

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

MÉMOIR



ÉTUDES

Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie  
Département : Biologie Moléculaire et  
Cellulaire

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلاوية

En Vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER ACADÉMIQUE EN BIOLOGIE**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : Sciences Pharmacologiques**

**Thème**

**Les activités biologiques des constituants bioactifs de Thym**

*(Thymus algeriensis)*

**Membres de Jury**

**Présidente : Dr. MEDJAHED Z.**  
**Examinatrice : Dr. LAHOUEL A.**  
**Encadreur : Dr. LARICHE N.**

**Présenté par :**

**SAADALLAH Halima**  
**RADJEH Besma**  
**DAKHLI Djamilia**

**Année Universitaire 2019-2020**

**Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....**

## **Remerciement**

*Tout d'abord, nous remercions DIEU le tout puissant **ALLAH** de nous avoir donné la force, la volonté, le courage et la patience pour achever ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et sincères remerciements à notre promotrice **Mme LARICHE Nesrine** d'avoir proposé et dirigé ce travail ; on la remercie infiniment pour ses importantes remarques, ses orientations, ses conseils, sa patience et sa confiance tout au long de ce travail.*

*Nous tenons également à remercier les **membres du jury**, qui ont bien voulu accepter de porter leur jugement sur ce travail que nous souhaitons à la mesure de leur satisfaction.*

*Nous remercions s'étendent aussi à tous nos **professeurs** qui nous ont enseigné et qui par leur compétence nous ont soutenu dans la poursuite de nos études et qui ont contribué à ce couronnement.*

*Nous dernier remerciement, mais non les moindres s'adressent à tous nos amies de la promotion 2020. Pour avoir beaucoup de sollicitudes et de chaleur humaine dont nous avons tant besoin.*

*Et en fin. Nous remercions tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.*

## *Dédicace*



*Je commence par rendre grâce à **DIEU** et sa bonté, pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a donné pour arriver à ce stade.*

*Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions je dédie ce modeste travail :*

✚ *Aux personnes les plus chères au monde mes chers parents « **MAHMOUD** et **RACHIDA** » qui m'ont permis de continuer mes études dans les meilleures conditions et qui m'ont appris à ne jamais baisser les bras.*

*J'espère qu'un jour je pourrai leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leurs prête bonheur et longue vie,*

✚ *A mes chers sœurs **Nessrine**, **Amina**, **Wafa** et ma petite sœur **Chaima** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

✚ *A mes chers frère **Ahmed** et **Yassin**, A mon cher fiancé **Hamza** pour leur appui et leur encouragement,*

✚ *A toute la famille « **SAADALLAH** »*

✚ *A toutes mes amis, Surtout mes meilleurs amis **Besma** et **Djamila**,*

✚ *Je dédie aussi de ce travail à mes professeurs qui m'ont enseigné et à tous qui me sont chers.*

*« **Halima** »*

## **Dédicace**



**Je dédie mon travail :**

*A la plus chère au monde entier **MAMAN**,*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

**A mon chère PAPA**

*J'espère que ce travail vous amène au paradis et que vous serez heureux avec sa petite fille.*

**A mon très cher frère NABIL, son épouse YOUSRA**

*Mon cher frère qui m'est le père, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

**A mon très cher frère BADIS**

*Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examen par son soutien moral. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*A ma très chère SAMIRA, SOUMIA et son mari HOUSSAM*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.*

*A ma très chère TANTE MALIKA PATERNELLE*

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands et à toutes mes chères amies.*

*« Djamila »*

## *Dédicace*



*Avec l'aide de Dieu le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir, J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie*

- ✚ A Mes très chers parents (**DJAMEL** et **KHADOUDDJA**), avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime. Je n'arriverai jamais à leurs rendre ce qu'ils ont fait pour moi. Qu'ils trouvent ici ma plus profonde gratitude pour leur soutien tout au long de mes études. Que Dieu vous protège.*
  
- ✚ A mes sœurs **Ghada** et **Aya** et mon frère **Mohamed**, pour leurs amours et soutien.*
  
- ✚ A mon mari **Lokman**, pour sa patience, son soutien et ses nombreux encouragements.*
  
- ✚ À toute la famille **RADJEH**.*
  
- ✚ A mes amies que j'ai vécu avec elles des beaux moments au cours de mon cursus universitaire. Surtout mes meilleurs amis **Halima** et **Djamila**. A tous qui me connaisse de près ou de loin.*
  
- ✚ Je dédie aussi de ce travail à mes professeurs qui m'ont enseigné*

*« Bessma »*

# SOMMAIRE

## LISTE DES ABREVIATIONS

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION .....	1
--------------------	---

### Chapitre I : Généralités sur la plante médicinale « *Le Thym* »

<b>I. Thym</b> .....	3
<b>I.1. Caractéristiques botanique</b> .....	3
I.1.1. Description morphologique.....	3
I.1.2. Classification .....	4
I.1.3. Répartition géographique.....	5
I.1.3.1. Dans le monde.....	5
I.1.3.2. En Algérie.....	6
I.1.4. Aspect écologique.....	7
I.1.5. Composition chimique .....	8
I.1.5.1. Huiles essentielles .....	8
I.1.5.2. Polyphénols .....	10
I.1.5.3. Composés biphényles .....	12
I.1.5.4. Autres composés.....	12
<b>I.2. Valeur nutritionnelle du thym</b> .....	12
I.2.1. Vitamines .....	14
I.2.2. Minéraux .....	14
I.2.3. Huiles volatiles.....	14

I.2.4. Antioxydants .....	14
<b>I.3. Principales utilisations du thym .....</b>	<b>14</b>
<b>II. <i>Thymus algeriensis</i> .....</b>	<b>15</b>
II.1. Description botanique.....	15
II.2. Position systématique de <i>Thymus algeriensis</i> .....	16
II.3. Répartition géographique.....	17
II.4. Composition chimique.....	17

## **Chapitre II : Activités biologiques de thym**

II.1. Activité antifongique .....	20
II.2. Activité antibactérienne .....	22
II.3. Activité antivirale .....	26
II.4. Activité antioxydante.....	26
II.5. Activité antimorale .....	28
II.6. Activité anti-inflammatoire.....	32
II.7. Activité antidiabétique.....	33

## **Chapitre III : Activités biologiques de *Thymus algeriensis***

III.1. Activité antioxydante.....	35
III.2. Activité anticancéreuse .....	38
III.3. Activité anti-inflammatoire .....	40
III.4. Activité antibactérienne .....	43
III.5. Activité antifongique .....	45
III.6. Activité anti-cholinestérase .....	47

III.7. Activité acaricide de l'huile essentielle de <i>Thymus algeriensis</i> contre <i>Varroa destructor</i> .....	50
<b>CONCLUSION &amp; PERSPECTIVES</b> .....	53
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	55

## *Liste des Abréviations*

**AAE:** Ascorbic acid equivalent

**ABTS:** 2,2'-Azinobis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate)

**AChE :** Acétylcholinestérase

**AINS :** Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMP :** Ampicilline

**BHA :** Butylhydroxyanisole

**BuChE :** Butyrylcholinestéras

**β-carotène AA(%):** β-carotène Antioxydant Activity

**CAT :** Catalase

**CE50 :** Concentration Efficace à 50%

**CEM :** Concentration Efficace Minimale

**CI<sub>50</sub> :** Concentration Inhibitrice à 50%

**CMI :** Concentration Minimale Inhibitrice

**COX-1 :** Cyclooxygenase-1

**COX-2 :** Cyclooxygenase-2

**DL50 :** Dose Létale à 50%

**DMSO :** Diméthylsulfoxyde

**DPPH :** 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl

**EAE :** Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale

**EDTA:** Ethylene diamine tetra acetic acid

**EE :** Extrait éthanolique

**EO :** Essential Oil

**FeSO<sub>4</sub>:** Sulfate de fer

**FRAP:** Ferric Reducing Ability of Plasma

**GABA:** Gamma-aminobutyric acid

**GAE:** Gallic Acid Equivalents

**GC:** Gas chromatography

**GC / MS:** Gas chromatography /mass spectrometry

**GIT :** Gastrointestinal transit

**GN :** Gentamicine

**GSH :** Glutathion

**HE :** Huile Essentielle

**HETA :** Huile Essentielle de *Thymus algeriensis*

**HSV :** Herpes Simplex Virus

**HSV-1 :** Herpes Simplex Virus type 1

**HSV-2 :** Herpes Simplex Virus type 2

**ICAM :** Intercellular Adhesion Molecule

**IFN- $\gamma$  :** Interferon- $\gamma$

**IL-1 $\beta$  :** Interleukin-1 $\beta$

**IL- :** Interleukin- (10, 6, 17)

**5-LOX:** 5-lipoxygenase

**MA:** Maladie d'Alzheimer

**MAP:** Medicinal and Aromatic Plants

**MDA :** Malondialdéhyde

**CMF :** Concentration Minimale Fongicide

**MTT:** 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-Yl) -2,5-Diphenyltetrazolium Bromide

**NF- $\kappa$ B:** Nuclear Factor-kappa B

**ORAC:** Oxygen Radical Absorbance Capacity

**PG:** Prostaglandine

**PGE2:** Prostaglandine E2

**RDA:** Recommended Dietary Allowance

**RF :** Rifampicine

**SARM :** *S. aureus* résistant à la méthicilline

**S.E.M:** standard errors of the means

**T. alg EE:** *Thymus algeriensis* Ethanolic Extract

**TGF- $\beta$ :** Transforming Growth Factor- $\beta$

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**VCAM :** Vascular Cell Adhesion Molecule

### *Liste des Figures*

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Figure 01	Photograohie de thym (A) Partie supérieure du thym montrant des fleurs verticillées typiques, des tiges carrées et des feuilles opposées. (B) Feuilles de thym séché.	4
Figure 02	Distribution géographique du thym dans le monde.	5
Figure 03	Anatomie du trichome glandulaire pelté de <i>Thymus vulgaris</i> .	9
Figure 04	Structure chimique des terpènes dans l'huile essentielle de thym.	10
Figure 05	Polyphénols et composés biphényles dans le thym (flavonoïdes exclusifs).	12
Figure 06	Plante médicinale « <i>Thymus algeriensis</i> ».	16
Figure 07	Activité antioxydante plasmatique des souris traitées à l'extrait brut de <i>Thymus algeriensis</i> , de l'acide ascorbique et groupes de contrôle. (A) Capacité antioxydante plasmatique (DPPH), (B) Capacité de réduction ferrique de plasma (FRAP).	35
Figure 08	Estimation de la catalase (A), du glutathion réduit (GSH) (B) et du malondialdéhyde (MDA) (C) dans l'homogénat de foie de souris traitées à l'extrait brut de <i>T. algeriensis</i> , l'acide ascorbique et groupe de contrôle.	37
Figure 09	Effet du prétraitement avec <i>T. algeriensis</i> (200, 400 et 600 mg / kg), le diclofénac (20 mg / kg) ou la dexaméthasone (2 mg / kg) sur l'œdème de la patte.	42
Figure 10	(a) Effet du carraghénine (500 µg, ip) sur la migration des leucocytes dans la cavité péritonéale chez la souris (nombre total x 10 <sup>6</sup> ) avec ou sans prétraitement préalable de 1 h avec <i>T. algeriensis</i> .	43
Figure 11	Activité d'inhibition de l'acétylcholinestérase (a) et de la	

	butyrylcholinestérase <b>(b)</b> (%) des huiles essentielles et d'extrait éthanolique de <i>T. algeriensis</i> .	49
Figure 12	Superficie moyenne des couvées pendant la période de pulvérisation des huiles essentielles de <i>T. algeriensis</i> (TAE0) à différentes doses. Lot A: témoin (colonies non traitées), lot B: TAE0 (0,1%), lot C: TAE0 (0,3%), lot D: TAE0 (0,5%).	51
Figure 13	Mortalité moyenne de Varroa pendant la période de pulvérisation des huiles essentielles de <i>T. algeriensis</i> (TAE0) à différentes doses. Lot A: témoin (colonies non traitées), lot B: TAE0 (0,1%), lot C: TAE0 (0,3%), lot D: TAE0 (0,5%).	52

### *Liste des Tableaux*

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Tableau 01	Différentes enquêtes réalisées au Maroc sur les Plantes Aromatiques et Médicinales (PAM) et leur usage populaire.	4
Tableau 02	Localisation des principales espèces de thym en Algérie.	6
Tableau 03	Profil nutritionnel approfondi de <i>T. Vulgaris</i> .	13
Tableau 04	Classification botanique de <i>Thymus algeriensis</i> .	16
Tableau 05	Composition chimique de l'huile essentielle des parties aériennes de <i>Thymus algeriensis</i> .	17
Tableau 06	Composition du groupe de l'huile de <i>Thymus algeriensis</i> .	19
Tableau 07	Effet de Plantes de Thymus sur les micro-organismes fongiques.	21
Tableau 08	Activité antibactérienne des plantes du genre Thymus.	23
Tableau 09	Exemples de monoterpènes de Thymus ayant une activité antitumorale.	29
Tableau 10	Activité antioxydant in vitro de l'extrait brut de <i>Thymus algeriensis</i> , butylhydroxyanisole (BHA), acide gallique, acide ascorbique et EDTA.	38
Tableau 11	Activités antiprolifératives de l'extrait éthanolique et des huiles essentielles de <i>T. algeriensis</i> sur cinq lignées cellulaires cancéreuses humaines.	39
Tableau 12	Inhibition in vitro (IC50) de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) et de la lipoxygénase (5-LOX) de <i>T. algeriensis</i> .	40
Tableau 13	Activité antibactérienne causée par les extraits de <i>Thymus algeriensis</i> par la méthode de diffusion sur gélose.	44
Tableau 14	CMI des extraits de <i>Thymus algeriensis</i> ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ).	45
Tableau 15	Activité antifongique de l'huile essentielle <i>T. algeriensis</i> , thymol, carvacrol testés par microdilution (CMI et MFC en mg / ml).	46
Tableau 16	Effet inhibiteur des huiles essentielles et de l'extrait éthanolique de <i>Thymus algeriensis</i> sur BChE et AChE exprimés en IC50 ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ ).	49

## Résumé

La recherche scientifique est basée sur la découverte de molécules naturelles d'origine végétale. Le genre *Thymus* est le plus étudié en raison de son utilisation comme remède en médecine populaire et comme condiment principalement dans la zone méditerranéenne. L'objectif de ce travail vise à donner plus de connaissances sur la plante médicinale « *Thymus algeriensis* », la composition chimique de son huile essentielle et les principales activités biologiques. L'huile essentielle des parties aériennes de *Thymus algeriensis* à croissance sauvage endémique d'Algérie obtenue par hydrodistillation a été caractérisée par les propriétés physico-chimiques. Le rendement de l'huile était de 1,13% (p / p), sur la base du poids sec. Cinquante-cinq composants, représentant 94,3% de l'huile totale, ont été identifiés. L'huile est distinguée par sa teneur élevée en monoterpènes oxygénés (79,5%) et possède les composants principaux suivants : linalol (47,3%), thymol (29,2%) et p-cymène (6,8%). Le *Thymus algeriensis* obtenu dans différentes régions d'Algérie a montré des activités antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoire, antimicrobiennes, anticholinestérasiques et acaricides attribués aux composants actifs du thym tels que le carvacrol et le thymol en association avec d'autres composants biologiques.

**Mots clés :** *Thymus algeriensis*, huile essentielle, composants actifs, activités biologiques, thymol, carvacrol.

## Summary

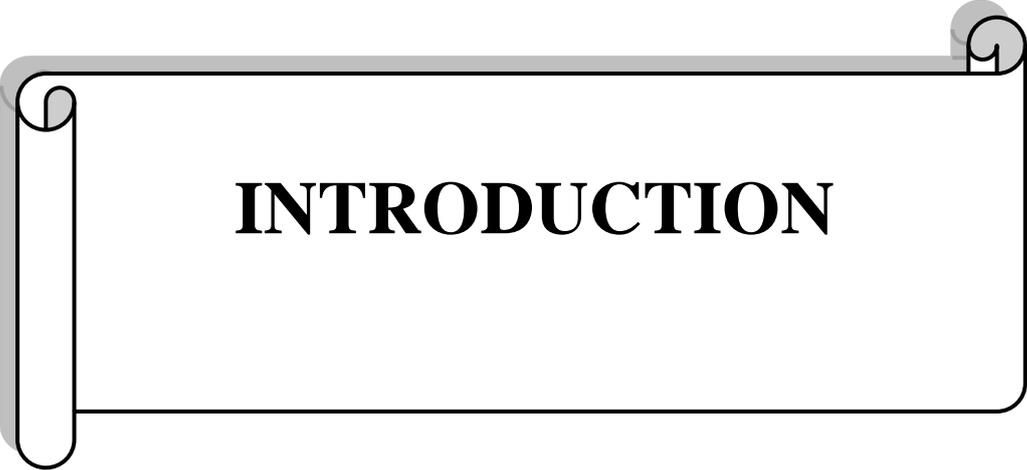
Scientific research is based on the discovery of natural molecules of plant origin. The genus *Thymus* is the most studied due to its use as a remedy in folk medicine and as a condiment mainly in the Mediterranean area. The objective of this work aims to provide more knowledge about the medicinal plant “*Thymus algeriensis*”, the chemical composition of its essential oil and the main biological activities. The essential oil of the aerial parts of *Thymus algeriensis* with wild growth endemic to Algeria obtained by hydrodistillation was characterized by the physicochemical properties. The yield of the oil was 1.13% (w / w), on a dry weight basis. Fifty-five components, representing 94.3% of the total oil, have been identified. The oil is distinguished by its high content of oxygenated monoterpenes (79.5%) and has the following main components: linalool (47.3%), thymol (29.2%) and p-cymene (6.8%). *Thymus algeriensis* obtained from different regions of Algeria has shown antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antimicrobial, anticholinesterase and acaricidal activities attributed to the active components of thym such as carvacrol and thymol in combination with other biological components.

**Keywords:** *Thymus algeriensis*, essential oil, active components, biological activities, thymol, carvacrol.

## ملخص

يعتمد البحث العلمي على اكتشاف الجزيئات الطبيعية ذات الأصل النباتي. يعتبر جنس *Thymus* هو الأكثر دراسة نظراً لاستخدامه كعلاج في الطب الشعبي وكتوابل خاصة في منطقة البحر الأبيض المتوسط. يهدف هذا العمل إلى توفير المزيد من المعرفة حول النبتة الطبية *Thymus algeriensis*، والتركيب الكيميائي لزيتها العطري والأنشطة البيولوجية الرئيسية. يتميز الزيت العطري للأجزاء الهوائية *Thymus algeriensis* ذات النمو البري المستوطن في الجزائر والتي تم الحصول عليه عن طريق التقطير المائي بخصائص فيزيائية كيميائية. كان مردود الزيت 1.13% (وزن / وزن) على أساس الوزن الجاف. تم تحديد خمسة و خمسون مكوناً، تمثل 94.3% من إجمالي الزيت. يتميز الزيت بمحتواه العالي من monoterpènes المؤكسج (79.5%) ويحتوي على المكونات الرئيسية التالية: ( linalool(47.3%)، thymol (29.2%) و p-cymene (6.8%). وقد أظهر *Thymus algeriensis* الذي تم الحصول عليه في مناطق مختلفة من الجزائر خصائص مضادة للأكسدة، ومضادة للسرطان، ومضادة للالتهابات، ومضادة للميكروبات، ومضادة للكولينستريز ومبيدات الفراد، التي تعود إلى المكونات النشطة للزيت مثل كارفاكرولول الثيمول بالاشتراك مع مكونات بيولوجية أخرى.

**الكلمات المفتاحية:** الزعتر، الزيت العطري، المكونات النشطة، الأنشطة البيولوجية، كارفاكرولول، الثيمول.



**INTRODUCTION**

Pendant des milliers d'années, les civilisations du monde entier ont utilisé des plantes médicinales pour traiter une variété de maladies. La plus ancienne preuve écrite de l'utilisation de plantes médicinales a été trouvée sur une plaque d'argile sumérienne, d'environ 5000 ans **(Petrovska, 2012)**.

De nos jours, les plantes médicinales traditionnelles continuent d'être la principale source de soins de santé dans de nombreux pays en développement et régions rurales. Les études ethnobotaniques se sont révélées très utiles pour identifier les plantes bioactives, et de plusieurs recherches ont été Menées sur les activités et la composition chimique des plantes ethnomédicinales **(Reverter et al., 2017)**.

Les plantes médicinales et les médicaments dérivés des plantes sont largement utilisés dans les cultures traditionnelles du monde entier et ils deviennent de plus en plus populaires dans la société moderne comme alternatives naturelles ou compléments aux produits chimiques de synthèse.

Les produits naturels et leurs dérivés (y compris les antibiotiques) représentent plus de 50% de tous les médicaments à usage clinique dans le monde. Les plantes supérieures contribuent à pas moins de 25% au total **(Van Wyk et Wink, 2018)**.

Le lien entre les plantes médicinales, l'homme et les médicaments dérivés des plantes médicinales, décrit le passé de l'humanité. Les plantes médicinales constituent la base généreuse des médicaments naturels **(Omar et al., 2019)**.

De nos jours, dans de nombreux pays du monde, les plantes aromatiques et médicinales ont reçu une attention croissante **(Al-Tawaha et al., 2014)**. En Algérie, de nombreux chercheurs ont étudié et exploré les constituants bioactifs de leur métabolisme secondaire, pour autoriser leur utilisation prolongée en médecine populaire **(Bouzouina et al., 2016)**.

Avec plus de 3139 espèces **(Quézel et Santa, 1963)**, la flore algérienne est l'une des plus riches d'Afrique du Nord. Parallèlement à sa richesse en biodiversité, l'Algérie a une riche tradition médicale à base de plantes **(Miara et al., 2018)**.

Parmi cette végétation, on trouve un grand nombre de plantes aromatiques et médicinales y pousse spontanément qui constituent une source de substances ayant des vertus thérapeutiques diverses, utilisées depuis l'Antiquité dans la pharmacopée traditionnelle et pour l'aromatisation des aliments.

A cet effet et dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne on s'est intéressé aux genres *Thymus* de la famille des lamiacées qui est l'une des familles les plus utilisée comme source mondiale d'épices et d'extraits à plusieurs activités biologiques.

Du fait de leur abondance dans la nature et de leur utilisation par les populations locales pour se soigner, la plante sur laquelle a porté notre choix est une espèce de thym (*Thymus algeriensis*). Malgré la nature hétérogène d'une biodiversité immense de l'Algérie, il y a eu peu d'efforts consacrés au développement des agents thérapeutiques de ces plantes. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à étudier *Thymus algeriensis*.

L'objectif de notre travail vise à démontrer les constituants bioactifs de notre plante (*Thymus algeriensis*) et l'évaluation de ses activités biologiques.

Notre travail s'articule autour de deux parties :

La première partie consiste en une revue bibliographique qui a pour objet de donner des informations sur la plante étudiée (*Thymus algeriensis*) et qui vise à démontrer sa richesse en constituants bioactifs, ainsi que la caractérisation de leurs compositions chimiques.

Dans la deuxième partie, nous avons focalisé sur les propriétés biologiques de notre plante et mettre en évidence leurs activités biologiques.

**Chapitre I**

**Généralités sur**

**La plante médicinale « Le Thym »**

## Généralités sur la plante médicinale « *Le Thym* »

### I. Thym

Plusieurs explications existent concernant l'origine du nom « Thymus ». Certains auteurs supposent que le nom latin Thymus vient du mot grec thyo (parfum). Une autre interprétation de son étymologie considère le mot grec thymos (courage, force).

Initialement 'Thymus' décrit un groupe de plantes aromatiques d'aspects similaires qui ont été utilisées comme stimulants des fonctions vitales. De nombreux noms populaires dans les langues romaines sont dérivés du nom latin (**Morales, 2002**).

Le Thymus sp. (Thym) sont des petites herbes botaniques thérapeutiques permanentes originaires du méditerrané bassin, au sud de l'Italie et en Asie. Ils appartiennent à la famille des Lamiaceae, qui est l'une des plus grandes familles parmi les plantes à fleurs, avec presque une gamme de 220 genres et 4000 espèces dans le monde (**Messaoudi et al., 2019**).

Le genre Thymus est connu comme épice et conservateur alimentaire, ainsi qu'un remède protecteur et curatif pour de nombreux produits alimentaires (**Hamdani et al., 2014**), il présente de nombreuses activités biologiques, celles-ci peuvent être répertoriées comme suit : antibactérien, antifongique, analgésique, carminatif, antioxydant, spasmolytique et anti mutagène (**Messaoudi et al., 2019**).

Il existe différents écotypes de thym, dont les caractéristiques morphologiques diffèrent et la composition d'huiles essentielles, caractérisé par une odeur forte et pénétrante et parfois une saveur balsamique et épicée très prononcée. De nombreuses espèces présentent des chémotypes spécifiques et une composition chimique des huiles variables en fonction du stade de développement de la plante, au moment de la récolte et aux conditions de l'environnement du champ (**De Lisi et al., 2011**).

#### I.1. Caractéristiques botaniques

##### I.1.1. Description morphologique

Le thym est un sous-arbuste vivace à tiges ascendantes carrées, très ramifiées, à base ligneuse. Les petites feuilles persistantes opposées, linéaires à elliptiques, presque sessiles, ont des marges réfléchies. Les feuilles sont de couleur verte à grise et généralement, la face inférieure de la feuille est recouverte d'une fine indumentum (une couverture de poils) (**Panda, 2006**). Les fleurs poussent en verticilles au bout des branches **Figure 01**.

Le calice est tubulaire et est fermé à la bouche par de petits poils, la lèvre est bifurquée et la lèvre supérieure est coupée en trois dents et le bas en deux. La corolle se compose d'un cylindre sur la longueur du calice, se divisant en haut en deux lèvres de couleur violet pâle ; la lèvre supérieure est droite ou retournée et dentelée à la fin, la lèvre inférieure est plus longue et divisée en trois segments. Les graines sont rondes à ovales et très petites (Ambrose, 2016).



(A)

(B)

**Figure 01** : photographie du thym. (A) Partie supérieure du thym montrant des fleurs verticillées typiques, des tiges carrées et des feuilles opposées. (B) Feuilles de thym séchées (Ambrose, 2016).

### I.1.2. Classification

La classification botanique de thym est représentée dans le **tableau 01**.

**Tableau 01** : Classification botanique de thym (Touhami, 2017).

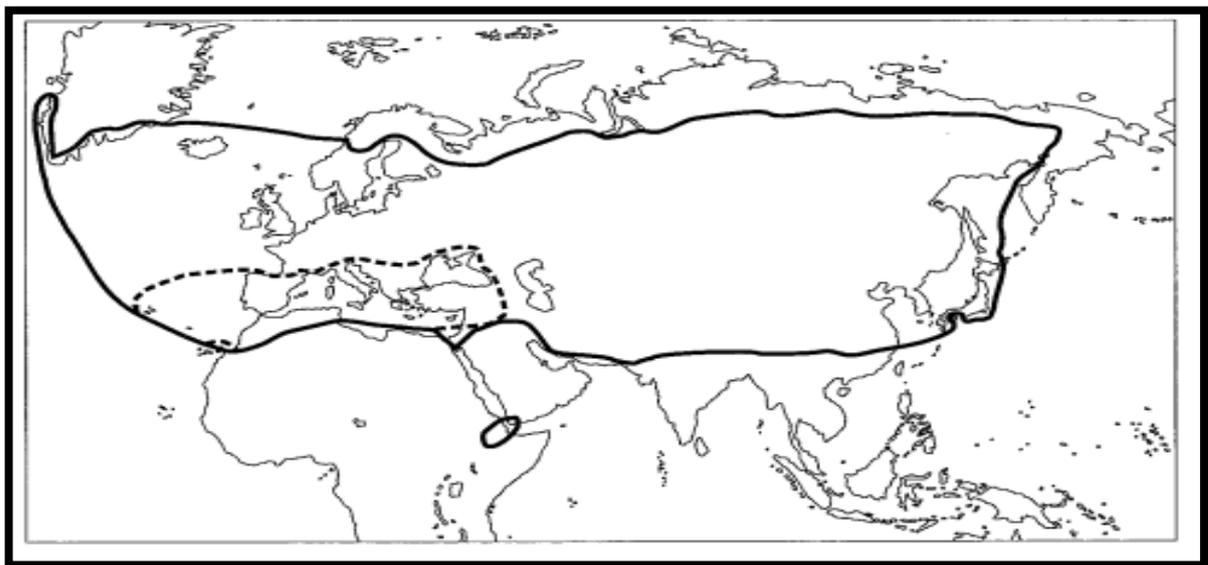
<b>Règne</b>	Plantea (végétal)
<b>Embranchement</b>	Spermaphytes (phanérogames)
<b>Sous embranchement</b>	Angiospermes
<b>Classe</b>	Dicotylédones
<b>Sous classe</b>	Métachlamydées (gamopétales)

<b>Ordre</b>	Tubiflorales (Lamiales)
<b>Sous ordre</b>	Verbéninées
<b>Famille</b>	Labiacées (labiées)
<b>Genre</b>	Thymus

### I.1.3. Répartition géographique

#### I.1.3.1. Dans le monde

Le genre *Thymus* L. (Lamiaceae) est considéré comme l'un des plus grands genres de la famille des Labiacées, y compris les plantes médicinales et aromatiques (MAP) utilisées dans différents domaines. Ce genre comprend environ 220 espèces (Pavela et al., 2019) originaires d'Europe et cultivées dans le Bassin méditerranéen et l'Europe du Nord, ainsi que d'autres parties du monde comme l'Asie, l'Amérique du Sud et l'Australie (Nabavi et al., 2015). Le centre de diversité du genre *thymus* est la région méditerranéenne (Bartolucci et al., 2013).



**Figure 02 :** Distribution géographique du thym dans le monde (Morales, 2002).

*Le cercle noir représente la zone de distribution du genre *Thymus* dans le monde.*

## I.1.3.2. En Algérie

L'Algérie est connue par sa richesse en plantes médicinales à cause de sa superficie et sa diversité bioclimatique. Le genre *Thymus* comprend plusieurs espèces botaniques réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones arides. (Hammaz et Nafa, 2017). Pour la région algérienne, Quezel et Santa décrivent 12 espèces de *Thymus* dont huit sont endémiques (Dob et al., 2006), sa répartition géographique est représentée dans le **tableau 02**.

**Tableau 02** : Localisation des principales espèces de thym en Algérie (Khlefi et Medjani, 2018).

Espèce	Découverte par	Localisation	Nom local
<i>Thymus capitatus</i>	Hoffman et Link	Rare dans la région de Tlemcen	--
<i>Thymus fontanesii</i>	Boiss et Reuter	Commun dans le Tell Endémique Est Algérie-Tunisie.	--
<i>Thymus munbyanus</i>	Boiss et Reuter	Endémique dans le secteur NordAlgérois.	Djertil
<i>Thymus commutatus</i>	Battandier	Endémique Oran	--
<i>Thymus numidicus</i>	Poiret	Assez rare dans : Le sous-secteur de l'atlas tellien, La grande et la petite Kabylie deSkikda à la frontière tunisienne Tell constantinois.	Tizaàtarte
<i>Thymus guyoni</i>	Noé	Rare dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais etConstantinois	--

<i>Thymus lancéolatus</i>	Desfontaine	Rare dans : Le secteur de l'atlas tellien (TerniDe Médéa Benchicao) et dans lesous-secteur des hauts plateauxalgérois, Oranais (Tiaret) etconstantinois.	Zaàteur
<i>Thymus pallidus</i>	Coss	Très rare dans le sous-secteur deL'Atlas Saharien et constantinois	Tizerdite
<i>Thymus hirtus</i>	Willd	Commun sauf sur le littoral.	Djertil Hamrya
<i>Thymus glandulosus</i>	Lag	Très rare dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois.	--
<i>Thymus algeriensis</i>	Boiss et Reuter	Très commun dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais.	Djertil Zaitra

#### I.1.4. L'aspect écologique

Les thyms sont des plantes héliophiles et aiment le soleil, un fait qui reflète l'écologie du genre (**Morales, 2002**). Ils sont répartis des bioclimats subhumides aux zones arides inférieures à des altitudes allant de 120 à 1100 m (**Guesmi et al., 2019**).

Les plantes de *Thymus* poussent fréquemment sur des rochers ou des pierres et sur des sols drainés. Mais différentes espèces de *Thymus* nécessitent des substrats très différents par exemple *T. carnosus* pousse sur les dunes de sable près de la mer, *T. lacaitae* sur les sols gypsacés et *T. vulgaris* habituellement sur les sols calcaires.

Les thyms sont des plantes très résistantes, ce qui leur permet de supporter des conditions climatiques extrêmes concernant la température et l'approvisionnement en eau. Ils n'évitent ni le froid ni la sécheresse. Des poils denses et tomenteux ainsi que des feuilles aciculaires permettent à certaines espèces de supporter des conditions très extrême.

La production élevée d'huiles essentielles peut également être une caractéristique pour le climat sec, car les substances volatiles s'évaporent et produisent une atmosphère saturée autour de la plante qui rend la perte d'eau plus difficile (Morales, 2002).

### I.1.5. Composition chimique

Le caractère chimique du thym est représenté par deux classes principales de produits secondaires, l'huile essentielle volatile et les polyphénols non volatils. Puisqu'il s'agit d'un produit naturel, le rendement des huiles essentielles et des polyphénols, ainsi que les proportions des constituants individuels, varient. Cela est dû à des facteurs intrinsèques (variations saisonnières et ontogénétiques) et extrinsèques (sol, climat, lumière) (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012).

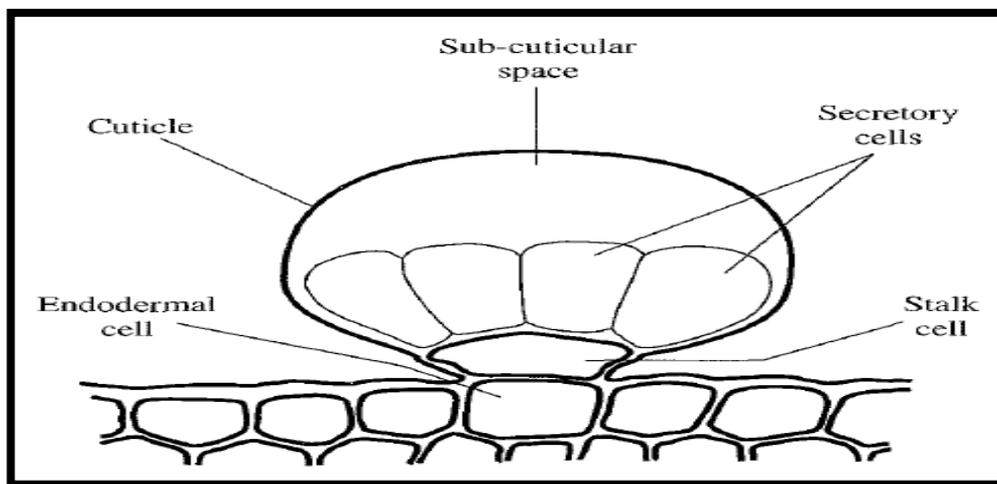
#### I.1.5.1. Huiles essentielles

Les huiles essentielles (HE) sont des produits chimiques formés par des essences odoriférantes. Ce sont des liquides volatils, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther, les huiles végétales et minérales. Ce sont des mélanges complexes de différents composés chimiques (Mendivil et al., 2006) qui peuvent contenir environ 30 à 60 composants à des concentrations assez différentes.

Généralement, ces composants majeurs déterminent les propriétés biologiques des huiles essentielles (Dauqan et Abdullah, 2017) ils sont extraits de diverses parties de la plante comme des métabolites secondaires (Tohidi et al., 2017) telles que les fleurs, les racines, les écorces, les graines, les écorces de fruits, et le bois (Najafian, 2014). Ces métabolites secondaires jouent des rôles écologiques et biologiques importants essentiellement dans la défense des plantes car ils contiennent souvent des antimicrobiens et des propriétés antioxydantes.

Les HE ont été largement utilisés pendant des siècles dans les secteurs pharmaceutiques, agricoles, industries hygiéniques et cosmétiques et ont été ajoutés aux aliments sous forme d'épices ou d'herbes (Tohidi et al., 2017). Ces composés aromatiques sont également appelés chémotypes en raison de la différence de quantité et de qualité de leurs composés présents dans le même genre ; cette différence est liée à l'expression génomique ou génique et à certains paramètres abiotiques, tels que l'origine géographique, le temps de récolte, la température, les conditions de stockage et le temps de séchage (Touhami et al., 2017).

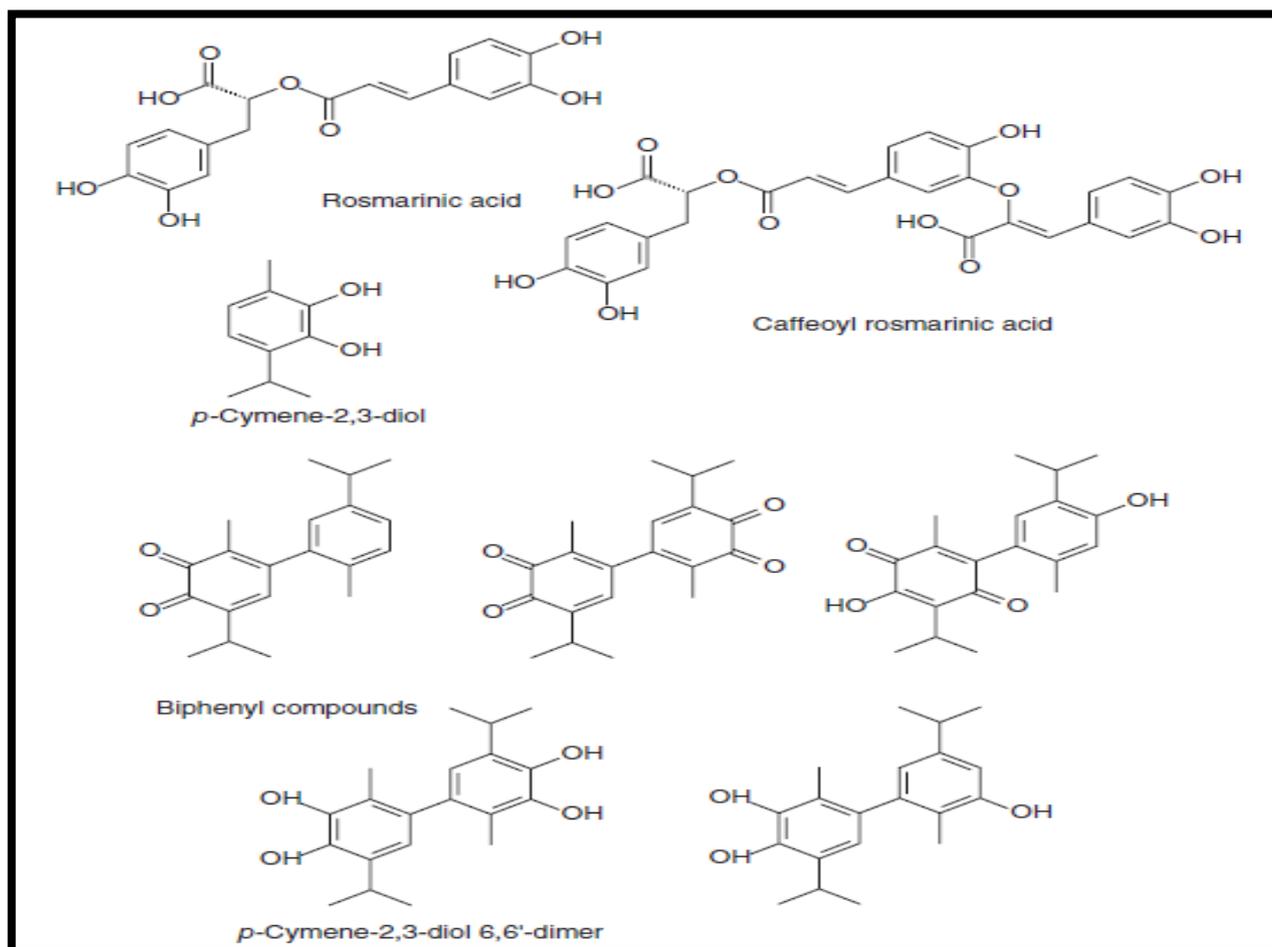
L'huile essentielle est responsable de l'arôme épicé typique du thym. Comme dans tous les représentants des Lamiacées, il est stocké dans des trichomes glandulaires peltés situés des deux côtés des feuilles. Ils présentent une anatomie très typique avec une tête de glande de 8 à 16 cellules sécrétoires reposant sur une cellule pédonculaire basale. Les cellules sécrétoires sécrètent l'huile dans l'espace sous-cuticulaire. Si la cuticule est rompue, par exemple par frottement ou meulage, l'huile volatile se propage dans l'air en produisant l'arôme épicé typique du thym (**Figure 03**). Par temps chaud, des traces de substances volatiles pénètrent dans la cuticule et forment un nuage aromatique autour des plantes comme on le voit dans les champs de thym en régions Méditerranée.



**Figure 03** : Anatomie du trichome glandulaire pelté de *Thymus vulgaris* (Stahl-Biskup, 2002).

La plante du thym séchée contient de 1 à 2,5% d'huile essentielle. Sa composition, y compris les structures chimiques des composants, est donnée dans la **Figure 04**. La plupart des substances volatiles détectées dans l'huile de thym appartiennent au groupe des monoterpènes avec le thymol, un monoterpène phénolique, comme principal représentant (30–55%). Cela implique l'odeur typiquement forte et épicée qui est associée au thym. Le thymol est toujours accompagné de certains monoterpènes qui sont étroitement liés par des processus biogénétiques, à savoir le carvacrol (1 à 5%), un isomère du thymol, ainsi que les précurseurs biogénétiques le p-cymène (15–20%) et  $\gamma$ -terpinène (5–10%) (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012) sont les marqueurs chimiophénétiques et bioactifs les plus fréquents chez plusieurs espèces de *Thymus* (Pavela et al., 2019).

Souvent, les éthers méthyliques du thymol et du carvacrol sont présents. D'autres monoterpènes sont le linalol (1 à 5%) et, en plus petits pourcentages (0,5 à 1,5%), le bornéol, le camphre, le limonène, le myrcène, le  $\beta$ -pinène, le trans-sabinène hydraté, l' $\alpha$ -terpinéol et le terpinène-4-ol. Les sesquiterpènes ne sont pas très importants dans les huiles de thym seul le  $\beta$ -caryophyllène (1 à 3%) (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012).



**Figure 04** : Structure chimique des terpènes dans l'huile essentielle de thym (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012).

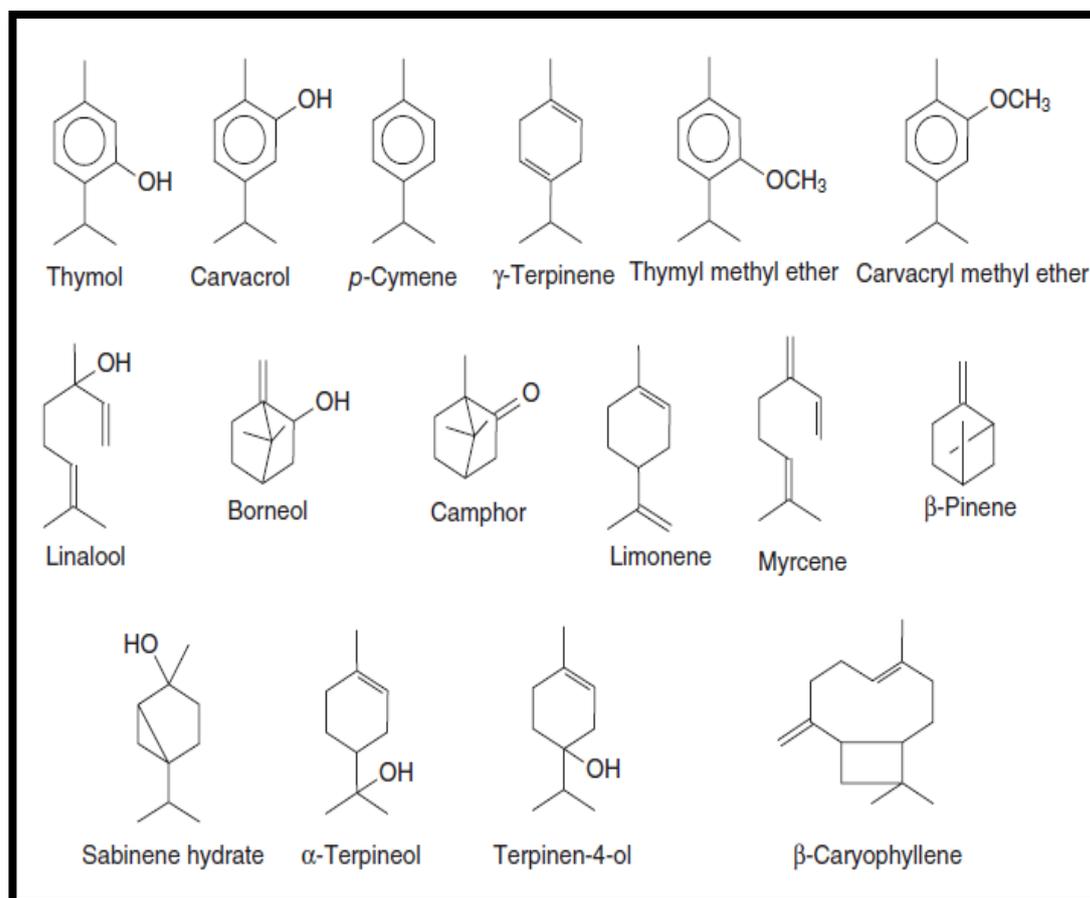
### I.1.5.2. Polyphénols

Les polyphénols comprennent un grand groupe de composés phytochimiques produits comme des métabolites secondaires dans les plantes. Structurellement, ils sont caractérisés par la présence de plusieurs groupes phénoliques et peuvent être classés en flavonoïdes, acides phénoliques, stillbènes et lignanes (Dawn et Deep, 2020).

Le thym est l'une des plantes aromatiques riche en polyphénols, il contient :

- ❖ **Les tanins** : principalement représentés par :
  - L'acide rosmarinique (**Figure 05**), contribue à l'utilisation commerciale de l'herbe (**Kivilompolo et Hyötyläinen, 2007**). Avec des teneurs variant entre 0,15 et 4%.
  - L'acide 3'-O-(8''-Z-caffeoyl)-rosmarinique a également été isolé des feuilles (**Dapkevicius et al., 2002**).
- ❖ **Les acides phénoliques libres** : principalement représenté par :  
L'acide caféique, l'acide gentisique, l'acide p-cumarique, l'acide syringique, l'acide férulique et l'acide p-hydroxybenzoïque (**Proestos et al., 2005 ; Kivilompolo et Hyötyläinen, 2007**).
- ❖ **Les flavonoïdes** : Dans le thym commun, environ 25 flavonoïdes différents ont pu être détectés et sont énumérés ci-dessous (**Wang et al., 1998 ; Vila, 2002**) :
  - **Flavones** : apigénine, lutéoline, 6-hydroxylutéoline.
  - **Méthylflavones** : cirsilineol, 8-méthoxycirsilineol, cirsimaritrine, 5-desmethylnobiletin, 5-desmethylinensetin, gardenin B, genkwanin, 7-méthoxylutéoline, salvigénine, sidéritoflavone, thymonine, thymusine, xanthomicrol.
  - **Flavanonols** : taxifoline, 2,3-dihydrokaempférol.
  - **Flavanones** : ériodictyol, naringénine.
  - **Méthylflavanes** : 2,3-dihydroxanthomicrol, sakuranetin.
  - **Flavonols** : kaempférol, quercétine.
  - **Glycosides de flavone** : apigénine-7-O-β-D-glucoside, apigénine-7-O-β-D-rutinoside, apigénine-6,8-di-C-β-glucoside, apigénine-7-O-β-glucuronide, ériodictyol 7-O-β-D-rutinoside, hespéridine, lutéoline-7-O-β-D-glucoside, lutéoline-7-O-β-D-diglucoside, vicénine-2(C-glucoside).

Ceux-ci sont présents principalement sous la forme de leurs aglycones. Les flavones apigénine et lutéoline sont les flavonoïdes les plus importants présents sous les deux formes, sous forme d'aglycones et comme O-glycosides. Ils sont accompagnés d'une grande variété de flavones méthylées tandis que les flavonols et les flavanones sont de moindre importance. Il s'est avéré que le Vicenin-2, le 6, 8-di-C-glucoside d'apigénine, représente un marqueur chimio-systématique du genre *Thymus* et qui est présent uniquement dans certains groupes taxonomiques.



**Figure 05** : Polyphénols et composés biphényles dans le thym (flavonoïdes exclusifs) (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012).

### I.1.5.3. Composés biphényles

Les biphényles du thym ont attiré l'attention en raison de leur activité antioxydante. Cinq différents biphényles ont été isolés à partir d'un extrait à l'acétone des feuilles (**Figure 05**). La connexion biogénétique avec les terpénophénols est évidente ainsi que celle du p-cymène-2,3-diol, qui est présent dans le thym à des concentrations de 0,8% (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012).

### I.1.5.4. Autres composés

Le thym contient des triterpènes sous forme d'acide ursolique (0,94%) et d'acide oléanolique (0,37%) (Jäger et al., 2009) ainsi que 7,5% polysaccharides (labiles dans les acides) et 1% glucides solubles (stables dans alcalines) (Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012).

## I.2. La Valeur nutritionnelle du thym

Les avantages étonnants du thym peuvent être attribués à sa richesse en valeur nutritive. Les nutriments contenus dans le thym ont des propriétés préventives de plusieurs pathologies.

Cette herbe aromatique regorge de phytonutriments, de minéraux et de vitamines indispensables à une bonne santé. Le profil nutritionnel approfondi de cette herbe est expliqué dans le **tableau 03 (Dauqan et Abdullah, 2017)**.

**Tableau 03** : Profil nutritionnel approfondi de *T. Vulgaris* (Dauqan et Abdullah, 2017).

Herbe de thym (*Thymus vulgaris*), Feuilles fraîches, Valeur nutritive pour 100 g. Valeur ORAC 27426.

Principe	Valeur Nutritive	Pourcentage de RDA
<b>Les vitamines :</b>		
Niacine	1,824 mg	11%
Acide pantothénique	0,409 mg	8%
Pyridoxine	0,348 mg	27%
Riboflavine	0,471 mg	36%
Thiamin	0,48 mg	4%
Vitamine-A	4751 IU	158%
Vitamine-C	160,1 mg	266%
<b>Les électrolytes :</b>		
Sodium	9 mg	0,5%
Potassium	609 mg	13%
<b>Les minéraux :</b>		
Calcium	405 mg	40,5%
Le fer	17,45 mg	218%
Magnésium	160 mg	40%
Manganèse	1,719 mg	75%
Manganèse	106 mg	15%
Zinc	1,81 mg	16,5%
<b>Les phyto-nutriments :</b>		
Carotène-β	2851 μg	-

### **I.2.1. Vitamines**

Le thym est une bonne source de vitamines. Elle est particulièrement riche en vitamine A et en vitamine C.

La vitamine A est un antioxydant vital pour le maintien d'une peau saines et de muqueuses ainsi pour la conservation d'une vision parfaite.

La vitamine C offre une résistance contre les maladies infectieuses et combat les radicaux libres pro-inflammatoires nocifs.

Parmi les vitamines du complexe B, c'est une bonne source de vitamine B6 ou de pyridoxine avec une portion de 100 grammes fournissant environ 0,35 mg ou 27% de l'apport quotidien recommandé de cette vitamine. Cette vitamine aide à maintenir les niveaux de GABA dans le cerveau et agit comme un anti-stress.

On trouve aussi d'autres vitamines telles que la vitamine K, la vitamine E et l'acide folique.

### **I.2.2. Minéraux**

Le thym contient des minéraux essentiels. Ces feuilles sont d'excellentes sources de potassium, de calcium, de fer, de manganèse, de magnésium et de sélénium. Le potassium est un composant important pour les cellules et les fluides corporels qui contrôlent la fréquence cardiaque et la tension artérielle, le manganèse est un cofacteur de l'enzyme antioxydant superoxyde dismutase et le fer est impliqué dans la formation des globules rouges.

### **I.2.3. Huiles volatiles**

Le thymol est l'une des huiles essentielles les plus importantes du thym et connue pour ses propriétés antiseptiques et antifongiques. Il contient également d'autres huiles volatiles telles que le carvacrol, le géraneol et le bornéol.

### **I.2.4. Antioxydants**

Le thym est une source d'antioxydants phénoliques flavonoïdes tels que la zéa-xanthine, la pigénine, la lutéine, la lutéoline et la thymonine (**Dauqan et Abdullah, 2017**).

## **I.3. Principales utilisations du thym**

Le thym est une plante herbacée, possède un large spectre d'utilisation parmi lesquelles on peut citer :

- ❖ Elle est utilisée comme boisson au lieu ou avec du thé, ajouté à certains aliments pour lui donner une saveur acceptable.
- ❖ Des extraits de thym ont été utilisés en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs maladies respiratoires comme l'asthme et la bronchite et pour renforcer le système cardiaque (**Dauqan et Abdullah, 2017**).
- ❖ Prévenir la perte de cheveux et les poussées d'acné.
- ❖ L'huile de thym améliore également la résistance du corps aux infections buccales (**Salehi et al., 2018**).
- ❖ Il soulage les crues et invoque les activités sexuelles et favorise également la conscience et l'intelligence. Il est utile pour les troubles hépatiques.
- ❖ Il est utilisé dans les infections pulmonaires, le catarrhe, l'angine de poitrine.
- ❖ Il peut être consommé comme remède contre la coqueluche et d'autres types de toux et de diarrhée ou de troubles digestifs (**Zarchil et Babaei, 2006**).

Il existe plusieurs espèces de genre *Thymus* en Algérie parmi lesquelles le *Thymus algeriensis* qui fait l'objet de notre recherche.

## **II. *Thymus algeriensis***

### **II.1. Description botanique**

Le *Thymus algeriensis* est une plante herbacée parfumée qui représente l'épice aromatique (**ElHadjal et al., 2010**). Il se reproduit par graines et peut atteindre 15 à 30 cm de haut par 40 cm de large, c'est un sous-arbuste à feuilles persistantes buissonnant à base de bois avec de petites feuilles très aromatiques gris-vert et des grappes de fleurs violettes ou roses au début de l'été. La floraison eu lieu entre avril et juin (**Zouari et al., 2011**).

En Algérie et en Afrique du Nord, cette plante aromatique est bien connue sous le nom de « Zaater » (**Khadraoui et al., 2016**).



**Figure 06** : Photographie du plante médicinale « *Thymus algeriensis* » (Quezel et Santa, 1963).

## II.2. Position systématique de *Thymus algeriensis*

D'après Quezel et Santa, (1963), le *Thymus algeriensis* est une espèce qui appartient à :

**Tableau 04** : la classification botanique de *Thymus algeriensis* (Quezel et Santa 1963).

<b>Embranchement</b>	Spermaphytes
<b>Sous embranchement</b>	Angiospermes
<b>Classe</b>	Eudicotes
<b>Sous classe</b>	Astérides
<b>Ordre</b>	Lamiales
<b>Famille</b>	Lamiacées
<b>Genre</b>	Thymus
<b>Espèce</b>	<i>Thymus algeriensis</i>

### II.3. Répartition géographique

*Le Thymus algeriensis* est une plante endémique de l'Algérie, Tunisie, Libye et le Maroc. Elle est considérée comme l'espèce nord-africaine la plus répandue (Sobeh et al., 2020). En Algérie, il est très commun dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais (Khlefi et Medjani, 2018).

### II.4. Composition chimique

L'huile essentielle étudiée par Dob et ses collaborateurs en 2006, obtenue à partir des parties aériennes de *T. algeriensis* recueillie de la région de Media pendant la floraison, contient cinquante-cinq composés représentant 94,3% d'huile total (Tableau 05).

Cette huile est caractérisée par un pourcentage très élevé de monoterpènes (87,8%), particulièrement ceux oxygénés (79,5%), dans lesquels le linalol (47,3%), le thymol (29,2%) et le carvacrol (1,7%) représentant les principaux composants. La fraction d'hydrocarbures monoterpéniques formés 8,3% de l'huile, représentée par le p-cymène (6,8%) comme principal composé. En revanche, la fraction sesquiterpène était inférieure (5,2%), les hydrocarbures (3,5%) représenté par le b-caryophyllène (2,9%) ont une concentration élevée par rapport aux sesquiterpènes oxygénés (1,7%) (Tableau 05 et 06).

**Tableau 05 :** Composition chimique de l'huile essentielle des parties aériennes de *Thymus algeriensis* (Tr ; Traces (<0,1%), les Composés principaux sont en caractères gras) (Dob et al., 2006).

Composés	Pourcentage %
Tricyclyne	0,2
a-Thujene	Tr
a-Pinene	0,1
Sabinene	0,1
1-Octèn-3-ol	1,3
Myrcène	Tr
a-Phellandrene	Tr
a-Terpinene	0,3
<b>p-Cymene</b>	<b>6.8</b>
1,8-Cinéole	Tr

Limonène	0,4
(Z)-b-Ocimene	0,1
(E)-b-Ocimene	Tr
Hydrate de cis-sabinène	Tr
Terpinolene	0,1
Trans-Sabinene hydrate	0,2
<b>Linalool</b>	<b>47,3</b>
Camphor	Tr
Isomenthone	Tr
Bornéol	0,2
Terpinèn-4-ol	0,5
a-Terpineol	Tr
cis-Dihydrocarvone	0,3
Carvone	Tr
Étherméthylique de carvacrol	Tr
Acétate de linalol	Tr
Acétate de bornyle	0,1
<b>Thymol</b>	<b>29,2</b>
Carvacrol	1,7
Acétate de thymol	0,1
Eugénol	Tr
Acétate de néryle	Tr
a-Copaene	Tr
b-Elemene	Tr
b-Caryophyllène	2,9
b-Cedrene	Tr
a-Santalene	Tr
b-Gurjunene	0,1
Aromadendrene	Tr
dehydroAromadendrene	0,2
c-Gurjunene	0,1
Germacrene D	Tr
epi-Cubebol	0,1

b-Himachalene	Tr
a-Muurolene	Tr
c-Cadinene	0,2
d-Cadinene	Tr
trans-c-Bisabolène	Tr
Elemol	0,8
Ledol	Tr
Longiborneol	0,1
Cedrol	0,2
a-Bisabolol oxide B	0,2
cis-a-Atlantone	Tr
trans-a-Atlantone	Tr
<b>Total identifié</b>	<b>94,3</b>

**Tableau 06 :** Composition du groupe de l'huile de *Thymus algeriensis* (Dob et al., 2006).

<b>Groupe de composés</b>	<b>Pourcentage %</b>
Hydrocarburesmonotèrpeniques	<b>8,3</b>
Monoterpènesoxygénés	<b>79,5</b>
Hydrocarburessesquiterpéniques	<b>3,5</b>
Sesquiterpènesoxygénés	<b>1,7</b>
Autres	<b>1,3</b>
<b>Total identifié</b>	<b>94,3</b>

**Chapitre II**  
**Activités biologiques**  
**de Thym**

La majorité des espèces de thym sont largement utilisées comme herbes médicinales (**Bukvicki et al., 2018**) en raison de leurs propriétés pharmacologiques et biologiques. En médecine indigène, les parties florales et les feuilles des espèces de *Thymus* ont été largement utilisées comme tisane tonique, carminative, antitussive et antiseptique, ainsi pour traiter le rhume (**Labiad et al., 2017**).

Parmi les diverses propriétés biologiques signalées pour le thym, certaines sont très bien établies, comme les activités antioxydantes, insecticides, antibactériennes, antifongiques, antivirales, anti-inflammatoires (**Sidali et al., 2017**) et anthelminthiques. Le thym a été également recommandé comme un agent de prévention du cancer (**Ghasemi Pirbalouti et al., 2015**). Toutes ces activités sont liées à la teneur élevée en monoterpènes, en composés phénoliques, en particulier en thymol et le carvacrol et d'autres composés plus ou moins biologiquement actifs dont l'eugénol, le p-cymène,  $\gamma$ -terpinène, linalool, germiniol et broneol (**Sidali et al., 2017**).

Le thym est considéré comme une source importante d'huiles essentielles (**Sobeh et al., 2020**). Son huile est parmi les dix meilleures huiles essentielles du monde, présentant des propriétés antibactériennes, antimycotiques, antioxydantes et conservatrices des aliments (**Mahdavi et Karimzadeh, 2010**).

Cette plante est passée d'une herbe traditionnelle à une sérieuse phytothérapie rationnelle. C'est une source incroyable des minéraux et des vitamines. Elle améliore la circulation sanguine et stimule un impact revigorant pour l'ensemble du système (**Ghasemi Pirbalouti et al., 2015**).

### II .1. Activité antifongique

La plupart des espèces de thym possèdent une grande quantité de monoterpènes phénoliques ce qui révèle leurs effets fongicides en raison de la présence des composés phénoliques tels que le thymol comme composant principal qui pourraient perturber la membrane cellulaire fongique. Une autre classe de composant qui semble montrer une activité antimicrobienne est les hydrocarbures terpéniques ( $\gamma$ -terpinène).

Les huiles essentielles ont la capacité pour pénétrer et perturber la paroi cellulaire fongique et les membranes cytoplasmiques, les perméabiliser et finalement endommager les membranes mitochondriales (**Leal et al., 2017**).

Plusieurs recherches ont révélé que le thym possède un effet contre les champignons. En 2012 De Lira Mota et ses collaborateurs, (2012), ont montré que l'huile essentielle de *T. vulgaris* est considérée comme un antifongique efficace et pourrait être utilisé pour le traitement de la mucormycose en raison de son interférence avec l'ergostérol provoquant une perturbation de la membrane des champignons et la perte de contenu intracellulaire. Aussi, il inhibe la germination des sporangiospores et le développement de mycélium. L'huile essentielle de thym, riche en thymol et autres substances antifongiques, utilisées pour désinfecter les murs moisissés dans les habitations à faible concentration (Šegvić Klarić et al., 2007).

Rasooli et Owlia en 2005, ont découvert que les principales cibles des huiles de thym est la paroi cellulaire et la membrane d'*Aspergillus parasiticus*, et ils conduisent à ralentir la croissance d'*Aspergillus parasiticus* et sa production d'aflatoxines, en provoquant des dommages irréversibles de la paroi cellulaire, de la membrane et des organites cellulaires du champignon ce qui inactive ensuite les enzymes critiques, provoquant une réaction avec les protéines de la membrane cellulaire ou interrompant fonctionnellement les substances génétiques (Khafaji, 2018).

**Tableau 07** : Effet de plantes de *Thymus* sur les micro-organismes fongiques (Leal et al., 2017).

<b>Thymus plant</b>	<b>Micro-organismes inhibé</b>
<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Aspergillus ochraceus</i>
<i>Thymus eriocalyx</i> <i>Thymus x-porlock</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>
<i>Thymus serpyllum</i>	Dermatophytes
<i>Thymus schimperi</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>
<i>Thymus schimperi</i>	<i>Verticillium</i> sp.
<i>Thymus schimperi</i>	<i>Aspergillus tubingensis</i>
<i>Thymus schimperi</i>	<i>Aspergillus minutus</i>
<i>Thymus schimperi</i>	<i>Beauveria bassiana</i>

<i>Thymus schimperi</i>	<i>Microsporungypseum</i>
-------------------------	---------------------------

## II.2. Activité antibactérienne

L'une des propriétés les plus connues des huiles essentielles et les extraits obtenus à partir de plantes du genre *Thymus* sont représentés par leurs activité antibactérienne (**Tableau 08**) En fait, la première recherche qui montre des preuves de cette propriété antimicrobienne a été publié dans les années 60 (**Li, Prescott, Chi, & Martino, 1963**). Depuis lors, un grand nombre d'huiles essentielles de *Thymus*, d'extraits et de leurs composés isolés ont été étudiés pour l'activité antimicrobienne. Ces produits présentent un intérêt particulier, car aucune résistance ou adaptation bactérienne n'a été décrite, et des effets secondaires faibles ou insignifiants ont été constatés à la fois pour les huiles essentielles et les extraits entiers (**Nabavi et al., 2015**)

Plusieurs scientifiques attribuent l'activité antimicrobienne d'espèces du genre *Thymus* à la forte concentration de carvacrol dans son huile essentielle. Il a des propriétés biocides qui entraînent des perturbations de la membrane bactérienne. De plus, il peut traverser les membranes cellulaires, atteindre l'intérieur de la cellule et interagir avec les sites intracellulaires vitaux pour les activités antibactériennes (**Hussein et al., 2018**).

Le thymol a également une activité antimicrobienne en raison de sa structure phénolique, et a montré une activité antibactérienne contre certaines souches bactériennes dont *Aeromonas hydrophila* et *Staphylococcus aureus*. Cette activité antibactérienne est causée par l'inhibition de la croissance, la production de lactate et par la diminution de l'absorption cellulaire du glucose (**Youssif et Hussein, 2014**).

Une autre étude a montré que l'huile essentielle de thym sauvage a des effets bactéricides, mais pas bactériostatiques sur les espèces bactériennes *Escherichia coli*, *Salmonella Typhi*, *Shigella ferarie*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus* et *Vibrio cholera*. Cela confirme les résultats antérieurs selon lesquels le thymol est un bon agent antimicrobien (**Hussein et al., 2018**).

**Tableau 08 :** Activité antibactérienne des plantes du genre *Thymus* (Nabavi et al., 2015).

Espèce de thym	Activité antibactérienne	Références
<i>Thymus vulgaris</i>	<p>L'activité antibactérienne est enregistrée contre 14 isolats cliniques de <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) et d'autre souche bactérienne standard (<i>B. cereus</i> ATCC 9634, <i>E. coli</i> ATCC 3428, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883, <i>S. aureus</i> ATCC 25922 et <i>S. aureus</i> ATCC 33592)</p> <p>Une forte activité antibactérienne est enregistrée contre 120 souches de Staphylococcus, Enterococcus, Genres Escherichia et Pseudomonas.</p> <p>Le linalool ne semble être actif que contre les bactéries à Gram positif.</p>	<p>(Tohidpour et al., 2010)</p> <p>(Sienkiewicz et al., 2011)</p> <p>(Abu-Darwish et al., 2012)</p>

<i>Thymus vulgaris</i>	Les huiles essentielles montrent une plus forte activité par rapport aux extraits chloroformiques.	<b>(Abu-Darwish et al., 2012)</b>
Et  <i>Thymus serpyllum</i>	<p>L'activité antibactérienne de 19 composés isolés des huiles essentielles testées est enregistrée contre les souches cliniques et standard de <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i> et <i>P. aeruginosa</i></p> <p>Les souches cliniques et standard de <i>S. aureus</i> présentent une sensibilité élevée au thymol, au carvon, au baryophyllène, au b-pinène, au camphre, au camphène, au limonène, au p-cymène, au 1,4-cinéol, à l'a-pinène, au menthone, au myrcène, à l'a-terpinène, c-terpinène, linalool et carvacrol.</p> <p>Les souches clinique et standard <i>d'E. Coli</i> présentent une sensibilité moindre au camphène, au b-pinène, au thymol, à l'a-terpinène, au 1,4-cinéol, au c-terpinène et au carvacrol, mais sont sensibles au limonène. Les souches cliniques et standard de <i>P. aeruginosa</i> sont résistantes à la plupart des composants testés, à l'exception du b-pinène, du thymol, du c-terpinène et de l'a-terpinène</p> <p>Le thymol et le carvacrol présentent une activité antibactérienne contre certaines souches <i>d'E. Coli</i> vérocytotoxinogène</p>	<p><b>(Abu-Darwish et al., 2012)</b></p> <p><b>(Abu-Darwish et al., 2012)</b></p> <p><b>(Abu-Darwish et al., 2012)</b></p> <p><b>(Rivas et al., 2010)</b></p>

<p><i>Thymus leucotrichius</i> et l'huile essentielle préparée à partir de <i>Thymus syriacus</i></p>	<p>L'activité antibactérienne des extraits de méthanol et d'acétone est enregistrée contre certaines souches d'<i>E. Coli</i> vérocytotoxinogène</p>	<p>(Al-Mariri et Safi., 2014 ; Ulukanli et al., 2011)</p>
<p><i>Thymus vulgaris</i></p>	<p>L'activité antibactérienne est enregistrée contre <i>S. pyogenes</i></p> <p>L'activité antibactérienne est enregistrée contre <i>Helicobacter pylori</i></p>	<p>(Sfeir et al., 2013)</p> <p>(Esmaeili et al., 2012)</p>
<p><i>Thymus capitatus</i></p>	<p>L'activité antibactérienne est enregistrée contre les micro-organismes cutanés, tels que <i>S. epidermidis</i> et <i>P.acnes</i></p> <p>Extrait éthanolique de feuilles inhibe <i>S. aureus</i></p> <p>L'huile essentielle présente une activité plus élevée que les extraits contre <i>E. coli</i>, <i>E. aerogenes</i>, <i>S. aureus</i> et <i>P. aeruginosa</i></p>	<p>(Usai et al., 2010)</p> <p>(Usai et al., 2010)</p> <p>(Usai et al., 2010)</p>
<p><i>Thymus caramanicus</i></p>	<p>L'huile essentielle inhibe la croissance de <i>H. pylori</i></p>	<p>(Eftekhar et al., 2009)</p>
<p><i>Thymus maroccanus</i></p>	<p>L'effet antibactérien est significativement supérieur à l'activité antimicrobienne de la tétracycline, utilisée comme contrôle positif contre les espèces <i>B. subtilis</i>, <i>S. aureus</i> et Salmonella.</p>	<p>(Belaqziz et al., 2013)</p>

	L'activité antimicrobienne s'exerce via les dommages de la paroi cellulaire (perméabilisation des membranes, perte d'ions, fuite de macromolécules et lyse)	(Bakkali et al., 2008)
<i>Thymus numidicus</i>	L'huile essentielle peut induire une perturbation de la membrane facilitant l'absorption d'agents antibactériens  L'huile essentielle était active contre de nombreuses souches de <i>P. aeruginosa</i>	(Fadli et al., 2011)  (Dorman et Deans., 2000)

### II. 3. Activité antivirale

Un virus est une petite particule infectieuse (20–300 nm), capable d'infecter des cellules d'un autre organisme vivant et se reproduire. Les virus ne peuvent pas se reproduire seuls car ils ne sont composés que de gènes et d'une enveloppe protéique, et sont parfois entouré d'une enveloppe lipidique. Les infections virales provoquent une réponse immunitaire qui élimine généralement le virus infectant (Böhme et al., 2014).

En 2006, Silke Nolkemper et ses collaborateurs, ont mené une expérience avec des extraits aqueux d'espèces de la famille des Lamiacées examinés pour leur activité antivirale contre le virus Herpès simplex (HSV). L'extrait du thym (*Thymus vulgaris*) a montré une activité inhibitrice contre l'herpès virus simplex type 1 (HSV-1), type 2 (HSV-2) (Prasanth Reddy et al., 2014).

L'activité antivirale des huiles essentielles est mal connue. Il existe des rapports sur l'activité de certaines huiles sur les virus. Cependant, ses mécanismes n'ont pas été entièrement décrits. En 2011, Saderi et Abbasi ont observé que l'huile de thym est potentiellement efficace contre les adénovirus (Adaszyńska-Skwirzyńska et Szczerbińska, 2017).

### II.4. Activité antioxydante

Un antioxydant est une molécule qui inhibe l'oxydation de différentes molécules. L'oxydation est un processus chimique qui transfère des électrons ou de l'hydrogène d'une substance à un agent oxydant. Les réactions d'oxydation produiront des radicaux libres (Prasanth Reddy et al., 2014).

Ces derniers sont des structures atomiques ou moléculaires avec des électrons non appariés. Ils ont un rôle important dans les processus alimentaires, pharmacologiques et biologiques, ainsi que dans diverses conditions physiopathologiques (Köksal et al., 2017). Ils peuvent réagir avec les macromolécules comme les acides nucléiques, les protéines et les lipides résultant des altérations de la structure et de l'activité des molécules biologiquement actives ce qui cause des dommages cellulaires (Ezzat Abd El-Hack et al., 2016).

Ces radicaux libres sont impliqués dans la progression d'une variété de troubles chez l'homme, y compris les lésions tissulaires, la mort cellulaire, le cancer, les lésions du système nerveux central, le vieillissement, l'arthrite, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, les cardiopathies ischémiques, l'obésité, les troubles neuraux, l'inflammation, la gastrite et les lésions de reperfusion de nombreux tissus (Köksal et al., 2017). Inversement, les composés antioxydants peuvent retarder ou inhiber l'oxydation de diverses molécules en inhibant l'initiation ou la propagation d'une réaction oxydative en chaîne et agit comme agents réducteurs, piègeurs de radicaux libres, complexants potentiels de métaux prooxydants, et extincteurs d'oxygène singulet (Baiano et Del Nobile, 2016).

Les composés antioxydants peuvent être endogènes ou exogènes. Les antioxydants exogènes doivent être pris par des moyens alimentaires pour compléter les endogènes. De nombreuses plantes, comme les légumes, les fruits et les herbes, sont les principales sources d'antioxydants naturels (Köksal et al., 2017). Les antioxydants naturels sont étudiés de manière approfondie pour leur capacité à protéger les organismes et les cellules des dommages induits par le stress oxydatif, ce dernier est considéré comme une cause de vieillissement et de maladies dégénératives (Elmastas et al., 2006).

Le thym est une source d'une variété de matières bioactives naturelles, il contient de nombreux flavonoïdes, comme la lutéine, l'apigénine, la naringénine, la lutéoline et la thymonin, en plus du thymol et du carvacrol dans la partie volatile (l'huile essentielle) de la plante. Ces deux composés phénoliques ont été considérés comme des fortes antioxydants (El-Guendouz et al., 2019). Plusieurs chercheurs ont évalué l'activité antioxydante par le test de DPPH des différentes espèces de *Thymus*. Ces études ont montré que la structure chimique des composés phénoliques des huiles essentielles de thym leur permet de donner de l'hydrogène aux radicaux libres ce qui explique leur activité antioxydante (Nieto, 2017).

L'activité antioxydante des extraits éthanoliques et aqueux du thym est due aux composants phénoliques non volatils, les plus puissants étant l'acide rosmarinique et le 3'-O- (8''-Zcaffeoyl) - acide rosmarinique.

En outre, les composés biphényles sont responsables du pouvoir antioxydant du thym, à savoir le p-cymène 2,3-diol et le p-cymène 2,3-diol 6,6'-dimère, en raison de leurs propriétés donneuses d'électron. À cet égard, les aglycones, l'ériodictyol (flavanone) et la 7-O-méthyl lutéoline et deux glycosides de flavone, à savoir le lutéolin-O-glucoside et l'ériodictyol rutinoside, se sont révélés d'être les flavonoïdes les plus efficaces (**Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012**).

## II. 5. Activité anti-tumorale

De nombreuses études ont montré qu'un grand nombre de terpénoïdes et de composés aromatiques contenus dans les huiles essentielles ont des activités anticancéreuses importantes, à la fois sur les lignées cellulaires et sur les tumeurs chez les animaux. L'activité de ces constituants est liée à l'activation de la mort cellulaire (apoptose) induite par les protéines caspases dans les cellules cancéreuses, avec des modifications mineures des cellules saines. De nombreux phénomènes semblent se produire, parmi les quels : la surexpression et la régulation des enzymes de détoxification du foie, les modifications du potentiel membranaire des cellules cancéreuses et des mitochondries, la production de radicaux libres dans les cellules cancéreuses, l'inhibition de l'angiogenèse et la modification des gènes inducteurs de tumeurs. Ces constituants actifs des huiles essentielles semblent agir en synergie avec la chimiothérapie et la radiothérapie conventionnelles (**Lesgards et al., 2014**).

Plusieurs chercheurs ont montré que le carvacrol de thym est le produit cytotoxique le plus important, testé contre la lignée cellulaire P815 mastocytoma. En effet, les huiles essentielles avec une quantité élevée de carvacrol ont une activité cytotoxique plus importante (**Jaafari et al., 2007**).

En 2007, Ait M'barek et ses collaborateurs ont conclu que l'huile essentielle de thym a des effets cytotoxiques *in vitro* contre les cellules humaines de l'adénocarcinome ovarien qui sont résistantes aux agents chimiothérapeutiques ainsi qu'un effet antitumoral significatif chez la souris, en raison des composants biologiques actifs du thym comme le carvacrol et le thymol. Ce multicomposant de produits naturels est efficace pour prévenir le développement de la tumeur chez la souris et donc retarder la mortalité animale. Le mécanisme des actions cytotoxiques du thym peut être dû à sa nature lipophile, provoquant l'accumulation de composés volatils de plante dans la membrane cellulaire conduisant une augmentation de sa perméabilité, provoquant par la suite une fuite de métabolites et des enzymes (**Khafaji, 2018**).

Comme indiqué précédemment, les huiles essentielles et leurs composants présentent une activité cytotoxique remarquable contre plusieurs lignées cellulaires cytotoxiques.

Le **tableau 09** montre les concentrations auxquelles le thymol, le carvacrol et d'autres composés extraits de l'huile essentielle de thym présentent une activité antitumorale (**Salehi et al., 2019**).

Tableau 09 : Exemples de monoterpènes de *Thymus* ayant une activité antitumorale (Sobral et al., 2014).

Composé	Activité et / ou mécanisme antitumoral	Test sur lignées animales / cellulaires	Concentration
Thymol	Actif (arrêt du cycle cellulaire et apoptose)	CEM (leucémie lymphoblastique T aiguë)	0,31 $\mu$ M
		MCF-7 (adénocarcinome du sein humain)	0,48 $\mu$ M
		MCF-7 gem (adénocarcinome du sein humain résistant à gemcitabine)	ND
		HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire)	ND
	Actif (activité antioxydante)	Caco-2 (lignée cellulaire maligne du côlon)	ND
		K562 (lignée cellulaire de leucémie érythromyéloblastoïde)	400–500 $\mu$ M
	Actif (arrêt du cycle cellulaire ; induction de l'apoptose)	HL-60 (lignée cellulaire de cancer promyélocytaire aigu)	ND
		HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire)	60,01 $\mu$ g/mL
Actif (ND)	Hép-2 (carcinome épidermoïde du larynx)	0,71–0,78 mM	
Actif (ND)	HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire)	400 $\mu$ M	
	Caco-2 (lignée cellulaire maligne du côlon)	700 $\mu$ M	
Actif (ND)	Lignée cellulaire P388 de leucémie de souris	ND	
Actif (ND)	Lignée cellulaire P388 de leucémie de souris	0,80 $\mu$ g/mL	
	P815 (lignée cellulaire de mastocytome)	0,015% v/v	
	P815 (lignée cellulaire de mastocytome)	3,1% v/v $\cdot 10^{-2}$	
	K-562 (leucémie myéloïde chronique)	>22% v/v $\cdot 10^{-2}$	

		humaine)	
	Actif (arrêt du cycle cellulaire et apoptose)	CEM (leucémie lymphoblastique T aiguë) MCF-7 gem (adénocarcinome du sein humain résistant à la gemcitabine) MCF-7 (adénocarcinome du sein humain) P815 (lignée cellulaire de mastocytome) K-562 (leucémie myéloïde chronique humaine)	6.9% v/v.10 <sup>-2</sup> >22% v/v .10 <sup>-2</sup> >22% v/v .10 <sup>-2</sup> 0,15 µ M 0,44 µ M
<b>Carvacrol</b>	Actif (ND)	Lignée cellulaire P388 de leucémie de souris P815 (lignée cellulaire de mastocytome) P815 (lignée cellulaire de mastocytome) K-562 (leucémie myéloïde chronique humaine)	ND <0,004% v/v 1,2% v/v. 10 <sup>-2</sup> 1,2% v/v.10 <sup>-2</sup>
	Actif (arrêt du cycle cellulaire ; induction de l'apoptose)	CEM (leucémie lymphoblastique T aiguë) MCF-7 (adénocarcinome du sein humain) MCF-7 gem (adénocarcinome du sein humain résistant à la gemcitabine) P815 (lignée cellulaire de mastocytome) K-562 (leucémie myéloïde chronique humaine)	1,2% v/v. 10 <sup>-2</sup> 2,5% v/v .10 <sup>-2</sup> 0,85% v/v.10 <sup>-2</sup> 0,067 µM 0,067 µM
	Actif (arrêt du cycle cellulaire ; induction de l'apoptose)	CEM (leucémie lymphoblastique T aiguë) MCF-7 (adénocarcinome du sein humain) MCF-7 gem (adénocarcinome du sein humain résistant à la gemcitabine)	0,042 µM 0,125 µM 0,067 µM
	Actif (induction de l'apoptose)	Hep-2 (carcinome épidermoïde du larynx) HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire) MDA-MB 231 (lignée cellulaire de cancer)	0,22-0,32mM 0,4 mmol/L 100 µM

		du sein métastatique humain)	
	Actif (activité antioxydante)	HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire) Caco-2 (lignée cellulaire maligne du côlon) K562 (lignée cellulaire de leucémie érythromyéloblastoïde)	ND ND 150-200 $\mu\text{M}$
	Actif (ND)	HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire) Caco-2 (lignée cellulaire maligne du côlon)	350 $\mu\text{M}$ 600 $\mu\text{M}$
	Actif (inhibition de la synthèse de l'ADN)	Tumeurs pulmonaires induites par le 1DMBA chez le rat Cellules myoblastiques	0,1mg/kg 60 $\mu\text{g/mL}$
	Actif (prévention de la carcinogenèse hépatocellulaire)	Carcinogenèse hépatocellulaire induite par le DEN	15 mg/kg
	Actif (ND)	HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire)	53,09 $\mu\text{g/mL}$
<b>p-Cymene</b>	Actif (ND)	A-549 (carcinome pulmonaire) DLD-1 (adénocarcinome colorectal)	43,0 $\mu\text{g/mL}$ 46,0 $\mu\text{g/mL}$
<b>Terpinene</b>	Actif (ND)	Lignée cellulaire P388 de leucémie de souris HepG2 (carcinome hépatocellulaire humain)	ND >25 $\mu\text{g/mL}$
	Actif (arrêt du cycle cellulaire ; induction de l'apoptose)	K562 (lignée cellulaire de leucémie érythromyéloblastoïde) B16-F10 (mélanome)	ND 9,28 $\mu\text{g/mL}$
<b>Borneol</b>	Active (ND)	HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire)	2750 $\mu\text{M}$

	Active (potentialise l'apoptose induite par la sélénocystine et l'activation des dommages à l'ADN médié par les ROS)	Caco-2 (lignée cellulaire maligne du côlon)  HepG2 (lignée cellulaire humaine carcinomique hépatocellulaire)	2250 $\mu$ M  ND

ND : non déterminé.

CI<sub>50</sub>% de survie, % de mortalité ou % d'inhibition de croissance, ou dose.

## II. 6. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse protectrice normale induite par une lésion ou une infection tissulaire, et a pour fonction de combattre les envahisseurs dans le corps (micro-organismes et cellules non autonomes) et d'éliminer les cellules hôtes mortes ou endommagées (**Stevenson et Hurst, 2007**).

Au cours de la réponse inflammatoire, il aura une augmentation de la perméabilité des cellules de la muqueuse endothéliale et des afflux de leucocytes sanguins dans l'interstitiel, une explosion oxydative et la libération de cytokines [interleukines et facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], parallèlement, à l'induction de l'activité de plusieurs enzymes (oxygénases, synthèses de l'oxyde nitrique, peroxydases) ainsi que le métabolisme de l'acide arachidonique. Dans le processus inflammatoire, il existe également l'expression de molécules d'adhésion cellulaire, telles que la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM) et la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM) (**Gomes et al., 2008**).

En plus de la capacité de certaines huiles essentielles à piéger les radicaux libres, il a été prouvé que certaines huiles essentielles possèdent une activité anti-inflammatoire (**Miguel, 2010**).

Les plantes de *Thymus* ont révélé une activité anti-inflammatoire dans divers modèles d'inflammation *in vitro* et *in vivo*. L'extrait de thym pourrait inhiber efficacement la réponse induite par le collagène type II (CII) des rats atteints de polyarthrite rhumatoïde ainsi que la réduction du niveau de facteur de nécrose tumorale sérique (TNF- $\alpha$ ) et d'interleukine1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Pendant ce temps, il pourrait inhiber la réponse inflammatoire aiguë induite par la colle de carraghénane et le

blanc d'œuf avec la réduction du degré de gonflement des orteils et l'augmentation du seuil de douleur (Li et al., 2019).

L'extrait hydro-alcoolique de thym a montré de bons effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs par rapport au groupe témoin expérimental d'encéphalomyélite auto-immune (EAE). Le thym a réduit les symptômes cliniques et les scores histopathologiques de l'EAE. De plus, il a diminué la production de cytokines pro-inflammatoires, interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukine-6 (IL-6) et interleukine-17 (IL-17) et augmenté les cytokines anti-inflammatoires interleukine-10 (IL-10) et transformé le facteur de croissance- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Le principal composé actif est identifier en tant que le carvacrol.

Sur le plan chimique, le thymol a atténué la réponse inflammatoire via la régulation des sécrétions de cytokines et la suppression des voies de signalisation de NF- $\kappa$ B et des protéines kinases activées par des mitogènes à la fois *in vitro* et *in vivo*. Il pourrait être utilisé comme traitement anti-mastite potentiel à l'avenir (Li et al., 2019).

## II. 7. Activité antidiabétique

L'intérêt des chercheurs a augmenté pour les plantes médicinales pour traiter l'hyperglycémie (Mansi et Lahham, 2008). Plusieurs chercheurs ont suggéré d'utiliser ces plantes pour leurs différents effets biologiques contre le diabète (Jung et al., 2006). Maqsood et ses collaborateurs, ont recommandé le thym comme plante à action antidiabétique importante (Ahmad et Alamgeer, 2009).

L'extrait aqueux de thym a révélé un effet antihyperglycémiant chez les lapins rendu diabétiques par l'alloxan. En raison de la capacité de la plante à stimuler l'élimination du glucose de la circulation, à réduire la libération de glucagon ou l'augmentation de la sécrétion de l'insuline, à diminuer l'absorption du glucose par le GIT ou à stimuler directement les tissus périphériques pour le processus de glycolyse (Marrif et al., 1995 ; Alamgeer et al., 2012).

D'autres recherches ont révélé que les extraits de *T. serpyllum* exhibent, *in vitro*, une action inhibitrice sur l' $\alpha$ -glucosidase (Gholamhoseinian et al., 2008). L' $\alpha$ -glucosidase fait partie des enzymes secrétées dans l'intestin au bord du pinceau, elle convertit les polysaccharides en sucres simples.

La diminution de l'action de cette enzyme retarde l'augmentation de la glycémie dans le sang après l'ingestion d'une alimentation riche en glucides et c'est l'une des mécanismes importants pour réduire le glucose postprandial en circulation qui peut empêcher le déclenchement de complications du diabète tardif (Lebovitz, 1995 ; Ortiz- Andrade et al., 2007).

Le potentiel antioxydant de l'extrait aqueux de thym est responsable de l'effet antidiabétique de cette plante, il fournit une défense contre l'activité cytotoxique des radicaux libres produits par le diabète ou l'alloxan lui-même (Gallo et al., 2005 ; Wadood et al., 2007 ; Alamegeer et al., 2012). En outre, l'extrait aqueux de thym pourrait provoquer des effets hypoglycémiantes chez le lapin diabétique, sans modification du poids corporel, et améliorer les caractéristiques hématologiques chez le lapin diabétique (Alamegeer et al., 2012).

D'autres études ont révélé que l'huile de thym est riche en substances actives comme les composés phénoliques et flavonoïdes, en particulier la carvacrole et le thymol (Fachini-Queiroz et al., 2012). Ce qui explique que l'effet hypoglycémique dû à l'action du thymol ou du carvacrole qui imite l'insuline, à côté de la capacité de son huile pour opposer les effets inhibiteurs de l'alloxane sur la glucokinase, le capteur de glucose des cellules  $\beta$  (Khafaji, 2018).

**Chapitre III**  
**Activités biologiques de**  
*Thymus algeriensis*

## Activités biologiques de *Thymus algeriensis*

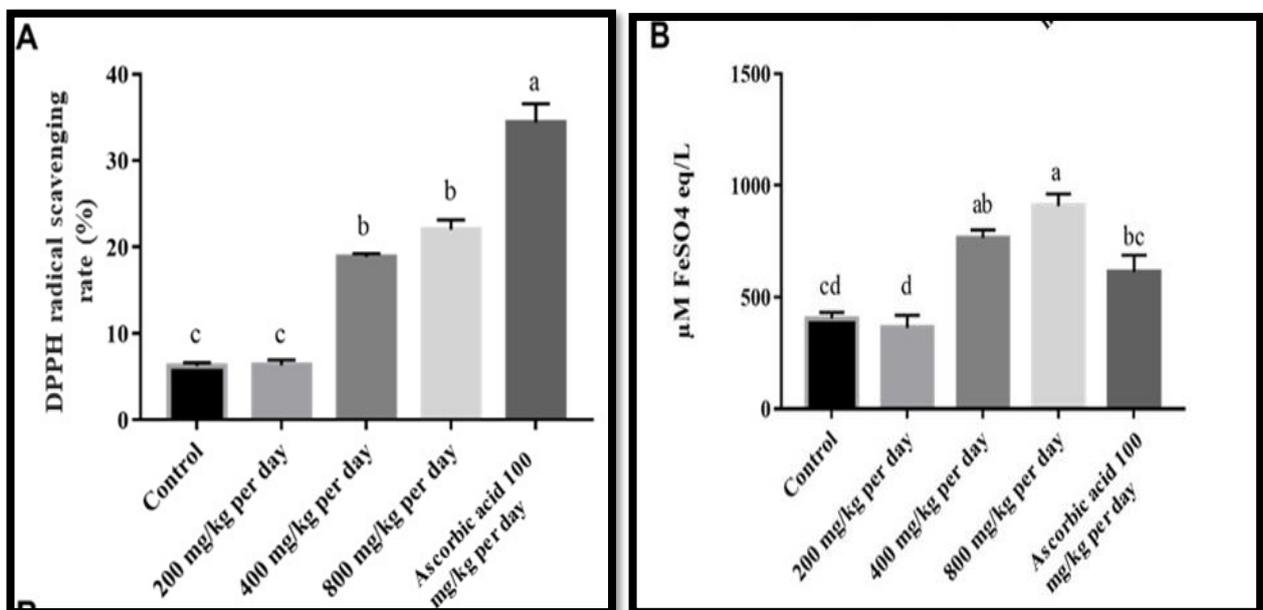
### III.1. Activité antioxydante

Pour évaluer les propriétés antioxydantes *in vivo* de *T. algeriensis*, Righi et ses collaborateurs en 2020, ont utilisés les parties aériennes (fleurs) de *T. algeriensis* collectées à Taglait, Bordj BouArreridj, les composés phénoliques ont été extraits à l'aide d'hydrométhanol et administré aux souris albinos suisses.

Après la période d'essai (21 jours), les souris ont été sacrifiées par décapitation servicale (Szopa et al., 2018) et des échantillons de sang ont été prélevés. Le sérum a été séparé par centrifugation où une portion de plasma a été utilisée pour analyser la capacité antioxydante du plasma en utilisant le test de DPPH et le test de FRAP.

Les foies ont été prélevés et les homogénats ont été préparé. Le surnageant résultant a été recueilli pour estimer l'activité catalase (CAT), les taux de glutathion (GSH) et de malondialdéhyde (MDA) comme indicateur de la peroxydation lipidique.

Les résultats obtenus de cette étude ont montré une augmentation de la capacité plasmatique antioxydante, ainsi que les niveaux de la catalase et du glutathion, tandis que le taux du malondialdéhyde a été diminué.



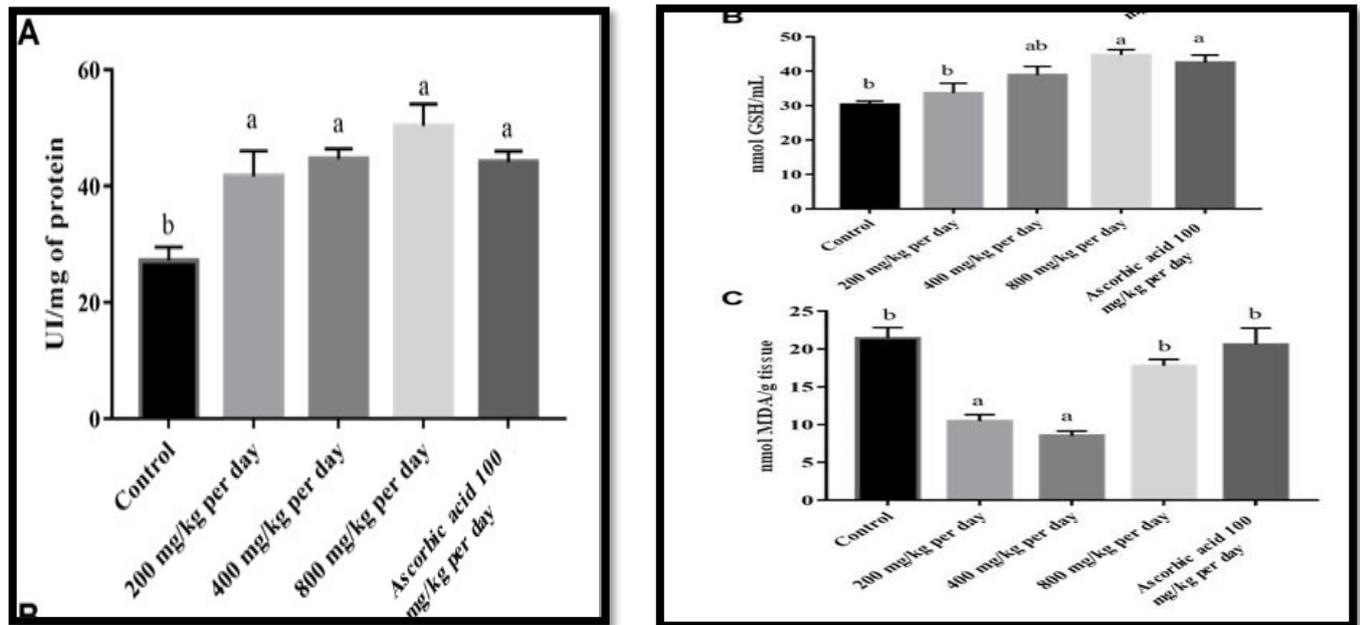
**Figure 07 :** L'activité antioxydante plasmatique des souris traitées par l'extrait brut de *Thymus algeriensis*, de l'acide ascorbique et groupes de contrôle. (A) Capacité antioxydante plasmatique (DPPH), (B) Capacité de réduction ferrique de plasma (FRAP). Les colonnes avec une lettre similaire indiquent une différence non significative ( $p < 0,05$ ) (Righi et al., 2020).

Comme illustrent les **figures 07A et B**, l'activité antiradicale plasmatique du groupe non traité a absorbé 6% du DPPH • tandis que sa capacité de réduction du fer était de 405  $\mu\text{M FeSO}_4 / \text{mL}$ . Lorsque les souris ont été traitées avec de l'extrait hydrométhanolique de *T. algeriensis*, la capacité antioxydante plasmatique s'est améliorée, présentant des niveaux d'antioxydants 3 fois plus élevés (22% d'inhibition) lorsqu'une supplémentation a été effectuée à 800 mg / kg pc. Le même effet a été observé pour la capacité de réduction du fer qui a atteint 908  $\mu\text{M FeSO}_4\text{eq} / \text{mL}$  à 800 mg / kg pc, 2 fois plus élevé que le groupe non traité (405  $\mu\text{M FeSO}_4 / \text{mL}$ ). De plus, l'effet des doses les plus élevées était supérieur à celui du groupe traité à l'acide ascorbique (614  $\mu\text{M FeSO}_4\text{eq} / \text{ml}$ ).

La CAT est l'une des enzymes antioxydantes endogènes qui, avec le GSH, représentent la première ligne de défense des cellules contre les espèces réactives de l'oxygène (**Masella et al., 2005**).

Les résultats (**figure 08**) révèlent que l'extrait brut a amélioré significativement l'activité de la CAT (41 à 52 UI / mg de protéine), aussi efficacement que l'acide ascorbique, par rapport au groupe témoin (28 UI / mg de protéine). Une tendance étroite a été observée sur les niveaux de GSH lors de l'administration de l'extrait, car le contenu de GSH, en particulier chez les animaux supplémentés en 400 et 800 mg / kg, était supérieur (34 à 45 nmol / mL) à ceux du groupe non traité (30nmol / ml).

Le MDA est un produit final de la chaîne de peroxydation lipidique et le plus fréquemment utilisé comme biomarqueur pour les dommages membranaires des cellules. Les résultats présentés sur la **figure 08** indiquent que la supplémentation d'animaux avec l'extrait de thymus à 200 et 400 mg / kg a effectivement diminué les niveaux de MDA dans le plasma, ce qui peut résulter de l'action des composés phénoliques de *T. algeriensis* sur les niveaux d'antioxydant endogène (CAT, GSH) et / ou de l'insertion de composés phénoliques dans la membrane cellulaire (**Fadel et al., 2011**). Bien que les taux de MDA aient également tendance à être réduits chez les animaux traités à 800 mg / kg, aucune signification statistique n'a été trouvée par rapport au témoin.



**Figure 08 :** Taux de la catalase (A), du glutathion réduit (GSH) (B) et du malondialdéhyde (MDA) (C) dans l'homogénat de foie de souris traitées à l'extrait brut de *T. algeriensis*, l'acide ascorbique et groupe de contrôle. Niveaux exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type (n = 7). Colonnes avec le même une lettre indique un changement non significatif ( $p < 0,05$ ) (Righi et al., 2020).

Dans cette étude, les propriétés antioxydantes des composés phénoliques extraits de *T. algeriensis* ont été testées également *in vitro* en utilisant différentes méthodes antioxydantes couvrant ces mécanismes (tableau 10). L'extrait hydrométhanolique brut a montré des valeurs de CI50 de 7 et 207  $\mu\text{g} / \text{ml}$  vers DPPH  $\bullet$  et ABTS  $\bullet$  +, suggérant un mécanisme de transfert d'hydrogène par les composés phénoliques extraits. Les résultats sont conformes aux valeurs rapportées par (Jaouadi et al., 2019) pour les différents extraits méthanoliques des feuilles des écotypes de *T. algeriensis* (8,9-68,8  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ). La méthode FRAP a également montré la capacité des composés phénoliques à réduire le fer ( $5,3 \pm 0,0 \text{ mM FeSO}_4 / \text{mg}$ ), qui est une caractéristique des mécanismes de transfert d'électrons.

De plus, les composés phénoliques extraits présentait également la capacité d'inhiber la peroxydation lipidique dans le système  $\beta$ -carotène / acide linoléique (90% à 2  $\text{mg} / \text{mL}$ ) et de réduire le phosphatémolybdène (VI) en phosphate-molybdène (V) ( $268 \pm 4 \mu\text{g AAE} / \text{mg}$ ).

**Tableau 10** : Activité antioxydante *in vitro* de l'extrait brut de *Thymus algeriensis*, butylhydroxyanisole (BHA), acide gallique, acide ascorbique et EDTA. Les valeurs ont été exprimées en moyenne  $\pm$  ET (n = 3). Les différentes lettres dans les mêmes colonnes indiquent une différence significative (p <0,05). (Righi et al., 2020)

Echantillon	DPPH • IC50 ( $\mu$ g / mL)	ABTS•+ IC50 ( $\mu$ g/mL)	$\beta$ - carotène AA(%)	Chélatant le fer CE50 ( $\mu$ g / mL)	Activité Antioxydant total ( $\mu$ gGAE /mg)	Capacité de réduction ferrique (mM FeSO4 / mg)
Brut	7,4 <sup>c</sup> $\pm$ 0,3	207 <sup>c</sup> $\pm$ 3	90 <sup>a</sup> $\pm$ 2	512 <sup>b</sup> $\pm$ 0	268 <sup>c</sup> $\pm$ 4	5.3 <sup>d</sup> $\pm$ 0,0
BHA	1,9 <sup>b</sup> $\pm$ 0,3	41 <sup>a</sup> $\pm$ 1	97 <sup>a</sup> $\pm$ 4	-	386 <sup>b</sup> $\pm$ 3	16 <sup>c</sup> $\pm$ 0,0
Acide gallique	0,5 <sup>a</sup> $\pm$ 0,0	59 <sup>b</sup> $\pm$ 4	72 <sup>b</sup> $\pm$ 5	-	722 <sup>a</sup> $\pm$ 16	37 <sup>a</sup> $\pm$ 0,0
Acide ascorbique	14,1 <sup>d</sup> $\pm$ 0,5	58 <sup>b</sup> $\pm$ 0	-	-	-	19 <sup>b</sup> $\pm$ 0,0
EDTA	-	-	-	23 <sup>a</sup> $\pm$ 1	-	-

Righi et ses collaborateurs 2020, ont démontré par cette étude que le *Thymus algeriensis* possède des propriétés antioxydantes *in vitro* et *in vivo*. Les effets *in vivo* résultaient de la capacité des composés phénoliques à améliorer l'activité de la CAT, le niveau de GSH et à réduire le niveau de MDA. L'analyse d'extraits riches en polyphénols a révélé que l'acide rosmarinique et le dérivé de glycoside de kaempférol sont probablement les deux principaux composés responsables de ces propriétés antioxydantes (Righi et al., 2020).

### III.2. Activité anticancéreuse

En 2019, Rezzoug et ses collaborateurs, ont étudié l'activité anticancéreuse de l'extrait éthanolique et des huiles essentielles extraites des parties aériennes (feuilles) de *Thymus algeriensis* récoltés en phase de floraison dans la région de l'Atlas algérien du Sahara (région de Laghouat).

Les effets antiprolifératifs *in vitro* de l'extrait éthanolique et des huiles essentielles de *T. algeriensis* ont été évalués sur cinq lignées cellulaires cancéreuses humaines, à savoir adénocarcinome mammaire MCF-7 et la lignée cellulaire MDA-MB-231, la lignée cellulaire HeLa de l'adénocarcinome humain, la lignée cellulaire PC3 du cancer de la prostate humaine et la Lignée cellulaire de leucémie humaine K56S. En utilisant le test MTT.

L'activité antiproliférative observées sur les lignées cellulaires examinées est présentée dans le **tableau 11** en donnant les valeurs de la DL50, cette dernière présente la concentration à laquelle la survie des cellules cancéreuses a été réduite de 50%.

La doxorubicine, un agent anticancéreux bien connu, a été utilisé comme contrôle positif et a démontré des valeurs de DL50 allant de 1 à 20 µg / mL par rapport aux lignées de cellules cancéreuses utilisées dans cette étude. Généralement, les huiles essentielles de *Thymus algeriensis* sont beaucoup plus efficaces pour inhiber la croissance des cellules cancéreuses que l'extrait éthanolique. Les constituants phytochimiques des huiles essentielles comprennent un nombre important des agents anticancéreux, tels que 1, 8- cinéole et linalol (Bardaweel et al., 2015 ; Dudai et al., 2018). De même, les polyphénols, tels que la quercétine, sont souvent signalés pour exercer des activités anticancéreuses contre diverses lignées cellulaires cancéreuses (Dudai et al., 2018).

Les constituants phytochimiques des huiles essentielles et leurs efficacités pour arrêter la croissance des cellules cancéreuses à des concentrations assez faibles peuvent être attribuées aux effets additifs ou synergiques des différents composants (Ressoug et al., 2019).

**Tableau 11 :** Activité antiproliférative de l'extraits éthanolique et des huiles essentielles de *T. algeriensis* sur cinq lignées cellulaires cancéreuses humaines, temps d'exposition 48 h. Les valeurs de DL50 (µg / mL) sont affichées ± SD (Ressoug et al., 2019).

Extrait	Les lignées cellulaires cancéreuses humaines				
	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa	PC3	K562
L'extrait éthanolique de <i>T. algeriensis</i>	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
L'huile essentielle de <i>T. algeriensis</i>	647±16	715 ± 22	746 ± 19	1067 ± 96	300 ± 13

### III.3. Activité anti-inflammatoire

En 2020, Sobeh et ses collaborateurs, utilisent l'extrait méthanolique de *Thymus algeriensis* collecté de la région de « AinDem-AINDEFLA » en Algérie pour étudier l'activité anti-inflammatoire par le biais de l'inhibition de la COX-1 et la COX-2 ovines et la lipoxgénase *in vitro*, et *in vivo* sur l'œdème de patte postérieure induit par la carraghénine chez les rats, et sur la migration des leucocytes chez les souris.

D'après le **tableau 12**, l'extrait de *T. algeriensis* montre une sélectivité plus élevée pour COX-2 que pour COX-1 *in vitro* avec un indice de sélectivité similaire à celui de l'inhibiteur sélectif de la COX-2, le Célécoxib (valeur SI = 248 et 266,2, respectivement) et plus élevé que l'indométacine et le diclofénac ( $p < 0,05$ ).

L'extrait de *T. algeriensis* a montré un pouvoir d'inhibition similaire au diclofénac pour inhiber la lipoxigénase *in vitro*, qui est similaire à l'inhibiteur de référence 5-LOX ; Zileuton.

**Tableau 12** : L'inhibition *in vitro* de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) et de la lipoxigénase (5-LOX) (IC50) par *T. algeriensis* (Sobeh et al., 2020).

Traitement	COX-1	COX-2	SI	5-LOX
	IC50 ( $\mu\text{M}$ )			IC50 ( $\mu\text{M}$ )
<b>T. algeriensis</b>	12,4 $\pm$ 0,49	0,05 $\pm$ 0,01 *	248	2,70 $\pm$ 0,23
<b>Célécoxib</b>	15,97 $\pm$ 1,03	0,06 $\pm$ 0,01 *	266,2	-
<b>Diclofénac</b>	4,06 $\pm$ 0,22	0,76 $\pm$ 0,06	5,34	2,60 $\pm$ 0,21
<b>Indométacine</b>	0,1 $\pm$ 0,001	0,72 $\pm$ 0,06	0,14	-
<b>Zileuton</b>	-	-	-	3,20 $\pm$ 0,15

Le modèle d'inflammation aiguë le plus couramment utilisé est l'œdème de la patte induit par la carraghénine pour le dépistage de nouveaux médicaments anti-inflammatoires. La large utilisation de ce modèle est attribuée au fait qu'il est sensible aux inhibiteurs de la cyclooxygénase.

L'autre raison est que ce modèle a été utilisé pour évaluer l'effet des AINS, ce qui implique l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG). Plusieurs médiateurs inflammatoires sont libérés dans les phases suivantes pour induire un œdème de la patte. Dans la phase initiale ou vasculaire, l'histamine, la sérotonine et la bradykinine sont libérées (Di Rosa et al., 1971). Ils provoquent une vasodilatation et une extravasation. En phase finale ou cellulaire, les leucocytes migrent vers la zone enflammée (Vinegar et al., 1969). Les prostaglandines jouent un rôle crucial

dans la phase cellulaire, qui a lieu environ quatre heures après l'administration intra-plantaire de carraghénine (Meshramet al., 2016).

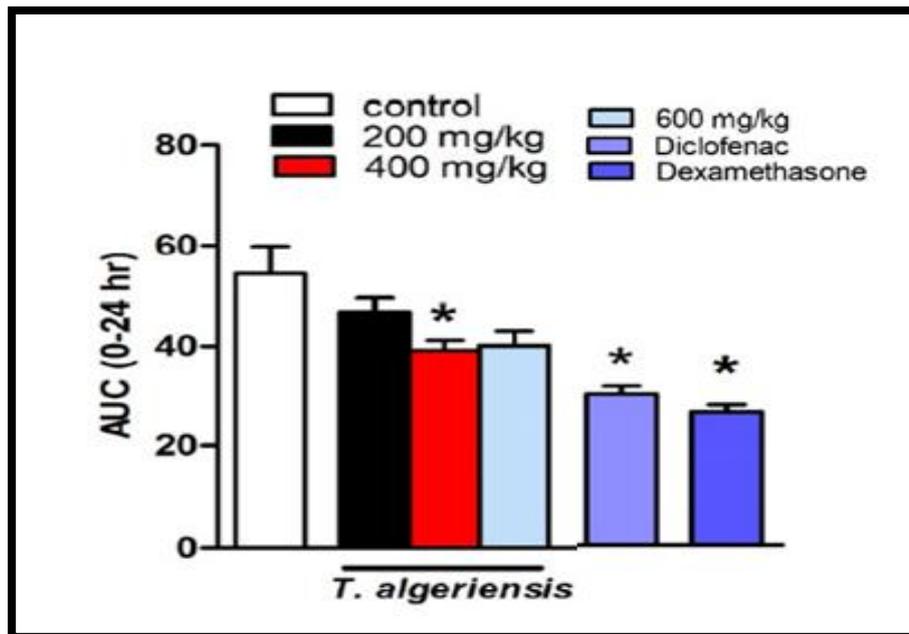
Cette étude a montré que les rats ayant reçu une injection de carraghénine (0,1 ml, 1% dans 0,9%, sous-planteur) présentaient une augmentation de volume de la patte, une indication de l'inflammation de la patte, lorsqu'elle était mesurée à un intervalle horaire pendant 5 h et 24 h après l'injection. Les réponses ultérieures ont culminé à 3 h après l'injection.

Les rats prétraités 1 h plus tôt avec des extraits de *T. algeriensis* ont montré une légère réduction de l'épaisseur de l'œdème par rapport aux rats témoins.

La carraghénine active la COX-2, qui produit de la Prostaglandine E2 (PGE2) en utilisant l'acide arachidonique comme précurseur. La PGE2 provoque une exsudation aiguë entraînant un gonflement (Matsumoto et al., 2015).

Les activités anti-inflammatoires de l'extrait de *T. algeriensis* sont attribuées à la suppression de la COX-2 et donc à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

L'effet anti-inflammatoire de *T. algeriensis* peut être lié à ses principaux composants actifs, l'acide rosmarinique et le glucoside rosmarinique. Des études antérieures ont montré que l'acide rosmarinique a un effet anti-inflammatoire puissant grâce à l'inhibition de l'activation de NF- $\kappa$ B (Wei et al., 2018).

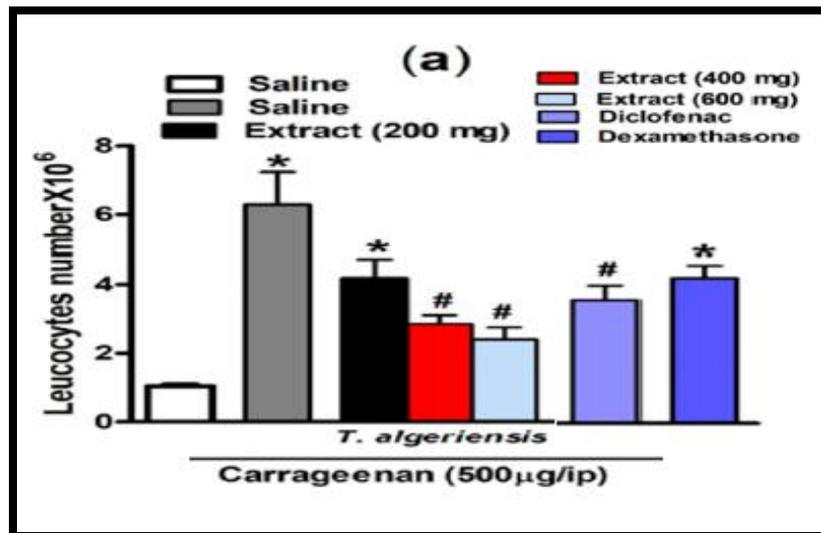


**Figure 09 :** Effet du prétraitement avec *T. algeriensis* (200, 400 et 600 mg / kg), le diclofénac (20 mg / kg) ou la dexaméthasone (2 mg / kg) sur l'œdème de la patte (Sobeh et al., 2020).

L'injection intrapéritonéale de carraghénine (500 µg / cavité, 0,1 ml) a provoqué une migration des leucocytes dans la cavité péritonéale chez la souris. Cela peut être montré comme une augmentation du nombre total de leucocytes par rapport aux souris traitées avec une solution saline ( $6,29 \pm 0,95$  vs  $1,04 \pm 0,06$  leucocytes x  $10^6$  mL<sup>-1</sup>).

Les souris prétraitées avec de l'extrait de *T. algeriensis* (200, 400 et 600 mg / kg, po) avant l'injection de la carraghénine ont montré une réduction dose-dépendante du nombre total de leucocytes qui atteignait jusqu'à 62 % (tableau 10).

Il a été rapporté précédemment que l'inhibition de la migration des leucocytes dans la cavité péritonéale pouvait être causée soit par l'inhibition de l'expression des substances chimiotactiques et / ou la suppression de la production de molécules d'adhésion (Sobeh et al., 2020). Dans la péritonite induite par la carraghénine, les médiateurs inflammatoires, tels que, les prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires sont libérés dans la cavité péritonéale par les cellules résidentes et endothéliales du péritoine, comme les macrophages et les mastocytes (Ikeda et al., 2001). La suppression de la synthèse et de la libération de ces médiateurs inflammatoires est apparemment responsable de l'effet protecteur de l'extrait (Sobeh et al., 2020).



**Figure 10:(a)** Effet du carraghénine (500 µg, ip) sur la migration des leucocytes dans la cavité péritonéale chez la souris (nombre total x 10<sup>6</sup>) avec ou sans prétraitement préalable de 1 h avec *T. algeriensis*. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± S.E.M (n = 5-7). \* p < 0,05 vs valeurs du véhicule (solution saline), # p < 0,05 vs témoin (groupe traité au carraghénine) (Sobeh et al., 2020).

#### III.4. L'activité antibactérienne

Malgré la présence de nombreux antibiotiques, la résistance bactérienne se développe régulièrement et certains de ces antibiotiques sont devenus inefficaces, ce qui pose un défi majeur au secteur de la santé.

Messaoudi et ses collaborateurs, ont étudié, *in vitro* le potentiel antibactérien des extraits méthanoliques et éthanoliques de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut., récoltés dans la région sud-ouest algérienne (dans la zone semi-aride entourant Béchar). Pour évaluer la sensibilité des souches bactériennes (*Escherichia coli* ; *Klebsiella pneumonia* ; *Pseudomonas aeruginosa* ; *Salmonella typhimurium* ; *Enterobacter cloacae* ; *Enterococcus faecalis* ; *Staphylococcus aureus*) aux extraits de plante, ils ont utilisé la méthode de diffusion du disque où l'activité antibactérienne a été déterminée en mesurant la zone d'inhibition en mm. Les propriétés antibactériennes des extraits de *Thymus algeriensis* ont été comparées à celles des témoins positifs suivants : Rifampicine (RF) ; Gentamicine (GN) et Ampicilline (AMP).

Les extraits qui ont montré un effet antibactérien ont été testés pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) définie comme la concentration la plus faible capable d'inhiber la croissance des souches bactériennes, où des souches bactériennes standard ont été utilisées dans la modulation (dos Santos et al., 2019).

Comme le montre le **tableau 13**, les extraits analysés ont montré un potentiel antibactérien, en particulier contre les germes hautement pathogènes *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* et *E. coli*. Ces estimations sont prometteuses, car les bactéries à Gram négatif sont généralement plus résistantes que les bactéries à Gram positif (**Siri et al., 2004**). L'extrait éthanolique n'a aucun effet sur la croissance d'*E. Cloacae* alors qu'il inhibait largement la croissance des deux souches bactériennes testées *E. faecalis* et *S. aureus* à l'intérieur de zones de diamètre 17 mm, 15,5 mm, respectivement ( $p < 0,05$ ).

On peut conclure à partir des tableaux 13 et 14 que des différences significatives ( $p < 0,05$ ) peuvent être trouvées dans les effets antibactériens des extraits de plantes testés.

Pour de nombreux groupes de recherche, l'effet inhibiteur de l'huile essentielle de *T. algeriensis* pourrait être dû à sa composition de linalol et de camphre, connus pour avoir d'excellentes propriétés antibactériennes ou pourraient être liés aux hydrocarbures monoterpéniques et aux monoterpènes oxygénés qui sont capables d'affecter l'intégrité cellulaire, conduisant à la fois à l'inhibition de la respiration et à une altération de la perméabilité (**Sobeh et al., 2020**).

**Tableau 13 :** Activité antibactérienne causée par les extraits de *Thymus algeriensis* par la méthode de diffusion sur gélose (**Messaoudi et al., 2019**).

Souches bactériennes testées	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)				
	<i>T.algeriensis</i>		Antibiotiques standard (10 µg mL-1)		
	Extrait méthanolique	Extrait éthanolique	AMP	GN	RF
<i>S.typhimurium</i>	9 <sup>A</sup>	12 <sup>a</sup>	16	9	-
<i>E.coli</i>	13	10	10	15	8
<i>K.pneumoniae</i>	-	-	14	17	-
<i>P.aeruginosa</i>	16.5	14	-	12	-
<i>E.cloacae</i>	7	-	-	14	-
<i>E.faecalis</i>	12.5 <sup>B</sup>	17 <sup>b</sup>	15	-	7
<i>S.aureus</i>	19	15.5	18	13	10

GN : gentamicine ; AMP : ampicilline ; RF : rifampicine ; Les majuscules (A – B) et les minuscules (a –b) indiquent des différences significatives à  $p < 0,05$ .

**Tableau 14 :** CMI des extraits de *Thymus algeriensis* ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) (Messaoudi et al., 2019).

Souches bactériennes testées	CMI ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )	
	Extrait méthanolique	Extrait éthanolique
<i>S.typhimurium</i>	110	130
<i>E.coli</i>	220 <sup>A</sup>	270 <sup>a</sup>
<i>K.pneumoniae</i>	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	185	150
<i>E.cloacae</i>	160	-
<i>E.faecalis</i>	80 <sup>B</sup>	105 <sup>b</sup>
<i>S.aureus</i>	40	65

**CMI :** Concentration minimale inhibitrice ; (-) : Absence d'activité ; Les contrôles négatifs n'ont montré aucune activité. Les majuscules (A – B) et les minuscules (a – b) indiquent des différences significatives à  $p < 0,05$ .

### III.5. Activité antifongique

Pour évaluer l'activité antifongique de *Thymus algeriensis*, Giweli et ses collègues ont extraits l'huile essentielle à partir des parties aériennes de *T. algeriensis* collectés pendant la floraison, de Zintan (Libye), qui est situé au sommet de la montagne occidentale (Aljabel Algarbi) par l'hydrodistillation.

Afin d'étudier l'activité antifongique de l'huile essentielle, une technique de microdilution modifiée a été utilisée (Daouk et al., 1996 ; Espinel-Ingroff, 2001). Pour cela huit champignons ont été utilisés : *Aspergillus flavus* (ATCC 9643), *Aspergillus fumigatus* (isolat humain), *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Aspergillus ochraceus* (ATCC 12066), *Penicillium funiculosum* (ATCC 36839), *Penicillium ATCHCHLOR2*, *Trichoderma viride* (IAM 5061) et *C. albicans* (isolat humain).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées par une technique de dilution en série en utilisant des plaques de microtitration à 96 puits. Les concentrations les plus faibles sans croissance visible (à l'aide d'un microscope binoculaire) ont été définies comme des CMI. Les concentrations fongicides (CMF) ont été déterminées par sous-culture en série dans des plaques de microtitration. La plus faible concentration sans croissance visible a été définie comme CMF

indiquant un taux de destruction de 99,5% de l'inoculum d'origine. Le DMSO a été utilisé comme témoin négatif, un fongicide commercial, le bifonazole, a été utilisé comme témoin positif.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le **tableau 15**.

**Tableau 15** : Activité antifongique de *T. algeriensis* huile essentielle, thymol, carvacrol testés par microdilution (CMI et CMF en mg / ml) (Giweli et al., 2013).

Champignons	<i>T. algeriensis</i>		Thymol		Carvacrol		Bifonazole	
	MIC	CMF	MIC	CMF	MIC	CMF	MIC	CMF
<i>Penicillium. Funiculosum</i>	0,001	0,002	0,0125	0,025	0,0125	0,0125	0,2	0,25
<i>Penicillium ochrochloron</i>	0,001	0,0025	0,025	0,025	0,0025	0,005	0,15	0,20
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,002	0,003	0,025	0,05	0,025	0,025	0,15	0,20
<i>Aspergillus niger</i>	0,001	0,003	0,01	0,02	0,025	0,025	0,15	0,20
<i>Aspergillus flavus</i>	0,002	0,004	0,01	0,01	0,005	0,01	0,15	0,20
<i>Aspergillus ochraceus</i>	0,001	0,0025	0,01	0,015	0,005	0,01	0,15	0,20
<i>Candida albicans</i>	0,025	0,05	0,05	0,05	0,025	0,05	0,15	0,20
<i>Trichoderma viride</i>	0,0005	0,001	0,01	0,01	0,005	0,01	0,20	0,25

L'huile essentielle a montré un fort potentiel antifongique, avec CMI 0,0005-0,025 mg / ml et CMF 0,001-0,05 mg / ml. L'huile essentielle de *Thymus algeriensis* a de nouveau montré un meilleur potentiel que le thymol avec une CMI à 0,0125-0,05 mg / ml et le CMF à 0,025-0,05 mg / ml, tandis que, le carvacrol a montré une activité inhibitrice à 0,0125-0,025 mg / ml et une activité fongicide à 0,0125-0,05 mg / ml. La CMI était à 1,5-2,0 mg / ml et le CMF à 2,0-2,5 mg / ml.

Ces résultats montrent que l'huile essentielle de *Thymus algeriensis* ainsi que les composés phénoliques individuels, les monoterpènes carvacrol et thymol ont des activités antifongiques très élevées.

Selon ces résultats obtenus, il est évident que l'huile essentielle présente une forte activité antifongique qui pourraient être liés au pourcentage élevé de composés phénoliques, tels que, le carvacrol et le thymol (Blois, 1985 ; Sokovic et al., 2002 ; Bouchra et al., 2003 ; Daferera et al., 2003 ; Giordiani et al., 2008).

Il semble possible que les composants phénoliques interfèrent avec les enzymes de la paroi cellulaire comme la chitine synthase / chitinase ainsi qu'avec les  $\alpha$  et  $\beta$ -glucanases du champignon (Giweli et al., 2013).

### III.6. Activité anti cholinestérase

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif démentiel qui affecte principalement la population âgée. Cette maladie est caractérisée par une grave perte progressive de mémoire et d'autres troubles cognitifs compétences menant à la démence (Uttara et al., 2009 ; Laher, 2014). La teneur élevée en acides gras oxydables, le taux élevé de consommation d'oxygène et les faibles niveaux d'antioxydants sont les principales causes de la vulnérabilité du cerveau en particulier aux dommages oxydatifs dont l'implication a également été mise en évidence dans le tissu cérébral post-mortem à partir de patients atteints de cette maladie (Tuppo et Forman, 2001). De nombreux mécanismes biochimiques ont été proposés pour expliquer la neuropathologie de maladie d'Alzheimer mais l'hypothèse cholinergique est la théorie la plus acceptée. Il postule qu'au moins une partie du déclin cognitif subi par les patients atteints de MA résulte d'une déficience d'acétylcholine ou de neurotransmission cholinergique (Davies, 1999 ; Craig et al., 2011). L'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) sont devenues une stratégie thérapeutique importante et convaincante contre l'Alzheimer.

De nombreuses recherches ont conduit à la découverte d'un nombre important de composés en particulier les métabolites secondaires des plantes avec des activités antioxydantes et anti-AChE (Mukherjee et al., 2007 ; Demkura et Ballaré, 2012).

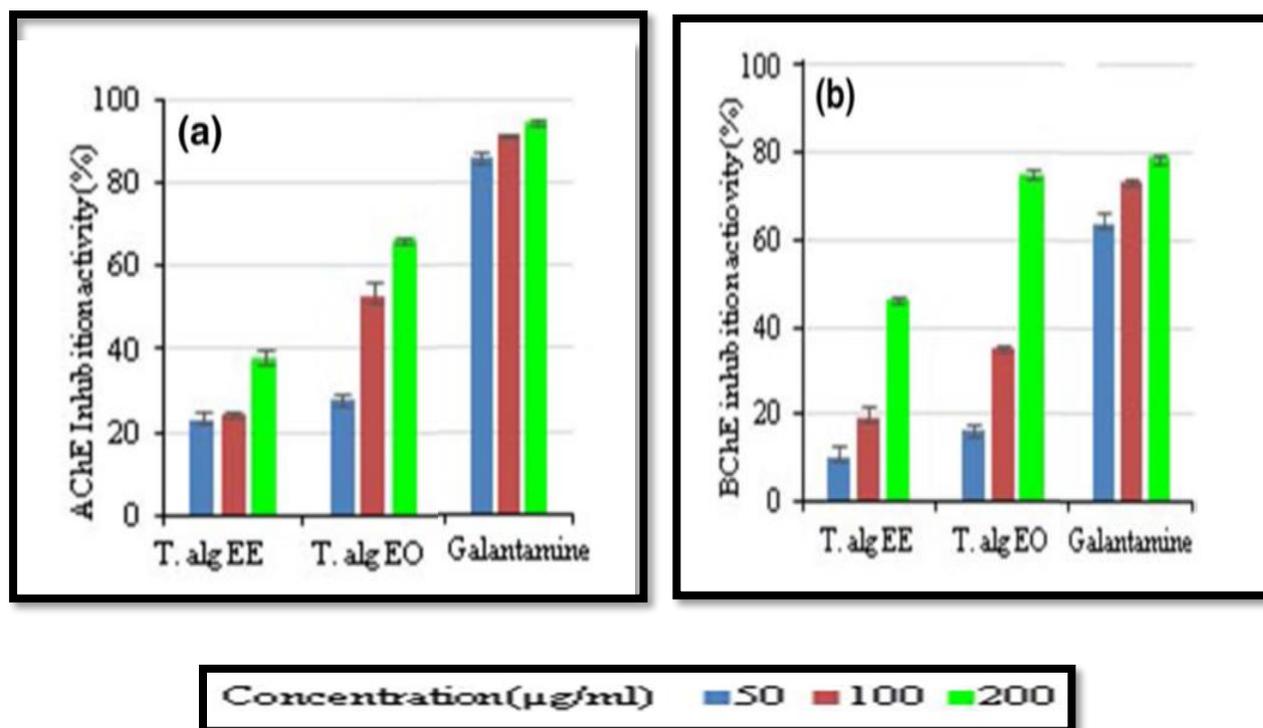
L'inhibition de la ChE est devenue une approche clinique largement utilisée pour traiter les symptômes de la MA. De nombreuses substances phytochimiques ont démontré l'inhibition de l'AChE et pourrait ainsi être bénéfique dans le traitement des troubles neurodégénératifs tels que, la MA (**Dastmalchi et al., 2007**).

En 2018, Bendjabeur et ses collaborateurs ont étudié l'activité anti cholinestérase des huiles essentielles et d'extrait éthanolique de *Thymus algeriensis* collecté avant la phase de floraison de la région de Relizane, les huiles essentielles ont été obtenues par hydrodistillation.

L'activité inhibitrice de l'AChE et de la BuChE (butyryl cholinestérase) a été mesurée en utilisant un test colorimétrique quantitatif à l'aide d'un lecteur de microplaques à 96 puits selon la méthode décrite par Rhee et ses collaborateurs, (2001) basée sur la méthode d'Ellman (**Ellman et al., 1961**). La concentration permettant une inhibition de 50% (IC50) a été calculé à partir du graphique traçant le pourcentage d'inhibition par rapport à la concentration d'extrait.

Le résultat pour l'inhibition de la ChE par les huiles essentielles (EO) et l'extrait éthanolique(EE) de *T. algeriensis* exprimée en termes de pourcentage d'inhibition et de CI50 est montré dans la **figure 11** et le **tableau 16**, respectivement.

Les échantillons testés ont montré une certaine activité inhibitrice vis-à-vis de l'AChE (**Figure 11a**) et butyryl cholinestérase (BuChE) (**Figure 11b**) mais étaient moinsactif que le standard (galantamine). Vinutha et ses collègues en 2007 classe l'efficacité de l'inhibition de l'AChE (%) par extraits comme suit : puissant (> 50% d'inhibition), modéré (30–50%inhibition), faible (<30% inhibition) et nul (<5% inhibition). Selon cette classification, l'EE de *T. algeriensis* peuvent être considéré comme faible. La meilleure activité inhibitrice a été obtenue avec l'huile essnetielle de *T. algeriensis* qui a montré une IC50 de  $98,84 \pm 1,81 \mu\text{g} / \text{mL}$ . Les HE ont montré de meilleures activités que l'extrait éthanolique.



**Figure 11** : Activité d'inhibition de l'acétylcholinestérase (a) et de la butyrylcholinestérase(b) (%) des OE et EE de *T. algeriensis* (Bendjabeur et al., 2018).

**Tableau 16** : Effet inhibiteur des huiles essentielles et de l'extrait éthanolique sur BChE et AChE exprimés en IC<sub>50</sub> (µg / mL). Na non disponible dans la gamme des concentrations testées (Bendjabeur et al., 2018).

Les échantillons	AChE	BChE
L'huile essentielles de <i>T. algerinsis</i> (EO)	98,84 ± 1,81	124,09 ± 2,84
L'extrait éthanolique de <i>T. algeriensis</i> (EE)	Na	214,76 ± 2,18

Cette tendance est cohérente avec les résultats rapportés par Mata et ses collaborateurs (2007) qui ont étudié les activités des huiles essentielles (HE) et d'extrait éthanolique (EE) de cinq plantes utilisées comme épices portugaises. Ces auteurs, ont constaté que les HE de toutes les plantes présentaient de meilleures inhibitions de l'AChE que leurs EE correspondantes. Bien que parmi les plantes étudiées, il y avait l'HE de *Thymus serpyllumun* riche en carvacrol. Ce dernier HE était moins actif que l'HE de *Rosmarinus officinalis* riche en verbénone.

Zouari et ses collaborateurs, (2011) ont rapporté que l'HE de *T. algeriensis* possède une activité inhibitrice intéressante vers AChE ( $IC_{50} = 150 \mu\text{g} / \text{mL}$ ) sachant que cette huile est essentiellement constituée de camphre (7,82%), 4-terpinéol (7,36%),  $\alpha$ -pinène (6,75%), 1,8-cinéole (5,54%) et cis-sabinène hydraté (5,29%). Ces résultats montrent que la richesse en composés phénoliques n'est pas un atout majeur dans l'inhibition de l'AChE. Dans le test d'inhibition de la BChE, les HEs étaient également plus efficaces que l'EE.

### III.7. Activité acaricide

L'abeille à miel, *Apis mellifera* L., est essentielle à la pollinisation des cultures et la production de miel. L'acarien ectoparasitaire *Varroa destructor* est un ravageur de l'abeille. Cet acarien, qui se nourrit d'hémolymphe de couvain et abeilles adultes, provoque des troubles dans les colonies, une faiblesse, une diminution du couvain et déformation des abeilles. Il réduit également la capacité de la colonie pour polliniser les plantes. La maladie causée par les acariens *Varroa* est appelée *varroase* et est l'une des principales causes de dommages économiques à l'industrie apicole (Kouache et al., 2017).

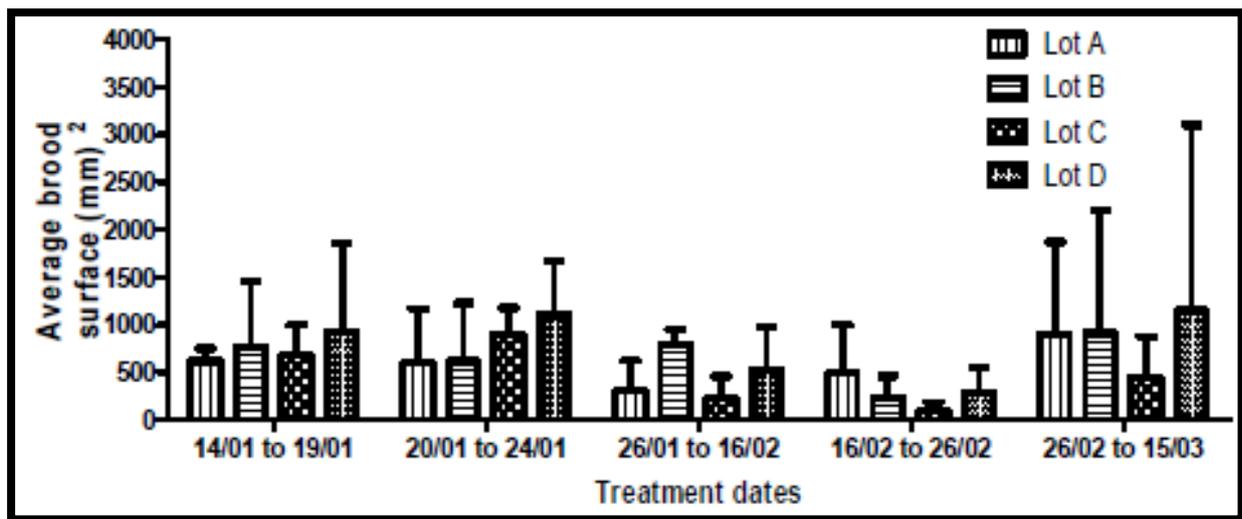
En vue d'évaluer l'activité acaricide de l'huile essentielle de *Thymus algeriensis* (HETA) contre *Varroa destructor*. En 2017, Kouache et ses collaborateurs extrait l'huile essentielle des parties aériennes de *T. algeriensis* sauvage collecté à Mekhatria dans la région d'Ain-Defla située dans le nord Algérie par l'hydrodistillation.

L'huile essentielle a été obtenue avec un rendement de  $2,8 \pm 0,2\%$ , p / p. où trente-quatre composés ont été identifiés, représentant 99,3% d'huile essentielle total. Les principaux composants sont le carvacrol (48,4%), le  $\gamma$ -terpinène (14,9%), le p-cymène (14,7%) et le thymol (5,6%).

Afin d'étudier la dynamique du *Varroa destructor* et de son hôte, *Apis mellifera*. Quatre lots ont été constitué au niveau d'un rucher après le diagnostic par la méthode biologique "installation de couches", les lots ont été traités à différentes doses de HETA (0,1, 0,3 et 0,5% en 96% d'éthanol). L'HETA a été pulvérisé sur les ruches à l'aide de pulvérisateurs pour assurer le contact du traitement avec les acariens *Varroa*. Les traitements ont été appliqués tous les 6 jours pendant la période d'hiver. Ensuite, les acariens *Varroa* morts ont été comptés sur le tableau de bord graissé tous les 3 jours à l'aide d'une loupe.

Les résultats de traitement sont représentés sur **la figure 12**.

Le lot D présente une zone de couvée très élevée (1147 cm<sup>2</sup>), suivi du lot B (913 cm<sup>2</sup>), A (903 cm<sup>2</sup>) et C (447,5 cm<sup>2</sup>), respectivement. Les ruches traitées par HETA (0,5%) représentent la meilleure zone de couvain avec une évolution de 925 à 1147 cm<sup>2</sup> correspondant à une augmentation de 225 cm<sup>2</sup>. Cela signifie que ce traitement n'a eu aucun effet indésirable sur l'activité de la colonie d'abeilles et la pose de la reine, ce qui indique la sécurité des huiles essentielles pour les abeilles de la colonie.

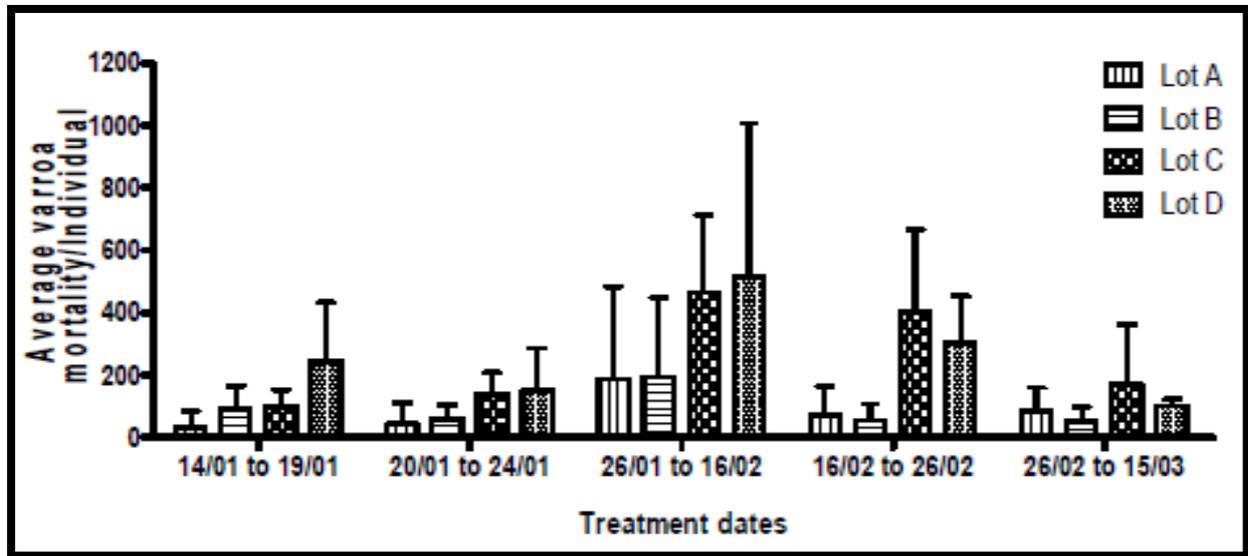


**Figure 12 :** Superficie moyenne des couvées pendant la période de pulvérisation des huiles essentielles de *T. algeriensis* (HETA) à différentes doses. Lot A : témoin (colonies non traitées), Lot B: HETA (0,1%), Lot C: HETA (0,3%), lot D: HETA (0,5%) (Kouache et al., 2017).

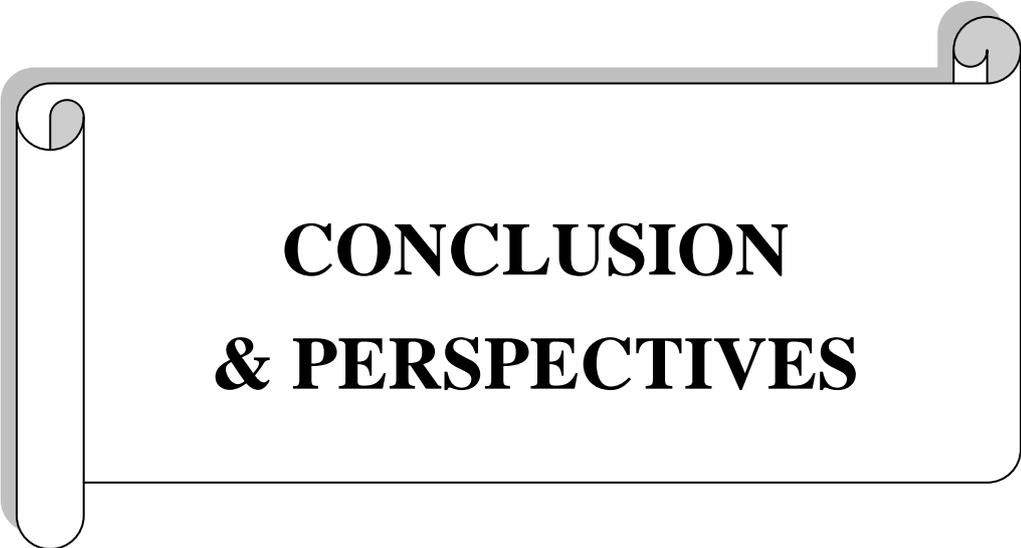
L'application de HETA, en hiver (du 14/01 au 16/03) a réduit l'infestation de divers lots infectés par *V. destructor*. Les résultats des traitements à différentes concentrations (0,1, 0,3 et 0,5%) sont représentés dans la **figure 13**.

Le taux de mortalité obtenus était : A (4,1%), B (24,0%), C (32,4%) et D (32,6%), un nombre moyen d'acariens morts : A (173), B (435) C (1274) et D (1366). Concernant la dose de traitement factorielle, il existe une différence significative ( $p < 0,05$ ) entre les quatre lots. L'analyse statistique montre que le traitement des lots A et B n'a eu aucun effet sur la mortalité de *Varroa* ; alors, c'est très significatif pour les lots C et D, ce qui montre l'efficacité du traitement par la concentration HETA de 0,5%. Il existe une forte corrélation entre le nombre d'acariens tués et les concentrations des huiles essentielles testées. Une explication possible de ce résultat est la présence de carvacrol et thymol en tant que composants majeurs et l'effet synergique avec d'autres monoterpènes, tels que le p-cymène et le  $\gamma$ -terpinène.

En effet, les études précédentes ont montré que le carvacrol était acaricide contre plusieurs espèces de tiques, tandis que, le carvacrol et le  $\gamma$ -terpinène agissaient comme des acaricides (Iori et al., 2005).



**Figure 13** : Mortalité moyenne de Varroa pendant la période de pulvérisation des huiles essentielles de *T. algeriensis* (HETA) à différentes doses. Lot A : témoin (colonies non traitées), lot B : HETA (0,1%), lot C : HETA (0,3%), lot D : HETA (0,5%) (Kouache et al., 2017).



**CONCLUSION  
& PERSPECTIVES**

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans la recherche biomédicale et est devenue aussi importante que la chimiothérapie. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances et de composés naturels bioactifs, et d'autre part, du besoin de la recherche d'une meilleure médication par une thérapie plus douce et sans effets secondaires.

La connaissance et l'usage des plantes médicinales constituent un vrai patrimoine pour l'être humain. Leur diversité, en propriétés biologiques, est liée certainement aux vertus thérapeutiques attribuées à une gamme extraordinaire de molécules bioactives, synthétisées par la plante comme des agents thérapeutiques.

L'étude réalisée par Dob et ses collaborateurs (2006), a été conçue pour étudier pour la première fois l'huile essentielle des parties aériennes de *Thymus algeriensis* endémique en Afrique du Nord. L'huile volatile obtenue par hydrodistillation a été caractérisée par les propriétés physico-chimiques.

Le rendement de l'huile essentielle était de 1,13% (p / p), sur la base du poids sec. Cinquante-cinq composants, représente 94,3% de l'huile, ont été identifiés. L'huile se distingue par sa teneur élevée en monoterpènes oxygénés (79,5%) et s'est avérée posséder les principaux composants suivants : linalol (47,3%), thymol (29,2%) et p-cymène (6,8%). Ces résultats nous permettent de classer l'huile essentielle de *T. algeriensis* récoltée dans la région de Médias (Algérie) dans le groupe de thym alcoolisé (chénotype riche en linalol).

De plus, diverses activités biologiques des extraits et des huiles essentielles de *Thymus algeriensis* provenant de différentes régions d'Algérie ont été observées telles que l'activité antioxydante, antifongique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, antibactérienne, anti cholinestérase et l'activité acaricide contre le parasite d'abeille *Varroa destructor*.

En fait, L'extrait hydrométhanolique de *Thymus algeriensis* issue de Taglait, Bordj BouArreridj a montré des propriétés antioxydantes *in vitro* et *in vivo*. Et l'huile essentielle extraite des parties aériennes (feuilles) de *Thymus algeriensis* récoltée de la région de Laghouat a montré une activité anticancéreuse contre plusieurs lignées étudiées. Ces activités antioxydantes et antitumorales soutiennent l'utilisation traditionnelle du thym dans les traitements de la dyspepsie et d'autres troubles gastro-intestinaux, la bronchite, la laryngite, l'amygdalite et la coqueluche.

L'extrait méthanolique de *Thymus algeriensis* de la région de « AinDem-AINDEFLA » possède une forte activité anti-inflammatoire qui leur permet d'être un candidat intéressant pour le traitement de l'inflammation et des troubles liés au stress oxydatif.

De plus, l'étude *in vitro* du potentiel antibactérien des extraits méthanoliques et éthanoliques de *Thymus algeriensis* récoltée dans la région sud-ouest algérienne (dans la zone semi-aride entourant Béchar) a montré un potentiel antibactérien, en particulier contre les germes hautement pathogènes *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* et *E. coli*. Ce résultat justifie l'utilisation de cette espèce de Thym dans le traitement des plaies mineures et des troubles de la cavité buccale, et comme agent antibactérien en hygiène buccale.

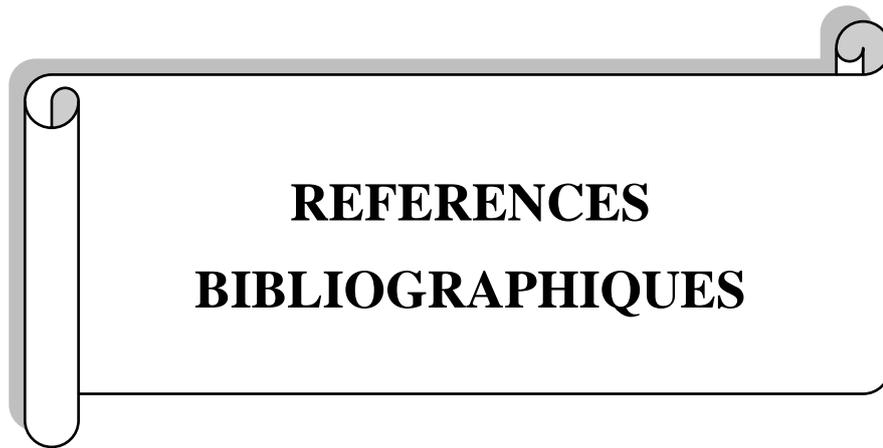
Le *Thymus algeriensis* de la région de Relizane, possède une activité anti cholinestérase. Cette activité lui permet d'être bénéfique dans le traitement des troubles neurodégénératifs tels que, la maladie d'Alzheimer.

L'huile essentielle de *T. algeriensis* sauvage collecté dans Mekhatria dans la région d'Ain-Defla montre également une activité acaricide très importante contre *varroa destructor* qui est un parasite des abeilles sans effet indésirable sur l'activité de la colonie d'abeilles et la pose de la reine ce qui indique la sécurité des huiles essentielles pour les abeilles.

Ces activités biologiques sont relativement liées à la richesse de *Thymus algeriensis* en composés phénoliques. Ces résultats montrent que le *Thymus algeriensis* d'Algérie peut constituer une réserve importante, dont les principes actifs peuvent être employés dans plusieurs domaines tels que, les industries agroalimentaires et pharmaceutiques.

À partir de ces études nouvellement achevées, nous pouvons ouvrir de nouvelles perspectives de recherches permettant d'expliquer les activités biologiques des constituants bioactifs de la plante médicinale *Thymus algeriensis*, pour ce faire, il sera donc nécessaire d'orienter le travail vers :

- ✓ Le développement d'autres procédés d'extraction pour avoir le maximum de molécules phytochimiques existants dans la matrice des différents organes végétales de *Thymus algeriensis* ;
- ✓ La diversification dans les zones et les périodes d'échantillonnages ;
- ✓ L'isolement des molécules contenues dans les extraits actifs de *Thymus algeriensis* ;
- ✓ Tester les molécules isolées, *in vivo*, sur différents modèles biologiques, afin de trouver d'autres applications thérapeutiques, comme anticancéreux et anti-inflammatoire ou en agroalimentaire et même antimicrobienne.
- ✓ L'étude de la cytotoxicité de ces molécules afin de confirmer ou d'infirmer l'activité attribuée à cette plante.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

### A

Abu-Darwish, M. S., Al-Ramamneh, E. A., Kyslychenko, V. S., & Karpiuk, U. V. (2012). The antimicrobial activity of essential oils and extracts of some medicinal plants grown in Ash-shoubak Region-South of Jordan. *Pak J Pharm Sci*, 25(1), 239-46.

Adaszyńska-Skwirzyńska, M., & Szczerbińska, D. (2017). Use of essential oils in broiler chicken production—a review. *Annals of Animal Science*, 17(2), 317-335.

Ahmad, M. & Alamgeer, ST (2009). Un complément potentiel à l'insuline: Berberis lycium Royle. *Diabetol Croat*, 38(1), 13-18.

AitM'Barek, L., Ait Mouse, H., Jaâfari, A., Aboufatima, R., Benharref, A., Kamal, M., & Chait, A. (2007). Cytotoxic effect of essential oil of thyme (*Thymus broussonettii*) on the IGR-OV1 tumor cells resistant to chemotherapy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(11), 1537-1544.

Al-Mariri, A., & Safi, M. (2014). In vitro antibacterial activity of several plant extracts and oils against some gram-negative bacteria. *Iranian journal of medical sciences*, 39(1), 36.

Al-Tawaha, A., Al-Karaki, G., & Massadeh, A. (2014). Variation of chemical composition, antioxidant and total phenols of essential from thyme (*Origanum syriacum* L.) grown under open field conditions and protected soilless condition. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, 8(12), 20-26.

Al-Yahyai, R. A., & Lupton, D. (2016). 23 Thyme. Dans D. C, Ambrose., A, Manickavasagan & R, Naik (dirs.), *Leafy Medicinal Herbs: Botany, Chemistry, Postharvest Technology and Uses*. (P. 268). CABI

### B

Baiano, A., & Del Nobile, M. A. (2016). Antioxidant compounds from vegetable matrices: Biosynthesis, occurrence, and extraction systems. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(12), 2053-2068.

Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.

Bardaweel, S. K., Hudaib, M. M., Tawaha, K. A., & Bashatwah, R. M. (2015). Studies on the in vitro antiproliferative, antimicrobial, antioxidant, and acetylcholinesterase inhibition activities

associated with *Chrysanthemum coronarium* essential oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-6.

Bartolucci, F., Peruzzi, L., & Passalacqua, N. (2013). Typification des noms et des notes taxonomiques dans le genre *Thymus* L. (Lamiaceae). *Taxon*, 62(6), 1308-1314.

Belaqziz, R., Bahri, F., Romane, A., Antoniotti, S., Fernandez, X., & Duñach, E. (2013). Essential oil composition and antibacterial activity of the different parts of *Thymus maroccanus* Ball: an endemic species in Morocco. *Natural product research*, 27(18), 1700-1704.

Bendjabeur, S., Benchabane, O., Bensouici, C., Hazzit, M., Baaliouamer, A., & Bitam, A. (2018). Antioxidant and anticholinesterase activity of essential oils and ethanol extracts of *Thymus algeriensis* and *Teucrium polium* from Algeria. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 12(4), 2278-2288.

Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181 (4617), 1199-1200.

Böhme, K., Barros-Velázquez, J., Calo-Mata, P., & Aubourg, S. P. (2014). Antibacterial, antiviral and antifungal activity of essential oils: Mechanisms and applications. In *Antimicrobial compounds* (pp. 51-81).

Bouchra, C., Achouri, M., Hassani, L. I., & Hmamouchi, M. (2003). Chemical composition and antifungal activity of essential oils of seven Moroccan Labiatae against *Botrytis cinerea* Pers: Fr. *Journal of ethnopharmacology*, 89(1), 165-169.

Bouzouina, M., OudaAmari, N., Berkani, A., Lotmani, B., Hanafi, M., Lazizi, A. (2016). Total phenolics contents, flavonoïds contents, and fatty acids compositions in *Thymelaeahirsuta* L. Aerial Parts, Grown in Western Algeria. *Advances in Environmental Biology*, 10(1), 16-22.

Bresnan, J. et Mchombo, SA (1995). Le principe d'intégrité lexicale : les témoignages bantous. *Langage naturel et théorie linguistique*, 13(2), 181-254.

Bukvicki, D., Giweli, A., Stojkovic, D., Vujisic, L., Tesevic, V., Nikolic, M., & Marin, P. D. (2018). Cheese supplemented with *Thymus algeriensis* oil, a potential natural food preservative. *Journal of dairy science*, 101(5), 3859-3865.

### C

Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1397-1409.

### D

Daferera, D. J., Ziogas, B. N., & Polissiou, M. G. (2003). The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibactermichiganensis* subsp. *michiganensis*. *Crop protection*, 22(1), 39-44.

Daouk, R. K., Dagher, S. M., & Sattout, E. J. (1995). Antifungal activity of the essential oil of *Origanum syriacum* L. *Journal of Food Protection*, 58(10), 1147-1149.

Dapkevicius, A., van Beek, T. A., Lelyveld, G. P., van Veldhuizen, A., de Groot, A., Linssen, J. P., & Venskutonis, R. (2002). Isolation and Structure Elucidation of Radical Scavengers from *Thymus vulgaris* Leaves. *Journal of Natural Products*, 65(6), 892-896.

Dastmalchi, K., Dorman, H. D., Vuorela, H., & Hiltunen, R. (2007). Plants as potential sources for drug development against Alzheimer's disease. *Int J Biomed Pharm Sci*, 1 (2), 83-104.

Dauqan, EM & Abdullah, A. (2017). Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(2), 17-22.

Davies, P. (1999). Challenging the cholinergic hypothesis in Alzheimer disease. *Jama*, 281 (15), 1433-1434.

Dawn, A., & Deep, S. (2020). Thinking beyond tradition: Polyphenols as effective refolding modulators. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 969-978.

De Lira Mota, K. S., de Oliveira Pereira, F., De Oliveira, W. A., Lima, I. O., & de Oliveira Lima, E. (2012). Antifungal activity of *Thymus vulgaris* L. essential oil and its constituent phytochemicals against *Rhizopusoryzae*: interaction with ergosterol. *Molecules*, 17(12), 14418-14433.

De Lisi, A., Tedone, L., Montesano, V., Sarli, G., & Negro, D. (2011). Chemical characterisation of *Thymus* populations belonging from Southern Italy. *Food Chemistry*, 125(4), 1284-1286.

Demkura, P. V., & Ballaré, C. L. (2012). UVR8 mediates UV-B-induced *Arabidopsis* defense responses against *Botrytis cinerea* by controlling sinapate accumulation. *Molecular Plant*, 5(3), 642-652.

Di Rosa, M. (1971). Screens for anti-inflammatory drugs. *J PharmPharmacol*, 23, 297-305.

- Dob, T., Dahmane, D., Benabdelkader, T., & Chelghoum, C. (2006). Studies on the essential oil composition and antimicrobial activity of *Thymus algeriensis* Boiss et Reut. *The International Journal of Aromatherapy*, 16(2), 95-100.
- Dorman, H. D., & Deans, S. G. (2000). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of applied microbiology*, 88(2), 308-316.
- dos Santos, FSM, Bezerra, JWA, Kamdem, JP, Boligon, AA, Anraku, MM, da Silva, ARP, & dos Santos, JEG (2019). Polyphenolic composition, antibacterial, modulator and neuroprotective activity of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 9(1), 12.
- Dudai, N., Li, G., Shachter, A., Belanger, F., & Chaimovitsh, D. (2018). Heredity of phenylpropenes in sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) chemotypes and their distribution within an F2 population. *Plant Breeding*, 137(3), 443-449.
- E**
- Eftekhar, F., Nariman, F., Yousefzadi, M., Hadian, J., & Ebrahimi, S. N. (2009). Anti-*Helicobacter pylori* activity and essential oil composition of *Thymus caramanicus* from Iran. *Natural product communications*, 4(8), 1139-1142.
- El-Guendouz, S., Aazza, S., AnahiDandlen, S., Majdoub, N., Lyoussi, B., Raposo, S., & Graça Miguel, M. (2019). Antioxidant activity of thyme waste extract in O/W emulsions. *Antioxidants*, 8(8), 243.
- ElHadj Ali, I. B., Zaouali, Y., Bejaoui, A., & Boussaid, M. (2010). Variation of the chemical composition of essential oils in Tunisian populations of *Thymus algeriensis* Boiss.et Reut. (Lamiaceae) and implication for conservation. *Chemistry & Biodiversity*, 7(5), 1276-1289.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7(2), 88-95.
- Elmastas, M., Turkecul, I., Ozturk, L., Gulcin, I., Isildak, O., & Aboul-Enein, H. Y. (2006). Antioxidant activity of two wild edible mushrooms (*Morchella vulgaris* and *Morchellaesculanta*) from North Turkey. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 9(6), 443-448.
- Esmaeili, D., Mobarez, A. M., & Tohidpour, A. (2012). Anti-helicobacter pylori activities of shoya powder and essential oils of *thymus vulgaris* and *eucalyptus globulus*. *The open microbiology journal*, 6, 65.

Espinel-Ingroff, A. (2001). Comparison of the E-test with the NCCLS M38-P method for antifungal susceptibility testing of common and emerging pathogenic filamentous fungi. *Journal of clinical microbiology*, 39(4), 1360-1367.

EzzatAbd El-Hack, M., Alagawany, M., RagabFarag, M., Tiwari, R., Karthik, K., Dhama, K., & Adel, M. (2016). Beneficial impacts of thymol essential oil on health and production of animals, fish and poultry: a review. *Journal of Essential Oil Research*, 28 (5), 365-382.

### F

Fachini-Queiroz, FC, Kummer, R., Estevao-Silva, CF, Carvalho, MDDB, Cunha, JM, Grespan, R., & Cuman, RKN (2012). Effects of thymol and carvacrol, constituents of *Thymus vulgaris* L. essential oil, on the inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.

Fadel, O., El Kirat, K., & Morandat, S. (2011). The natural antioxidant rosmarinic acid spontaneously penetrates membranes to inhibit lipid peroxidation in situ. *Biochimica et Biophysica Acta Journal*, 1808, 2973-2980.

Fadli, M., Chevalier, J., Saad, A., Mezrioui, N. E., Hassani, L., & Pages, J. M. (2011). Essential oils from Moroccan plants as potential chemosensitisers restoring antibiotic activity in resistant Gram-negative bacteria. *International journal of antimicrobial agents*, 38(4), 325-330.

### G

Gallo, A., Ceolotto, G., Pinton, P., Iori, E., Murphy, E., Rutter, GA, & Avogaro, A. (2005). Metformin prevents glucose-induced protein kinase C- $\beta$ 2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes*, 54(4), 1123-1131.

Ghasemi Pirbalouti, A., Emami Bistghani, Z., & Malekpoor, F. (2015). An overview on genus *Thymus*. *Journal of Herbal Drugs (An International Journal on Medicinal Herbs)*, 6(2), 93-100.

Gholam, H. A., Falah, H., Sharififar, F., & Mirtaj, A. S. (2008). The inhibitory effect of some Iranian plants extracts on the alpha glucosidase. *Iranian journal of basic medical sciences spring*, 1 (37), 1-9.

Giordani, R., Hadeif, Y., & Kaloustian, J. (2008). Compositions and antifungal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants. *Fitoterapia*, 79(3), 199-203.

Giweli, A. A., Džamić, A. M., Soković, M. D., Ristić, M. S., & Marin, P. D. (2013). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of *Thymus algeriensis* wild-growing in Libya. *Central European Journal of Biology*, 8(5), 504-511.

Gomes, A., Fernandes, E., Lima, JL, Mira, L. & Corvo, ML (2008). Mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire médiée par les flavonoïdes. *Chimie médicinale actuelle*, 15(16), 1586-1605.

Guesmi, F., Saidi, I., Bouzenna, H., Hfaiedh, N., & Landoulsi, A. (2019). Phytochemical variability, antioxidant and antibacterial activities, anatomical features of glandular and aglandular hairs of *Thymus hirtus* Willd. Ssp. *algeriensis* Boiss. and Reut. Over developmental stages. *South African Journal of Botany*, 127, 234-243.

### H

Hamdani, I., Bouyanzer, A., Hammouti, B., Majidi, L., Costa, J., Paolini, J., & Chetouani, A. (2014). Chemical composition and antioxidant activity of essential oils of *Thymus broussonetii* Boiss. and *Thymus algeriensis* Boiss. from Morocco. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(4), 281-286.

Hammaz, F., & Nafa, S. (2017). *Contribution à l'essai de fabrication de pâté de volaille à base de conservateurs naturels* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Hanna, ET, Aniess, WI, Khalil, AF, Abdalla, ES, Hassanin, EA & Nagib, EW (2014). The effect of ginger and thyme on some biochemical parameters in diabetic rats. *IOSR J Pharm Biol Sci*, 9(3), 54-61.

Hussein, H. J., Hadi, M. Y., & Hameed, I. H. (2018). Cytotoxic Activity of *Thymus vulgaris*: Antibacterial and Antifungal Activity. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 9(02), 166-169.

### I

Iori, A., Grazioli, D., Gentile, E., Marano, G., & Salvatore, G. (2005). Acaricidal properties of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree oil) against nymphs of *Ixodes ricinus*. *Veterinary Parasitology*, 129(1-2), 173-176.

### J

Jaafari, A., Mouse, H. A., Rakib, E. M., Tilaoui, M., Benbakhta, C., Boulli, A., & Zyad, A. (2007). Chemical composition and antitumor activity of different wild varieties of Moroccan thyme. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17(4), 477-491.

Jäger, S., Trojan, H., Kopp, T., Laszczyk, M. N., & Scheffler, A. (2009). Pentacyclitriterpene distribution in various plants-rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. *Molecules*, 14(6), 2016-2031.

Jaouadi, R., Cardoso, SM, Silva, AM, Yahia, IBH, Boussaid, M., & Zaouali, Y. (2018). Variation of phenolic constituents of Tunisian *Thymus capitatus* (L.) Hoff. et Link. populations. *Biochemical Systematics and Ecology*, 77, 10-15.

Jung, M., Park, M., Lee, HC, Kang, YH, Kang, ES & Kim, SK (2006). Antidiabetic agents derived from medicinal plants. *Current medicinal chemistry*, 13(10), 1203-1218.

### K

Khadraoui, A., Khelifa, A., Hachama, K., & Mehdaoui, R. (2016). *Thymus algeriensis* extract as a new eco-friendly corrosion inhibitor for 2024 aluminium alloy in 1 M HCl medium. *Journal of Molecular Liquids*, 214, 293-297.

Khafaji, S. S. O. (2018). Subject review: pharmacological application of thyme. *Adv. Anim. Vet. Sci*, 6(9), 366-371.

Khelifi, Z., Medjani, F. (2018). Evaluation des activités biologiques des extraits d'une plante Algérienne appartenant au genre *Thymus*. Mémoire de master. Université-Frères Mentouri. Constantine.

Kivilompolo, M., & Hyötyläinen, T. (2007). Comprehensive two-dimensional liquid chromatography in analysis of Lamiaceae herbs: characterisation and quantification of antioxidant phenolic acids. *Journal of Chromatography A*, 1145(1-2), 155-164.

Köksal, E., Bursal, E., Gülçin, İ., Korkmaz, M., Çağlayan, C., Gören, A. C., & Alwasel, S. H. (2017). Antioxidant activity and polyphenol content of Turkish thyme (*Thymus vulgaris*) monitored by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *International Journal of Food Properties*, 20(3), 514-525.

Kouache, B., Brada, M., Saadi, A., Fauconnier, M. L., Lognay, G., & Heuskin, S. (2017). Chemical composition and acaricidal activity of *Thymus algeriensis* essential oil against *Varroa destructor*. *Natural product communications*, 12(1), 135-138.

### L

Labiad, M. H., Harhar, H., Ghanimi, A., & Tabyaoui, M. (2017). Phytochemical screening and antioxidant activity of Moroccan *Thymus satureioides* extracts. *Journal of Materials and Environmental Sciences*, 8(6), 2132-2139.

Laher, I. (Ed.). (2014). *Systems biology of free radicals and antioxidants*. Springer.

Leal, F., Taghouti, M., Nunes, F., Silva, A., Coelho, A. C., & Matos, M. (2017). *Thymus* plants: a review micropropagation, molecular and antifungal activity. *Active ingredients from aromatic and medicinal plants*, 107-126.

Lebovitz, HE (1995). Une nouvelle thérapie orale pour la gestion du diabète : l'inhibition de l'alpha-glucosidase avec l'acarbose. *Diabète clinique*, 13(6), 99-104.

Lesgards, J. F., Baldovini, N., Vidal, N., & Pietri, S. (2014). Anticancer activities of essential oils constituents and synergy with conventional therapies: a review. *Phytotherapy Research*, 28 (10), 1423-1446.

Li, C. P., Prescott, B., Chi, L. L., & Martino, E. C. (1963). Antiviral and antibacterial activity of thymus extracts. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 114(2), 504-509.

Li, X., He, T., Wang, X., Shen, M., Yan, X., Fan, S., & She, G. (2019). Traditional uses, chemical constituents and biological activities of plants from the genus *Thymus*. *Chemistry & Biodiversity*, 16(9), e1900254.

### M

Mahdavi, S., & Karimzadeh, G. (2010). Karyological and nuclear DNA content variation in some Iranian Endemic *Thymus* species (Lamiaceae).

Mansi, K. & Lahham, J. (2008). Effects of *Artemisia sieberi* Besser (a. herba-alba) on heart rate and some hematological values in normal and alloxan-induced diabetic rats.

Marrif, HI, Ali, BH et Hassan, KM (1995). Some pharmacological studies on *Artemisia herba-alba* (Asso.) in rabbits and mice. *Journal of ethnopharmacology*, 49(1), 51-55.

- Masella, R., Di Benedetto, R., Vari, R., Filesi, C. & Giovannini, C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(10), 577-586.
- Mata, A. T., Proença, C., Ferreira, A. R., Serralheiro, M. L. M., Nogueira, J. M. F., & Araújo, M. E. M. (2007). Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food chemistry*, 103(3), 778-786.
- Matsumoto, K., Obara, S., Kuroda, Y., & Kizu, J. (2015). Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21 (12), 889-891.
- Mendivil, E. A. S., Rodríguez, J. F. M., Espinosa, M. E., Fajardo, J. A. G., & Vázquez, E. N. O. (2006). Chemical composition and fungicidal activity of the essential oil of *Thymus vulgaris* against *Alternariacitri*. *e-Gnosis*, (4), 0.
- Meshram, GG, Kumar, A., Rizvi, W., Tripathi, CD, & Khan, RA (2016). Evaluation of the anti-inflammatory activity of the aqueous and ethanolic extracts of the leaves of *Albizzia lebeck* in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(2), 172-175.
- Messaoudi, M., Benreguieg, M., Merah, M., & Messaoudi, Z. A. (2019). Antibacterial effects of *Thymus algeriensis* extracts on some pathogenic bacteria. *ActaScientiarum.Biological Sciences*, 41, e48548-e48548.
- Miara, M. D., Bendif, H., Hammou, M. A., & Teixidor-Toneu, I. (2018). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. *Journal of ethnopharmacology*, 219, 248-256.
- Miguel, MG (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, 15(12), 9252-9287.
- Morales, R. (2002). The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus*. Dans E. Stahl-Biskup & F. Saez (dirs.), *Thyme: the genus Thymus* (pp. 1-43). Francis & Taylor, London.
- Mukherjee, P. K., Kumar, V., Mal, M., & Houghton, P. J. (2007). Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine*, 14(4), 289-300.
- Mushtaq, MN, Bashir, S., Rashid, M., Malik, MNH, Ghumman, SA, Irfan, HM, & Khan, AQ (2012). Hypoglycemic and hematological effects of aqueous extract of *Thymus serpyllum* Linn. in alloxan-induced diabetic rabbits. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(40), 2845-2850.

### N

Nabavi, S. M., Marchese, A., Izadi, M., Curti, V., Daglia, M., & Nabavi, S. F. (2015). Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. *Food chemistry*, 173, 339-347.

Najafian, S. (2014). Storage conditions affect the essential oil composition of cultivated Balm Mint Herb (Lamiaceae) in Iran. *Industrial Crops and Products*, 52, 575-581.

Nieto, G. (2017). Biological activities of three essential oils of the Lamiaceae family. *Medicines*, 4(3), 63.

Nolkemper, S., Reichling, J., Stintzing, F. C., Carle, R., & Schnitzler, P. (2006). Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against Herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. *Plantamedica*, 72 (15), 1378-1382.

### O

Omar, R. M., Galala, A. A., & Badria, F. (2019). Medicinal Plants: Dual source of enzymes and enzyme modulators. *Polymorphism*, 3.

Ortiz-Andrade, RR, Garcia-Jimenez, S., Castillo-Espana, P., Ramirez-Avila, G., Villalobos-Molina, R. & Estrada-Soto, S. (2007). Inhibitory activity of the  $\alpha$ -glucosidase of the methanolic extract of *Tournefortia hartwegiana*: an anti-hyperglycemic agent. *Journal of ethnopharmacology*, 109(1), 48-53.

### P

Panda, H. (2006). Compendium of Herbal Plants. *Asia Pacific Business Inc.*, New Delhi.

Pavela, R., Bartolucci, F., Desneux, N., Lavoie, AV, Canale, A., Maggi, F., & Benelli, G. (2019). Chemical profiles and insecticidal efficacy of the essential oils from four *Thymus* taxa growing in central-southern Italy. *Industrial Crops and Products*, 138, 111460.

Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy reviews*, 6(11), 1.

Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P. V., & Satyam, S. (2014). Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Med Aromat Plants*, 3(164), 2167-0412.

Proestos, C., Chorianopoulos, N., Nychas, G. J., & Komaitis, M. (2005). RP-HPLC analysis of the phenolic compounds of plant extracts. Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(4), 1190-1195.

### Q

Quezel, P., Santa, S. (1962-63). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Paris : C.N.R.S. p 786.

### R

Rahimi, P., Kabiri, N., Asgary, S., et Setorki, M. (2011). Anti-diabetic effects of walnut oil on alloxan-induced diabetic rats. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 5 (24), 2655-2661.

Rasooli, I., & Owlia, P. (2005). Chemoprevention by thyme oils of *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin production. *Phytochemistry*, 66(24), 2851-2856.

Reverter, M., Tapissier-Bontemps, N., Sasal, P., & Saulnier, D. (2017). Use of medicinal plants in aquaculture. *Diagnosis and control of diseases of fish and shellfish*, 9, 223-261.

Rezzoug, M., Bakchiche, B., Gherib, A., Roberta, A., Kiliñarslan, Ö., Mammadov, R., & Bardaweel, SK (2019). Chemical composition and bioactivity of essential oils and Ethanolic extracts of *Ocimum basilicum* L. and *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. from the Algerian Saharan Atlas. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 146.

Rhee, I. K., van de Meent, M., Ingkaninan, K., & Verpoorte, R. (2001). Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. *Journal of chromatography A*, 915(1-2), 217-223.

Righi, N., Boumerfeg, S., Fernandes, PA, Deghima, A., Baali, F., Coelho, E., & Baghiani, A. (2020). *Thymus algeriensis* Boiss & Reut: Relationship of phenolic compounds composition with in vitro/in vivo antioxidant and antibacterial activity. *Food Research International*, 136, 109500.

Rivas, L., McDonnell, M. J., Burgess, C. M., O'Brien, M., Navarro-Villa, A., Fanning, S., & Duffy, G. (2010). Inhibition of verocytotoxigenic *Escherichia coli* in model broth and rumen systems by carvacrol and thymol. *International journal of food microbiology*, 139(1-2), 70-78.

### S

- Salehi, B., Abu-Darwish, M. S., Tarawneh, A. H., Cabral, C., Gadetskaya, A. V., Salgueiro, L., & Mulaudzi, R. B. (2019). Thymus spp. Plants-Food applications and phytopharmacy properties. *Trends in Food Science & Technology*, 85, 287-306.
- Salehi, B., Mishra, AP, Shukla, I., Sharifi- Rad, M., Contreras, MDM, Segura -Carretero, A., & Sharifi- Rad, J. (2018). Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1688-1706.
- Saderi, H., & Abbasi, M. (2011). Evaluation of anti-adenovirus activity of some plants from Lamiaceae family grown in Iran in cell culture. *African Journal of Biotechnology*, 10(76), 17546-17550.
- ŠegvićKlarić, M., Kosalec, I., Mastelić, J., Piecková, E., & Pepeljnak, S. (2007). Antifungal activity of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and thymol against moulds from damp dwellings. *Letters in applied microbiology*, 44(1), 36-42.
- Sfeir, J., Lefrançois, C., Baudoux, D., Derbré, S., & Licznar, P. (2013). In vitro antibacterial activity of essential oils against *Streptococcus pyogenes*. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2013.
- Sidali, L., Brada, M., Fauconnier, M. L., Lognay, G., & Heuskin, S. (2017). Chemical composition, acute toxicity, antimicrobial and anti-inflammatory activities of *Thymus fontanesii* essential oil from Algeria. *PhytoChem and BioSub Journal*, 11(1), 11.
- Sienkiewicz, M., Lysakowska, M., Cieciewicz, J., Denys, P., & Kowalczyk, E. (2011). Antibacterial activity of thyme and lavender essential oils. *Medicinal Chemistry*, 7(6), 674-689.
- Sobeh, M., Rezq, S., Cheurfa, M., Abdelfattah, M. A., Rashied, R. M., El-Shazly, A. M., ...& Mahmoud, M. F. (2020). *Thymus algeriensis* and *Thymus fontanesii*: Chemical Composition, In Vivo Antiinflammatory, Pain Killing and Antipyretic Activities: A Comprehensive Comparison. *Biomolecules*, 10(4), 599.
- Sobral, M. V., Xavier, A. L., Lima, T. C., & de Sousa, D. P. (2014). Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils. *The Scientific World Journal*, 2014, 1-35.
- Soković, M., Tzakou, O., Pitarokili, D., & Couladis, M. (2002). Antifungal activities of selected aromatic plants growing wild in Greece. *Food/Nahrung*, 46(5), 317-320.
- Stevenson, D. E., & Hurst, R. D. (2007). Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(22), 2900-2916.

Stahl-Biskup, E., & Venskutonis, R. P. (2012). Thyme. In *Handbook of herbs and spices* (pp. 499-525). Woodhead Publishing.

Stahl-Biskup, E. (2002). Essential oil chemistry of the genus *Thymus*—a global view. Dans E. Stahl-Biskup & F. Saez (dirs.), *Thyme: the genus Thymus* (pp. 75-124). Francis & Taylor, London.

Szopa, A., Poleszak, E., Doboszevska, U., Herbet, M., Świąder, K., Wyska, E., & Juś, P. (2018). Withdrawal of caffeine after its chronic administration modifies the antidepressant-like activity of atypical antidepressants in mice. Changes in cortical expression of *Comt*, *Slc6a15* and *Adora1* genes. *Psychopharmacology*, 235(8), 2423-2434.

### T

Tohidi, B., Rahimmalek, M., & Arzani, A. (2017). Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran. *Food Chemistry*, 220, 153-161.

Tohidpour, A., Sattari, M., Omidbaigi, R., Yadegar, A., & Nazemi, J. (2010). Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytomedicine*, 17(2), 142-145.

Touhami, A., Chefrou, A., Khellaf, N., Bukhari, A., & Fadel, I. (2017). Phytochemical Characterization of the Essential Oils Obtained from Mediterranean *Thymus* spp. (Lamiaceae) Harvested at Different Stages of Growth. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5, 37-45.

Touhami, A. (2017). Etude chimique et microbiologique des composants des huiles essentielles de différents genres *Thymus* récoltées dans les régions de l'Est Algérien pendant les deux périodes de développement. Thèse de doctorat. Université –Badji Mokhtar. Annaba.

Tuppo, E. E., & Forman, L. J. (2001). Free radical oxidative damage and Alzheimer's disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 101(12), 11-15.

### U

Ulukanli, Z., Cigremis, Y., & Ilcim, A. (2011). In vitro antimicrobial and antioxidant activity of acetone and methanol extracts from *Thymus leucotrichius* (Lamiaceae). *European review for medical and pharmacological sciences*, 15(6), 649.

Usai, M., Foddai, M., Sechi, B., Juliano, C., & Marchetti, M. (2010). Comparison of antibacterial activity of natural and hydroformylated essential oil of *Thymus capitatus* growing wild in north

Sardinia with commercial Thymus essential oils. *Natural product communications*, 5(12), 1985-1989.

Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., & Mahajan, R. T. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology*, 7(1), 65-74.

### V

Van Wyk, B. E., & Wink, M. (2018). *Medicinal plants of the world*. CABI.

Vila, R. (2002). Flavonoids and further polyphenols in the genus Thymus (pp. 144-176). Taylor & Francis: New York.

Vinegar, R., Schreiber, W., & Hugo, R. (1969). Biphasic development of carrageenan edema in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 166(1), 96-103.

Vinutha, B., Prashanth, D., Salma, K., Sreeja, S. L., Pratiti, D., Padmaja, R., & Deepak, M. (2007). Screening of selected Indian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of ethnopharmacology*, 109(2), 359-363.

### W

Wadood, N., Nisar, M., Rashid, A., Wadood, A. & Khan, A. (2007). Effect of a compound recipe (medicinal plants) on serum insulin levels of alloxan induced diabetic rabbits. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 19(1), 32-38.

Wang, M., Li, J., Ho, G. S., Peng, X., & HO, C. T. (1998). Isolation and identification of antioxidative flavonoid glycosides from thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Journal of Food Lipids*, 5(4), 313-321.

Wei, Y., Chen, J., Hu, Y., Lu, W., Zhang, X., Wang, R. & Chu, K. (2018). Rosmarinic acid mitigates lipopolysaccharide-induced neuroinflammatory responses through the inhibition of TLR4 and CD14 expression and NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome activation. *Inflammation*, 41(2), 732-740.

### Y

Yousif, Z. K., Hussein, S. S. (2014). Antibacterial effect of crude herbal, aqueous extracts and oil of Thyme on *Staphylococcus aureus* in laboratory. *Tiktit Journal of Pure Science*, 19(1), 1813-1662.

### Z

Zarchil, MA & Babaei, A. (2006). An investigation of thyme effect on Helicobacter pylori. *Middle East. J. Scientific. Res*, 1, 54-57.

Zouari, N., Fakhfakh, N., Zouari, S., Bougatef, A., Karray, A., Neffati, M., & Ayadi, M. A. (2011). Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of Tunisian *Thymus algeriensis* Boiss.etReut. (Lamiaceae). *Food and bioproducts processing*, 89(4), 257-265.