



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mme **EL OUAHDANI Khadija**
Soutiendra : le Samedi 02/11/2024 à 10H00
Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence**

Une thèse intitulée :

« **Enquête ethnobotanique, caractérisation phytochimique et évaluation de certaines activités pharmacologiques *in vivo* et *in vitro* de *Thymus algeriensis*, *Artemisia herba-alba* et de leurs composés majoritaires** »

En vue d'obtenir le **Doctorat**

FD : **Molécules Bioactives Santé et Biotechnologie**
Spécialité : **Physiologie Pharmacologie et Santé Environnementale**

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr EL KHANCHOUFI Abdessalam	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Président
Pr SOUIRTI Zouhayr	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès	PES	Rapporteur
Pr EL AOUAD Nouredine	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Tanger	PES	Rapporteur
Pr ZAIR Touria	Faculté des Sciences, Meknès	MCH	Rapporteuse
Pr BARI Amina	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Dr BENACER Laila	Centre de l'Energie des Sciences et des Techniques Nucléaires	PES	Examineur
Pr IBRIHIMI Nabil	Université Euro-méditerranéenne, Fès	MCH	Examineur
Pr BOUSTA Dalila	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directrice de thèse



Résumé :

La médecine traditionnelle occupe une place prépondérante dans la vie quotidienne de l'homme depuis longtemps. Au Maroc, le savoir médicinal traditionnel est fréquemment utilisé pour traiter diverses pathologies, y compris le cancer, l'inflammation et la douleur. Ce travail de thèse a pour objectif de donner une base scientifique sur leurs usages empiriques, aussi a porté sur l'évaluation de certaines activités sous-jacentes à l'activité cytotoxique telles que : l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, analgésique, antimicrobienne et hépatoprotectrice. Le choix des deux plantes ; *Artemisia herba-alba* (A.h) et *Thymus algeriensis* (T.a) est fondé essentiellement sur les résultats de notre enquête ethnobotanique menée dans la région de Casablanca-Settat, Maroc. L'analyse phytochimique d'huiles essentielles d'A.h et de T.a a été réalisée par GC-MS. Le pouvoir antioxydant a été déterminé en utilisant le test FRAP et DPPH. Les huiles essentielles de T.a et d'A.h ainsi que leur mixture et leurs composés majoritaires (thymol et chrysanthénone) respectivement ont été évaluées pour leur potentiel cytotoxique vis-à-vis les lignées cellulaires cancéreuses hépatiques et mammaires en utilisant le test WST-1. Puis, nous avons mis l'emphase sur des modèles *in vivo* de l'inflammation, l'analgésie et l'hépatotoxicité des huiles essentielles et de leurs composés majoritaires (thymol/chrysanthénone) sur des souris Swiss albinos et des rats Wistar. Ensuite, la toxicité aiguë et subaiguë des huiles essentielles, leur mixture et de leurs composés majoritaires à la dose de 150 mg/kg ont été étudiées. L'analyse chimique des deux huiles essentielles a révélé la présence du thymol et du chrysanthénone comme composés majoritaires de T.a et d'A.h respectivement. L'activité antioxydante la plus importante a été observée pour la mixture thymol/chrysanthénone combinée ($IC_{50}=3,07 \mu\text{g/ml}$). Quant aux lignées cellulaires cancéreuses MDA-MB-231, MCF-7 et HepG2, la mixture thymol/chrysanthénone a montré une activité antiproliférative significative, avec des valeurs IC_{50} de 1,525 $\mu\text{g/ml}$, 0,323 $\mu\text{g/ml}$ et 0,719 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. A la lumière des résultats du test de la toxicité aiguë et subaiguë, la DL_{50} de la mixture des huiles essentielles a été supérieure à 150 mg/kg et l'administration orale de la mixture thymol/chrysanthénone à la dose de 150 mg/kg ne montre aucun signe de toxicité. La mixture thymol/chrysanthénone combinée a montré un potentiel anti-inflammatoire significatif à la 6^{ème} heure de 96,99 %. Les deux mixtures des huiles essentielles et de leurs composés majoritaires, ont présenté un pouvoir antinociceptif remarquable au niveau périphérique. Les deux mixtures semblent clairement avoir un effet hépatoprotecteur. Les huiles essentielles ainsi que leurs composés majoritaires ont montré une activité cytotoxique très intéressante sur le cancer hépatique et mammaire, ainsi que sur plusieurs pathologies qui sont en relation directe ou indirecte avec le développement du cancer. En perceptives, il serait intéressant d'évaluer l'effet de notre mixture et leurs molécules majoritaires sur des modèles *in vivo* de cancer du foie et sein.

Mots clés :

Thymus algeriensis (Boiss); *Artemisia herba-alba* (Asso); Thymol, Chrysanthénone; Cancer ; Cytotoxicité; Hépatoprotection; Inflammation ; Douleur ; Stress oxydant; Toxicité

Ethnobotanical study, phytochemical characterization and evaluation of certain pharmacological activities *in vivo* and *in vitro* of the essential oils of *Thymus algeriensis*, *Artemisia herba-alba* and their major compounds

Abstract :

Traditional medicine has long played an important role in people's daily lives. In Morocco, traditional medicinal knowledge is frequently used to treat various pathologies, including cancer, inflammation and pain. The aim of this thesis work is to provide a scientific basis for their empirical uses, and has also focused on assessing certain activities underlying cytotoxic activity, such as antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial and hepatoprotective activity. The choice of the two plants, *Artemisia herba-alba* (A.h) and *Thymus algeriensis* (T.a), was based essentially on the results of our ethnopharmacological survey conducted in the Casablanca-Settat region of Morocco. Phytochemical analysis of A.h and T.a essential oils was carried out using GC-MS. Antioxidant power was determined using the FRAP and DPPH tests. The essential oils of T.a and A.h as well as their mixture and their major compounds (thymol and chrysanthenone) respectively were evaluated for their cytotoxic potential against liver and breast cancer cell lines using the WST-1 test. We then focused on *in vivo* models of inflammation, analgesia and hepatotoxicity of essential oils and their major compounds (thymol/chrysanthenone) in Swiss albino mice and Wistar rats. The acute and sub-acute toxicity of the essential oils, their mixture and their majority compounds at a dose of 150 mg/kg were then studied. Chemical analysis of the two essential oils revealed the presence of thymol and chrysanthenone as the majority compounds in T.a and A.h respectively. The highest antioxidant activity was observed for the combined thymol/chrysanthenone mixture (IC₅₀=3.07 µg/ml). In the MDA-MB-231, MCF-7 and HepG2 cancer cell lines, the thymol/chrysanthenone mixture showed significant antiproliferative activity, with IC₅₀ values of 1.525 µg/ml, 0.323 µg/ml and 0.719 µg/ml respectively. In the light of the results of the acute and sub-acute toxicity test, the LD₅₀ of the mixture of essential oils was greater than 150 mg/kg and oral administration of the thymol/chrysanthenone mixture at a dose of 150 mg/kg showed no signs of toxicity. The combined thymol/chrysanthenone mixture showed a significant anti-inflammatory potential at 6 hours of 96.99%. The two mixtures of essential oils and their majority compounds showed remarkable antinociceptive power at the peripheral level. Both mixtures clearly appear to have a hepatoprotective effect. The essential oils and their majority compounds showed very interesting cytotoxic activity on liver and breast cancer, as well as on several pathologies that are directly or indirectly related to the development of cancer. In perceptive terms, it would be interesting to evaluate the effect of our mixture and their majority molecules on *in vivo* models of liver and breast cancer.

Key Words:

Thymus algeriensis (Boiss) ; *Artemisia herba-alba* (Asso) ; Thymol, Chrysanthenone ; Breast cancer ; Liver cancer ; Inflammation ; Pain ; Toxicity