



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

## MÉMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Réf. : .....

---

Présenté et soutenu par :

**TRAD Marwa**

Le : jeudi 8 octobre 2020

### **Etude de l'activité biologique d'huile essentielle de *Juniperus thurifera* .**

---

**Jury :**

Mme. BOUDJEDJOU Lamia	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme. GAOUAOUI Randa	MCB	Université de Biskra	Président
Mme. HAMMIA Hadjer	MAA	Université de Biskra	Examineur

**Année universitaire : 2019 / 2020**

## *Remerciements*

*Au premier lieu, je tiens à remercier Dieu qui m'a donnée le courage, la patience et la volonté pour*

*Terminer ce travail.*

*Je voudrais remercier du fond du coeur Ma mère et mon père*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon encadreur*

*Boudjedjou.Lamia pour*

*avoir acceptée d'encadrer mon travail, pour ses conseils scientifiques et pour son aide.*

*Je tiens également à remercier les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont accordé en acceptant de jurer mon travail.*

*Je veux remercier tous mes profs de primaire*

*jusqu'à ce niveau.*

*Merci à Tous*

## *Dédicace*

*À ma formidable maman : qui a œuvré pour réussite, de part par son amour, ses prières et son soutien, sa tendresse, tous les sacrifices consentis et ses conseils, pour toute son assistance et son présence dans ma vie.*

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

*À mes chères sœurs.*

*À mes chers frères.*

*À mes princes Abdou, Ali et ma princesse chams.*

*Une dédicace spéciale à Halim*

*À mon cher binôme Aziza.*

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

*fatiha, hanine, zineb, amira, haizia.*

*À toute la promotion biochimie appliqué 2020*

# Sommaire

**Remerciements**

**Dédicace**

**Liste des Tableaux**

**Liste des Figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction générale..... 1**

**Chapitre 1. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

**1.1. Aperçu sur l'espèce étudiée..... 3**

1.1.1. Morphologie du genre *Juniperus* ..... 3

1.1.2. L'espèce *Juniperus thurifera* ..... 3

1.1.3. Classification..... 4

1.1.4. Distribution géographique ..... 5

1.1.4.1. Dans le monde ..... 5

1.1.4.2. En Algérie ..... 6

**1.2. Généralité sur les huiles essentielles..... 6**

1.2.1. Définition ..... 6

1.2.2. Localisation des huiles essentielles..... 7

1.2.3. Rôle des huiles essentielles ..... 8

1.2.4. Propriétés physique des huiles essentielles ..... 8

1.2.5. Méthodes d'extraction des huiles essentielles ..... 9

1.2.5.1. Hydrodistillation..... 9

1.2.5.2. Enfleurage ..... 9

1.2.5.3. Extraction assistée par micro-onde ..... 9

1.2.5.4. Extraction au CO<sub>2</sub> supercritique ..... 9

1.2.5.5. Distillation à vapeur saturée ..... 10

---

1.2.5.6. L'expression à froid .....	10
1.2.5.7. L'extraction par solvants volatils .....	10
1.2.6. Composition Chimique des Huiles Essentielles.....	11
1.2.6.1. Les monoterpènes.....	11
1.2.6.2. Les sesquiterpènes.....	11
1.2.6.3. Les composés aromatiques.....	11
1.2.7. Caractéristiques des huiles essentielles.....	11
1.2.8. Activités biologiques des huiles essentielles .....	12
1.2.8.1. Activité antioxydant .....	12
1.2.8.2. Activité anti-inflammatoire .....	12
1.2.8.3. Activités anti-tumorales .....	12
1.2.8.4. Activité antibactérienne.....	12
1.2.8.5 Activité antifongique.....	13
<b>Chapitre 2 . MATERIEL ET METHODES</b>	
<b>2.1. Matériel.....</b>	<b>14</b>
2.1.1. La base des données Pubchem .....	14
2.1.2. Principaux composés de l'espèce <i>Juniperus thurifera</i> .....	14
2.1.3. Programmes utilisés .....	18
2.1.3.1. SwissADME.....	18
2.1.3.2. admetSAR .....	19
<b>2.2. Méthodes d'évaluation in silico des propriétés ADMET .....</b>	<b>20</b>
2.2.1. Propriétés physico-chimiques .....	20
2.2.1.1. La règle de Lipinski (règle des 5).....	20
2.2.1.2. La règle de Veber .....	21
2.2.1.2. Solubilité dans l'eau .....	21
2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques .....	21
2.2.2.1. Absorption gastro-intestinale (GI).....	21
2.2.2.2. La perméabilité BBB.....	21

---

2.2.2.3. Inhibition de CYP 450.....	22
2.2.3. Toxicité .....	22
2.2.3.1. Mutagénicité par test d'Ames.....	22
2.2.3.2. Cancérogénicité.....	23
2.2.3.3. Inhibition de hERG .....	23
2.2.3.4. Toxicité aiguë .....	23
<b>Chapitre 3. RESULTAT ET DISCUSSION</b>	
<b>3.1. Propriétés physico-chimiques .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2. Propriétés pharmacocinétiques .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Toxicité .....</b>	<b>29</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>33</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>42</b>
<b>Résumé</b>	

---

## Liste des Tableaux

Tableau 1 :classification systematique de <i>Juniperus thurifera</i> .....	4
Tableau 2 : principaux composés de l'espèce <i>Juniperusthurifera</i> . .....	15
Tableau 3 : la structure Canoniques SMILES des molécules testées.....	16
Tableau 4 : résultats des propriétés physico-chimiques des sesquiterpènes. ....	24
Tableau 5 : résultats des propriétés physico-chimiques des monoterpènes testés .....	25
Tableau 6 : propriétés pharmacocinétiques des monoterpènes à partir du serveur SwissADME. .....	27
Tableau 7 : propriétés pharmacocinétiques des sesquiterpènes à partir du serveur SwissADME.....	28
Tableau 8 : le profil de toxicité des monoterpènes à partir de serveur admetSAR .....	31
Tableau 9 : le profil de toxicité des sesquiterpènes à partir de serveur admetSAR .....	32

---

## Liste des Figures

Figure 1 : <i>Juniperus thurifera</i> .....	4
Figure 2 : Aire de répartition de <i>juniperus thurefera</i> .....	6
Figure 3 : Page d'accueil de la base des données PubChem .....	14
Figure 4 : Page d'accueil du serveur SwissADME. ....	18
Figure 5 : Page d'accueil du seueur admetSAR. ....	19

## Liste des abréviations

**ADMET:** Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité

**BBB:** Blood-BrainBarrier (barrière hémato-encéphalique)

**CYP 450 :** Cytochrome P450

**CYP1A2:** Cytochrome P4501A2

**CYP2C19:** Cytochrome P4502C19

**CYP2C9:** Cytochrome P4502C9

**CYP2D6:** Cytochrome P4502D6

**CYP3A4:** Cytochrome P4503A4

**DL50 :** La dose letalemediane

**EFS :** Extraction de fluide supercritique

**GI :** Gastro-Intestinale

**HE :** Huile essentielle

**Jt :**Juniperusthurifera

**hERG :** Human Ether-à-go-go-Related Gene

**Log P :** Logarithme Coefficients de partage

**Nb H-bond donneur:** number hydrogen bond donors

**Nb H-bond accepteur:** number hydrogen bond acceptor

**PM :** Poids Moléculaire

**SA :** Accessibilité de Synthèse

**SAR:** Structure Activity Relationship

**SNC :** Système Nerveux Central

**TPSA :** Surface polaire topologique

**Introduction**

**Générale**

## Introduction générale

Les plantes médicinales restent le premier réservoir de nouveaux médicaments, elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (Maurice, 1997). Cette matière végétale contient un grand nombre de molécules qui ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie alimentaire, en cosmétologie et en pharmacie. Parmi ces composés on trouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tannins, les terpènes et les flavonoïdes (Bahorun *et al.*, 1996).

L'utilisation des plantes pour se soigner vient essentiellement d'une prise de conscience des malades et de leur désir profond de revenir aux produits naturels et efficaces; possédant de nouvelles propriétés pharmacologiques dues à de nouveaux principes actifs et avec des nombreuses activités biologiques pour traiter à la fois plusieurs affections (Gautam *et al.*, 2014).

Ainsi, malgré le développement du médicament de synthèse, le médicament végétal sous ses différentes formes continue à occuper une place de choix. Entre 20.000 et 25.000 plantes sont utilisées dans la pharmacopée humaine. 75% des médicaments ont une origine végétale et 25% d'entre eux contiennent au moins une molécule active d'origine végétale (Adossides, 2003).

La valorisation de ces ressources est devenue indispensable. A cet effet, nous nous sommes intéressés à une espèce poussant à l'état spontané à l'est du pays, à savoir, *Juniperus thurifera* L, et plus particulièrement, à leurs métabolites secondaires ; les huiles essentielles.

Les huiles essentielles sont l'un des plus importants produits naturels provenant de plantes pour leurs diverses propriétés biologiques à usages médicamenteux (Elshafie *et al.*, 2015). Les plantes productrices des huiles essentielles ont été utilisées aussi depuis des milliers d'années. L'exploitation de ces métabolites végétaux a commencé au XIXe siècle, et le plus souvent suivie par la détermination de leur composition chimique et leur activité biologique presque exempts d'effets secondaires (Shaukat *et al.*, 2013). Les principaux avantages de phytothérapie semblent être leur efficacité perçue, la faible incidence d'effets indésirables graves et à leur faible coût (Joseph *et al.*, 2015).

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

Dans le présent travail, nous avons utilisé les programmes SwissADME et admetSAR, qui nous permettent de se renseigner sur les propriétés d'absorption, distribution, métabolisme, élimination et toxicité (ADMET) des composés nouvellement proposés.

L'objectif principal de notre travail est orienté vers la détermination des propriétés (physico-chimique, pharmacocinétique, toxicité) de principaux constituants de l'huile essentielle (HE) de l'espèce *Juniperus thurifera*.

Notre travail est structuré en trois chapitres précédés par une introduction générale.

Le premier chapitre est une synthèse bibliographique dans laquelle nous donnerons une description botanique et systématique de l'espèce ainsi que des généralités sur les huiles essentielles (méthode d'extraction, composition, mécanisme d'action).

Le deuxième chapitre est consacré aux le matériel d'étude et les méthodes adoptées.

Le dernier chapitre est réservé à la présentation et à la discussion de l'ensemble des résultats obtenus.

Le manuscrit est achevé par une conclusion générale qui résumera l'ensemble de ces résultats et quelques perspectives.

# **Chapitre 1**

## **Synthèse bibliographique**

## 1.1 Aperçu sur l'espèce étudiée

### 1.1.1. Morphologie du genre *Juniperus*

Arbres ou arbustes, généralement résineuses et aromatiques monoïques (les espèces du genre *Juniperus* généralement sont dioïques). Ecorce de troncs souvent fibreuse, se desquament en longues lanières sur les troncs adultes (Judd *et al.*, 2002; Earle, 2010).

Branches latérales bien développées, semblables à des rameaux principaux, des brindilles cylindriques, angulaires, ou aplatis (Earle, 2010).

Les feuilles sont persistantes (caduques chez trois genres), simples, alternes et disposées autour du rameau, ou repliées à la base et apparaissant alors distiques, opposées ou verticillées, écailleuses, étroitement apprîmes sur le rameau et ne dépassent pas 1 mm, ou linéaires et atteignant alors 3 cm de long, à canaux résinifères, tombant avec les rameaux latéraux; feuilles écailleuses souvent dimorphes, feuilles latérales carénées et enveloppant le rameau, et feuille du sommet et de la base du rameau aplatis (Judd *et al.*, 2002)

### 1.1.2. L'espèce *Juniperus thurifera*

Le genévrier thurifère (*Juniperus thurifera* L.) (Nom commun "berbère": Aywel; Thazenzna), est un arbre ou arbuste dioïque, bien que la présence de quelques individus monoïques ait été mentionnée dans les Alpes françaises et en Corse (Borel et Polidori, 1983; Conrad, 1986); de même en Espagne, au Maroc dans le Haut Atlas (Badri, 2003), et en Algérie (les Aurès) dans la population de T'kout plus précisément dans la localité dite Malou de T'kout (Zeraib *et al.*, 2016).

*J. thurifera* possède un port très variable, il peut atteindre 20 mètres de hauteur, avec un tronc très ramifié montrant une structure « troncs multiples » ou multicaule. Les feuilles en écailles, entières ou faiblement denticulées, à dos plus ou moins caréné (Bertaudière, 1999, Badri, 2003). La forme plus ou moins tétragones des ramules est due à la disposition des écailles (disposées par quatre) opposées décussées (Maire, 1952; Rameau *et al.*, 1993).

Les cônes femelles (galbules) sont charnus, subglobuleux, de couleur noir bleuâtre, et contiennent 2 à 4 graines suivant la variété, bien que selon Gauquelin *et al.* (1988)

Les fleurs mâles sont réunies en chatons terminaux sub-globuleux d'une taille moyenne de 5 mm, situées sur des courts ramules dressés (Montès, 1999; Badri, 2003).



**Figure 1 :** *Juniperus thurifera*.

### 1.1.3. Classification

La classification botanique de l'espèce *J. thurifera* est résumée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1 :** classification systematique de juniperus thurifera d'après Mao *et al.* (2010)

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	Pracheobionta
Embranchement	Spermaphytes

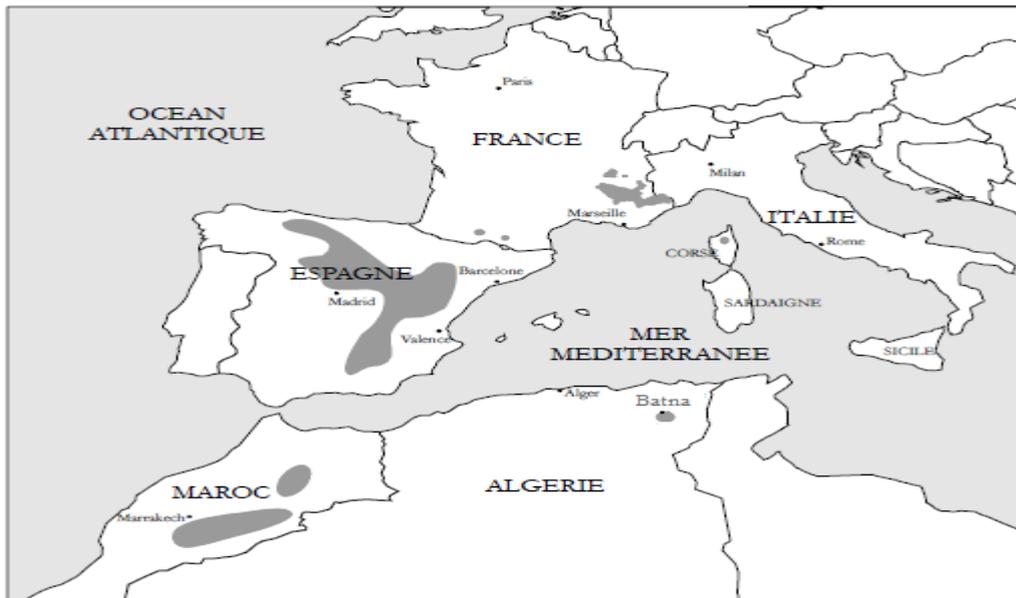
Sous-embranchement	Gymnospermes
Division	Pinophyta
Classe	Pinopsida
Ordre	Pinales
Famille	Cupressaceae
Sous-famille	Cupressoideae
Genre	<i>Juniperus</i> L
Section	Sabina
Espèce	<i>Juniperusthurifera</i> L.

#### 1.1.4. Distribution géographique

##### 1.1.4.1. Dans le monde

Le Genévrier thurifère est une espèce oroméditerranéenne, affectionnant un climat semi-aride, sec, froid en hiver et très exposé à l'ensoleillement. Il se rencontre en Espagne, en France, au Maroc, en Algérie et en Italie (Gauquelin *et al.*, 1988, 1999; Farjon, 2005; Romo et Boratyński 2007; Adams, 2014).

Cet arbre présente non seulement une distribution très morcelée, mais également très inégalitaire: suivant les pays, les surfaces occupées par le Genévrier thurifère varient de quelques centaines d'hectares (En Algérie et en Italie) à environ 150 000 ha (en Espagne et au Maroc). Les peuplements de Genévrier thurifère occupent généralement des superficies restreintes, accentuant de ce fait le caractère fragmenté de sa répartition (Montès, 1999).



**Figure 2 :** Aire de répartition de *juniperus thurefera* (Montès 1999), modifiée

#### 1.1.4.2. En Algérie

En Algérie, *J. thurifera* se rencontre dans le massif de l'Aurès, sous forme de peuplements très ouverts, dégradés et paraissant relictuels (LapieMaige, 1914; Boudy, 1952; Tamagoult, 1988).

La thurifère dans les Aurès est distribuée en 3 blocs d'inégale importance: le premier est situé dans la région de T'kout, le second, dans la vallée de l'Ouled Abdi alors que le troisième est localisé dans le lieu dit Tibhirine. Les deux autres endroits où se situe le Genévrier thurifère sont dominés par d'autres essences forestières. Il n'arrive pas à individualiser des formations distinctes. Il s'agit de la cédraie de S'gag et de Chelia. Cependant, des sujets isolés éparpillés, peuvent se rencontrer çà et là dans les Aurès (un pied au village d'IchMoul, quelques sujets au niveau de la zone d'Inoughissene) (Beghami, 2013).

### 1.2. Généralité sur les huiles essentielles

#### 1.2.1. Définition

Les huiles essentielles sont des substances naturelles existant depuis l'antiquité, les arômes et les parfums furent parmi les premiers signes de reconnaissance qui moquèrent la vie de l'homme. (Belaigne, 1930).

Sous le nom d'essence ou l'huiles essentielle, on désigne les principes volatiles généralement odoriférants élaborés par l'organisme végétal. Ces composés volatils ont la propriété de se solubiliser dans huiles et les graisses, et par la même ont reçu empiriquement le nom d'huile essentielle. Le terme huile souligne le caractère visqueux et hydrophobe de ces substances et le terme essentielle désigne la caractéristique principale de la plante à travers ses échelassons. (Bernard *et al*, 1988).

La nouvelle en cyclopédie Funk et Wagnalls (2004) décrit des huiles essentielles en tant que liquides volatils, la plupart u temps insolubles dans l'eau, mais librement solubles dans l'alcool, l'éther et les huiles végétales.

La norme AFNOR NFT75-006 définit une huile essentielle comme étant un produit obtenu à partir d'une matière première végétal soit par entrainement à la vapeur d'eau soit par des procédés mécaniques. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques.

### **1.2.2. Localisation des huiles essentielles**

Les huiles essentielles se trouvent dans tout le règne végétal. Elles sont emmagasinées dans des structures spécialisées de la plante au niveau des fleurs, des feuilles, des fruits, des graines, des écorces, ou des racines. Les entités productrices d'huiles essentielles se présentent sous la forme de très fines vésicules situées entre les cellules. On comprend dans ces conditions qu'il ne puisse pas exister un procédé unique d'obtention des huiles essentielles (Funk et Wagnalls, 2004).

La synthèse et l'accumulation des huiles essentielles se font généralement au niveau des structures histologiques spécialisées, souvent localisées sur la surface de la plante (Brunechon, 1987). Les huiles essentielles sont produites dans des cellules glandulaires spécialisées recouvertes d'une cuticule. Elles sont alors stockées dans, des cellules à huiles essentielles (Lauraceae ou Zingiberaceae), des poils sécréteurs (Lamiaceae), des poches sécrétrices (Myrtaceae ou Rutaceae) ou dans des canaux sécréteurs (Apiacidae ou Asteraceae) (Bruneton, 1999). Elles peuvent aussi être transportées dans l'espace intracellulaire lorsque les poches à essences sont localisées dans les tissus internes. Sur le site de stockage, les gouttelettes d'huile essentielle sont entourées de membranes spéciales constituées d'esters

d'acides gras hydroxylés hautement polymérisés, associés à des groupements peroxydes (Teuscher *et al.*, 2005).

### **1.2.3. Rôle des huiles essentielles**

- Elles jouent un rôle hormonal, régulateur et catalyseur dans le métabolisme végétal.
- Elles protègent les plantes contre les microorganismes (champignons,...) et les déprédateurs (acariens, nématodes, insecte...). Morino- Mari *et al.*, (1999), préconisent la culture des plantes aromatiques dans les serres car elles présentent dans leurs feuilles et leurs tiges de nombreuses huiles et substances secondaires qui peuvent agir comme des substances répulsives pour les insectes (Bruneton, 1999).
- sont responsables de l'odeur caractéristique des plantes aromatiques qui est importante pour attirer les insectes pollinisateurs de graines (De Sousa, 2015).

### **1.2.4. Propriétés physique des huiles essentielles**

Les huiles essentielles sont des substances liquides plus ou moins épaisses ayant une odeur souvent forte et très caractéristique en générale elles sont incolores sauf certaine variété comme la cannelle qui est rougeâtre et les camomilles qui sont bleutée.

Les huiles essentielles sont solubles dans l'alcool, dans l'éther, dans les huiles mais insoluble dans l'eau à laquelle pourtant elles communiquent leur odeur. Elles sont rarement utilisée pures à cause de leur haute pouvoir d'action.

Les huiles essentielles sont extrêmement volatiles ce qui les différencient des huiles fixes et perdent rapidement leur propriétés. Elles commencent à vieillir au bout de six mois et on admet qu'elles n'ont pratiquement plus de propriétés thérapeutiques après deux années (Abrassat, 1988). Elles perdent d'autant plus rapidement leurs propriétés qu'elles sont exposées à la chaleur ou à la lumière. C'est pour cette raison que toutes les huiles essentielles doivent être stockées dans des flacons de verre teinté bien fermés et doivent être conservées dans un endroit frais (bruneton, 1999).

### **1.2.5. Méthodes d'extraction des huiles essentielles**

#### **1.2.5.1. Hydrodistillation**

Cette méthode consiste à évaporer l'huile essentielle en chauffant un mélange d'eau ou d'autres matériaux comme les solvants avec la plante, suivie par la liquéfaction des vapeurs dans un condenseur, cette dernière étape peut s'effectuer sans ou avec retour d'eau dans le ballon. Ce recyclage est dit cohobage et le système conçu pour l'opération est appelé Clevenger (Fabrocini, 2007). Les principes volatils sont entraînés par les vapeurs d'eau puis refroidis et enfin séparés de la phase par décantation (Moro-Buronzo, 2008).

#### **1.2.5.2. Enfleurage**

C'est une méthode complexe, elle n'est plus utilisée sauf pour les fleurs. Celles-ci sont étalées délicatement sur des plaques grasses qui absorberont tout le parfum. Les corps gras vont, ensuite, être épuisés par un solvant. Une fois l'arôme des fleurs absorbé, les fleurs sont remplacées par d'autres fraîches, et ceci jusqu'à saturation du corps gras. Au bout de 24 heures, le corps gras et les H.E sont séparés (Moro-Buronzo, 2008).

#### **1.2.5.3. Extraction assistée par micro-onde**

Cette technique est rapide, économique (pas de solvants) et elle n'est pas thermiquement dangereuse (Mandal *et al.*, 2007) ; (Golmakani *et al.*, 2008) ont utilisé avec succès un four à micro-ondes (Brachet *et al.*, 2002). Le réacteur contenant seulement le matériel végétal est chauffé par les micro-ondes à l'intérieur du four, les vapeurs sont ensuite entraînées dans le col de cygne avant d'être condensées dans le réfrigérant puis recueillies dans un essencier (Lucchesi, 2006).

#### **1.2.5.4. Extraction au CO<sub>2</sub> supercritique**

L'extraction de fluide supercritique (EFS) est un processus consistant à séparer une composante de l'autre en utilisant les fluides supercritiques au lieu d'un solvant d'extraction. L'extraction est exécutée avec le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Outre une pression critique relativement faible (74 bars) une température de 32°C, le CO<sub>2</sub> est relativement non toxique, ininflammable, non corrosif, sans danger, disponible en grande pureté à un coût relativement

faible et s'élimine facilement de l'huile (Rozzi *et al.*, 2002). Le seul inconvénient du CO<sub>2</sub> est son manque de polarité pour l'extraction des composés polaires (Pourmortazavi *et al.*, 2007).

#### **1.2.5.5. Distillation à vapeur saturée**

Dans la distillation à vapeur saturée comme produite avec l'appareillage de Kaiser Lang, le végétal n'est pas en contact avec l'eau: la vapeur d'eau est injectée au travers de la masse végétale disposée sur des plaques perforées.

#### **1.2.5.6. L'expression à froid**

Le procédé d'extraction par expression à froid est assurément le plus simple mais aussi le plus limité. Il est réservé à l'extraction des composés volatils dans les péricarpes des hespéridés ou encore d'agrumes qui ont une très grande importance pour l'industrie des parfums et des cosmétiques. Cependant ce sont des produits fragiles en raison de leur composition en terpènes.

Elle constitue le plus simple des procédés, mais ne s'applique qu'aux agrumes dont l'écorce des fruits comporte des poches sécrétrices d'essences. Ce procédé consiste à broyer, à l'aide de presses, les zestes frais pour détruire les poches afin de libérer l'essence. Le produit ainsi obtenu porte le nom d'essence, car il n'a subi aucune modification chimique (Roux, 2008).

#### **1.2.5.7. L'extraction par solvants volatils**

La technique d'extraction « classique » par solvant, consiste à placer dans un extracteur un solvant volatil et la matière végétale à traiter. Grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en molécules aromatiques, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé à pression atmosphérique. Les solvants les plus utilisés à l'heure actuelle sont l'hexane, le cyclohexane, l'éthanol, le méthanol, le dichlorométhane et l'acétone.

Cette méthode est utilisée pour les organes végétaux présentant une concentration en essence relativement faible ou pour les essences que l'on ne peut extraire par distillation. Elle est basée sur le pouvoir qu'ont certains solvants organiques à dissoudre les composants des HEs (Belaïche, 1979).

## **1.2.6. Composition Chimique des Huiles Essentielles**

### **1.2.6.1. Les monoterpènes**

Les monoterpènes sont les plus simples constituants des terpènes dont la majorité est rencontrée dans les huiles essentielles (90%). Ils comportent deux unités isoprène ( $C_5H_8$ ), selon le mode de couplage « tête-queue ». Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques. A ces terpènes se rattachent un certain nombre de produits naturels à fonctions chimiques spéciales.

### **1.2.6.2. Les sesquiterpènes**

Ce sont des dérivés d'hydrocarbures en  $C_{15}H_{22}$  (assemblage de trois unités isoprènes). Il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes qui se divisent en plusieurs catégories structurales, acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques, polycycliques. Ils se trouvent sous forme d'hydrocarbures ou sous forme d'hydrocarbures oxygénés comme les alcools, les cétones, les aldéhydes, les acides et les lactones dans la nature.

### **1.2.6.3. Les composés aromatiques**

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

## **1.2.7. Caractéristiques des huiles essentielles**

Chaque huile possède une fragrance unique et au moins 100 composants chimiques naturels qui s'associent pour soigner le corps et l'esprit. Toutes les huiles sont antiseptiques et pourraient avoir de nombreuses autres qualités (anti inflammatoire, analgésiques, antidépressive, stimulante, relaxante, rafraichissante voire même aphrodisiaque) tout dépend de sa chimie naturelle (Bakkali *et al.*, 2008).

## **1.2.8. Activités biologiques des huiles essentielles**

### **1.2.8.1. Activité antioxydant**

Les huiles essentielles, ont été largement évaluées concernant leurs activités antioxydantes. Elles ont été utilisées dans les aliments industriels comme des antioxydants naturels (Hellali, 2016).

### **1.2.8.2. Activité anti-inflammatoire**

Un effet anti-inflammatoire a été décrit pour de nombreuses huiles essentielles. L'huile essentielle des racines de *Carlinaacanthifolia* est capable d'inhiber l'inflammation induite chez le rat (Dordevic *et al.*, 2007).

Il a été rapporté que les huiles essentielles de *Chromoleanaodorata* et de *Mikaniacordata*, donnaient des tests d'inhibition positifs des enzymes impliquées dans les processus de l'inflammation (Bedi *et al.*, 2004).

### **1.2.8.3. Activités anti-tumorales**

Certaines huiles essentielles présentent des activités anti-tumorales et sont utilisées dans le traitement préventif de certains types de cancers. A titre d'exemple, une activité cytotoxique contre différents lignées tumorales a été démontrée par l'huile essentielle des graines de *Nigellasativa*L. In vivo, elle limite la prolifération des métastases hépatiques et retarde la mort des souris ayant développé la tumeur (Mbarek *et al.*, 2007).

### **1.2.8.4. Activité antibactérienne**

Le mécanisme d'action antibactérien est favorisé par une série de réactions biochimiques dans la cellule bactérienne, qui dépendent du type et des caractéristiques des constituants chimiques présents dans l'huile essentielle (Nazzaro *et al.*, 2013). Les constituants chimiques de l'huile essentielle ont une propriété hydrophobe qui leur permet de pénétrer dans la double couche phospholipidique de la membrane de la cellule bactérienne (Keita, 2002).

#### **1.2.8.5. Activité antifongique**

Les huiles essentielles constituent une source potentielle pour des nouveaux médicaments antifongiques, soit sous leur forme pure soit sous forme de dérivés des composés originaux pour une optimisation thérapeutique plus efficace et plus sûre (*Peralta et al.*, 2015). Les huiles essentielles ont la capacité de pénétrer et de perturber la paroi cellulaire des champignons et des membranes cytoplasmiques grâce à un processus de perméabilisation, ce qui conduit à la désintégration des membranes mitochondriales.

Les activités antifongiques de nombreuses huiles essentielles incluant les huiles de thym, de citronnelle, de cannelle et de *Melaleuca alternifolia* (Burt, 2004) ont été décrites.

# **Chapitre 2**

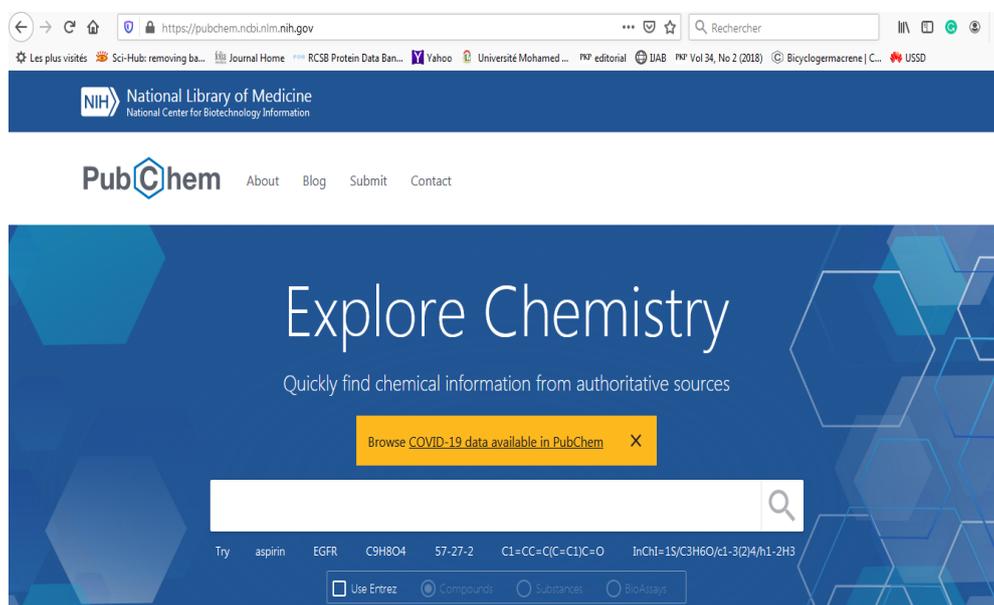
## **Matériel et méthodes**

## 2.1. Matériel

### 2.1.1. La base des données Pubchem

Depuis son lancement en 2004, la base de données PubChem est devenue une source d'information clé sur les produits chimiques pour les scientifiques, les étudiants et le grand public. Chaque mois, notre site Web et nos services de programmation fournissent des données à plusieurs millions d'utilisateurs dans le monde.

PubChem contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses telles que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules chimiquement modifiées. Nous recueillons des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, les brevets, la santé, la sécurité, les données de toxicité et bien d'autres.



**Figure 3 :** Page d'accueil de la base des données PubChem

### 2.1.2. Principaux composés de l'espèce *Juniperus thurifera*

Dix-huit molécules parmi les principaux composés isolés de l'espèce *Juniperus thurifera* fait l'objet de l'étude de la prédiction des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité.

**Tableau 2** : principaux composés de l'espèce *Juniperus thurifera*.

<b>Molécule</b>	<b>Partie de la plante</b>	<b>Référence</b>
<b>Terpinene-4-ol Alpha-Pinene Beta-pinene</b>	Rameaux, Feuilles, Baies mûres, Branches, Fruits	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Bahri <i>et al.</i> 2013 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Adams <i>et al.</i> , 2003 ; Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015 ; Akkad <i>et al.</i> , 2001.
<b>Sabinene</b>	Feuilles, Baies mûres	Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; et Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Adams <i>et al.</i> , 2003 ; Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018.
<b>Alpha-thujene</b>	Rameaux, Feuilles, Branches	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015.
<b>Alpha-terpineole</b>	Rameaux, Baies mûres, Branches, Feuilles	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Romane <i>et al.</i> , 2008.
<b>Myrcene</b>	Rameaux, Feuilles, Baies mûres, Branches	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015.
<b>alpha-Pinene oxide</b>	Rameaux	Mansouri <i>et al.</i> , 2010.
<b>Piperitone</b>	Rameaux, Branches, Feuille	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015 ; Adams <i>et al.</i> , 2003.
<b>gamma-Terpinene</b>	Feuilles	Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Adams <i>et al.</i> , 2003.
<b>Linalool</b>	Baies mûres, Feuilles	Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Adams <i>et al.</i> , 2003.
<b>Phellandral</b>	Baies mûres	Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018.

<b>trans-Sabinene hydrate</b>	Feuilles	Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Romane <i>et al.</i> , 2008.
<b>verbinone</b>	Fruits, Feuilles	Akkad <i>et al.</i> , 2001 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008.
<b>Germacrene B</b>	Rameaux, Feuilles, Branches	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015.
<b>Elemol</b>	Feuilles, Baies mûres	Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018.
<b>Alpha-cadinene</b>	Rameaux, Feuilles, Branches	Mansouri <i>et al.</i> , 2010 ; Bahri <i>et al.</i> , 2013 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008 ; Satrani <i>et al.</i> , 2015.
<b>alpha-Cadinol</b>	Baies mûres, Feuilles	Boudjedjou <i>et al.</i> , 2018 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014.
<b>delta-Cadinene</b>	Feuilles	Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2008.
<b>cedrol</b>	Bois, Feuilles	Akkad <i>et al.</i> , 2001 ; Zeraib <i>et al.</i> , 2014 ; Romane <i>et al.</i> , 2009 ; Romane <i>et al.</i> , 2008.

La structure Canoniques SMILES de chacune de ces molécules a été copiée à partir de la base des données PubChem et introduite dans le serveur de prédiction (tableau 3).

**Tableau 3** : La structure Canoniques SMILES de molécules testées

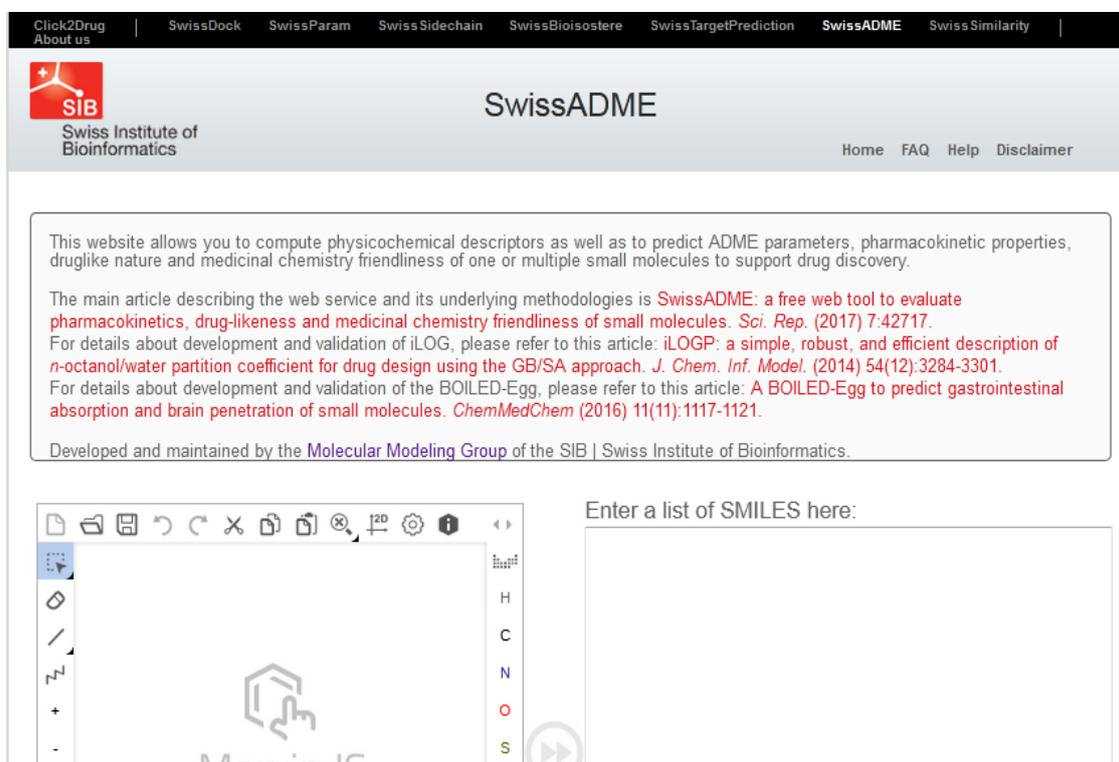
Canoniques SMILES	ID PubChem	Molécule
<chem>CC1=CCC(CC1)(C(C)C)O</chem>	11230	Terpinen-4-ol
<chem>CC1=CCC2CC1C2(C)C</chem>	6654	Alpha-Pinene
<chem>CC1(C2CCC(=C)C1C2)C</chem>	14896	Beta-Pinene
<chem>CC(C)C12CCC(=C)C1C2</chem>	18818	Sabinene

<chem>CC1=CCC2(C1C2)C(C)C</chem>	17868	Alpha-thujene
<chem>CC1=CCC(CC1)C(C)(C)O</chem>	17100	Alpha-terpineole
<chem>CC(=CCCC(=C)C=C)C</chem>	31253	Myrcene
<chem>CC1(C2CC1C3(C(C2)O3)C)C</chem>	91508	alpha-Pineneoxide
<chem>CC1=CC(=O)C(CC1)C(C)C</chem>	6987	Piperitone
<chem>CC1=CCC(=CC1)C(C)C</chem>	7461	gamma-Terpinene
<chem>CC(=CCCC(C)(C=C)O)C</chem>	6549	Linalool
<chem>CC(C)C1CCC(=CC1)C=O</chem>	89488	Phellandral
<chem>CC(C)C12CCC(C1C2)(C)O</chem>	12315151	trans-Sabinene hydrate
<chem>CC1CCC2C13CCC(C(C3)C2(C)C)(C)O</chem>	65575	cedrol
<chem>CC1=CCCC(=CCC(=C(C)C)CC1)C</chem>	5281519	Germacrene B
<chem>CC(=C)C1CC(CCC1(C)C=C)C(C)(C)O</chem>	92138	Elemol
<chem>CC1=CC2C(CC1)C(=CCC2C(C)C)C</chem>	12306048	Alpha-cadinene
<chem>CC1=CC2C(CCC(C2CC1)(C)O)C(C)C</chem>	10398656	alpha-Cadinol
<chem>CC1=CC2C(CCC(=C2CC1)C)C(C)C</chem>	441005	delta-Cadinene
<chem>CC1=CC(=O)C2CC1C2(C)C</chem>	29025	verbinon

### 2.1.3. Programmes utilisés

#### 2.1.3.1. SwissADME

Les modèles informatiques constituent des alternatives valables aux expériences. Ici, nous présentons le nouvel outil web SwissADME qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique, la ressemblance avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à une interface conviviale via le site Web <http://www.swissadme.ch>. Spécialistes, mais aussi un non-expert en chiminformatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement des paramètres clés pour un collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments (Daina *et al.*, 2017).



**Figure 4 :**Page d'accueil du serveur SwissADME.

### 2.1.3.2. admetSAR

Le serveur de relations structure-activité ADMET, intitulé admetSAR, est une connaissance et un outil complets pour prédire les propriétés ADMET des médicaments candidats et des produits chimiques environnementaux. Dans notre serveur, plus de 200 000 points de données annotés ADMET pour environ 96 000 composés uniques ont été sélectionnés manuellement à partir de grandes littératures. Le serveur admetSAR fournit une interface conviviale pour rechercher facilement des profils chimiques, par CASRN, par nom commun et par recherche de similarité.

La nouvelle version d'admetSAR (version 2.0) se concentre principalement sur la prédiction *in silico* des propriétés chimiques d'ADMET. Plus de 40 modèles prédictifs ont été mis en œuvre dans admetSAR pour de nouvelles propriétés chimiques ADMET dans le filtrage silico (Cheng *et al.*, 2012).

The screenshot shows the homepage of the admetSAR web server. At the top, there is a dark blue navigation bar with the 'admetSAR' logo on the left and links for 'Predict', 'Optimize', and 'About' on the right. Below the navigation bar is a central area with a 3D molecular model on the left and the text 'Welcome to admetSAR' and 'A comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties' on the right. Below this is a main navigation bar with three tabs: 'Predict', 'Search', and 'Advanced Predict'. The 'Search' tab is active, showing a 'Draw molecule' button, a text input field for SMILES, and a 'Predict' button. Below the input field are two radio buttons: 'Predict ADMET properties' (selected) and 'Use old version (admetSAR1)'. The bottom of the page has sections for 'Main features' and 'What is admetSAR'.

**Figure 5:**Page d'accueil du serveur admetSAR.

## 2.2. Méthodes d'évaluation *in silico* des propriétés ADMET

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

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

### 2.2.1. Propriétés physico-chimiques

#### 2.2.1.1. La règle de Lipinski (règle des 5)

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

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

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

### **2.2.1.2. La règle de Veber**

De plus, Veber a introduit deux critères supplémentaires à ce qui est aujourd'hui communément appelé "la règle des 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats-médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieure à 140 Å<sup>2</sup> et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat (Veber *et al.*, 2002). La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou tPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hémato-encéphalique.

Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140 Å<sup>2</sup>, 60 Å<sup>2</sup> est le seuil maximal pour le passage de la barrière hémato-encéphalique (Cecchelli *et al.*, 2007).

### **2.2.1.2. Solubilité dans l'eau**

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

## **2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **2.2.2.1. Absorption gastro-intestinale (GI)**

Ce descripteur indique la capacité d'un composé à traverser la barrière gastro-intestinale pour accéder au sang. Elle se caractérise essentiellement par l'un des trois mécanismes qui comprennent la diffusion facilitée, la diffusion passive, et le transport actif.

### **2.2.2.2. La perméabilité BBB**

La barrière hémato-encéphalique (BBB) protège le système nerveux central (SNC) en séparant le tissu cérébral de la circulation sanguine. Il est principalement formé par l'endothélium cérébral, qui peut empêcher les molécules plus grosses et les petites molécules de pénétrer dans le SNC et permettre le transport uniquement de molécules solubles dans l'eau

et des lipides et de molécules de transport sélectif(Abbott *et al.*, 2006). En outre, le canal exprime de nombreux transporteurs actifs tels que la glycoprotéine P et les transporteurs de glucose pour empêcher l'entrée de neurotoxines lipophiles potentielles (Ballabh *et al.*, 2004).

### **2.2.2.3. Inhibition de CYP 450**

Le cytochrome est une protéine indispensable à la production d'énergie par les cellules. Il participe à la chaîne respiratoire des cellules fonctionnant comme transporteur d'électrons, permettant la synthèse d'ATP (Adénosine-tri-phosphate) qui est la source d'énergie pour les cellules. Certains cytochromes ont une activité enzymatique, il s'agit du groupe des cytochromes P450 (CYP P450).

La description du rôle du système P450 dans la métabolisation des médicaments n'est qu'un fait récent dans l'histoire de l'Homme, qui apparut dans les années 1980, quand l'association terfénadine (antihistaminique) et macrolides et/ou antifongiques azolés entraîna des troubles du rythme mortels (Cozza et Armstrong, 2001).

### **2.2.3. Toxicité**

Un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises. Le serveur PreADMET utilise des descripteurs permettent non seulement de déterminer le profil de sécurité mais aussi de simuler les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé envers plusieurs tests qui sont :

#### **2.2.3.1. Mutagénicité par test d'Ames**

L'effet mutagène est étroitement lié à la cancérogénicité. De nos jours, le test le plus largement utilisé pour tester la mutagénicité des composés est l'expérience d'Ames, inventée par un professeur nommé Ames (Ames *et al.*, 1975).

Le test d'Ames est une méthode simple pour tester la mutagénicité d'un composé. Il utilise plusieurs souches de la bactérie *Salmonella typhimurium* portant des mutations dans des gènes impliqués dans la synthèse de l'histidine, de sorte qu'elles ont besoin d'histidine pour leur croissance. Ce test consiste à évaluer la capacité d'un composé à provoquer une mutation permettant un retour à la croissance sur un milieu sans histidine.

### 2.2.3.2. Cancérogénicité

La cancérogénicité est l'un des paramètres toxicologiques les plus préoccupants pour la santé humaine. Selon les autorités réglementaires européennes et américaines, des études de cancérogénicité doivent être effectuées avant la demande d'autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques et chimiques.

### 2.2.3.3. Inhibition de hERG

L'activité coordonnée des canaux ioniques contrôle le rythme cardiaque et le dysfonctionnement des canaux ioniques provoque des arythmies cardiaques et une mort subite (Keating et Sanguinetti, 2001).

Le gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG) joue un rôle important dans le potentiel d'action cardiaque. Il code une protéine de canal potassique appelée Kv11.1, qui est liée au syndrome du QT long et peut provoquer une mort cardiaque subite évitable. Par conséquent, il est important d'évaluer le blocage des canaux hERG des composés principaux dans un processus précoce de découverte de médicaments (Zhang *et al.*, 2016).

### 2.2.3.4. Toxicité aiguë

L'un des paramètres de toxicité les plus courants est la toxicité aiguë, qui décrit les effets indésirables survenant immédiatement ou peu de temps après l'administration d'une dose unique d'un produit chimique ou de doses multiples administrées dans les 24 h (Walum, 1998).

La détermination précise de la toxicité chimique aiguë doit être effectuée par des expériences *in vivo*. Cependant, cette approche est très compliquée, coûteuse et prend du temps, alors qu'il n'est pas pratique de cribler un grand nombre de composés, en particulier pour les molécules virtuelles. Pour cela, des méthodes *in silico* permettant d'estimer la toxicité aiguë chimique ont été développées (Li *et al.*, 2014).

# **Chapitre 3**

## **Résultats et discussion**

### 3.1. Propriétés physico-chimiques

Nous avons procédé à l'évaluation des propriétés physico-chimiques de vingt constituants des huiles essentielles de *Juniperus thurifera* parmi lesquels quatorze composés monoterpéniques et six composés sesquiterpéniques. Les résultats obtenus à partir du serveur SwissADME sont récapitulés dans les tableaux 4 et 5.

Les résultats indiquent que tous les composés des huiles essentielles de *J. thurifera* répondent à la règle de Lipinski et celle de Veber. Pour tous les composés le LogP est inférieur à 5 indiquant ainsi leur faible hydrophobicité. De même nous avons noté une bonne solubilité de ces composés dans le milieu aqueux. De plus le nombre des H-bond donneurs et accepteurs d'hydrogène répond également à la règle de Lipinski. D'autre part, le nombre des liaisons flexibles est inférieur à 15.

**Tableau 4:** résultats des propriétés physico-chimiques des sesquiterpènes.

Propriété	Germacrène B	Elemol	Alpha-cadinene	Alpha-cadinol	delta-Cadinene	cedrole
La formule	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O
PM g/mol	204,35	222,37	204,35	222,37	204,35	222,37
LogP	4,60	3,77	4,08	3,43	4,12	3,55
LogS	S	S	S	S	S	S
TPSA Å <sup>2</sup>	0,00	20,23	0,00	20,23	0,00	20,23
H bond A	0	1	0	1	0	1
H bond D	0	1	0	1	0	1
N LF	0	3	1	1	1	0
R Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
R Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
AS	3,65	3,54	4,35	4,29	4,14	4,39

**Tableau 5:** résultats des propriétés physico-chimiques des monoterpènes testés

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Formule</b>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O			
<b>PM g/mol</b>	154,25	136,23	136,23	136,23	136,23	154,25	136,23	152,23	152,23	136,23	154,25	152,23	154,25	150,22
<b>LogP</b>	2,60	3,44	3,42	3,25	3,15	2,58	3,43	2,40	2,52	3,35	2,66	2,47	2,34	2,25
<b>LogS</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<b>TPSA Å<sup>2</sup></b>	20,23	0,00	0,00	0,00	0,00	20,23	0,00	12,53	17,07	0,00	20,23	17,07	20,23	17,07
<b>H bond A</b>	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1
<b>H bond D</b>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
<b>Nb LF</b>	1	0	0	1	1	1	4	0	1	1	4	2	1	0
<b>R Lipinski</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>R Veber</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>AS</b>	3,28	4,44	3,73	2,87	3,99	3,24	2,85	3,84	3,20	3,11	2,74	3,13	2,82	4,23

**1:** Terpinene-4-ol, **2:** Alpha-Pinene, **3:** Beta-pinene, **4:** Sabinene, **5:** Alpha-thujene, **6:** Alpha-terpineole, **7:** Myrcene, **8:** Alpha-pinene-oxide, **9:** Piperitone, **10:** Gamma-terpinene, **11:** Linalool, **12:** Phellandral, **13 :** trans-Sabinene hydrate, **14 :** verbinone. S : soluble, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS : accessibilité à la synthèse.

Les propriétés physico-chimiques de nos composés leur procurent une bonne biodisponibilité par voie orale avec la facilité d'absorption par le corps sans poser des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires (TPSA). La valeur du TPSA pour le Terpinen-4-ol, Alpha-terpineole, alpha-Pineneoxide, Piperitone, Linalool, Phellandral, trans-Sabinenehydrate, verbinone, des monoterpènes et Elemol, alpha-Cadinol, cedrole des sesquiterpènes est entre 12.53 Å<sup>2</sup> et 20.23 Å<sup>2</sup>, pour Alpha-Pinene, Beta-Pinene, Sabinene, Alpha-thujene, Myrcene, gamma-Terpinene, Germacrene B, Alpha-cadinene, delta-Cadinene, n'ont aucune valeur pour la surface polaire (TPSA= 0.00 Å<sup>2</sup>) ce qui permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hémato-encéphalique.

La facilité de synthèse d'un médicament est donnée par le score d'accessibilité synthétique (SA) (Abdelli *et al.*, 2020). Ce score est compris entre 1 (facile à réaliser) et 10 (très difficile à réaliser) (Ertl *et schuffenhauer*, 2009). Plus la valeur de l'accessibilité à la synthèse d'un composé augmente plus la difficulté de sa synthèse augmente.

L'analyse de nos résultats montre que tous les composés monoterpéniques et sesquiterpéniques des huiles essentielles de *J. thurifera* sont faciles à synthétiser puisque leur accessibilité à la synthèse n'a pas dépassé 10. Il est à souligner que les composés suivants : Sabinene, Myrcene, Linalool, trans-Sabinene hydrate, sont plus faciles à synthétiser par rapport aux autres molécules en raison de leur score proche de 1.

### 3.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats de l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques des constituants des huiles essentielles de *J. thurifera* à l'aide du serveur SwissADME sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

**Tableau 6** : propriétés pharmacocinétiques des monoterpènes à partir du serveur SwissADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>GI absorption</b>	Elevée	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevée	Faible	Elevée	Elevée	Faible	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée
<b>BBB perméabilité</b>	Oui													
<b>CYP1A2 inhibition</b>	Non													
<b>CYP2C19 inhibition</b>	Non													
<b>CYP2C9 inhibition</b>	Non	Oui	Oui	Non										
<b>CYP2D6 inhibition</b>	Non													
<b>CYP3A4 inhibition</b>	Non													

**1: Terpinene-4-ol, 2: Alpha-Pinene, 3: Beta-pinene, 4: Sabinene, 5: Alpha-thujene, 6: Alpha-terpineole, 7: Myrcene, 8: Alpha-pinene-oxide, 9: Piperitone, 10: Gamma-terpinene, 11: Linalool, 12: Phellandral, 13 : trans-Sabinene hydrate, 14 : verbinone.**

**Tableau 7:** propriétés pharmacocinétiques des sesquiterpènes à partir du serveur SwissADME.

Propriété	sesquiterpènes					
	Germacrène B	Elemol	Alpha- cadinene	Alpha cadinol	delta- Cadinene	cedrole
<b>GI absorption</b>	Faible	Élevée	Faible	Élevée	Faible	Élevée
<b>BBB perméabilité</b>	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
<b>CYP1A2 inhibition</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CYP2C19 inhibition</b>	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
<b>CYP2C9 inhibition</b>	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
<b>CYP2D6 inhibition</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CYP3A4 inhibition</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Un bon candidat médicament doit être rapidement et complètement absorbé par voie gastro-intestinale, distribué spécifiquement vers son site d'action dans le corps, métabolisé d'une manière à ne pas altérer les fonctions de l'organisme, et éliminé de manière appropriée sans causer des dommages. Dans notre travail, nous avons prédit plusieurs propriétés pharmacocinétiques des composés à l'aide du serveur SwissADME.

Les résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques montrent que le Terpinen-4-ol, Alpha-Terpineole, Alpha-Pineneoxide, Piperitone, Linalool, Trans-Sabinene hydrate, verbinone des monoterpènes, alpha-Cadinol, Elemol et lecedrole, présentent une forte

absorption par la membrane intestinale ce qui rend possible leur accès au sang, alors que le reste des composés sont caractérisés par une faible absorption intestinale.

L'absorption passive est un phénomène très complexe dont la prédiction englobe la connaissance des propriétés de l'état solide (énergie du réseau) et de la solution (solvatation par l'eau) d'un composé, sa lipophilie et ses propriétés de liaison H ainsi que ses propriétés acido-basiques. Ces composants de l'absorption passive doivent être équilibrés, car un composé perméable peut ne pas être bien absorbé en raison de sa faible solubilité (Lombardo *et al.*, 2003) (Curatolo, 1998) souligne qu'un composé très soluble peut encore surmonter une mauvaise perméabilité à travers les membranes intestinales.

L'analyse des molécules par le paramètre de barrière hémato-encéphalique (BBB) qui protège le système nerveux central (SNC), montre que tous les composés ont la capacité de traverser la membrane hémato-encéphalique, sauf, ces trois molécules (Germacrene B, Alpha-cadinene, delta-Cadinene) qui se sont révélés incapables de traverser la membrane hémato-encéphalique.

Les résultats montrent également que les composés Alpha-Pinene, Beta-Pinene, Germacrene B, Elemol et cedrole possèdent un effet inhibiteur du CYP2C19. De même, Alpha-cadinene et delta-Cadinene ont un effet inhibiteur sur les deux Cytochrome CYP2C19 et CYP2C9. Cependant, nous n'avons remarqué aucune inhibition ou modification sur les différents iso-formes de Cytochrome P450 pour le reste des composés. L'inhibition de ces enzymes est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables étant donné que les changements dans l'activité enzymatique CYP peuvent affecter le métabolisme des médicaments.

### 3.3. Toxicité

Les tableaux 8 et 9 récapitulent les profils de la toxicité de molécules des huiles essentielles de *Juniperus thurifera* à partir du serveur admetSAR.

À l'aide du serveur SwissADME, nous avons prédit la toxicité de nos composés comme indiqué dans les tableaux 8 et 9. Nous avons remarqué que tous les composés montrent un résultat négatif pour le test d'Ames et pour l'hépatotoxicité, ils sont donc incapables d'induire des mutations spécifiques chez la bactérie *Salmonella typhimurium*. De même tous les

composés n'ont pas montré un effet toxique sur le foie. Par contre pour le test de la toxicité sur les crustacés aquatique des effets toxiques ont été observés.

Nous avons également noté des résultats négatifs pour le test de l'inhibition du gène hERG pour la majorité des composés à l'exception des deux molécules " Germacrène B et delta-cadinene" qui ont montré un potentiel inhibiteur du gène hERG. Pour rappel, l'inhibition de ce gène est à l'origine de quelques problèmes cardiaques.

**Tableau 8:** le profil de toxicité des monoterpènes à partir de serveur admetSAR

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Test d'Ames	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carcinogénéicité	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
hERG inhibition	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatotoxicité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toxicité/crustacés aquatiques	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Biodégradation	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-

1: Terpinene-4-ol, 2: Alpha-Pinene, 3: Beta-pinene, 4: Sabinene, 5: Alpha-thujene, 6: Alpha-terpineole, 7: Myrcene, 8: Alpha-pinene-oxide, 9: Piperitone, 10: Gamma-terpinene, 11: Linalool, 12: Phellandral, 13 : trans-Sabinene hydrate, 14 :verbinone.

**Tableau 9** : le profil de toxicité des sesquiterpènes à partir de serveur admetSAR

Propriété	sesquiterpènes					
	Germacrène B	Elemol	Alpha- cadinène	Alpha cadinol	Delta- Cadinène	cedrol
Test d'Ames	-	-	-	-	-	-
Carcinogénéicité	+	-	-	-	-	-
hERG inhibition	+	-	-	-	+	-
Hépatotoxicité	-	-	-	-	-	-
Toxicité sur les crustacés aquatiques	+	+	+	+	+	+
Biodégradation	-	+	-	+	+	-

La carcinogénéicité fait référence à la capacité d'une substance à provoquer le cancer. Parmi les molécules testées, seules le Myrcène et le Germacrène B sont capables d'induire un effet carcinogène. D'autre part, nous avons enregistré un caractère biodégradable pour les molécules: sabinène, alpha-pinène-oxide, trans-sabinène-hydrate, cedrol, germacrène B, alpha-cadinene, alors que le reste des molécules ne sont pas biodégradables.

# Conclusion

## Conclusion

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques. L'utilisation des médicaments synthétique pose un problème de santé comme le problème des effets indésirables de ces médicaments chimique nocifs pour l'homme.

Le présent travail a été mené dans le but d'évaluer les propriétés physicochimiques pharmacocinétique et toxicologique des principaux composants des huiles essentielles de *Juniperus thurifera* via deux serveurs de prédiction à savoir : le serveur SwissADME et le serveur admetSAR.

Les résultats de l'étude *in silico* des propriétés physicochimique sont montré queles constituants des huiles essentielles de *Juniperus thurifera* présentent un bon profil ADME et répondent aux règles de Lipinski et celle de Veber. Ils présentent une bonne biodisponibilité par voie orale sont facilement absorbés par le corps sans poser des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

L'étude des propriétés pharmacocinétiquesa mis en évidence que les molécules testées présentent une forte absorption par la membrane gastro-intestinale. En plus, les interactions médicamenteuses indésirables n'ont pas été constatées pour la majorité des molécules testées.

Notre travail est complété par l'étude toxicologique qui a montré que les huiles de *Juniperus thurifera* sont incapables d'induire des mutations spécifiques chez la bactérie *Salmonella typhimurium*. De même tous les composés de ces huiles ne sont pas toxiques sur le foie.

L'ensemble des résultats obtenus au cours de notre investigation, constitue une première étape dans la recherche des substances de source naturelle biologiquement active. D'autres travaux sont nécessaires surtout *in vivo*.

# **Références Bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Abdelli I., Hassani F., BekkelBrikci S., Ghalem S. 2020. In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammodendrum verticillata* components harvested from Western Algeria, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2-12.
- Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. 2006. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience*, 7(1), 41.
- Achak N., Romane A., Alifriqui, M., & Adams R. P. 2009. Chemical Studies of Leaf Essential Oils of Three Species of *Juniperus* From Tensift Al Haouz-Marrakech Region (Morocco), *Journal of Essential Oil Research*, 21:4, 337-341.
- Achak N., Romane A., Alifriqui M., Adams P. R. 2008. Effect of the leaf drying and sources on the essential oil composition of *Juniperus thurifera* L. Var. *africana* (Maire.) from Tensift Alhouz Marrekch (Morocco). *J. Ess. Oil Res.* 20, 200-204.
- Adams R. P. 2014. *Junipers of the world: the genus Juniperus*. 4<sup>ème</sup> édition, (Ed.) Trafford Publishing Co. Bloomington, IN. 415 P.
- Adams R. P., Mumba L. E., James S. A., Pandey, R. N., Gauquelin T., Badri W. 2003. Geographic variation in the leaf oils and DNA Fingerprints (RAPDs) of *Juniperus thurifera* L. from Morocco and Europe. *J. Essent. Oil Res.*, 15: 148-154.
- Adossides A. 2003. La filière plantes aromatiques & médicinales, *FAO Projet. Assistance au recensement agricole*, 70p
- Ahrassat J. 1988. Mille et une vertus des huiles essentielles .Ed.Guy Trenadel .94p. 1997. Correlation between chemical composition and antimicrobial activity. VI. Activity of some African essential oil. *J. Essent. Oil Res.* 9: 67-75.
- anciennes, types de bois. Editions Grund, France. pp. 26-74.
- Akkad S., Akssira M., Mellouki F., Barrero A. F., Quizel Del Moral J., Arteaga P., MarHerrador M., Belgarrab A. 2001. Etude de la composition des huiles de *Juniperus thurifera* L. var. *africana* à l'aide du couplage GC-MS. *2<sup>ème</sup> Colloque International: Le Genévrier Thurifère et les Forêts d'altitude dans les montagnes du pourtour méditerranéen*. 17-21.

- Ames B. N., McCann J., Yamasaki E. 1975. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 31(6), 347-363.
- Badri W. 2003. Structure, Dynamique et Fonctionnement des peuplements à Genévrier thurifère (*Juniperus thurifera* L.) dans les Atlas marocains. Thèse de Doct. Sci. Univ. KadiAyyad, MARRAKECH.
- Bahorun T., Gressier B., Trotin F., Brunet C., Dine T., Luyckx M., Vasseur J., Cazin M., Cazin J. C., Pinkas M. 1996. Oxygen species scavenging activity of phenolics extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arznei.Forschung* Vol. (46): 1086-1089.
- Bahri F., Harrak R., Achak N., Romane A. 2013. Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils isolated from *Juniperus thurifera* L. var. *Africana*, *Natural Product Research* Vol. 27, No. 19, 1789–1794.
- Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. 2004. The blood–brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of disease*, 16(1), 1-13.
- Bedi G., Tonzibo Z. F., Chopard, C., Mahy J. P., Guessan T. Y. 2004. Etude des effets anti douleurs des huiles essentielles de *Chromolaena Odorata* et de *Mikania Cordata*, par action sur la lipoxycgénase L-1 de soja. *Physical and Chemical News*, 15, 124-127.
- Beghami Y. 2013. Ecologie et dynamique de la végétation de l'Aurès: Analyse spatio-temporelle et étude de la flore forestière et montagnard. Thèse Doc., Univ. Biskra. 255P.
- Belaiche P. 1979. Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. Tome 1: L'aromatogramme .Ed, Maloine, Paris.
- Bertaudière V. 1999. Dendroécologie du genévrier thurifère (*Juniperus thurifera* L.) dans la haute montagne méditerranéenne (Haut Atlas, Maroc) et dans une station xérothermique des Pyrénées centrales (France). Thèse Doc., Univ. Paul Sabatier, Toulouse. 234 p.
- Borel A., Polidori J. L. 1983. Le genévrier thurifère (*Juniperus thurifera* L.) dans le parc national du Mercantour (Alpes maritimes). *Bull. Soc. Bot. France*, 130: 227-242.

- Boudjedjou L., Ramdani M., Zeraib A., Benmeddour T., Fercha, A. 2018. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Berries Essential Oil of Algerian *Juniperusthurifera* (Var. *aurasiaca*) Pharmaceutical Sciences, 24, 240-245.
- Boudy P. 1952 . Guide du forestier en Afrique du nord. (Ed.) Maison Rustique. Paris. 505P.
- Brachet A., Christen, P.,Veuthey, J. L. 2002. Focused microwave-assisted extraction of cocaine and benzoylecgonine from coca leaves. Phytochemical Analysis. 13:162-169.
- Brunechon, J. 1987. Pharmacognosie. Ecole technique de documentation, Ed. Ravoilie.
- Bruneton J., 1999. Pharmacognosie- phytochimie, plantes médicinales. 4eme Ed. Tec & Doc, Paris,1288
- Burt S. 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods— a review. International journal of food microbiology, 94(3), 223-253.
- Cecchelli R., Berezowski V., Lundquist S., Culot M., Renftel M., Dehouck M. P., Fenart L. 2007. Modellingof the blood-brain barrier in drug discovery and development.Nat Rev Drug Discov,6(8) :650–661.
- Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Tang Y. 2012. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties.Journal of Chemical Information and Modeling.2012, 52, 3099–3105
- Conrad M. 1986. Essai sur la répartition de *Juniperus thurifera* L. en Corse, en 1985. Le Monde des Plantes, n°423-424: 1-2.
- Cozza K. L., Armstrong S. C. 2001. The cytochrome P450 systém.Drug interaction principles for medical practice.American Psychiatric 2.Publishing.Inc., Washington, DC.
- Curatolo W. 1998. Physical chemical properties of oral drug candidates in the discovery and exploratory development settings. Pharmaceutical Science &TechnologyToday, 1(9), 387-393.
- Daina A., Michielin O., Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific reports, 7, 42717.

- De Sousa D. P. 2015. Bioactive essential oils and cancer.1st Ed. New York, USA: Springer International Publishing. 292.
- Dordevic S., Petrovic S., Dobric S., *et al.* 2007. Antimicrobial, anti-inflammatory, anti-ulcer and antioxidant activities of *Carlinaacanthifolia* root essential oil. Journal of Ethnopharmacology.109:58-463.
- Earle C.J. 2012. In: Earle C.J. (Ed.), Gymnosperm Database. <http://www.geocities.com/~earlecj/pinophyta.htm>. morphologie.
- Elshafie H. S., Mancini E., Sakr S., *et al.* 2015. Antifungal Activity of Some Constituents of *Origanumvulgare* L. Essential Oil against Postharvest Disease of Peach Fruit. Journal of Medicinal Food.18(8):929-934.
- Fabrocini V. C. 2007. Comment se soigner avec L'AROMATHERAPIE et guérir : agitation, anxiété, allergie, asthme, déprime, insomnie, lombalgie, mal de dos, migraines, palpitations, etc. Ed. de vecchi.4-17.
- Farjon A. 2005. A monograph of Cupressaceae and Sciadopitys. (Ed.) Royal Botanic Gardens, Kew.Richmond, Surrey, UK.643 P.
- Funk ., Wagnalls. 2004. Encyclopediebotanique.URL.Def HE
- Gauquelin T., IdrissiHassni M., Leberton P. 1988. Le genévrier thurifère (*Juniperus thurifera* L.)(Cupressacées), analyse biométrique et biochimique, propositions systématiques. Ecologia Mediterranea, 14: 31-42.
- Gautam N., Mantha A. K. and Mittal S. 2014. Essential oils and their constituents as anticancer agents: a mechanistic view. BioMed Research International.1-23.
- Golmakani M.T.,Rezaei K. (2008). Comparison of microwave-assisted hydrodistillation with the traditional hydrodistillation method in the extraction of essential oils from *Thymus vulgaris* L. Food Chemistry.109:925-930.
- Hellali N., Mahammed M. H., Ramdane F., Talli A. 2016. Antimicrobial and antioxidant activities of *Cytopogonschoenanthus* (L.) spreng essential oil, growing in Illizi–Algeria.Journal of medicinal plant research.10:188-194.

- Joseph M. N., Regina A. O., Alexander K. N., Dorothy Y. M., Phyllis G. A. 2015. Medicinal plants used to treat TB in Ghana. *International Journal of Mycobacteriology*.4:116-23.
- Judd W.S., Campbell, Ch. S., Kellogg, E. A. 2002. *Botanique systématique: Une perspective phylogénétique*. (Ed.) De Boek University.912P.
- Kasmi Y. 2014. Étude in silico des effets inhibitrices des Oleuropein, Kaempferol, et Quercetin sur le Protéine VP30 de Ebola Virus. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 8(4), pp. 1566-1573.
- Keating M. T., &Sanguinetti M. C. 2001. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias.*Cell*, 104(4), 569-580.
- Keita R.M. 2002. Etude de l'activité antifongique et antibactérienne de 14 plantes utilisées dans le traitement des I.S.T. Thèse de pharmacie, Bamako.130.
- Lapie M. 1914 .*Flore forestière illustrée de l'Algérie*. (Ed.) Paris. E. Orlhac Ed., 360 p.
- Li X., Chen L., Cheng F., Wu Z., Bian H., Xu C., Tang Y. 2014. In silico prediction of chemical acute oral toxicity using multi-classification methods.*Journal of chemical information and modeling*, 54(4), 1061-1069.
- Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., & Feeney, P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.*Advanceddrugdeliveryreviews*, 23(1-3), 3-25.
- Lombardo F., Gifford E., &Shalaeva M. Y. 2003. In silico ADME prediction: data, models, facts and myths. *Mini reviews in medicinalchemistry*, 3(8), 861-875.
- Lucchesi M. E. 2006. *Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes Conception et Application à L'extraction des Huiles Essentielles*. Thèse de Doctorat. 16-59.
- Maire R., 1926. Contribution à l'étude de la flore de l'Afrique du Nord, Fascicule 10. *Bull. Soc. Hist. Nat. Afr. Nord.*, 17: 125-126.
- Mandal V., Mohan Y., Hemalatha S. 2007. Microwave-assisted extraction-An innovative and promising extraction tool for medicinal plant research.*PharmacognosyReviews*. 1(1):7-18.

- Mansouri N., Satrani B., Ghanmi M., El ghadraoui L., Aafi A., Farah A. 2010. Valorisation des huiles essentielles de *Juniperusthurifera* et de *Juniperusoxycedrus* du Maroc. *Phytothérapie* 8, 66–70.
- Mao K., Hao G., Liu J., Adams R. P., Milne R. I. 2010. Diversification and biogeography of *Juniperus* (Cupressaceae): variable diversification rates and multiple intercontinental dispersals. *New Phytologist*, 188: 254–272.
- Maurice N. 1997. L'herboristerie d'antan à la phytothérapie moléculaire du XXIe siècle. Ed, TEC ET DOC, Paris, France, pp. 12-14.
- Mbarek A. L., Ait Mouse H., Elabbadi N., Bensalah M., Gamouh A., Aboufatima R., ...&Zyad A.. 2007. Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(6), 839-847.
- Montes N. 1999. Potentialités, dynamique et gestion d'une formation arborée à Genévrier thurifère (*Juniperusthurifera* L.) des Atlas marocains : le cas de la vallée de l'Azzaden. Thèse, Doc., Univ. Paul Sabatier, Toulouse. 203 p.
- Moro –Buronzo A. 2008. Grand guide des huiles essentielles : Santé, Beauté, Bien- Etre, Hachette pratique. 14.
- Nauciel C., Vildé J. L. 2005. Bactériologie médicale, 2ème Ed, Masson, Paris, pp. 5-10.
- Nazzaro F., Fratianni F., De Martino L., Coppola R., De Feo V. 2013. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*, vol. 6, no. 12, p 1451–1474.
- Peralta M. A., Silva Da., Ortega M. G., Cabrera J. L., Paraje M. G. 2015. Antifungal activity of a prenylated flavonoid from *Daleaelegans* against *Candida albicans* biofilms. *Phytomedicine*. 22(11):975-980.
- Pourmortazavi S. M. and Hajimirsadeghi S. S. 2007. Supercritical fluid extraction in plant essential and volatile oil analysis. *Journal of Chromatography A*. 1163:2-24.
- Rameau J. C., Mansion D., Dumé G. 2008. Flore forestière française: Région Méditerranéenne. (Ed.) Inst. pour le developpement forestière. PP 267, 304, 305.
- Romo A., Boratynski A. 2007. Nomenclatural note on *Juniperus thurifera subspafricana* (Cupressaceae). *Ann. Bot. Fenn.*, 44: 72-75.

- Roux D. 2008. Conseil en aromathérapie. 2ème Edition, pro-officia, p187. Their main components upen *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathologia* 128: pp. 151-153.
- Rozzi N. L., Phippen W., Simon J. E., Singh R. K. 2002. Supercritical fluid extraction of essential oil components from lemon-scented botanicals. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*. 35:319-324.
- Satrani B., Ghanmi M., Mansouri N., Amusant N. 2015 .Antioxidant properties of essential oils extracted from three species of *moroccan junipers* *Environmental Science : An Indian Journal*, ESAIJ, 11(7),pp [239-247].
- Shaukat K., Ghazala H. R., Hina Y., et al. 2013. Medicinal importance of *Holoptelainte grifolia* (Roxb.) Planch - its biological and pharmacological activities. *Natural Products Chemistry & Research*. 2(1):1-4.
- Rozzi N. L., Phippen, W., Simon, J. E., Singh, R. K. 2002. Supercritical fluid extraction of essential oil components from lemon-scented botanicals. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*. 35:319-324.
- Temagoult O. 1988. Inventaire et répartition du Genévrier thurifère (*Juniperus thurifera* L.). *Memoire Ing. I.N.E.S Agronomie, BATNA*. 61 P.
- Tenover F. C. 2006. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine* 119 (6): 3-10.
- Teuscher E., Anton R., Lobstein A. 2005. plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Tec et Doc éditions, Paris
- Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. 2002. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.
- Walum E. 1998. Acute oral toxicity. *Environmental health perspectives*, 106(suppl 2), 497-503.
- Zeraib, A. 2016. Etude phytochimique et chimiosystématique de *Juniperus thurifera* en Algérie. Thèse de Doctorat en Sc. Université Ferhat Abbès, Sétif 1. 144 p.

- Zeraib A., Ramdani M., Boudjedjou L., Chalard P., Figredo G. 2014. Chemical composition and antibacterial activity of *Juniperus thurifera* L. essential oils *Biotech.*, 3(2) : 147-154.
- Zeraib A., Ramdani M., Boudjedjou L., Chalard P., Figredo G. 2014. Characterization and chemosystematics of Algerian thuriferous juniper (*Juniperus thurifera* L.) *Journal of Applied Botany and Food Quality* 87, 249 – 255.
- Zhang C., Zhou Y., Gu S., Wu Z., Wu W., Liu C., Tang Y. 2016 . In silico prediction of hERG potassium channel blockage by chemical category approaches. *Toxicology research*, 5(2), 570-582.

## Annexes

- Achak N, Romane A., Alifriqui M., Adams, R. P. 2009. Chemical Studies of Leaf Essential Oils of Three Species of *Juniperus* From Tensift Al Haouz-Marrakech Region (Morocco), *Journal of Essential Oil Research*, 21:4, 337-341.
- ACHAK N., Romane A., Alifriqui M., Adams P.R. 2008. Effect of the leaf drying and sources on the essential oil composition of *Juniperus thurifera* L. Var. *africana* (Maire.) from Tensift Alhouz Marrekch (Morocco). *J. Ess. Oil Res.* 20, 200-204.
- Adams R. P., Mumba L. E., James S. A., Pandey R. N., Gauquelin T., Badri W. 2003. Geographic variation in the leaf oils and DNA Fingerprints (RAPDs) of *Juniperus thurifera* L. from Morocco and Europe. *J. Essent. Oil Res.*, 15: 148-154.
- Akkad S., Akssira M., Mellouki F., Barrero A. F., Quizel Del Moral J., Arteaga P., MarHerrador M., Belgarrab A. 2001. Etude de la composition des huiles de *Juniperus thurifera* L. var. *africana* à l'aide du couplage GC-MS. *2ème Colloque International: Le Genévrier Thurifère et les Forêts d'altitude dans les montagnes du pourtour méditerranéen.* 17-21.
- Bahri F., Harrak R., Achak N. Romane A. 2013. Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils isolated from *Juniperus thurifera* L. var. *Africana*, *Natural Product Research* Vol. 27, No. 19, 1789–1794.
- Boudjedjou L., Ramdani M., Zeraib A., Benmeddour T., Fercha A. 2018. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Berries Essential Oil of Algerian *Juniperus thurifera* (Var. *aurasiaca*) *Pharmaceutical Sciences*, 24, 240-245.
- Mansouri N., Satrani B., Ghanmi M., El ghadraoui L., Aafi, A., Farah A. 2010. Valorisation des huiles essentielles de *Juniperus thurifera* et de *Juniperus oxycedrus* du Maroc *Phytothérapie* 8, 66–70.
- Satrani B., Ghanmi M., Mansouri N., Amusant N. 2015. Antioxidant properties of essential oils extracted from three species of moroccan junipers *Environmental Science : An Indian Journal*, ESAIJ, 11(7),pp [239-247].

Zeraib A., Ramdani M., Boudjedjou L., Chalard P., Figuredo G. 2014. Chemical composition and antibacterial activity of *Juniperus thurifera* L. essential oils Biotech., 3(2) : 147-154.

Zeraib A., Ramdani M., Boudjedjou L., Chalard P., Figuredo G. 2014. Characterization and chemosystematics of Algerian thuriferous juniper (*Juniperus thurifera* L.) journal of Applied Botany and Food Quality 87, 249 – 255.

## ملخص

معرفة العلاج غالباً ما يكون أساساً للبحوث الصيدلانية على الأدوية الطبيعية. اعتمدنا في عملنا هذا على التنبؤ *in silico* الذي يدرس الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية والسمية. حيث أجريت هذه الدراسة على عشرين مركباً من الزيوت الأساسية المستخرجة من فصيلة *juniperus thurifera* باستخدام قواعد بيانات pubchem وخواص swissADME و admetSAR. أظهرت النتائج أن جميع المركبات تتمتع بتوافر حيوي جيد عن طريق الفم مع سهولة امتصاصه من قبل الجسم، و فقط المركبين Myrcene و Germacrene B قادران على إحداث تأثير مسرطن.

**الكلمات المفتاحية:** *juniperus thurifera*, زيوت أساسية, التنبؤ *in silico*, خصائص ADME.

## Résumés

La connaissance du traitement est souvent à la base de la recherche pharmacologique sur les médicaments naturels. Nous nous sommes appuyés dans notre travail sur la prédiction *in silico* qui étudie les propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques. Cette étude a été effectuée sur vingt composés d'huile essentielle extraite de l'espèce *Juniperus thurifera* en utilisant les bases de données pubchem et les serveurs swissADME, admetSAR. Les résultats ont montré que tous les composés ont une bonne biodisponibilité par voie orale avec la facilité d'absorption par le corps et seules le Myrcène et le Germacrène B sont capables d'induire un effet carcinogène.

**Mots clés:** *Juniperus thurifera*, huile essentielle, prédiction *in silico*, propriétés ADME.

## Abstract

Knowledge of treatment is often the basis of pharmacological research on natural medicines. In our work, we relied on *in silico* prediction, which studied the physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties. This study was carried out on twenty essential oil compounds extracted from the species *juniperusthurifera* using the pubchem databases and swissADME servers, admitsSAR. The results show that all compounds have good oral bioavailability with ease of absorption by the body and only Myrcene and Germacrene B are able to induce a carcinogenic effect.

**Key words:** *Juniperusthurifera*, essential oil, *in silico* prediction, ADME properties.