporté l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *T. stocksianum* dans l'inflammation induite par la carraghénine chez le rat. Les résultats ont indiqué une inhibition de l'œdème à un maximum d'effet 3h après l'injection.

En effet, l'évaluation du volume de l'œdème suite à l'injection de la carraghénine comporte trois phases distinctes (**Lattanzio et al., 2010**); une première phase (1-2h) caractérisée par la libération d'amines vaso-actifs comme l'histamine et la sérotonine qui favorisent la vasodilatation, la transsudation plasmatique et l'œdème; une seconde phase (2-3h) qui fait appel aux kinines plus exactement les bradykinines comme médiateurs qui augmentent la perméabilité vasculaire ; et la biosynthèse des prostaglandines intervient au-delà de la troisième heure associées à la migration leucocytaire dans la zone enflammée (**Lattanzio et al., 2011**).

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait est probablement due à sa composition en métabolites secondaires tels que les polyphénols et les flavonoïdes qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires en agissant sur les cyclo-oxygénases et bloquant la libération d'histamine et l'expression des cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines (**BenSaad et al., 2017**; **Maleki et al., 2019**).

**CONCLUSION**  
**ET**  
**PERSPECTIVES**

Les substances naturelles prennent une place de plus en plus importante en thérapeutique. En effet, les plantes sont des usines naturelles qui doivent être exploitées au maximum. Pour cela, ce travail s'inscrit dans le cadre de la recherche des molécules bioactives à intérêt phytothérapeutique de *Teucrium chamaedrys* L. par une étude phytochimique et l'évaluation de leur propriété antioxydante, antibactérienne et anti-inflammatoire.

L'extraction des parties aériennes de l'espèce de *T. chamaedrys* L. a donné un rendement d'extraction des polyphénols de  $10,75 \pm 1,76\%$ . La quantification par des méthodes spectrophotométriques des composés phénoliques contenus dans l'extrait méthanolique a révélé que ce dernier est relativement riche en polyphénols et flavonoïdes, avec des teneurs de  $229,27 \pm 5,85 \mu\text{g EAG/mg Ex}$  et  $40,85 \pm 0,43 \mu\text{g EQ/mg Ex}$ , respectivement.

En raison de la diversité des antioxydants et de la complexité du processus d'oxydation, la capacité antioxydante de l'extrait de *T. chamaedrys* L. a été évaluée par plusieurs techniques *in vitro*, permettant ainsi une meilleure compréhension de son potentiel antioxydant. Les résultats obtenus ont prouvé que l'extrait méthanolique possède une bonne activité antioxydante. En effet, une CAT importante a été obtenus ( $310,07 \pm 6,06 \mu\text{g EAA/mg Ex}$ ). En plus, des effets de piégeage contre le DPPH et l'ABTS ( $\text{IC}_{50} = 28,27 \pm 0,87 \mu\text{g/mL}$  et  $317,20 \pm 2,45 \mu\text{g/mL}$ , respectivement) ont été obtenus. L'extrait a présenté un pouvoir réducteur important ( $A_{0,5} = 116,19 \pm 5,63$ ) et inhibe remarquablement le blanchissement du  $\beta$ -carotène ( $\text{AA}\% = 77,08 \pm 2,63\%$ ).

L'étude de l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique a révélé son activité en utilisant la méthode de diffusion sur disque contre *B. cereus* à la concentration de  $100 \text{mg/mL}$  avec une zone d'inhibition de  $14 \pm 0,82 \text{mm}$ . En plus, l'activité antibactérienne a été évaluée par la méthode de microdillution et dont les valeurs de CMI et CMB vis-à-vis *B. cereus* sont  $0,39 \text{mg/mL}$  et  $0,78 \text{mg/mL}$ , respectivement.

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* ont montré que l'extrait méthanolique présente un pouvoir inhibiteur important ( $\text{IC}_{50} = 437,80 \pm 21,11 \mu\text{g/mL}$ ). Cet extrait a aussi une bonne activité anti-inflammatoire *in vivo* qui est dose dépendante vis-à-vis l'inhibition de la formation de l'œdème. En effet, le pourcentage d'inhibition le plus important qui a été observé à la dose  $400 \text{mg/kg}$  après 4h est de  $75,84 \pm 5,61\%$ . Ainsi, cet extrait pourrait être bénéfique pour la gestion de la douleur et des affections inflammatoires.

La richesse de l'extrait méthanolique de *T. chamaedrys* L. en composés phénoliques, ainsi que leur pouvoir antioxydant, antibactérien et anti-inflammatoire pourrait prouver une

justification scientifique de l'utilisation de cette plante dans la pharmacopée traditionnelle pour le traitement des maladies, confirmant ainsi la pertinence des remèdes traditionnels.

Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'extrait analysé à savoir :

- Caractérisation des composés actifs dans l'extrait de *T. chamaedrys* L. par des méthodes plus spécifiques (HPLC et LC-MS) afin d'établir une relation structure-activité,
- Etude de la toxicité aigüe et subaigüe de l'extrait,
- Evaluation de l'activité antioxydante *in vivo* sur un modèle biologique,
- Tester d'autres activités pharmacologiques comme antidiabétique, antipyrétique et cicatrisante.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- Abdelli, M., Moghrani, H., Aboun, A., & Maachi, R. (2016). Algerian *Mentha pulegium* L. leaves essential oil: Chemical composition, antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities. *Industrial Crops and Products*, 94, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.08.042>
- Abdullah, F.O., Hussain, F.H., Sardar, A.S., Gilardoni, G., Thu, Z.M., Vidari, G. (2002). Bio-active compounds from *Teucrium* plants used in the traditional medicine of Kurdistan Region, Iraq. *Molecules*, 12, 27(10), 3116. <https://doi.org/10.3390/molecules27103116>
- Abirami, A., Nagarani, G., & Siddhuraju, P. (2014). *In vitro* antioxidant, anti-diabetic, cholinesterase and tyrosinase inhibitory potential of fresh juice from *Citrus hystrix* and *C. maxima* fruits. *Food Science and Human Wellness*, 3(1), 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.02.001>
- Ahmad, R. (2018). Introductory chapter: basics of free radicals and antioxidants. *Free Radicals, Antioxidants and Diseases*, 1, 18-21. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76689>
- Ahmadi, F., Kadivar, M., & Shahedi, M. (2007). Antioxidant activity of *Kelussia odoratissima* Mozaff. in model and food systems. *Food Chemistry*, 105(1), 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.03.056>
- Ahmed, A. U. (2011). An overview of inflammation: Mechanism and consequences. *Frontiers in Biology*, 6(4), 274-281. <https://doi.org/10.1007/s11515-011-1123-9>
- Ahsan, H., Hasan, M. Y., & Ahmad, R. (2022). Reactive oxygen species (ROS) in the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA). *Reactive Oxygen Species*, 107. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101333>
- Albayrak, S., & Aksoy, A. (2023). Comparative analysis of phenolic compositions and biological activities of three endemic *Teucrium* L. (Lamiaceae) species from Turkey. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 95(1). <https://doi.org/10.1590/0001-3765202320220184>
- Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, 27(9), 2901. <https://doi.org/10.3390/molecules27092901>
- Al-Naemi, H. A., Alasmar, R. M., & Al-Ghanim, K. (2023). Alcoholic extracts of *Teucrium polium* exhibit remarkable anti-inflammatory activity: In vivo study. *Biomolecules and Biomedicine*. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.9239>
- Amarnath, V., Amarnath, K., Amarnath, K., Davies, S., & Roberts, L. J. (2004). Pyridoxamine: an extremely potent scavenger of 1,4-Dicarbonyls. *Chemical Research in Toxicology*, 17(3), 410-415. <https://doi.org/10.1021/tx0300535>
- Amarowicz, R., Pegg, R., Rahimi-Moghaddam, P., Barl, B., & Weil, J. (2004). Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian Prairies. *Food Chemistry*, 84(4), 551-562. [https://doi.org/10.1016/s0308-8146\(03\)00278-4](https://doi.org/10.1016/s0308-8146(03)00278-4)
- Ammar, S., Noui, H., Djamel, S., Madani, S., Maggi, F., Bruno, M., Romano, D., Canale, A., Pavela, R., & Benelli, G. (2020). Essential oils from three Algerian medicinal plants (*Artemisia campestris*, *Pulicaria arabica*, and *Saccocalyx satureioides*) as new botanical insecticides? *Environmental Science and Pollution Research*, 27(21), 26594- 26604. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09064-w>
- An, Y., Xu, B., Wan, S., Ma, X., Long, Y., Xu, Y., & Jiang, Z. (2023). The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01965-7>
- Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
- Aslan, A., Güllüce, M., Sökmen, M., Adıgüzel, A., Sahin, F., & Özkan, H. (2006). Antioxidant and Antimicrobial Properties of the Lichens *Cladonia foliacea*., *Dermatocarpon miniatum*., *Evernia divaricata*., *Evernia prunastri*., and *Neofuscella pulla*. *Pharmaceutical Biology*, 44(4), 247-252. <https://doi.org/10.1080/13880200600713808>
- Athamena, S., Chalhghem, I., Kassah-Laouar, A., Laroui, S., & Khebri, S. (2010). Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum* L. *Lebanese Science Journal*, 11(1), 69-81.
- Aureliano, M., De Sousa-Coelho, A. L., Dolan, C. C., Roess, D. A., & Crans, D. C. (2023). Biological consequences of vanadium effects on formation of reactive oxygen species and lipid peroxidation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5382. <https://doi.org/10.3390/ijms24065382>

- Aycan, M., Yildiz, M., Darcin, S., Tunc, K., Hos, A., & Dundar, E. (2015). Antibacterial activity of *Mentha pulegium* L. from Turkey. *American Journal of Life Sciences*, 3(6), 383-386. <https://doi.org/10.11648/j.ajls.20150306.11>
- Ayroldi, E., Cannarile, L., Migliorati, G., Nocentini, G., Delfino, D. V., & Riccardi, C. (2012). Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: Genomic and nongenomic interference with MAPK signaling pathways. *The FASEB Journal*, 26(12), 4805-4820. <https://doi.org/10.1096/fj.12-216382>
- Azab, A. E., Adwas, A. A., Elsayed, A. S. I., Adwas, A. A., Elsayed, A. S. I., & Quwaydir, F. A. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*, 6(1), 43-47. <https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
- Baali, F., Boumerfeg, S., Boudjelal, A., Denaro, M., Ginestra, G., Baghiani, A., Righi, N., Deghima, A., Benbacha, F., Smeriglio, A., & Trombetta, D. (2021). Wound-healing activity of Algerian *Lavandula stoechas* and *Mentha pulegium* extracts: From traditional use to scientific validation. *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 156(2), 427-439. <https://doi.org/10.1080/11263504.2020.1869117>
- Ben Othman, K., Maaloul, N., Nhidi, S., Cherif, M. M., Idoudi, S., & Elfalleh, W. (2024). Phytochemical profiles, in vitro antioxidants, and anti-inflammatory activities of flowers and leaves of *Lantana camara* L. grown in south of Tunisia. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 68(1), 72-84. <https://doi.org/10.3311/ppch.22159>
- Ben Saad, L. A., Kim, K. H., Quah, C. C., Kim, W. R., & Shahimi, M. (2017). Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1555-0>
- Benchikha, N., Messaoudi, M., Larkem, I., Ouakouak, H., Rebiai, A., Boubekeur, S., Ferhat, M. A., Benarfa, A., Begaa, S., Benmohamed, M., Almasri, D. M., Hareeri, R. H., & Youssef, F. S. (2022). Evaluation of possible antioxidant, anti-hyperglycaemic, Anti-Alzheimer and anti-inflammatory effects of *Teucrium polium* aerial parts (Lamiaceae). *Life*, 12(10), 1579. <https://doi.org/10.3390/life12101579>
- Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z., & Boucherit, K. (2014). Phytochemical study and evaluation of the antioxidant activity of *Fredolia aretioides* root extracts of Algeria. *Phytothérapie*, 12(6), 364-371. <https://doi.org/10.1007/s10298-014-0834-x>
- Bertelli, A., Biagi, M., Corsini, M., Bainsi, G., Cappellucci, G., & Miraldi, E. (2021). Polyphenols: From theory to practice. *Foods*, 10(11), 2595. <https://doi.org/10.3390/foods10112595>
- Bitwell, C., Indra, S. S., Luke, C., & Kakoma, M. K. (2023). A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*, 19, e01585. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01585>
- Bjørklund, G., Shanaida, M., Lysiuk, R., Butnariu, M., Peana, M., Sarac, I., Strus, O., Smetanina, K., & Chirumbolo, S. (2022). Natural compounds and products from an anti-aging perspective. *Molecules*, 27(20), 7084. <https://doi.org/10.3390/molecules27207084>
- Bokhari, B., & Sharma, S. (2019). Stress marks on the genome: Use or lose? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 364. <https://doi.org/10.3390/ijms20020364>
- Boubacar, R. I., Karim, S., Djataou, B. K., Abdoulaye, O., Maiga, M. O. M., Ezekiel, D., ... & Garba, M. M. (2023). Détermination in vivo de l'effet anti-inflammatoire et de la toxicité des extraits des feuilles de *Senna singueana* (Del.) Lock. *Journal of Applied Biosciences*, 182, 19060-19068. <https://doi.org/10.35759/jabs.182.7>
- Bouymajane, A., Filali, F. R., El Majdoub, Y. O., Ouadik, M., Abdelilah, R., Cavò, E., ... & Cacciola, F. (2022). Phenolic compounds, antioxidant and antibacterial activities of extracts from aerial parts of *Thymus zygis* subsp. *gracilis*, *Mentha suaveolens* and *Sideritis incana* from Morocco. *Chemistry & Biodiversity*, 19(3), e202101018. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202101018>
- Călinoiu, L. F., & Vodnar, D. C. (2018). Whole grains and phenolic acids: A review on bioactivity, functionality, health benefits and bioavailability. *Nutrients*, 10(11), 1615. <https://doi.org/10.3390/nu10111615>
- Chandrasekaran, A., Idelchik, M. D., & Melendez, J. A. (2017). Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biology*, 11, 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.11.005>
- Ciocarlan, A., Dragalin, I., Aricu, A., Lupascu, L., Ciocarlan, N., Vergel, K., Dului, O. G., Hristozova, G., & Zinicovscaia, I. (2022). Chemical profile, elemental composition, and antimicrobial activity of

- plants of the *Teucrium* (Lamiaceae) genus growing in Moldova. *Agronomy*, 12(4), 772. <https://doi.org/10.3390/agronomy12040772>
- Cutrim, C. S., & Cortez, M. A. (2018). A review on polyphenols: Classification, beneficial effects and their application in dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 71(3), 564-578. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12515>
- Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 174- 181. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.08.007>
- Das, A. K., Islam, M. N., Faruk, M. O., Ashaduzzaman, M., & Dungani, R. (2020). Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *South African Journal of Botany*, 135, 58-70. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.08.008>
- Davies, M. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical Journal*, 473(7), 805-825. <https://doi.org/10.1042/bj20151227>
- De Boer, Y. S., & Sherker, A. H. (2017). Herbal and dietary supplement-induced liver injury. *Clinics in Liver Disease*, 21(1), 135-149. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.010>
- Debelo, H., Li, M., & Ferruzzi, M. G. (2020). Processing influences on food polyphenol profiles and biological activity. *Current Opinion in Food Science*, 32, 90-102. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.001>
- Deghima, A., Righi, N., Rosales-Conrado, N., Eugenia León-González, M., Baali, F., Gómez-Mejía, E., Madrid, Y., & Bedjou, F. (2022). Phenolic profile, safety, antioxidant and anti-inflammatory activities of wasted *Bunium ferulaceum* Sm. aerial parts. *Food Research International*, 160, 111714. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111714>
- Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-32. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>
- Djabou, N., Lorenzi, V., Guinoiseau, E., Andreani, S., Giuliani, M. C., Desjobert, J. M., ... & Muselli, A. (2013). Phytochemical composition of Corsican *Teucrium* essential oils and antibacterial activity against foodborne or toxi-infectious pathogens. *Food Control*, 30(1), 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.06.025>
- Djemouai, N., Saad, S., Baali, F., Meguellati, H., Benzetta, H., & Foughalia, A. (2023). The parasitic plant *Cistanche violacea* (Desf.) Beck from Ghardaïa (Algeria): A source of biologically active compounds. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 433-452. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.1291696>
- Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97(4), 654-660. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.04.028>
- Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 9(9), 864. <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
- El Khawand, T., Courtois, A., Valls, J., Richard, T., & Krisa, S. (2018). A review of dietary stilbenes: Sources and bioavailability. *Phytochemistry Reviews*, 17(5), 1007-1029. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9578-9>
- Faiku, F., Buqaj, L., & Haziri, A. (2019). Phytochemicals and antioxidant study of *Teucrium chamaedrys* (L.) plant. *The Journal Agriculture and Forestry*, 65(1). <https://doi.org/10.17707/agricultforest.65.1.14>
- Fettah, A. S. M. A., Djouamaa, M., & Lamara, K. (2018). Évaluation In-vitro de l'activité antibactérienne des extraits naturels d'une sous espèce de *Teucrium polium* L. cultivée dans la région de Beni Souik, biskra. *Courr. Du Savoir*, 26, 357-362.
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- Forrester, S. J., Kikuchi, D. S., Hernandez, M. S., Xu, Q., & Griendling, K. K. (2018). Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circulation Research*, 122(6), 877-902. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311401>
- Franceschelli, S., Gatta, D., Pesce, M., Ferrone, A., Patrino, A., De Lutiis, M., Grilli, A., Felaco, M., Croce, F., & Speranza, L. (2016). New approach in translational medicine: Effects of electrolyzed

- reduced water (ERW) on NF- $\kappa$ B/iNOS pathway in U937 cell line under altered redox state. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1461. <https://doi.org/10.3390/ijms17091461>
- Frezza, C., Venditti, A., Matrone, G., Serafini, I., Foddai, S., Bianco, A., & Serafini, M. (2017). Iridoid glycosides and polyphenolic compounds from *Teucrium chamaedrys* L. *Natural Product Research*, 32(13), 1583-1589. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1392948>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N. Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822-1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Gao, L. P., Wei, H. L., Zhao, H. S., Xiao, S. Y., & Zheng, R. L. (2005). Antiapoptotic and antioxidant effects of rosmarinic acid in astrocytes. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(1), 62-65.
- Gonfa, Y. H., Tessema, F. B., Bachheti, A., Rai, N., Tadesse, M. G., Nasser Singab, A., Chaubey, K. K., & Bachheti, R. K. (2023). Anti-inflammatory activity of phytochemicals from medicinal plants and their nanoparticles: A review. *Current Research in Biotechnology*, 6, 100152. <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2023.100152>
- Gourlay, G., & Constabel, C. P. (2019). Condensed tannins are inducible antioxidants and protect hybrid poplar against oxidative stress. *Tree Physiology*, 39(3), 345-355. <https://doi.org/10.1093/treephys/tpy143>
- Gulcin, I., & Alwasel, S. H. (2023). DPPH radical scavenging assay. *Processes*, 11(8), 2248. <https://doi.org/10.3390/pr11082248>
- Gull, N., Arshad, F., Naikoo, G. A., Hassan, I. U., Pedram, M. Z., Ahmad, A., Aljabali, A. A., Mishra, V., Satija, S., Charbe, N., Negi, P., Goyal, R., Serrano-Aroca, Á., Al Zoubi, M. S., El-Tanani, M., & Tambuwala, M. M. (2022). Recent advances in Anticancer activity of novel plant extracts and compounds from *Curcuma longa* in hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 54(2), 368-390. <https://doi.org/10.1007/s12029-022-00809-z>
- Guo, R., Chang, X., Guo, X., Brennan, C. S., Li, T., Fu, X., & Liu, R. H. (2017). Phenolic compounds, antioxidant activity, antiproliferative activity and bioaccessibility of sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) berries as affected by *in vitro* digestion. *Food & Function*, 8(11), 4229-4240. <https://doi.org/10.1039/c7fo00917h>
- Gürsoy, N., & Tepe, B. (2009). Determination of the antimicrobial and antioxidative properties and total phenolics of two endemic lamiaceae species from Turkey: *Ballota rotundifolia* L. and *Teucrium chamaedrys* C. Koch. *Plant Foods for Human Nutrition*, 64(2), 135-140.
- Haddouchi, F., Zerhouni, K., Sidi-Yekhelef, A., & Chaouche, T. M. (2016). Evaluation de l'activité antimicrobienne de différents extraits d'*Helichrysum stoechas* subsp. *rupestre*. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 152-159. <https://doi.org/10.25518/0037-9565.5894>
- Halliwell, B. (2022). Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants: where are we now, where is the field going and where should we go? *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 633, 17-19. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.098>
- Haslan, H., Suhaimi, F. H., & Das, S. (2015). Herbal supplements and hepatotoxicity: A short review. *Natural Product Communications*, 10(10). <https://doi.org/10.1177/1934578x1501001035>
- Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 167-197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
- Haziri, A., Faiku, F., Rudhani, I., Mehmeti, I., & Motori, D. (2017). Antibacterial activity of different extracts of *Centaurea cyanus* (L.) growing wild in Kosovo. *Oriental Journal of Chemistry*, 33(04), 1636-1641. <https://doi.org/10.13005/ojc/330406>
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572-584. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(02)00208-5)
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>

- Jakovljević, D., & Stanković, M. (2020). Application of *Teucrium* species: Current challenges and further perspectives. *Teucrium Species: Biology and Applications*, 413-432. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-52159-2\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-52159-2_15)
- Jarić, S., Mitrović, M., & Pavlović, P. (2020). Ethnobotanical features of *Teucrium* species. *Teucrium Species: Biology and Applications*, 111-142. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-52159-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-52159-2_5)
- Jimenez-Del-Rio, M., & Velez-Pardo, C. (2015). Alzheimer's disease, drosophila melanogaster and polyphenols. *Natural Compounds as Therapeutic Agents for Amyloidogenic Diseases*, 21-53. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18365-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18365-7_2)
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499-2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- Kasote, D. M., Pawar, M. V., Gundu, S. S., Bhatia, R., Nandre, V. S., Jagtap, S. D., Mahajan, S. G., & Kulkarni, M. V. (2019). Chemical profiling, antioxidant, and antimicrobial activities of Indian stingless bees propolis samples. *Journal of Apicultural Research*, 58(4), 617-625. <https://doi.org/10.1080/00218839.2019.1584960>
- Kattoor, A. J., Pothineni, N. V., Palagiri, D., & Mehta, J. L. (2017). Oxidative stress in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(11), 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- Kaurinovic, B., & Vastag, D. (2019). Flavonoids and phenolic acids as potential natural antioxidants. *Antioxidants*, (pp. 1-20). London, UK: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83731>
- Kaźmierczak-Barańska, J., Boguszewska, K., Adamus-Grabicka, A., & Karwowski, B. T. (2020). Two faces of vitamin C4Antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*, 12(5), 1501. <https://doi.org/10.3390/nu12051501>
- Kluska, M., & Woźniak, K. (2021). Natural polyphenols as modulators of Etoposide anti-cancer activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6602. <https://doi.org/10.3390/ijms22126602>
- Kpodekon, T.M., Boko, C.K., Mainil, G.J., Farougou, S., Sessou, P., Yehouenou, B., Gbenou, J., Duprez, J.N., Bardiau, M. (2013). Composition chimique et test d'efficacité in vitro des huiles essentielles extraites de feuilles fraîches du basilic commun (*Ocimum basilicum*) et du basilic tropical (*Ocimum gratissimum*) sur *Salmonella enterica* sérotype Oakland et *Salmonella enterica* sérotype Legon. *J. Soc. Ouest-Africaine Chimie*, 35, 41-48.
- Küçük, M., Güleç, C., Ya\_ar, A., Üçüncü, O., Yayl», N., Co\_kunçelebi, K., Terzioğlu, S., & Yayl», N. (2006). Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oils of *Teucrium chamaedrys* subsp. *chamaedrys*, *T. orientale* var. *puberulens*, and *T. chamaedrys* subsp. *lydium*. *Pharmaceutical Biology*, 44(8), 592-599. <https://doi.org/10.1080/13880200600896868>
- Kumar, S., & Pandey, A. (2015). Free radicals: Health implications and their mitigation by herbals. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 7(6), 438-457. <https://doi.org/10.9734/bjmmr/2015/16284>
- Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Świerczek-Zięba, G. (2013). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78-101. <https://doi.org/10.3390/molecules19010078>
- Lachkar, N., Al-Sobarry, M., El Hajaji, H., Lamkinsi, T., Lachkar, M., Cherrah, Y., & Alaoui, K. (2016). Anti-inflammatory and antioxidant effect of *Ceratonia siliqua* L. methanol barks extract. *J Chem Pharm Res*, 8(3), 202-210.
- Landete, J. (2012). Plant and mammalian lignans: A review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health. *Food Research International*, 46(1), 410-424. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.12.023>
- Lattanzio, F., Greco, E., Carretta, D., Cervellati, R., Govoni, P., & Speroni, E. (2011). In vivo anti-inflammatory effect of *Rosa canina* L. extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 880- 885. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.006>
- Li, A., Li, S., Zhang, Y., Xu, X., Chen, Y., & Li, H. (2014). Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*, 6(12), 6020-6047. <https://doi.org/10.3390/nu6126020>
- Li, H. B., Cheng, K. W., Wong, C. C., Fan, K. W., Chen, F., & Jiang, Y. (2007). Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food Chemistry*, 102(3), 771-776. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.06.022>

- Li, H. Y., Hao, Z. B., Wang, X. L., Huang, L., & Li, J. P. (2009). Antioxidant activities of extracts and fractions from *Lysimachia foenum-graecum* Hance. *Bioresource technology*, 100(2), 970-974. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.07.021>
- Li, X., Chen, B., Xie, H., He, Y., Zhong, D., & Chen, D. (2018). Antioxidant structure-activity relationship analysis of five Dihydrochalcones. *Molecules*, 23(5), 1162. <https://doi.org/10.3390/molecules23051162>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757-772. <https://doi.org/10.2147/cia.s158513>
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., Kong, M., Li, L., Zhang, Q., Liu, Y., Chen, H., Qin, W., Wu, H., & Chen, S. (2016). An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*, 21(10), 1374. <https://doi.org/10.3390/molecules21101374>
- Lin, W., Shen, P., Song, Y., Huang, Y., & Tu, S. (2021). Reactive oxygen species in autoimmune cells: Function, differentiation, and metabolism. *Frontiers in Immunology*, 12, 635021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635021>
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>
- Mallem, Y., & Gogny, M. (2014). Anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. *EMC-Vétérinaire*, 1-12.
- Mamdoh, A. N., Jamil, L. A., & Hussain, F. H. S. (2023). A systematic review on traditional use, phytochemical and pharmacological properties of some medicinal plants growing in Kurdistan region 3 Iraq. *Eurasian Journal of Science and Engineering*, 9(2), 36-53. <https://doi.org/10.23918/eajse.v9i2p4>
- Marí, M., Colell, A., Morales, A., Von Montfort, C., Garcia-Ruiz, C., & Fernández-Checa, J. C. (2010). Redox control of liver function in health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(11), 1295-1331. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2634>
- Marín, R., Abad, C., Rojas, D., Chiarello, D. I., & Alejandro, T. (2023). Biomarkers of oxidative stress and reproductive complications. *Advances in Clinical Chemistry*, 157-233. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.11.004>
- McAllister, M. J., Basham, S. A., Waldman, H. S., Smith, J. W., Mettler, J. A., Butawan, M. B., & Bloomer, R. J. (2019). Effects of psychological stress during exercise on markers of oxidative stress in young healthy, trained men. *Physiology & Behavior*, 198, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.10.013>
- Medzhitov, R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science*, 374(6571), 1070-1075. <https://doi.org/10.1126/science.abi5200>
- Meguellati, H., Ouafi, S., Saad, S., Harchaoui, L., & Djemouai, N. (2024). Phytochemical characterization, in vivo and in vitro biological activities of *Atriplex lindleyi* Moq. subsp. *inflata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 319, 117333. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117333>
- Mohammedi, Z. (2013). Etude phytochimique et activités biologiques de quelques plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie (Doctoral dissertation).
- Moukette, B. M., Pieme, C. A., Njimou, J. R., Biapa, C. P., Marco, B., & Ngogang, J. Y. (2015). In vitro antioxidant properties, free radicals scavenging activities of extracts and polyphenol composition of a non-timber forest product used as spice: *Monodora myristica*. *Biological Research*, 48(1), 1- 17. <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0003-1>
- Mugoni, V., & Mattia, M. (2013). Manipulating redox signaling to block tumor angiogenesis. *Research Directions in Tumor Angiogenesis*. 2013, 47-72. <https://doi.org/10.5772/54593>
- Mukherjee, S., & Hooper, L. (2015). Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity*, 42(1), 28-39. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.028>
- Nabti, B., Sisalah, I., Taibaoui, K., & Bourkaib, S. (2023). Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of polyphenols from leaf extracts of a spontaneous *Phlomis* from Northern Algeria. *Batna Journal of Medical Sciences*, 10(1), 96-101. [DOI: 10.48087/BJMSoa.2023.10119](https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2023.10119)

- Nakai, K., & Tsuruta, D. (2021). What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10799. <https://doi.org/10.3390/ijms221910799>
- Nandi, A., Yan, L., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1-19. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Nastić, N., Švarc-Gajić, J., Delerue3Matos, C., Barroso, M. F., Soares, C., Moreira, M. M., Mašković, P., Srček, V. G., Slivac, I., Radošević, K., & Radojković, M. (2018). Subcritical water extraction as an environmentally-friendly technique to recover bioactive compounds from traditional Serbian medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 111, 5793589. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.11.015>
- Navarro, T. (2020). Systematics and biogeography of the genus *Teucrium* (Lamiaceae). *Teucrium Species: Biology and Applications*, 1-38. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-52159-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-52159-2_1)
- Nguyen, N. H., Ta, Q. T., Pham, Q. T., Luong, T. N., Phung, V. T., Duong, T., & Vo, V. G. (2020). Anticancer activity of novel plant extracts and compounds from *Adenosma bracteosum* (Bonati) in human lung and liver cancer cells. *Molecules*, 25(12), 2912. <https://doi.org/10.3390/molecules25122912>
- Noack, M., & Kolopp-Sarda, M. (2018). Cytokines et inflammation : Physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(499), 28-37. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(18\)30052-2](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(18)30052-2)
- Nuszkiewicz, J., Woźniak, A., & Szewczyk-Golec, K. (2020). Ionizing radiation as a source of oxidative stress4The protective role of melatonin and vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5804. <https://doi.org/10.3390/ijms21165804>
- Oguntibeju, O. (2018). Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa. *Journal of Inflammation Research*, 11, 307-317. <https://doi.org/10.2147/jir.s167789>
- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, 44(6), 307-315. <https://doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270-278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
- Papuc, C., Goran, G. V., Predescu, C. N., Nicorescu, V., & Stefan, G. (2017). Plant polyphenols as antioxidant and antibacterial agents for shelf-life extension of meat and meat products: Classification, structures, sources, and action mechanisms. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(6), 1243-1268. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12298>
- Pavan, B., Capuzzo, A., & Forlani, G. (2015). Quercetin and quercetin-3-O-glucoside interact with different components of the camp signaling cascade in human retinal pigment epithelial cells. *Life Sciences*, 121, 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.11.010>
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2014). Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Ponist, S., Zloh, M., & Bauerova, K. (2020). Impact of oxidative stress on inflammation in rheumatoid and adjuvant arthritis: Damage to lipids, proteins, and enzymatic antioxidant defense in plasma and different tissues. *Animal Models in Medicine and Biology*. (IntechOpen.). <https://doi.org/10.5772/intechopen.89480>
- Pourmotabbed, A., Farshchi, A., Golbarg, G., Khatabi, P. (2010). Analgesic and Anti-inflammatory Activity of *Teucrium chamaedrys* Leaves Aqueous Extract in Male Rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 13(3).
- Prieto, P., Pineda, M., & Aguilar, M. (1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a Phosphomolybdenum complex: Specific application to the determination of vitamin E. *Analytical Biochemistry*, 269(2), 337-341. <https://doi.org/10.1006/abio.1999.4019>

- Purgatorio, R., Boccarelli, A., Pisani, L., De Candia, M., Catto, M., & Altomare, C. (2024). A critical appraisal of the protective activity of Polyphenolic antioxidants against iatrogenic effects of anticancer chemotherapeutics. *Antioxidants*, *13*(1), 133. <https://doi.org/10.3390/antiox13010133>
- Quézel, P., & Santa, S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. Ed. CNRS, Paris.
- Rady, I., Mohamed, H., Rady, M., Siddiqui, I. A., & Mukhtar, H. (2018). Cancer preventive and therapeutic effects of EGCG, the major polyphenol in green tea. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, *5*(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2017.12.001>
- Rashmi, H. B., & Negi, P. S. (2020). Phenolic acids from vegetables: A review on processing stability and health benefits. *Food Research International*, *136*, 109298. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109298>
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, *26*(9-10), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids 4 New mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*, *353*(16), 1711-1723. <https://doi.org/10.1056/nejmra050541>
- Riahi, L., Chograni, H., Elferchichi, M., Zaouali, Y., Zoghalmi, N., & Mliki, A. (2013). Variations in tunisian Wormwood essential oil profiles and phenolic contents between leaves and flowers and their effects on antioxidant activities. *Industrial Crops and Products*, *46*, 290-296. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.01.036>
- Righi, N., Deghima, A., Ismail, D., Fernandes, P. A., Baali, F., Boumerfeg, S., Baghiani, A., Coimbra, M. A., & Coelho, E. (2023). Chemical composition and in vivo/in silico anti-inflammatory activity of an antioxidant, non-toxic essential oil from *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. *South African Journal of Botany*, *157*, 64-74. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.03.050>
- Rummel, N. G., & Butterfield, D. A. (2022). Altered metabolism in Alzheimer disease brain: Role of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, *36*(16-18), 1289-1305. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0177>
- Saavedra, M., Borges, A., Dias, C., Aires, A., Bennett, R., Rosa, E., & Simões, M. (2010). Antimicrobial activity of phenolics and Glucosinolate hydrolysis products and their synergy with streptomycin against pathogenic bacteria. *Medicinal Chemistry*, *6*(3), 174-183. <https://doi.org/10.2174/1573406411006030174>
- Sansbury, B. E., & Spite, M. (2016). Resolution of acute inflammation and the role of Resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. *Circulation Research*, *119*(1), 113-130. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.307308>
- Santos-Sánchez, N. F., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañongo, C., & Hernández-Carlos, B. (2019). Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. *Antioxidants*, *10*, 1-29. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85270>
- Šavikin, K., Zdunić, G., Menković, N., Jivković, J., Čujić, N., Tereščenko, M., & Bigović, D. (2013). Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in south-western Serbia, Zlatibor district. *Journal of Ethnopharmacology*, *146*(3), 803-810. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.006>
- Scognamiglio, M., D'Abrosca, B., Pacifico, S., Isidori, M., Esposito, A., & Fiorentino, A. (2012). Mediterranean wild plants as useful sources of potential natural food additives. *ACS Symposium Series*, 209-235. <https://doi.org/10.1021/bk-2012-1093.ch012>
- Serino, A., & Salazar, G. (2018). Protective role of polyphenols against vascular inflammation, aging and cardiovascular disease. *Nutrients*, *11*(1), 53. <https://doi.org/10.3390/nu11010053>
- Shah, S. M. M., & Shah, S. M. H. (2015). Phytochemicals, antioxidant, antinociceptive and anti-inflammatory potential of the aqueous extract of *Teucrium stocksianum* bioss. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0872-4>
- Shamanin, V. P., Tekin-Cakmak, Z. H., Gordeeva, E. I., Karasu, S., Pototskaya, I., Chursin, A. S., Pozherukova, V. E., Ozulku, G., Morgounov, A. I., Sagdic, O., & Koksel, H. (2022). Antioxidant capacity and profiles of phenolic acids in various genotypes of purple wheat. *Foods*, *11*(16), 2515. <https://doi.org/10.3390/foods11162515>

- Sharifi-Rad, M., Pohl, P., Epifano, F., Zengin, G., Jaradat, N., & Messaoudi, M. (2022). *Teucrium polium* (L.): Phytochemical screening and biological activities at different phenological stages. *Molecules*, 27(5), 1561. <https://doi.org/10.3390/molecules27051561>
- Sharma, G. N., Gupta, G., & Sharma, P. (2018). A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(2), 139- 154. <https://doi.org/10.1615/critreueukaryotgeneexpr.2018022258>
- Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L., & Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 383, 132531. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132531>
- Shete, V., & Quadro, L. (2013). Mammalian metabolism of  $\beta$ -carotene: Gaps in knowledge. *Nutrients*, 5(12), 4849-4868. <https://doi.org/10.3390/nu5124849>
- Sies, H. (2018). On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*, 7, 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.01.002>
- Sies, H. (2020). Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks. *Oxidative Stress*, 3-12. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818606-0.00001-8>
- Silvestrini, B., & Silvestrini, M. (2023). Medical implications of the relationships among protein denaturation, necrosis and inflammation: An intriguing story. In *Tendons-Trauma, Inflammation, Degeneration, and Treatment*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108018>
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019a). Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, 24(8), 1583. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J., Patil, P., Thakkannavar, S., & Pujari, V. (2019b). Inflammation and cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121. [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_56\\_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)
- Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., Haddad, M. A., & Al-Hiary, M. (2019). Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1397-1400. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0133>
- Stanković, M., Topuzović, M., Marković, A., Pavlović, D., Solujić, S., Nićiforović, N., & Mihailović, V. (2010). Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of Different *Teucrium Chamaedrys* L.Extracts. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 24(sup1), 82-86. <https://doi.org/10.1080/13102818.2010.10817816>
- Tanase, C., Coşarcă, S., & Muntean, D. (2019). A critical review of phenolic compounds extracted from the bark of Woody vascular plants and their potential biological activity. *Molecules*, 24(6), 1182. <https://doi.org/10.3390/molecules24061182>
- Taso, O. V., Philippou, A., Moustogiannis, A., Zevolis, E., & Koutsilieris, M. (2019). Lipid peroxidation products and their role in neurodegenerative diseases. *Annals of Research Hospitals*, 3, 2-2. <https://doi.org/10.21037/arh.2018.12.02>
- Te Velde, A. A., Bezema, T., Van Kampen, A. H., Kraneveld, A. D., 't Hart, B. A., Van Middendorp, H., Hack, E. C., Van Montfrans, J. M., Belzer, C., Jans-Beken, L., Pieters, R. H., Knipping, K., Huber, M., Boots, A. M., Garssen, J., Radstake, T. R., Evers, A. W., Prakken, B. J., & Joosten, I. (2016). Embracing complexity beyond systems medicine: A new approach to chronic immune disorders. *Frontiers in Immunology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00587>
- Teka, T., Zhang, L., Ge, X., Li, Y., Han, L., & Yan, X. (2022). Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. *Phytochemistry*, 197, 113128. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113128>
- Terkmane, S., Gali, L., Bourrebaba, L., Shoji, K., Legembre, P., Konstantia, G., Ioanna, C., & Bedjou, F. (2018). Chemical composition, antioxidant, and Anticancer effect of *Ruta chalepensis*9s extracts against human leukemic cells. *Phytothérapie*, 16(S1), S225-S236. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0153>
- Thabet, A. A., Youssef, F. S., Korinek, M., Chang, F., Wu, Y., Chen, B., El-Shazly, M., Singab, A. N., & Hwang, T. (2018). Study of the anti-allergic and anti-inflammatory activity of *Brachychiton rupestris* and *Brachychiton discolor* leaves (*Malvaceae*) using *in vitro* models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2359-6>
- Tkachenko, H., Kurhaluk, N., Grudniewska, J., & Andriichuk, A. (2014). Tissue-specific responses of oxidative stress biomarkers and antioxidant defenses in rainbow trout *oncorhynchus mykiss* during

- a vaccination against furunculosis. *Fish Physiology and Biochemistry*.  
<https://doi.org/10.1007/s10695-014-9924-9>
- Tovmasyan, A., Maia, C. G., Weitner, T., Carballal, S., Sampaio, R. S., Lieb, D., Ghazaryan, R., Ivanovic-Burmazovic, I., Ferrer-Sueta, G., Radi, R., Reboucas, J. S., Spasojevic, I., Benov, L., & Batinic-Haberle, I. (2015). A comprehensive evaluation of catalase-like activity of different classes of redox-active therapeutics. *Free Radical Biology and Medicine*, 86, 308-321.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.018>
- Tréchet, P., & Jouzeau, J. (2014). Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. *Revue Française d'Allergologie*, 54(3), 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.026>
- Vladimir-Knežević, S., Blažeković, B., Kindl, M., Vladić, J., Lower-Nedza, A., & Brantner, A. (2014). Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the Lamiaceae family. *Molecules*, 19(1), 767-782.  
<https://doi.org/10.3390/molecules19010767>
- Vlase, L., Benedec, D., Hanganu, D., Damian, G., Csillag, I., Sevastre, B., Mot, A., Silaghi-Dumitrescu, R., & Tilea, I. (2014). Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities and phenolic profile for *Hyssopus officinalis*, *Ocimum basilicum* and *Teucrium chamaedrys*. *Molecules*, 19(5), 5490-5507.  
<https://doi.org/10.3390/molecules19055490>
- Vongsak, B., Sithisarn, P., Mangmool, S., Thongpraditchote, S., Wongkrajang, Y., & Gritsanapan, W. (2013). Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract by the appropriate extraction method. *Industrial Crops and Products*, 44, 566-571. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.09.021>
- Wang, T., Li, Q., & Bi, K. (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 12-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>
- Weidner, S., Król, A., Karamać, M., & Amarowicz, R. (2018). Phenolic compounds and the antioxidant properties in seeds of green- and yellow-podded bean (*Phaseolus vulgaris*L.) varieties. *CyTA - Journal of Food*, 16(1), 373-380. <https://doi.org/10.1080/19476337.2017.1407826>
- Yoshikawa, T., & You, F. (2024). Oxidative stress and bio-regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3360. <https://doi.org/10.3390/ijms25063360>
- Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International Journal of Health Sciences*, 12(3), 88-93.
- Zhang, H., & Tsao, R. (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 8, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.02.002>
- Zhang, L., Ravipati, A. S., Koyyalamudi, S. R., Jeong, S. C., Reddy, N., Smith, P. T., Bartlett, J., Shanmugam, K., Münch, G., & Wu, M. J. (2011). Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(23), 12361-12367. <https://doi.org/10.1021/jf203146e>
- Zhang, Q., Lin, L., & Ye, W. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
- Zhao, H., Zhang, R., Yan, X., & Fan, K. (2021). Superoxide dismutase nanozymes: An emerging star for anti-oxidation. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(35), 6939-6957.  
<https://doi.org/10.1039/d1tb00720c>
- Zhiponova, M., Yordanova, Z., Pavlova, D., Rogova, M., Dimitrova, M., Dragolova, D., Tasheva-Terzieva, E., & Kapchina-Toteva, V. (2020). Importance of phenolics in populations of *Teucrium chamaedrys* (Lamiaceae) from Serpentine soils. *Australian Journal of Botany*, 68(5), 352.  
<https://doi.org/10.1071/bt19124>
- Zuluaga, M., Gueguen, V., Pavon-Djavid, G., & Letourneur, D. (2017). Carotenoids from microalgae to block oxidative stress. *BioImpacts*, 7(1), 1-3. <https://doi.org/10.15171/bi.2017.01>
- Zuo, L., Zhou, T., Pannell, B. K., Ziegler, A. C., & Best, T. M. (2015). Biological and physiological role of reactive oxygen species - the good, the bad and the ugly. *Acta Physiologica*, 214(3), 329-348.  
<https://doi.org/10.1111/apha.12515>

**Sites web**

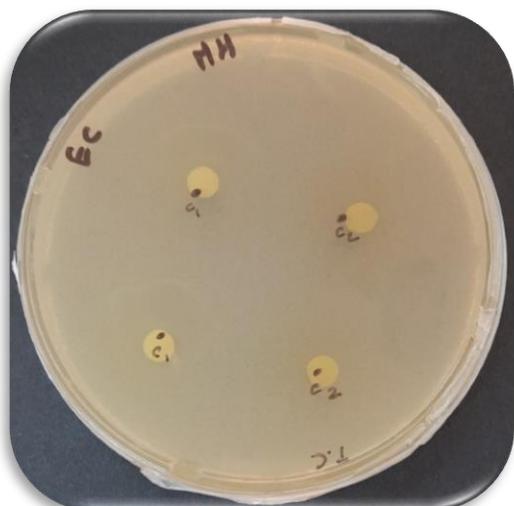
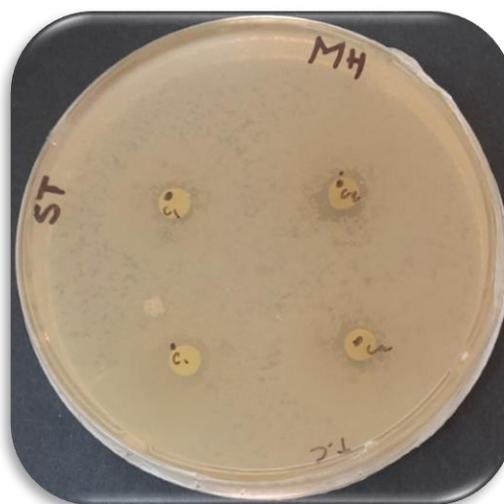
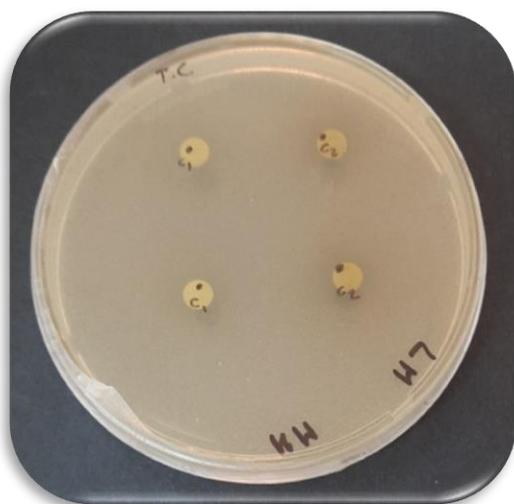
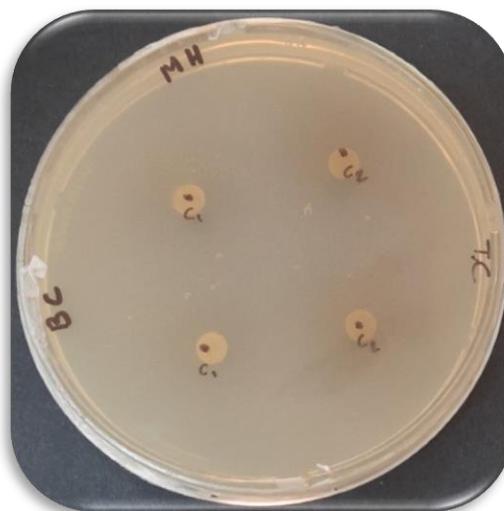
<https://www.maxicours.com/se/cours/la-reaction-inflammatoire/> consulter le 13/05/2024

<https://www.lanutrition.fr/forme/vieillessement/la-famille-des-radicaux-libres> consulter le 16/05/2024

<https://www.infoflora.ch/en/flora/teucrium-chamaedrys.html> consulter le 18/05/2024

# **ANNEXES**

Résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion sur disque dans le milieu Mueller-Hinton



**Etapas de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* par l'induction de l'œdème de la patte des rats**

