

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV
Filière Sciences Biologiques

Option : biologie moléculaire et cellulaire

Thème

Evaluation de quelques activités biologiques de la plante

Artemisia annua .L (armoise annuelle)

Présenté par :

Date de soutenance : 14 /07/2022

Melle Haboub Yasmine

Melle Yaou Ahlem

Devant le jury :

Mme Kadri F.

MCA/USDB1

Présidente

Mme Ouzerddine W.

MCD/USDB1

Examinatrice

Mme Arkam F.

MCD/USDB1

Promotrice

Mme Messaoud Nacer
I.

Doctorante

Co promotrice

Promotion : 2021-2022

Remerciement

Avant toute chose, nous remercions « ALLAH » le Tout Puissant, le Clément, le Miséricordieux, qui nous a faciliter de réaliser ce modeste travail, qui nous a ouvert les portes du savoir, qui nous a donné la patience et la force et la volonté de poursuivre nos étude.

*Mes remerciements les plus profonds vont à ma promotrice Mme **Arkam** et Co-promotrice Mme **Messaoud Nacer** qui nous devons beaucoup d'estimation pour l'intérêt qu'elles ont porté à ce travail à mon égard ainsi que ses judicieux conseils.*

*Nous profond respect et remerciement s'adresse à notre chef d'option Mme **SAADI L.***

*Mme **Ouzerddine** c'est un plaisir pour nous d'accepter d'examiner notre travail, nous n'oublierons jamais votre disponibilité, vous trouverez nos remerciements les plus profonds. Nous remercierons : **Mme Kadri F.** d'être le président de membre de juré notre mémoire.*

On remercie également les membres du laboratoire de recherche de génie chimique de l'université de Blida1 pour aide précieuse. Un grande merci à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie, et du département de la biologie moléculaire et cellulaire de l'université Saad Dahleb de Blida-1 qui ont contribué à notre formation.

DEDICACES

Je dédie ce travail :

➤ ***A ma chère tante Djaouida***

Pour son amour, sa tendresse et ses sacrifices pour me voir réussir tu ma toujours donné la force pour poursuivre mes études.

➤ ***A mes très chers parents***

Mon père Omar et ma mère souhila pour votre soutien et votre affection depuis toutes ces années

➤ ***A mes sœurs Sarah, Farida et mon frère Kamel***

➤ ***A mes amies***

Plus spécialement Wissem, Amel, Meriem, Farah et Maroua, Darine qui mont encouragée dans les moments difficiles

➤ ***A mon binôme Ahlem***



Yasmine

DEDICACES

Je dédie ce travail :

*A ma très chère mère malika , qui me donne toujours l'espoir
de*

vivre et qui n'a jamais Cessé de prier pour moi

*A mon très cher père mohamed , pour ses encouragements ,
son soutien , surtout pour son amour et son sacrifice afin que
rien n'entrave le Déroulement de mes études*

A mon frère sidahmed et ma sœur zineb ,

A mon meilleur amis cherif

Et mes chers collègues

Et tout qui m'aide et compluse dans ce travaile

Enfin je remercie mon binôme yasmine



Ahlem.

Liste des abréviations

AA : Artemisia annua

ADN : acide désoxyribonucléique

ADS : amorphose -4 ; 11 dénesynthase (ADS)

ART : artemisinine

Akt : protéine kinase B

ALDH1 : aldéhyde déshydrogénase 1

CCH : cancer hépatocellulaire

CCR : cancer colorectal

CD44 : cluster de différenciation 44

COX: cyclooxygénase

CYP71AV1: l'hydroxylase du cytochrome p450

DBR2 : l'aldéhyde réductase des double liaisons

DMAPP: diméthyllyl diphosphate

EPHX1: époxyde hydrolase -1

Grb2: growth factor receptor –bound protein 2

Gpp: geranyl pyrophosphate

HO-1 : hème-oxygénase

LPS : lipopolysaccharide

iNOS : oxyde nitrique synthase

Ipp : isopentenyl diphosphate

Keap 1: Kelch-like-Ech- associated protein

MAPK: mitogen-activated protein kinases

MEP: 2-c-méthyltérythrito 14-phosphate

MPP-9: M -phase phosphoprotein 9

MVA: voie du mévalanate

NF- κ B : nuclear factor –kappa B

Nrf-2 : nuclear factor erythroid-2-related factor 2

NQO1 : NAD(p) H : quinane oxydoréductase

Oct3/4: octamer-binding transcription factor

IgG: immunoglobuline G

IKK: I Kappa B Kinase

IL-2: interleukine

P53: protéine 53

PKal: plasma kallikrein

PTEN: phosphatase and TENsin homolog

PI3K: phosphoinositide 3-kinase

RAS : protéine

ROS: reactive oxygen species

TNF-a : Factor de nécrose tumorale alpha

UV : ultra violet

Qu : quercétine

Liste des figures

Figure 1 : (a) Dessin d' <i>Artemisia annua</i> (qinghao ou absinthe douce) ; (b) <i>A. annua</i> L. Cultivar d'herbe chinoise; (c) l'artémisinine (qinhaosu) le principe actif.....	3
Figure 2 : Registres d'occurrence d' <i>Artemisia annua</i> .L. dans le monde.....	4
Figure 3 : <i>Artemisia annua</i> , illustration adaptée de <i>Arhome</i>	5
Figure 4 : Structure de l'artémisinine et de ses dérivés semi-synthétiques.....	8
Figure 5 : Activité biologique de l'artimisinine.....	9
Figure 6 : mécanisme d'action de l'artemisinine contre le parasite du paludisme.....	11
Figure 7 : Trois potentiels anti-Sars-Cov-2 de l'artemisinine et de l'artésunate.....	12
Figure 8 : Voie de signalisation de nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) et transcription des gènes codant pour les enzymes antioxydant.....	14
Figure 9 : Effets anti cancéreux de la quercétine.....	17
Figure 10 : Préparation de l' <i>Artemisia annua</i> pour l'extraction. A : la plante sèche ; B : le broyat des feuilles C : Conservation de la poudre sèche.....	20
Figure 11 : L'appareil Soxhlet ; A : schéma illustrant les composants de l'appareil. B : Appareil de Soxhlet.....	22
Figure12 : principe de test anti radicalaire.....	28
Figure 13: L'extrait des feuilles de l'Armoise annuelle.....	30
Figure 14: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des composés phénoliques totaux.....	31
Figure 15: Courbe d'étalonnage de l'acide tannique pour le dosage des tanins totaux.....	32
Figure 16: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes.....	33
Figure 17 : Histogramme représentatif des concentrations minimale inhibitrice de quelques souches bactériennes	36

Figure 18 : Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines en fonction de la concentration de l'aspirine.....	37
Figure 19 : Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines en fonction de la concentration de l'armoise.....	38
Figure 20 : Pourcentage de piégeage du radical DPPH en fonction de la concentration de l'acide ascorbique	39
Figure 21 : Pourcentage de piégeage du radical DPPH en fonction de la concentration de l'extrait méthanolique de l'armoise.....	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification botanique de <i>l'Artemisia annua</i>	5
Tableau 2 : Analyse quantitative de composantes phénoliques de <i>l'Artemisia annua</i> : les composés phénoliques totaux, tanins totaux et flavonoïdes.....	34
Tableau 3 : Sensibilité et CMI (mg/ml) des souches bactériennes testées à l'extrait méthanolique de <i>l'A. annua</i>	35
Tableau 4 : Valeurs des concentrations inhibitrices à 50% (IC50).....	38
Tableau 5 : Valeurs des concentrations inhibitrices à 50% (IC50).....	41

RESUME

L'*Artemisia annua* L. est utilisée en phytothérapie traditionnelle en raison de son excellent potentiel nutritionnel et sanitaire. La plante médicinale est actuellement largement cultivée à travers le monde principalement pour l'extraction de l'Artemisinine.

La présente étude vise la valorisation de l'armoise annuelle locale. L'extrait méthanolique de 40g de feuilles d'*A.annua*, obtenues à un rendement de 0.46%, a fait l'objet de dosages des composés phénoliques et de recherche d'activités biologiques. Les taux des phénols totaux, des tanins et des flavonoïdes révèlent de fortes teneurs en ses substances bioactives. La détermination de la concentration d'Artemisinine effectuée au niveau de centre CRAPC a donné une valeur de 17.83mg/g. Nous avons mis en évidence l'activité antioxydante (proche à celle de la vitamine C), l'activité anti-inflammatoire (plus importante que celle de l'aspirine), et l'activité antibactérienne montre la sensibilité de 8 bactéries sur les 9 espèces testées. L'*A.annua* montre un large éventail d'activités biologiques à intérêt thérapeutiques et prophylactiques.

L'armoise locale peut être utilisée pour l'extraction et la purification de molécules bioactives destinées d'une part à l'industrie alimentaire ; et d'autre part, pour la fabrication de dérivés semi-synthétiques comme substitut aux antioxydants et anti-inflammatoire synthétiques.

Mots clés : *Artemisia annua*, artémisinine, composés phénolique, activité anti-inflammatoire, activité antibactérienne, activité antioxydante.

ABSTRACT

Artemisia annua.L is used in traditional herbal medicine because of its excellent nutritional and health potential. The medicinal plant is currently widely cultivated worldwide mainly for the extraction of artemisinin.

The present study aims at the valuation of the local *annual artemisia*. The methanolic extract of 40g of leaves of *A.annua*, obtained at a yield of 0.46%, was the subject of dosages of phenolic compounds and research of biological activities. The levels of total phenols, tannins and flavonoids reveal high levels of its bioactive substances. The determination of the concentration of Artemisinin carried out at the level of center CRAPC gave a value of 17.83mg/g. We have highlighted the antioxidant activity (close to that of vitamin C) , anti-inflammatory activity (more important than that of aspirin), and the antibacterial activity shows the sensitivity of 8 bacteria out of the 9 species tested .the annua shows a wide range of biological activities with therapeutic and prophylactic interest .

Local mugwort can be used for the extraction and purification of bioactive molecules intended on the one hand for the food industry; and on the other hand, for the manufacture of semi-synthetic derivatives as a substitute for synthetic antioxidant and anti-inflammatory.

Key words: *Artemisia annua*, Artemisinin, Phenolic compounds, Anti-inflammatory activity, Antibacterial activity, Antioxidant activity

ملخص

تستخدم *artemisia annua.L* في طب الأعشاب التقليدي بسبب فوائدها الغذائية و الصحية الممتازة . يزرع النبات الطبي على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم بشكل أساسي لاستخراج مادة الارتيميسينين .

تهدف الدراسة الحالية إلى تمييز *Artemisia annua* السنوية المحلية أو ما يعرف بالشيح الصيني . يعد المستخلص الميثانولي من 40 جراما من أوراق النبات *A. Annua* التي تم الحصول عليها بعائد % 0.46 كانت موضوع تركيزات من المركبات الفينولية و أبحاث الأنشطة البيولوجية. تكشف مستويات إجمالي الفينولات و الفلافونويد عن مستويات عالية من المواد النشطة بيولوجيا . أعطى تقدير مادة الارتيميسينين الذي تم إجراؤه على مستوى مركز CRAPC قيمة 17,83 ملغ/غ. لقد سلطنا الضوء على نشاط مضادات الأكسدة (قريب من فيتامين ج)

و النشاط المضاد للالتهابات (أكثر أهمية من الأسبرين) و النشاط المضاد للبكتيريا يظهر حساسية 8 بكتيريا من أصل

9 أنواع تم اختبارها. تظهر *A. Annua* مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية ذات الأهمية العلاجية و الوقائية.

يمكن استخدام الشيح المحلي لاستخراج و تنقية الجزيئات النشطة بيولوجيا المعدة من جهة لصناعة الأغذية و من ناحية أخرى لتصنيع المشتقات شبه الاصطناعية كبديل لمضادات الأكسدة الاصطناعية و مضادات الالتهاب .

الكلمات المفتاحية: *artemisia annua.L*, الارتيميسينين ,مركبات فينولية, مضاد بكتيريا, مضاد التهاب , مضاد أكسدة.

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction.....1

Chapitre I : Rappels bibliographiques

I.1. Généralité sur *Artemisia Annua L.*

I.1.1. Identification et historique3

I.1.2. Répartition géographique4

I.1.3 Classification botanique5

I.1.4. Description botanique5

I.2. Constituants d'*A. annua* l. ayant un intérêt pharmacologique.....6

I.2.1. Polyphénols6

I.2.2. Flavonoïdes6

I.2.3 Artémisinine8

I.3. Les activités biologiques de la plante.....9

I.3.1 Activité anti microbienne10

I.3.1.1. Activité anti bactérienne10

I.3.1.2. Activité anti fongique10

I.3.1.3. Activité anti parasitaire.....	10
I.3.1.4. Activité anti viral	11
I.3.2. Activité anti inflammatoire	13
I.3.3. Activité antioxydante.....	13
I.3.4. Activité anti –asthmatique.....	15
I.3.5. Activité anti diabétique.....	15
I.3.6. Activité anti obésité.....	16
I.3.7. Activité anti cancer.....	16
I.3.8 Effet anti hypertensif.....	17
I.3.9 Effet immunosuppresseur.....	18

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II.1 Matériel	19
II.1.1 Matériel biologique.....	19
II.1.1.1. Espèce végétale	19
II.1.1.2. Souche bactériennes	19
II.1.2 Matériel non biologique.....	20
II.2. Méthodes	20
II.2.1. Préparation de l'extrait méthanolique.....	20
II.2.1.1. Séchage et broyage des feuilles.....	20
II.2.1.2. Extraction par Soxhlet	21
II.2.2. Dosage des polyphénols totaux.....	23
II.2.3. Dosage des tanins totaux	24
II.2.4. Dosage des flavonoïdes.....	25

II.2.5. Méthodes d'extraction de l'artémisinine d' <i>Artemisia annua</i>	25
II.2.6. Evaluation de quelques activités biologiques de l' <i>A. annua</i>	26
II.2.6.1 Activité antibactérienne.....	26
II. 2.6.2 Activité anti inflammatoire.....	27
II.2.6.3 Activité anti oxydante.....	28

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Résultats.....	30
III.1.1. Rendement de l'extrait d' <i>Artemisia annua</i>	30
III.1.2. Analyse quantitative des principales composantes phénoliques de l' <i>Artemisia annua</i>	30
III.1.2.1. Dosage des polyphénols totaux.....	30
III.1.2.2. Dosage des tanins totaux.....	32
III.1.2.3. Dosage des flavonoïdes.....	33
III.1.2.4. Détermination de le rendement de l'Artemisinine.....	34
III.1.3. Evaluation de quelques activités biologiques de l' <i>A. annua</i>	35
III.1.3.1. Activité anti bactérienne.....	35
III.1.3.2. Activité anti inflammatoire.....	36
III.1.3.3. Activité anti oxydante.....	39
III.2. Discussion.....	42

Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Annexes

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les plantes médicinales sont toujours considérées comme une source très importante pour l'identification de nouvelles structures moléculaires ayant une valeur pharmacothérapeutique potentielle (**Mesa et al. 2015**).

Les plantes du genre *Artemisia* (Asteraceae) sont largement utilisées en médecine traditionnelle, ce genre est hétérogène composé de plus de 500 espèces, répartis sur les cinq continents (**Kundan Singh Bora, 2011**).

En tant que plante médicinale, *Artemisia annua* L. est la seule source naturelle d'artémisinine (**D. Wang et al., 2022**). Les feuilles d'*Artemisia annua* sont très utilisées pour le traitement du paludisme, du malaria, de la tuberculose, nématodes, ulcères, diarrhée (**OMS, 2006**). La plante est devenue un sujet d'intérêt particulier en raison de ses multiples applications traditionnelle (**Halina, 2021**), tels que : fièvre intermittente, la tuberculose, les poux (**Xinchi Freng., 2020**).

Les composants polyphénols d'*A.annua* sont responsables de ces activités pharmacologiques. Étant donné que les polyphénols sont de puissants antioxydants (**Ferreira et al., 2005**). Les flavonoïdes et leurs glucosides ont une variété d'activités biologiques, dont beaucoup synergisant les effets de l'artémisinine (**Ferreira et al., 2005**). En général, les flavonoïdes inhibent le CYP3A4 qui est responsable du métabolisme rapide de l'artémisinine. Les flavonoïdes sont connus pour persister dans l'organisme pendant > 5 jours. Cela peut expliquer qu'une dose hebdomadaire d'*A. annua* en infusion induit un effet prophylactique (**Ogwang et al., 2012**).

Récemment, **Nair et al. (2021)** ont montré que l'extrait d' *A. annua* inhibe l'infection par le SRAS-CoV-2. Le ou les composants actifs d'extrait sont probablement autre que l'artémisinine, ou une combinaison de molécules qui synergisant et bloquent l'infection à une étape en aval de l'entrée du virus.

La bioactivité la plus connue d' *A. annua* attribuée principalement à l'artémisinine est l'activité antipaludique (**Song et al., 2016; Farmanpour-Kalalagh et al. 2022**). De plus, *A. annua* possède également des activités anti-inflammatoires, antitumorale et anti-obésité (**Ho et al., 2014**). La plante contient une multiplicité de substances biologiquement

actives suggérant que l' *Artemisia annua* pourrait être une source de nouvelles thérapies anticancéreuses à base de plantes (**Ferreira et al., 2010 , Wang et al., 2009**).

Artemisia annua L. attire de plus en plus l'attention pour son activité anticancéreuse. Un extrait d'une préparation à base de plantes d'*Artemisia annua* déficiente en artémisinine présente une puissante activité anticancéreuse contre le cancer du sein humain triple négatif. Cela suggère que l'artémisinine pourrait ne pas être la molécule anticancéreuse la plus active de cette plante médicinale (**Efferth et al., 2011 , Ferreira et al., 2010**). D'autres métabolites secondaires pouvant être utilisés ultérieurement pour la production de dérivés d'importance pharmacologique (**Ranjana Soni., 2022**)(**D.Fuzimoto, 2021**).

Plusieurs études récentes sont orientées vers la valorisation des activités biologiques de l'*Artemisia annua* afin d'identifier les molécules actives responsables de ses multiples effets bénéfiques sur la santé. Dans ce contexte, et vu le manque des résultats caractérisant l'armoise annuelle locale, nous nous sommes intéressées par l'étude l'*Artemisia annua* cultivée en Algérie. Le présent travail vise à

L'isolement de certaines composantes principales de l'*A. annua* et à évaluer les activité antibactérienne, anti inflammatoire et antioxydante des extraits méthanolique des feuilles.

Dans le présent document, nous décrivons dans le premier chapitre des généralités sur la plante et ses constituants ayant un intérêt pharmacologique et une synthèse sur les activités biologiques de l'*A annua*. Le second chapitre concerne le matériel et les méthodes appliquées. Nous rapportons dans le dernier chapitre les résultats avec discussion suivi par la conclusion et les perspectives en Algérie.

**SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1. Généralité Sur *Artemisia Annu* L.

I.1.1. Identification et historique

L'Armoise annuelle (*Artemisia annua* L. 1753) appelée aussi « Armoise chinoise » ou « Absinthe chinoise » (Coqueret, 2019), fait partie de la famille des astéracées et comprend un grand nombre de genres. Le genre *Artemisia* est l'un des plus distribués dans le monde (Malaterre et al., 2020) (Figure 1).

L'espèce *Artemisia annua* L., avec ses phytoconstitués ont une riche histoire dans la recherche et le traitement du paludisme (D.Fuzimoto, 2021) ; (Ranjana Soni., 2022).

La Chine a lancé le projet 523 en 1967 dont le but était de trouver un médicament contre le paludisme, ce projet a impliqué plus de 500 scientifiques, dans le cadre d'analyser plus de 100 plantes. Les premiers extraits d'*A.annua* ont démontré une activité anti paludique par son utilisation sous forme de tisane (OMS, 2020).

Le professeur Tu Youyou a reçu le prix Nobel de médecine en 2015 pour sa découverte de l'artémisinine que *A.annua* est la seule source naturelle de l'artémisinine (Dominique Mazier, 2016) (Figure 1).

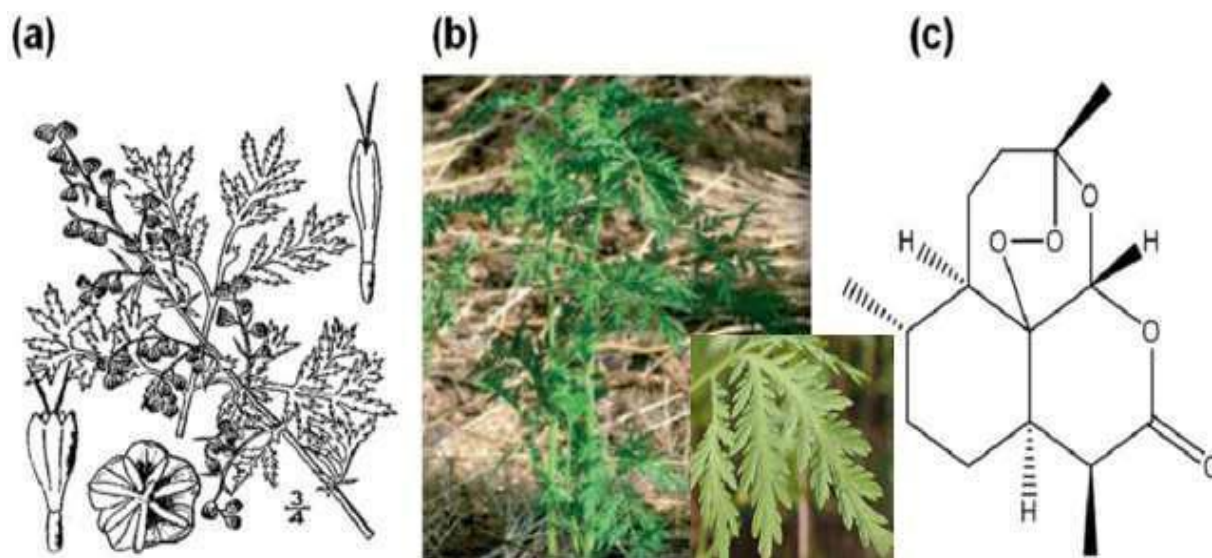


Figure 1 : (a) Dessin d'*Artemisia annua* (qinghao ou absinthe douce) ; (b) *A. annua* L. Cultivar d'herbe chinoise; (c) l'artémisinine (qinhaosu) le principe actif (Zyad et al., 2018)

I.1.2. Répartition géographique

Artemisia annua est d'origine chinoise. Elle s'est propagée en Europe et en Amérique dans les vallées fluviales en tant que progéniture de graines importées par les navires marchands. La plante pousse de préférence à des altitudes de 1000 à 1500 m (OMS, 2006). Elle préfère les régions arides et semi arides tempérées, aux été et hivers prononcés, avec une durée d'ensoleillement de 12 heures par jour et n'aime pas l'équatorial. (Acosta de la Luz, 2009).

Actuellement, les principales aires de répartition de culture d'*A.annua* sont concentrées aux latitudes moyennes en Europe occidentale et centrale, en Asie du Sud-est, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud. Dans le scénario climatique actuel, les modifications humaines ont considérablement réduit l'aire de répartition appropriée d'*A.annua* (D. Wang et al., 2022) (Figure 2).

La plante est cultivée à grande échelle pour l'extraction et la fourniture de l'artémisinine. Des pays adoptent leurs propres plantations pour promouvoir son utilisation dans la médecine traditionnelle (Acosta de la Luz, 2009).

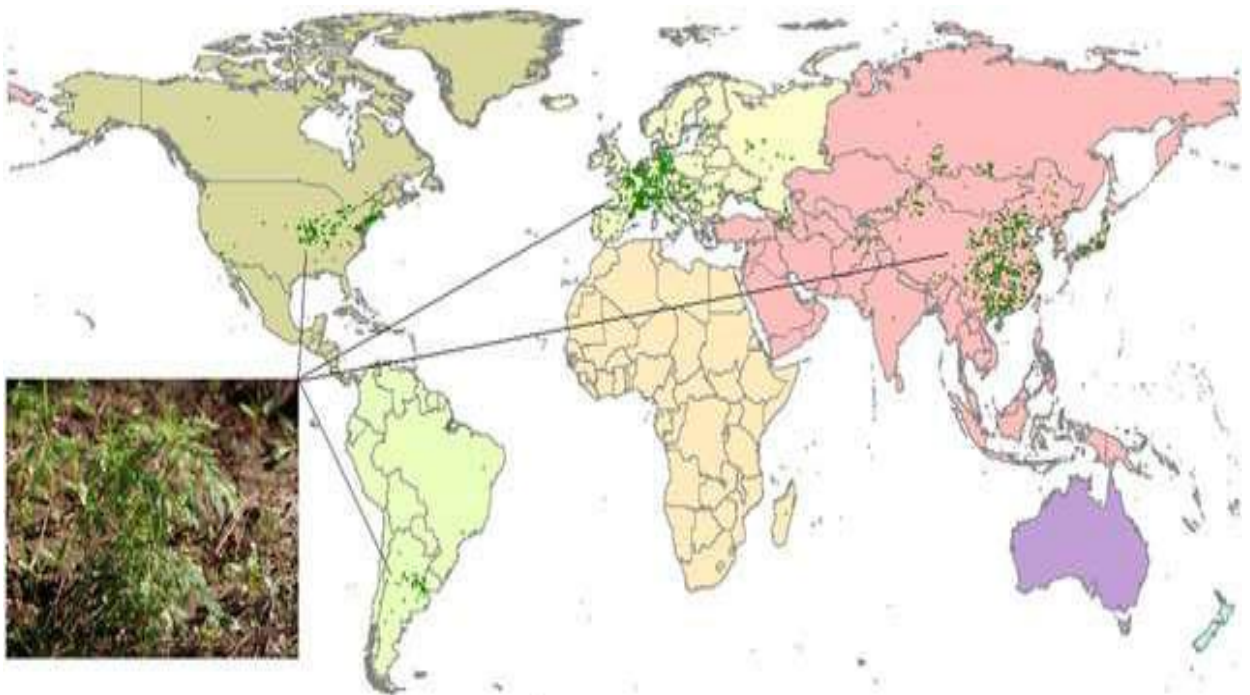



Figure 2 : Registres d'occurrence d'*Artemisia annua*.L. dans le monde ( : les lieux d'occurrence) (D. Wang et al., 2022).

I.1.3 Classification botanique

La plante *Artemisia annua L.* présente la classification botanique suivante (Gairard, 2020).

Tableau I : Classification botanique de la plante *Artemisia annua L.*

Règne	plantae
Division	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	Artemisia
Espèce	<i>Artemisia annua</i>
Nom communs	Armoise annuelle / Absinthe chinoise

I.1.4. Description botanique

Artemisia annua L. est une plante herbacée; à tige ramifiée, atteignant 1,60m jusqu'à 2m ; aux feuilles extrêmement divisées, « pennatiséquées » ; les inflorescences terminales en panicules lâches sont portées par des pédoncules courts, où chaque fleur, petite et globuleuse, de 2 à 3mm de diamètre, avec un involucre blanchâtre, est un capitule de fleurs jaunes disposées en fleurons centraux et des fleurons périphériques (Coqueret, 2019) (Figure 1-A). Les fruits sont des akènes. L'artémisinine est produite dans les poils sécréteurs (ou trichomes glandulaires) des feuilles et des fleurs (Weathers et al., 2011)(Figure 3). La plante, lorsqu'on la froisse, dégage une odeur aromatique, propre aux Armoises et à l'Absinthe (Coqueret, 2019). La plante est annuelle et a une période de végétation de six mois (OMS, 2006).



Figure 3 : *Artemisia annua*, illustration adaptée de Arhome, (2013-2020).

I.2. Constituants d'*A. Annu* *L.* ayant un intérêt pharmacologique

Selon **Acosta de la Luz, (2009)**, les plus connus des molécules actives est le sesquiterpénoïde **artémisinine** et ses dérivés chimiques artésunate, artéméther, arteether. La plante a non seulement des composantes organiques en polyphénols, flavonoïdes, protéines, alcaloïdes, coumarines, phytostérols et polysaccharides ; mais aussi une composante inorganique en potassium, sélénium, iron, gallium, nitrate, bicarbonate (**Mesa et al., 2015**).

En particulier les polyphénols et les flavonoïdes sont désormais considérés comme des acteurs clés dans l'efficacité d'*A. annua* et leurs dérivés ont de potentiels d'importances pharmacologiques (**Zyad et al., 2018**).

I.2.1. Polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires produits par les plantes pour se protéger des agressions ultraviolettes. Les polyphénols sont largement présents dans le règne végétal sous forme de structures simples (un cycle aromatique) ou plus complexes (cycles condensés aromatiques), généralement de haut poids moléculaire (**Tsevegsuren et al., 2007 ;Lai et al., 2007**).

Le groupe des polyphénols compte plus de 8000 composés dont les flavonoïdes (**Malaterre et al., 2020**).La structure chimique des principaux groupes phénoliques présents dans l'*Artemisia annua* est illustrée sur le **tableau 2 de l'annexe 1**.

I.2.2. Flavonoïdes

Bien que l'artémisinine soit la composante bioactive majeure présente dans les préparations traditionnelles chinoises à base de plantes (thé), d'autre flavonoïdes des feuilles, également présents dans le thé, ont montré une variété d'activités biologiques (**Ferreira et al., 2010**).

L'artémétine, la rutine, la casticine, la quercétine, la chrysosplénétine, le chrysosplénol D, le cirsilinéol et l'eupatorine sont des flavonoïdes d'*Artemisia annua*. *L*(**Malaterre et al., 2020**). Ces molécules montrent des effets antipaludéens et anti tumorale synergiques avec ceux d'autres composés phénoliques et augmentent les activités de l'artémisinine contre le paludisme et le cancer (**Ferreira et al., 2010**).

- **Quercétine**

La quercétine un flavonoïde naturel (Gaber El-Saber Batiha et al., 2020). Elle existe largement dans des espèces végétales comme : le thé, le café, les pommes et les oignons (Saber G Darband et al., 2018). Récemment une attention intense a été accordée à l'application de ce composé naturel en tant que nouvelle stratégie thérapeutique contre diverses maladies tels que ; les inflammations, le cancer, le stress oxydatifs, troubles allergique, les maladies oculaires et cardiovasculaires (Gaber El Saber Batiha et al., 2020).

- **Tanins**

Les tanins représentent un des quatre groupes de métabolites secondaires des plantes supérieures avec les saponines et les alcaloïdes. Ils interviennent directement dans la nutrition et la croissance, les métabolites secondaires participent dans le mécanisme de défense contre les agressions des phytopathogènes (bactérie, champignon, virus) (Rira, 2020).

- **Coumarines**

Les coumarines possèdent une ou plusieurs fonctions phénoliques et protègent la plante des herbivores et des micro-organismes pathogènes (Ferreira et al., 2010).

Les principales coumarines présentes dans les extraits d'*Artemisia annua* sont : la scopoline et la scopolétine (Feng et al., 2020), qui ont des activités biologiques anti nociceptif, anti-inflammatoire, antioxydante, antipyrétique, effet rafraîchissant, antiallergique (Kim et al., 2004 ;Pan et al., 2009) . *Artemisia annua* contient plusieurs coumarines principalement de la scopoletine qui est considérée comme hépatoprotectrice. immunomodulatrices et anti-inflammatoires (Malik et al., 2011).

- **Polysaccharides et saponines**

Ces molécules semblent avoir été ignorées chez *A.annua*, probablement à cause des solvants organiques utilisés lors des extractions et que les polysaccharides ne sont solubles que dans l'eau. Les polysaccharides d' *A. annua* ont été testés comme adjuvants dans le vaccin contre l'hépatite C, montrant que ces polysaccharides peuvent favoriser la production d'IFN- γ (Bao et al., 2017). La combinaison de polysaccharides avec des

molécules lipophiles comme l'artémisinine peut conduire à une biodisponibilité plus élevée. Les polysaccharides sulfatés inhibent la croissance du plasmodium au stade sanguin. Ils inhibent également la formation de rosettes entre les érythrocytes infectés. Les fabricants chinois de capsules ajoutent le polysaccharide inuline à la poudre d'*A. annua* (Clark et al., 1997).

1.2.3. Artemisinine

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique bioactive naturelle contenant un cycle inhabituel d'endoperoxyde 1, 2, 4-trioxane. principalement produit dans les trichomes glandulaires de la plante médicinale *Artemisia annua* est surtout connu pour son utilisation dans le traitement du paludisme avec une innocuité et une efficacité prouvées en utilisation clinique comment médicament (Farmanpour-Kalalagh et al., 2022).

- **Dérivés semi- synthétique de l'artémisinine**

L'artémisinine a été chimiquement modifiée par des sociétés pharmaceutiques pour améliorer sa solubilité dans l'eau (artésunate) ou dans les lipides (artéméther) (Krishna et al., 2008 ; Mesa et al., 2015). On prétend que ces dérivés sont 5 fois plus efficaces que l'artémisinine. Ils sont rapidement métabolisés en dihydroartémisinine et leur demi-vie dans le corps humain est très courte (Krishna et al., 2008)(Figure 4).

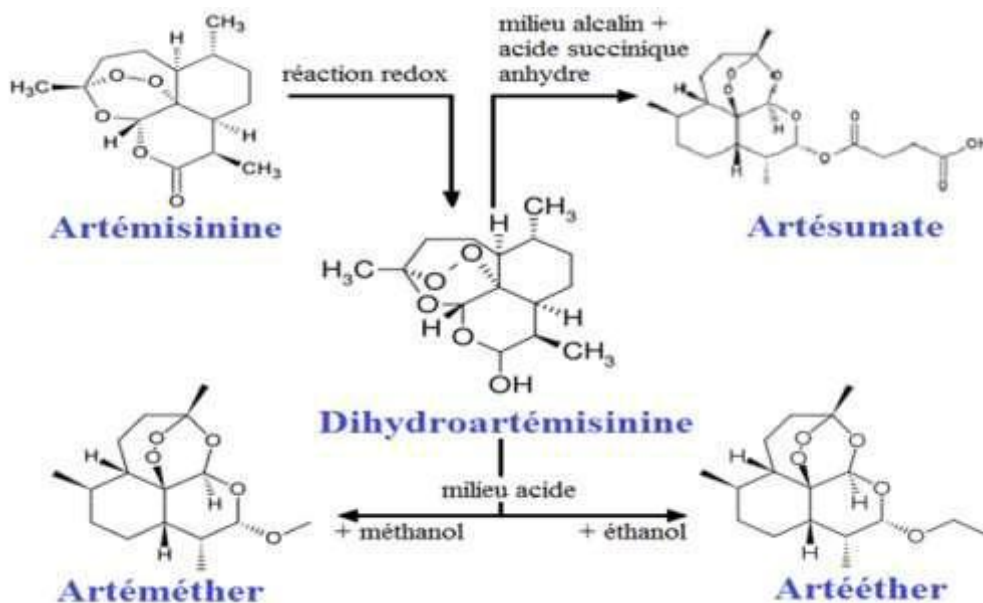


Figure 4 : Structure de l'artémisinine et de ses dérivés semi-synthétiques (Krishna et al., 2008).

1.2.4. Huile essentielle d'*Artemisia annua*

Les principaux constituants des huiles essentielles d'*A. annua* sont le cinéole, le camphène, l' α -pinène, le germacrène, le camphre, la cétone et le bétacaryophyllène (Mesa et al., 2015). Ces composants sont présents à des concentrations de 0,20-0,25% et ont montrés non seulement différentes activités antimicrobiennes aussi des activités anti-inflammatoires et cytotoxiques (Nibret et al., 2010 ; Singh, 2015). Elles sont drastiquement réduites par les températures élevées de séchage de l'herbe. La cétone d'*Artemisia* est un constituant majeur de certains cultivars d'*A. annua*.

I.3. Les Activités biologiques de la plante

L'artémisinine, principale molécule bioactive de l'*A. annua*, possède plusieurs activités biologiques ; antiviral ,anti tumoral ;antipaludéen anti-inflammatoire, antifibrotique (Zyad et al., 2018; Wang et al., 2020), anti helminthique, anti fongique, anti malarique et anti protozoaire (Zyad et al., 2018) (Figure 5).

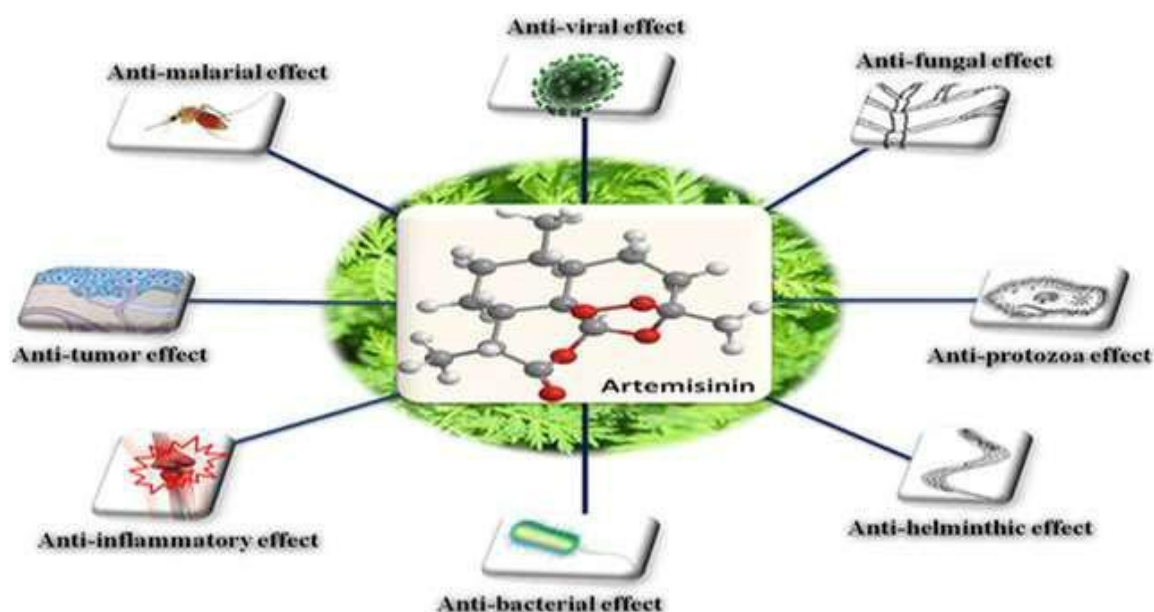


Figure 5 : Activité biologiques de l'artémisinine (Zyad et al., 2018).

I.3.1 Activité anti microbienne**I.3.1.1. Activité anti bactérienne**

L'activité anti bactérienne des composés phénoliques, notamment les flavonoïdes, dépend essentiellement de la position de la chaîne de substitution liée au noyau phénolique. (Hamouda, 2017).

Plusieurs études *in vitro* ont montré que les extraits d'*A. annua* et son huile essentielle ont une activité contre les bactéries Gram positif et Gram négatif par inhibition de croissance car elle a des composés phénoliques puissantes pour la destruction des bactéries (Alireza Masiha et al., 2012).

Différents extraits et métabolites isolés de *A. annua* ont été testés *in vitro* contre plusieurs bactéries et champignons (Tableau 3, annexe2), démontrant une activité sur certains micro-organismes, principalement les bactérie Gram positive, *Bacillus subtilis*, *Salmonella enteritides* et *Candida albicans* (Mesa et al., 2015).

I.3.1.2. Activité anti fongique

Li et al 2019 ont étudié l'activité antifongique des extraits d'*Artemisia annua* contre *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* et *Cylindrocarpondestrutans* qui sont trois pathogènes fongiques agricoles assez courants provoquant la pourriture des racines dans la culture de plantes, telles que les matières médicinales et les cultures. Cette étude a révélé qu'un dérivé de la coumarine présent dans la plante *Artemisia annua* avec un groupe acétyle supplémentaire attaché au C-6 a une large gamme de propriétés antifongiques et est actif contre les trois champignons pathogènes agricoles (Li et al., 2019).

I.3.1.3. Activité anti parasitaire

Récemment l'*Artemisia annua* a montré des effets inhibiteurs contre plusieurs parasites par exemple plasmodium, Toxoplasma, leishmania Gondi, Acanthamoeba, schistosome (Feng et al., 2020). L'artémisinine attaque les mitochondries du parasite, et plus particulièrement la protéine TCTP ou la PfATP6, une ATP localisée dans le sarcoplasme du parasite (Krishna et al., 2008).

L'artémisinine et la dihydroartémisinine attaquent les parasites par la création des dommages aux protéines et mettant en danger la fonction du protéasome du parasite et par la suite l'accumulation de substrats de protéasome (c'est-à-dire de protéines polyubiquitinées et dépliées/endommagées) entraîne le stress du réticulum endoplasmique et la mort du parasite médié par la dihydroartémisinine (Bridgford *et al.*, 2018) (Figure 6).

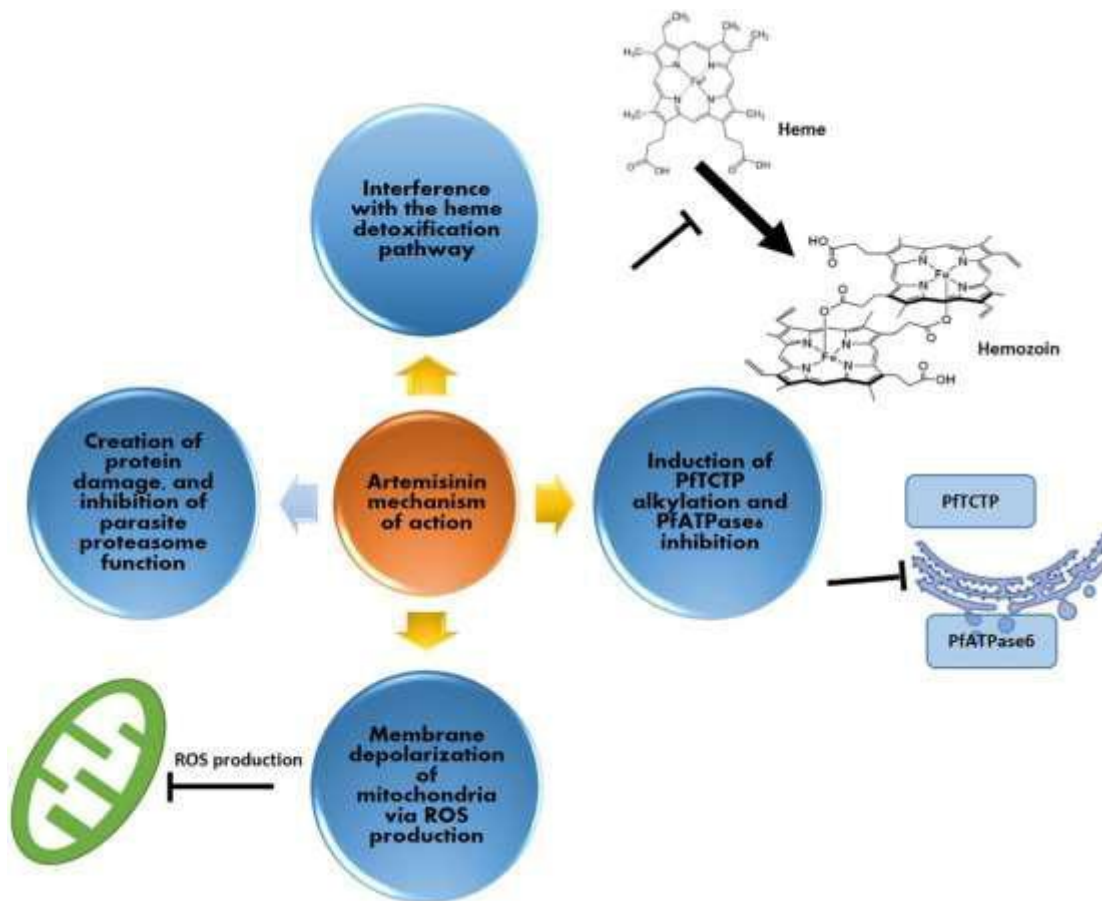


Figure 6 : mécanisme d'action de l'artémisinine contre le parasite du paludisme. (1) production de ros pour la dépoléarisation des mitochondries du parasite. (2) interférences avec la voie de détoxification de hème des globules rouges. (3) inductions d'alkylation et inhibition d'éléments cellulaires tels que pfatpase 6 et (4) via des dommages protéiques et inhibition de la fonction du protéasome du parasite. (Farmanpour-Kalalagh *et al.*, 2022).

I.3.1.4. Activité anti viral

Il existe des preuves d'activités antivirales *in vitro* et *in vivo* de l'extrait d'*Artemisia annua* ainsi que de l'artémisinine et de ses dérivés. Les virus testés comprennent à la fois les virus à ADN et à ARN (Efferth, 2018). Un extrait méthanolique d'*Artemisia annua* a

été testé dans un test d'inhibition du syncytium, qui est basé sur l'interaction entre l'enveloppe du VIH-1 et la protéine de membrane cellulaire CD4 sur les lymphocytes T (Chang et Woo, 2003).

L'artémisinine et ses dérivés, en particulier l'artésunate, ont de puissants effets inhibiteurs contre les virus à ADN double brin, notamment le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès simplex 1 (HSV1), le virus de l'herpès humain 6A (HHC-6A) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) (Efferth et al., 2008) (Milbradt et al., 2009).

L'artémisinine et l'artésunate exercent trois potentiels d'actions anti-Sars-cov-2 pouvant soit bloquer l'interaction de la protéine de pointe virale avec les récepteurs ACE2 humains ; empêchant l'endocytose virale et l'activation de la voie de signalisation NFκB. Artemisinine et l'artésunate pouvant bloquer la voie de signalisation par IKK ou bien peuvent interférer directement avec l'activation transcriptionnelle p50 / p65 dans les cellules humaines (Farmanpour-Kalalagh et al., 2022) (Figure 7).

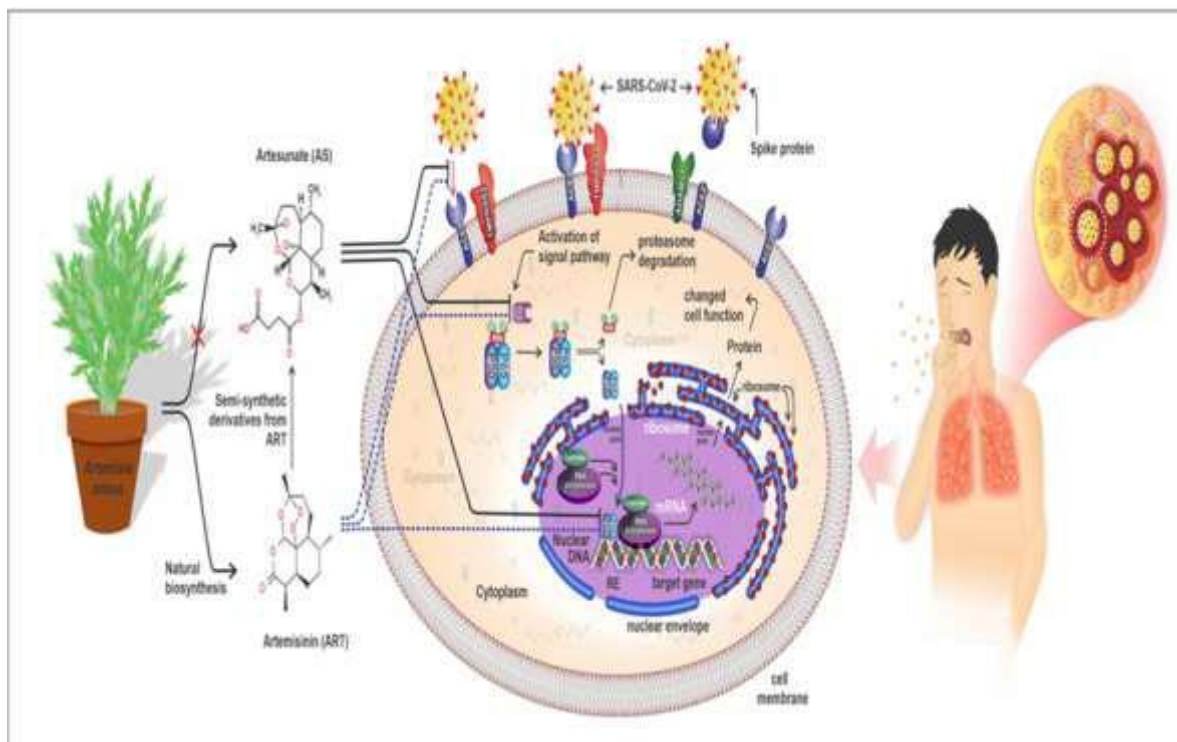


Figure7: Trois potentiels anti-Sars-Cov-2 de l'artémisinine et de l'artésunate (Farmanpour-Kalalagh et al., 2022).

I.3.2. Activité anti inflammatoire

L'*Artemisia annua* est une importante vertus thérapeutiques associées à la présence de l'artémisinine et d'autres métabolites secondaires qui contribue dans ce mécanisme par l'inhibition des pro-kinase (MAPK), cascade de signalisation de PI3K/Akt. Tandis que l'extrait acétone a montré un grand effet inhibiteur sur l'oxyde nitrique NO activé par les lipopolysaccharides (LPS), et aussi inhibe les prostaglandines E2 (PGE2) , les cyclo oxygénase (COX) (**Giulia Abate ., 2021**).

Les flavonoïdes sont des agents anti-inflammatoires bien connus. Ils manifestent généralement une activité antiphlogistique en modulant l'expression des gènes pro-inflammatoires et en intervenant dans de multiples voies de signalisation, principalement NF-κB et les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK). Les effets anti-inflammatoires des artémisinines sont dus à l'inhibition de différentes voies de signalisation. La scopolétine a été l'un des premiers composés anti-inflammatoires identifiés dans l'*Artemisia annua* et le glucoside, la scopoline, a également été identifié dans l'infusion d'*A.annua*.

Les acides phénoliques chlorogénique et rosmarinique sont présents dans l'infusion de *A. annua*. Ils sont de puissants antioxydants et peuvent réduire la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires IL-6 et IL-8 cytokines IL-6 et IL-8. Ils sont présents dans de nombreuses espèces d'*Artemisia* (**Magalhães et al., 2012**).

I.3.3. Activité antioxydante

Le stress oxydant est décrit comme un facteur étiologique crucial impliqué dans diverses maladies chroniques telles que le cancer, inflammation, diabète les maladies cardiovasculaires et neurodégénérative(**Zhang et al., 2005**), Solon **Meriem et al., (2022)**, l'activité antioxydante est la capacité des antioxydants à inhiber la réaction d'oxydation, ou prévenir les dommages cellulaires causés par les radicaux libres. Tous les espèces réactives d'oxygène sont potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent inactiver des protéines, induire des cassures au sein de l'ADN, dégrader les sucres, oxyder les lipoprotéines et initier des processus de peroxydation lipidique au sein de membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés.

La capacité antioxydante de l'*Artemisia annua* est associée à la teneur élevée en flavonoïdes et à diversité des types de composés (Kim et al., 2014). Certaines études prouvent que l'effet protecteur de *Artemisia annua* contre la peroxydation des lipides et des dommages à l'ADN semble être associé à sa capacité à induire des enzymes antioxydantes notamment NQO1 (NAD(P)H :quinone oxydoréductase 1).

Plus précisément, des électrophiles, dont les sesquiterpènes (artémisinine; atéranuine ; acide artemisinique) et les flavonoïdes, interagissent avec Keap1 qui est présent sous forme hétérodimérique avec Nrf2 dans le cytosol, libérant Nrf2 du complexe (Taguchi et al., 2011). Le Nrf2 libéré migre dans le noyau et agit comme un facteur de transcription, favorisant l'expression d'enzymes antioxydantes telles que NQO1, l'hème oxygénase 1, la glutathion réductase, la γ -glutamyl cystéine ligase (Torosser et al., 2006) et la glutathion S -transférase, chaque une de ces enzymes assure des activités antioxydantes (Kim et al., 2014) (Figure 8).

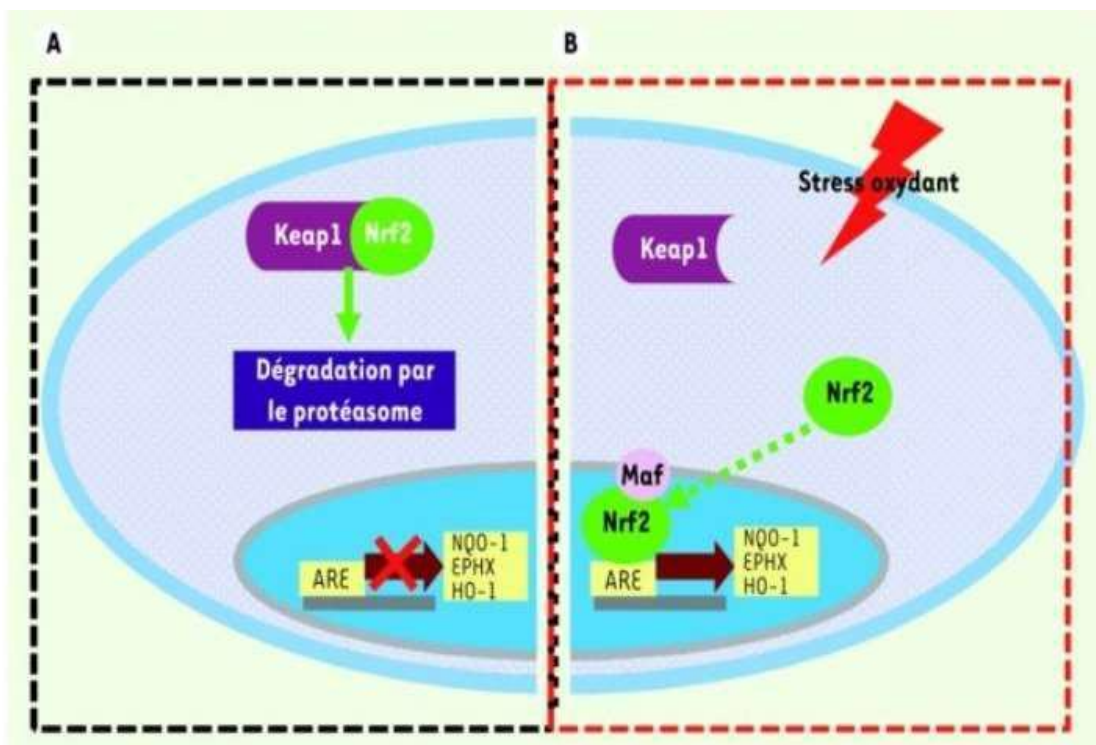


Figure 8 : Voie de signalisation de nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) et transcription des gènes codant pour les enzymes antioxydantes. (A). En conditions basales, la protéine kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) lie Nrf2 qui est dégradé par le protéasome. La translocation de Nrf2 dans le noyau est faible (B).

En réponse au stress oxydant, Nrf2 est libéré de Keap1 et migre dans le noyau où il s'hétérodimérise avec d'autres facteurs de transcription comme les Maf pour induire la transcription des gènes dépendants de l'élément de réponse antioxydant (ARE), ce qui rétablit l'équilibre oxydants/antioxydants. NQO-1 : NADPH quinone oxydoréductase-1 ;EPHX-1 : époxyde hydrolase-1 ; HO-1 : hème-oxygénase (**Boutten et al., 2011**) .

I.3.4. Activité anti –asthmatique

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies aérienne ; caractérisé par une constriction des voies respiratoires (**Futura , 2022**). Lors de l'inflammation, les macrophages produit que les ROS (espèce réactives d'oxygène), en réponse à l'inflammation et par la suite, déséquilibre de la balance oxydante-anti oxydante ce qui va provoquer la perturbation de l'équilibre Nrf2 – Keap1 – Bach1. La diminution de l'expression de Nrf2 dans les macrophages alvéolaires ; est associée à une diminution parallèle de l'expression des nombreuses enzymes antioxydants.

L'*Artemisia annua* est une source naturelle qui contient de la quercétine qui joue un rôle major dans l'expression de facteur Nrf2, qui va interagir avec Keap1. Nrf2 est assure l'expression. La transcription des gènes dépendants de l'élément de réponse antioxydant (**Boutten et al., 2011**).

I.3.5. Activité anti diabétique

Des extraits aqueux d'*Artemisia annua* montrent des activités anti-hyperglycémiantes et anti-hypo insulinémiques importantes chez les animaux diabétiques. En fait, une diminution significative de la glycémie s'est produite chez les animaux recevant 28,5 mg/kg deux fois par jour de l'extrait aqueux (**Bhakuni et al., 2001**).

De plus il y'a une relation important entre le stress oxydatif ; la réponse inflammatoire et l'activité de l'insuline qui s'explique par la capacité de l'antioxydant à protéger contre les effets délétères de l'hyperglycémie et aussi améliorer le métabolisme de glucose, ces antioxydants sont les flavonoïdes qu'il agissent sur des cibles biologiques impliquées dans le diabète sucré de type 2 telle que :l' α -glucosidase (l'extrait de l'*Artemisia annua* joue une rôle d'inhibiteur de cet enzyme ; considérée comme stratégie importante dans la gestion de la glycémie (**Bhakuni et al., 2001**) .

I.3.6. Activité anti obésité

L'obésité est une maladie causée principalement par une différenciation excessive des adipocytes, et une accumulation de graisse. L'acide artemisinique isolé d'*Artemisia annua* inhibe la différenciation des adipocytes dans les cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux humain (Jo et al., 2009).

Des études démontrent que l'*Artemisia annua* diminuait les niveaux d'expression de PPAR γ ; qui joue un rôle central dans la différenciation des adipocytes et réduisait par la suite l'expression de C/EBP α , AP2 et CD36; régulant finalement les étapes de différenciation de l'adipogenèse. De plus elle réduit l'expression des enzymes Fas, SCD1, SCD2 et ACC qui régulent le métabolisme des acides gras l'influence de PPAR γ . (Choi et al., 2021).

I.3.7. Activité anti cancer

Artemisia annua L. attire de plus en plus l'attention pour son activité antitumorale montrée par des études récentes sur *A. annua* dans le traitement et la prévention de divers types de cancer tels que : le cancer hépatocellulaire (CCH), cancer colorectal (CCR), mélanome, carcinome, cancer du sein...etc. (Shuqiao Zhanget, 2021).

L'extrait d'*Artemisia annua L.* contient des polyphénols ayant des effets anti prolifératifs démontrés grâce à l'expérimentation sur plusieurs lignées cancéreuses in vitro par la technique de l'immunofluorescence, les résultats ont montré une augmentation de l'expression de PTEN/p53 (Eun Ji Kim, 2017) de plus une inhibition de l'expression des marqueurs de différenciation (CD44) Oct3/4, b-caténine et MMP-9 (Jeune Shin Ko, 2020).

Aussi la quercétine qui présente un excellent potentiel anticancéreux en tant qu'agent anti prolifératif et stimule également l'apoptose aussi (Figure 9), elle peut abroger la multirésistance aux médicaments dans les cellules tumorales et favoriser les influences antitumorales d'autres modalités médicamenteuses (Heba M, 2022).

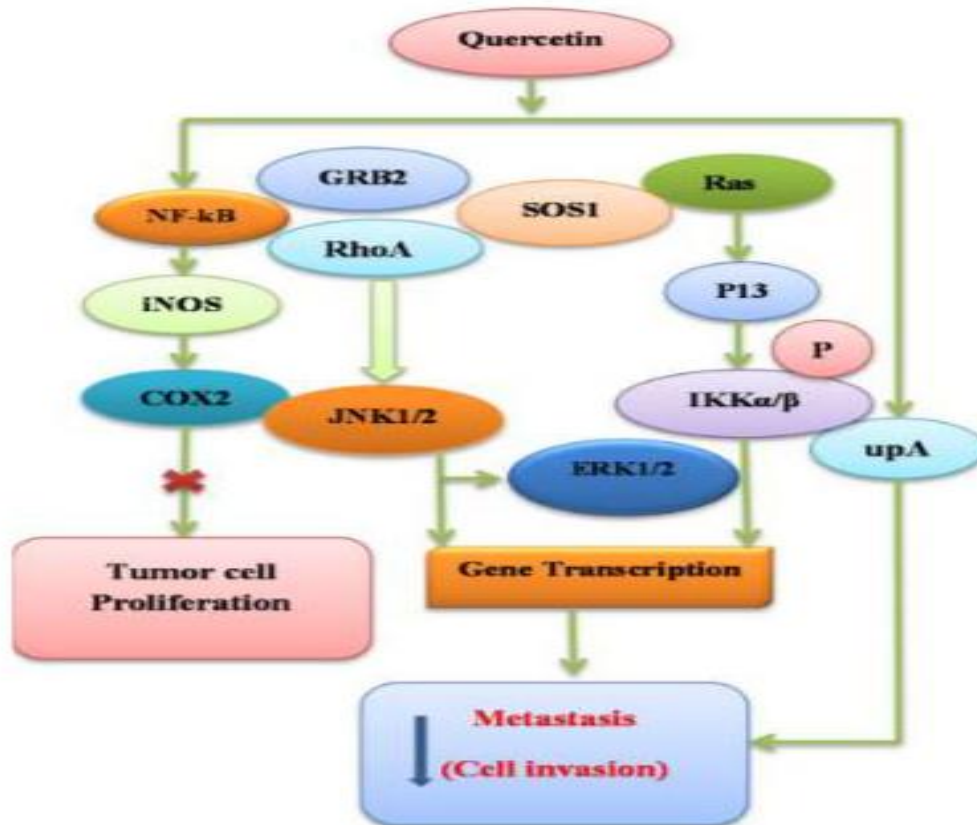


Figure 9: Effets anti cancéreux de la quercétine (Granados, 2022).

La quercétine (Qu) est impliqué dans l'inhibition de l'expression de NF-kB et iNOS qui sont des activateurs de IL-2 ,de plus inhibe la prolifération cellulaire. D'autre part elle inhibe la voie RAS qui vas déclencher alors une cascade de phosphorylation des autres protéines PI3k, Grb2 qui mène a la transcription cellulaire .

I.3.8 Effet anti hypertensif

Il s'agit évidemment d'une étude de AA sur l'hypertension est bien décrit dans la littérature scientifique, mais nous manquons de compréhension du mécanisme de cette dernière (Lutgen, 2019) . D'autre part ils ont utiliser l'extrait des parties aérienne qui pourrait causer une diminution de taux sanguines ,de plus l'administration de 200mg/kg de l'extrait aqueux de AA inhibe de manière significative la réaction induite par le phényléphrine. (Das, 2012) .

I.3.9 Effet immunosuppresseur

L'*A annua* a été évalué pour son potentiel immunosuppresseur sur la prolifération des splénocytes de souris in vitro, l'AA a significativement supprimé cette réponse immunitaire. (**Yan-xiang Zhang, 2009**). Les chercheurs ont pu savoir son activité, dans l'inhibition de prolifération des lymphocytes et une réduction des taux des anticorps ; IgG, IgG1 et IgG2 dans le cas de la plante entière

L'artémisinine inhibant la réponse d'hypersensibilité tardive, et a un effet suppresseur sur la calmoduline activateur des lymphocytes T (**Halina Ekiert et al., 2021**).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

II. MATERIEL ET METHODES

Notre travail rentre dans le cadre de la valorisation de la plante médicinale l'*Artemisia annua* L. locale.

L'extrait des feuilles de l'*Artemisia annua*, est analysé pour l'identification et la quantification de certains principaux composés. Nous nous sommes intéressés par l'évaluation de quelques activités biologiques de l'extrait méthanolique à savoir les activités antibactérienne, anti-inflammatoire et antioxydante.

L'étude est réalisée au niveau de l'institut « orpin center » de Blida sur une période de quatre mois .

L'extraction du solvant à partir de la poudre sèche de feuille de la plante est faite au niveau de département de génie des procédés à l'Université Saad Dahleb Blida1.

Les différents dosages sont réalisés au laboratoire d'analyse de la qualité « AFAK control Eurl » d'Oran. laboratoire de développement et de contrôle des préparations pharmaceutique hospitalières, département de pharmacie , faculté de médecine ,université badji mokhtar- Annaba .laboratoire de contrôle de qualité et de conformité « Altesse » de Blida .

D'autre paramètres ont été réalisés au centre de la recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques (CRAPC) Bousmail, Tipaza .

II.1 MATERIEL

II.1.1 Matériel biologique

II.1.1.1. Espèce végétale

La plante *Artemisia annua* L. est récolté dans la région de Douaouda wilaya de Tipaza (Algérie) « Orpin Center », Unité de production « Morinaga House ». La culture de la plante est réalisé avec les graines locales d'*A annua* récupérées d'une récolte précédente.

II.1.1.2. Souche bactériennes

Pour l'étude de la sensibilité ou de la résistance de notre extrait de plante, nous avons testés plusieurs souches bactériennes pathogènes et commensale à savoir : *Acinetobacter baumannii* NDM-1, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli*

ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

II.1.2 Matériel non biologique

Une gamme de matériel non biologique (verreries, réactifs, appareillages...) est utilisée pour mener à bien les techniques réalisées. Les détails de l'appareillage, du matériel et des réactifs sont présentés dans l'**annexe 02**.

II. 2. Méthodes

II.2.1. Préparation de l'extrait méthanolique

II.2.1.1. Séchage et broyage des feuilles

L'espèce fraîchement récoltée a été identifiée et séchée dans la salle foncée pour empêcher la photo-oxydation.

Les feuilles d'*Artemisia annua* sont nettoyées et séchées à l'abri de la lumière et à température ambiante dans un endroit aéré. Après séchage, nous les avons finement broyées à l'aide d'un mixeur électrique. La poudre est conservée dans des sacs en papier jusqu'à utilisation (**Figure 10**).



Figure 10 : Préparation de *l'Artemisia annua* pour l'extraction. **A** : la plante sèche ; **B** : le broyat des feuilles. **C** : Conservation de la poudre sèche.

II.2.1.2. Extraction par Soxhlet

La **teinture-mère** est un procédé consistant à utiliser les feuilles d'*A. annua* fraîche et finement broyées et qu'on laisse macérer plusieurs jours dans un mélange d'alcool. La solution hydro-alcoolique va extraire les composants végétaux et ainsi se charger en principes actifs (ceux de la plante utilisée).

L'extracteur Soxhlet est un appareil utilisé en chimie analytique, permet de faire à chaud l'extraction par solvant d'un solide avec une grande efficacité. Cet appareil porte le nom de son inventeur : Franz Von Soxhlet (**Hassiba, 2016**).

- **Principe de Soxhlet**

L'appareil de Soxhlet (**Figure 10**) est composé d'un corps en verre, dans lequel est placée une cartouche en papier-filtre épais (une matière perméable pour le solvant), d'un tube siphon et d'un tube de distillation.

Pour le montage, l'extracteur est placé sur un ballon contenant le solvant d'extraction. Le ballon est chauffé afin de pouvoir faire bouillir son contenu. La cartouche contenant le solide à extraire est insérée dans l'extracteur, au-dessus duquel est placé un réfrigérant servant à liquéfier les vapeurs du solvant (**Penchev, 2010**).

- **Mode opératoire**

- Peser avec précision 40g de matière végétale en notant exact dans la cartouche qui suffira pour l'extraction, placer la cartouche dans le soxhlet.
- mesurer 400 ml de méthanol dans le ballon et réaliser le montage de l'appareil.
- A l'aide de chauffe ballon régler à température 60°C pour éviter les surchauffes effectuer 4-6 siphonages.
- Débrancher le chauffe-ballon, arrêter le robinet après refroidissement puis démontrer l'appareil .
- Chasser la majeure partie du solvant à l'aide du Rota vapeur pour éviter l'ébullition.
- Mettez l'extrait dans une boîte de pétri puis laisser sécher à 40°C avant la conservation.

➤ **Calcul de rendement**

Nous avons calculé le rendement de notre extraction par la formule suivante (Leroul N, 2020).

$$R\% = M/M_0 \cdot 100$$

Où :

R%: Rendement exprimé en pourcentage.

M: Masse en gramme de l'extrait résultant.

M₀: Masse en gramme du matériel végétal traité.

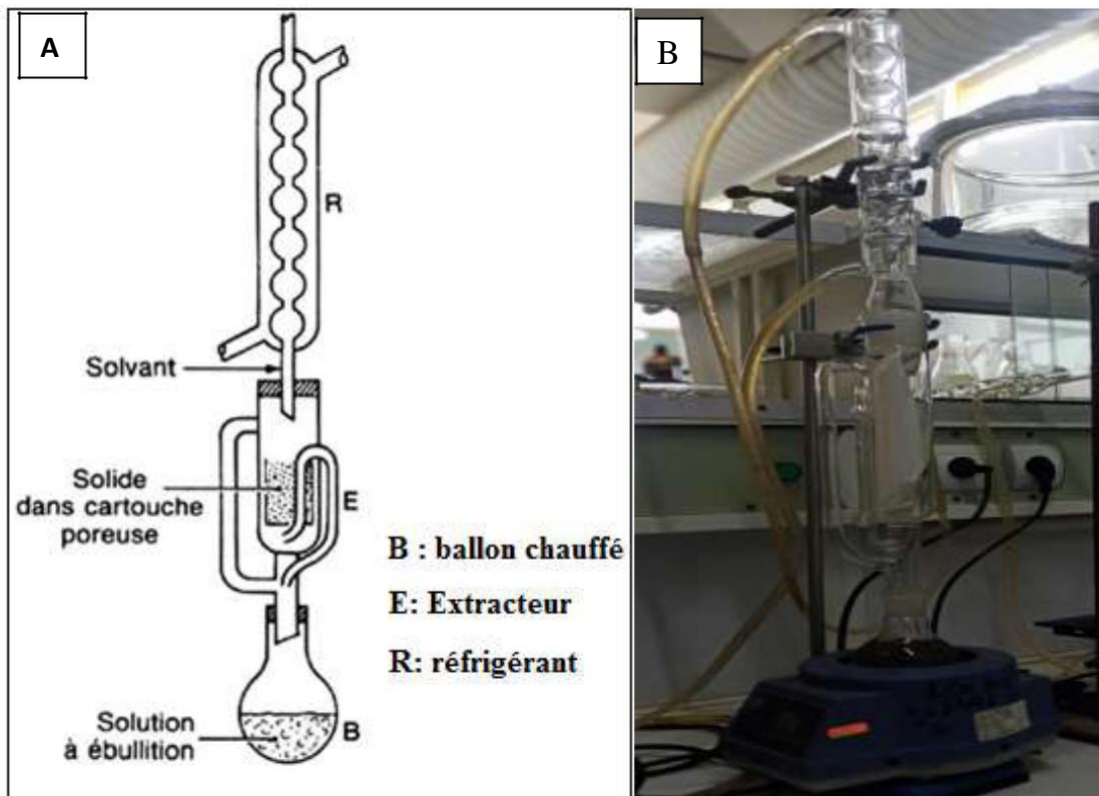


Figure 11 : L'appareil Soxhlet ; **A** : schéma illustrant les composants de l'appareil (Poirot, 2007). **B** : Appareil de Soxhlet (Photo originale, 2022) .

II.2.2. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage est effectué suivant les recommandations de **Cheok et al., (2013)**.

- **Principe**

Les composés phénoliques ou polyphénols sont des métabolites secondaires caractérisés par la présence d'un cycle aromatique portant des groupements hydroxyles libres ou engagés avec un glucide. Les plus représentés des polyphénols sont les anthocyanes, les flavonoïdes et les tanins.

Le dosage des polyphénols totaux par le réactif de Folin-Ciocalteu a été décrit dès 1965.

Le réactif de Folin-Ciocalteu est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et d'acide phosphomolybdique (H₃PMo₁₂O₄₀).

Le réactif est réduit, lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes bleu de tungstène et de molybdène.

La coloration produite, dont l'absorption maximale est comprise entre 725 et 750 nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux.

- **Mode opératoire**

- Un volume de 200 µL de la solution mère d'acide gallique (utilisé comme standard) et de l'extrait méthanolique de l'espèce étudiée sont introduit dans des tubes à essai.
- 1 mL du réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois y est additionné dans chaque tube.
- Après un repos de 5 min, on introduit 800 µL de carbonate de sodium à 7,5%.
- Les tubes sont agités et conservés durant 30 minutes à la température ambiante. L'absorbance est mesurée à 765 nm contre un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre SHIMADZU UV-1202.
- Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique (AG) comme contrôle positif.

Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent d'acide gallique par gramme de matière végétale sèche (**mg EAG/gr de matière sèche**).

II.2.3. Dosage des tanins totaux

La teneur en tanins totaux a été évaluée selon la méthode colorimétrique décrite par **Polshettiwar et al., (2007)**.

- **Principe**

Le dosage est basé sur la réduction, en milieu alcalin, des acides phosphomolybdique et tungstique contenus dans le réactif de Folin-Denis (RFD).

La réaction donne une coloration bleue dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie à 755nm.

- **Mode opératoire**

- Un volume de 0,5mL de RFD et 1mL de carbonate de sodium (Na_2CO_3 30,5%) ont été introduits dans des fioles jaugées.
- Un volume de 100 μL de la dilution des extraits méthanoliques y ont été ajoutés, le volume de la solution a été ajusté à 5mL par l'eau distillée.
- Après une incubation de 30 min, l'absorbance a été mesurée par un spectrophotomètre SHIMADZU UV-1202.
- La teneur en tanins totaux a été déterminée par extrapolation sur une courbe d'étalonnage obtenue à partir d'une série de dilutions de l'acide tannique (SM 10mg/ml).

Les résultats ont été exprimés en milligramme équivalent acide tannique par gramme de matière végétale sèche (**mg EAT/gMS**).

II.2.4. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode adaptée par **Zhishen et al., (1999)**.

- **Principe**

Le dosage est basé sur la formation de complexes entre les flavonoïdes et le trichlorure d'aluminium.

Les complexes produits, de couleur jaune, absorbent dans le visible à 510nm.

- **Mode opératoire**

- Un volume de 500 μ L des extraits bruts sont mélangés avec 2mL d'eau distillée,
- Ajouter au mélange un volume de 150 μ L de nitrite de sodium (NaNO₂) à 5%.
- Après 5min d'incubation, 100 μ L de trichlorure d'aluminium à 10% est rajouté au mélange.
- Après une nouvelle incubation de 6min, Ajouter 1mL de carbonate de sodium 1M.
- Le mélange est bien agité afin d'homogénéiser le contenu.
- L'absorbance de la solution est déterminée à 510nm contre un blanc.
- Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la quercétine comme contrôle positif.

La teneur en flavonoïdes totaux est exprimée en milligramme (mg) équivalent de quercétine par gramme de matière végétale sèche (**mg EQ/g MS**).

II.2.5. Méthodes d'extraction de l'artémisinine d'*Artemisia annua*

- **Procédés d'extraction**

Artemisinine est extraite à partir de 200 mg de poudre de feuilles sèches dans 2 ml de Toluène pendant 2 min (pendant 2 min). L'extrait obtenu est évaporé (rotavapor) et le résidu obtenu est dissous dans du méthanol (1ml d'extrait du toluène évaporé est dissous dans 100 μ l).

- **Détermination de la concentration de l'Artemisinine**

L'analyse physicochimique qui a pour le but de déterminer la concentration de l'artemisinine dans l'espèce *d'Artemisia annua* est réalisé par le centre de CRAPC selon un protocole bien définie cependant, nous n'avons pas eu l'autorisation d'attribuer ce teste et nous avons mentionnée les résultats obtenus qui ont été satisfaisants et attendus.

II.2.6. Evaluation de quelques activités biologiques de l'*A.annua*

II.2.6.1 Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne a été évaluée en deux étapes:

- **A-** La sensibilité des souches bactériennes aux différents extraits a été recherchée par la méthode de diffusion sur disques.
- **B-** La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) a été réalisée par la méthode des micro-dilutions

A- Test de sensibilité

- Des suspensions bactériennes ont été préparées dans une solution physiologique à partir de colonies jeunes (18-24H), en ajustant la turbidité à 0,5 Mc Farland.
- À l'aide d'un écouvillon stérile, les bactéries en suspension ont étéensemencées sur une surface gélosée sèche (gélose Mueller-Hinton liquéfiée, coulée et refroidie dans des boîtes de Pétri).
- Des disques stériles de papier (6 mm de diamètre) ont ensuite été placés puis imprégnés de 10 μ L d'extrait méthanolique.
- Les boîtes ont été incubées à 37°C pendant 24H.

La souche est considérée comme résistante pour un diamètre inférieur à 8mm, modérément sensible entre 8 et 14mm, sensible pour un diamètre d'inhibition entre 14 et 20mm et très sensible si le diamètre est supérieur à 20mm.

B- La méthode des micro-dilutions

Pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice des extraits méthanoliques nous avons procédé comme suit :

- Des suspensions bactériennes des cellules bactériennes jeunes ont été préparées dans des tubes stériles, contenant de l'eau physiologique à une valeur de 0,5 Mc Farland.
- Les suspensions bactériennes S doivent être utilisées dans les 30min suivantes pour éviter le changement du nombre de cellules bactériennes.
- Des différentes dilutions de l'extrait méthanolique sont préparées dans le diméthyle sulfoxyde solvant polaire organosulfuré (DMSO).
- Dans les puits des plaques de micro-tubes, on mélange 50µl les différentes dilutions de l'extrait méthanolique, avec 100µl de Mueller Hinton liquide (MH liquide + rouge de phénol 20mg/ml et du glucose 20g/ml).
- On ajoute dans chaque puits, 50µl de chaque suspension bactérienne.
- Pour vérifier que les résultats de sensibilité sont exacts, il faut inclure un témoin positif et un autre négatif pour chaque souche.
- Les plaques ont été incubées à 37°C pendant 24H.

➤ **Calcul de la CMI**

Elle consiste à déterminer la plus faible concentration d'un agent antimicrobienne, nécessaire pour inhiber la croissance d'un microorganisme (**Metidji.N, 2017**)

II. 2.6.2 Activité anti inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par la méthode de dénaturation des protéines, selon les recommandations d'**Alhakmani et al., (2013)**.

- **Mode opératoire :**

- Le mélange réactionnel est constitué de 2ml d'extrait méthanolique de l'espèce étudiée à différentes concentrations (100-500µg/ml) et 2,8ml d'eau distillée ajustée à pH=6,4(tampon PBS),
- Au milieu réactionnel est ajouté 2ml d'albumine d'œuf
- Le tout est incubé à 37°C pendant 15minutes.
- La même expérience est répétée avec l'acide acétylsalicylique, utilisé comme standard.

- La dénaturation est induite en mettant le mélange réactionnel dans un bain-marie chauffé à 72°C pendant 10 minutes.
- Après refroidissement, l'absorbance est mesurée à 660nm en utilisant l'eau distillée comme blanc.

Le % d'inhibition de la dénaturation des protéines est calculé, en utilisant la formule suivante : **(%) d'inhibition** = $100 \times [Vt/Vc-1]$

Vt = absorbance de l'échantillon d'essai ;

Vc = absorbance de contrôle.

La concentration (IC50) de l'extrait pour une inhibition de 50% est déterminée par la courbe dose-réponse.

II.2.6.3 Activité anti oxydante

L'activité antioxydante de l'extrait méthanolique de l'*Artemisia annua* a été évaluée par la méthode de piégeage anti radicalaire DPPH (**Boulila et al., 2015**).

- **Principe**

Test de piégeage des radicaux libre : le DPPH ou (2-2diphényl-1-picrylhydrazyle) est un radicale stable à températures ambiante et de couleur bleu violète il possède dans sa structure un électron non apparié sur un atome azote –azote. Sa particularité provient de la modification des propriétés d'absorption UV /visible selon son état la forme réduite (DPPH-H) absorbe à 517 nm alors que sa forme oxydée ne présente pas de pic d'absorption (DPPH) (**Figure 12**).

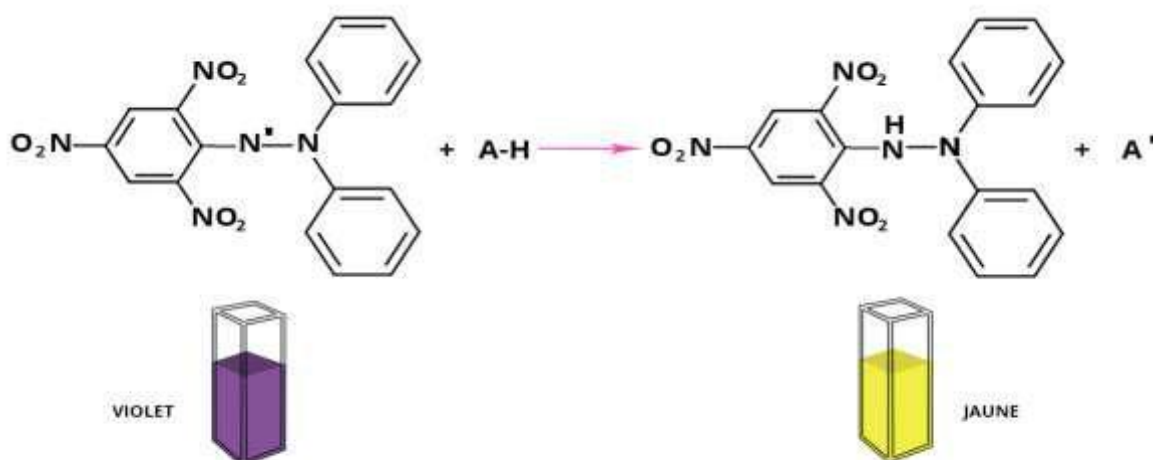


Figure 12 : principe de test anti radicalaire.

Pour l'évaluation de l'activité antioxydante, nous avons comparé l'extrait méthanolique d'*Artemisia annua* avec l'acide ascorbique (Vitamine c) comme contrôle positif ou standard connu pour sa forte teneur en antioxydants

L'efficacité d'un anti oxydant peut être mesurée par sa capacité à réduire le radical libre par le changement de la couleur allant du bleu –violet (forme oxydée) au jaune (forme réduite)

- **Mode opératoire**

- Préparer un volume de 2mL d'une solution méthanolique de DPPH, préparée à 0,04g/l,
- Ajouter 1mL de chacune des dilutions de l'extrait méthanolique et de l'acide ascorbique.
- Incubation pendant 60min à l'abri de la lumière.
- Les absorbances sont lues à 515nm.
- Les courbes exprimant le pourcentage de piégeage du DPPH en fonction de la concentration, en mg/ml, de l'extrait méthanolique et celle de l'acide ascorbique sont tracées).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

III. RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Résultats

III.1.1. Rendement de l'extrait *Artemisia annua*

Le rendement en extrait méthanolique des feuilles d'*Artemisia annua* est exprimé en pourcentage par rapport à la matière végétale sèche.

Le résultat du rendement de l'extrait à partir de 40g de matière végétale en poudre sèches est obtenu à un taux de 46 %.

L'extraction de l'Armoise annuelle locale est réalisée par l'extracteur Soxhlet. L'extrait obtenu est de couleur vert foncé, odeur (**Figure 13**).



Figure 13 : L'extrait des feuilles de l'Armoise annuelle (Photo original, 2022).

III.1.2. Analyse quantitative des principales composantes phénoliques de l'*Artemisia annua*

III.1.2.1. Dosage des polyphénols totaux

Les polyphénols sont estimés par plusieurs méthodes mais la plus utilisée est celle de Folin-ciocalteu. En présence des polyphénols le complexe Folin-ciocalteu change sa

couleur du jaune au bleu ; ce qui permet de mesurer l'intensité de la couleur à longueur d'onde de 765 nm.

La concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait méthanolique des feuilles de l'Armoise annuelle, est déterminée à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage. Cette courbe est tracée en utilisant l'acide gallique (AG) comme standard (**Figure 14**).

Les résultats de dosage des phénols totaux de notre extrait sont exprimés en termes d'équivalent d'acide gallique

L'équation standard de courbe est la suivante : $Y = 17,601x - 0,074$; $r^2 = 0,971$.

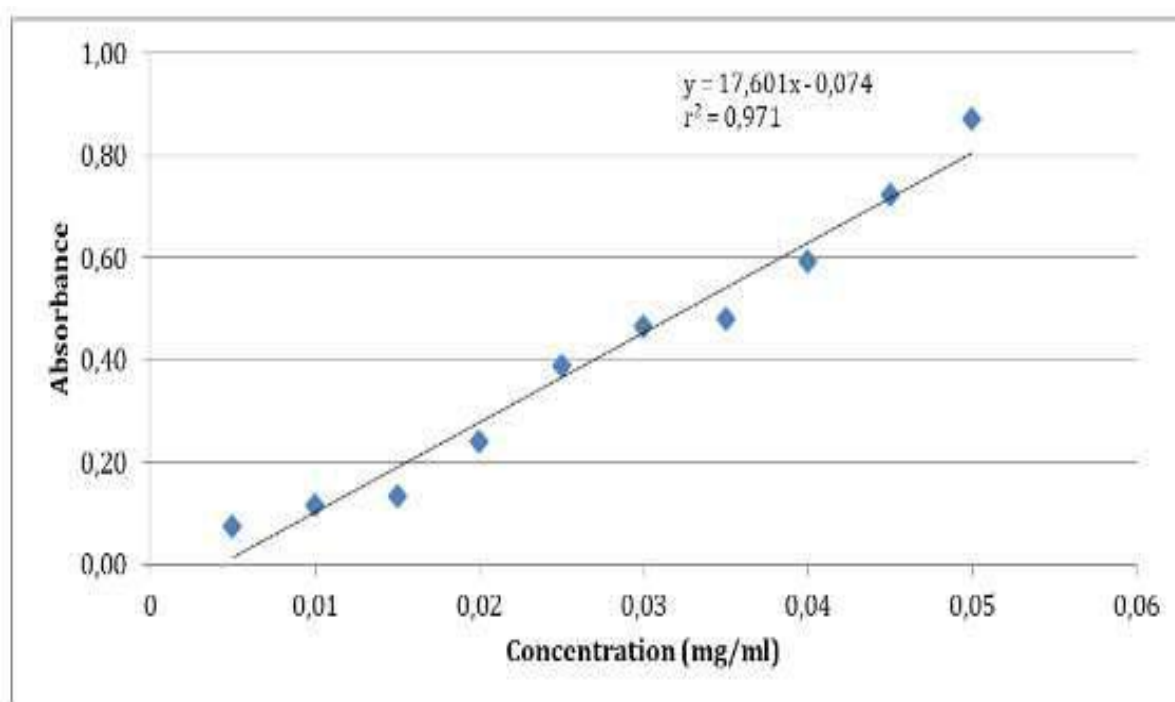


Figure 14 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des composés phénoliques totaux.

La concentration des polyphénols totaux est déduite à partir d'une gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique (0–40 $\mu\text{L}/\text{ml}$). L'absorbance enregistrée sera donc celle de la substance à doser (polyphénols totaux) dans l'extrait de la plante étudiée.

Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par gramme en matière sèche d'extrait (**mg EAG/g d'extrait**).

L'estimation quantitative de la concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait d'*Artemisia annua* est calculée à **5,581 mg EAG / gr MS** (Tableau 2)

Nous avons cherché également la concentration des **polyphénols (tanin totaux et flavonoïdes)** dans notre extrait préparé à base de méthanol à raison de 40 g de matière sèche des feuilles de l'armoise annuelle locale.

III.1.2.2. Dosage des tanins totaux

Les analyses quantitatives des tanins totaux de l'extrait méthanolique des feuilles de l'*A annua*, sont obtenues à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage.

La figure 15 représente la courbe d'étalonnage de la concentration de l'acide tannique (AT) (mg/ml) utilisé comme standard en fonction de l'absorbance (nm).

L'analyse quantitative des tanins de l'extrait méthanolique d'*Artemisia annua* est indiquée en équivalent d'acide tannique EAT par référence à la courbe standard décrite selon l'équation standard de la courbe : **$Y = 0.368x + 0.140$; $r^2 = 0.979$** .

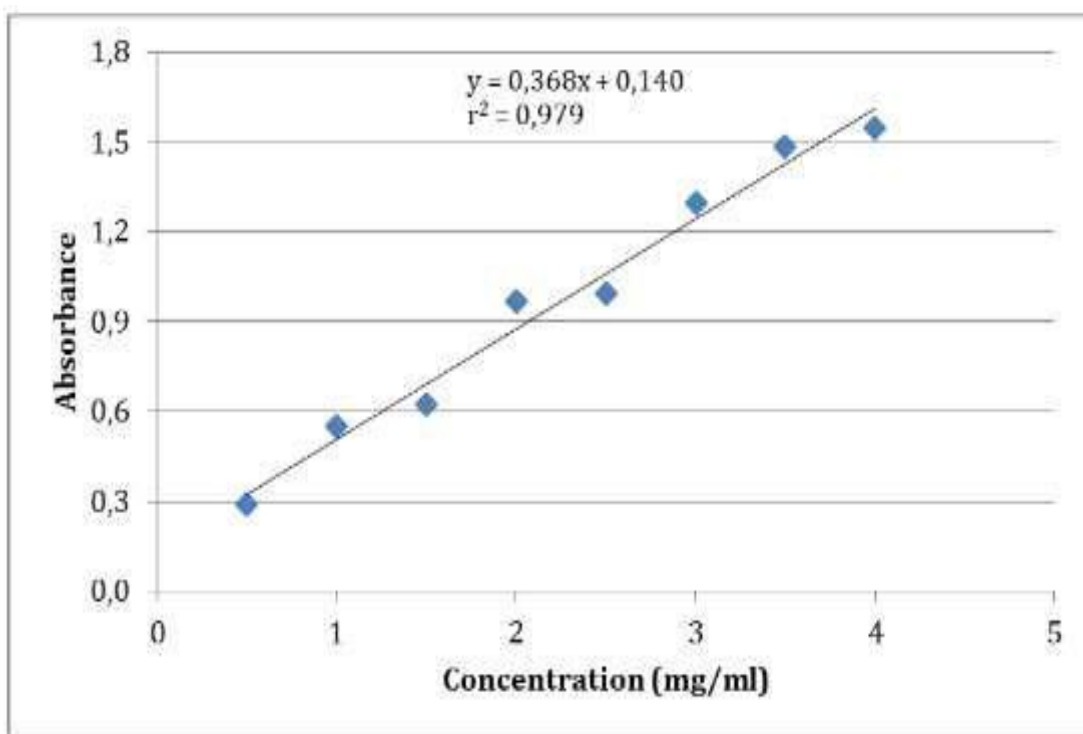


Figure 15 : Courbe d'étalonnage de l'acide tannique pour le dosage des tanins totaux .

L'analyse de la courbe d'étalonnage montre que plus la concentration de l'AT est élevée, plus l'absorbance est importante.

L'absorbance enregistrée sera donc celle de la substance à doser (les tanins totaux) dans l'extrait de la plante étudiée.

Le résultat obtenu concernant la concentration des tanins totaux dans l'extrait méthanolique a montré la teneur de **6.055 mg EAT /g MS (Tableau 2)**.

III.1.2.3. Dosage des flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes dans l'extrait méthanolique des feuilles de l'*A annua L.* est déterminée à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage, tracée en utilisant la quercétine (Q) comme un étalant standard (**Figure16**).

La teneur en flavonoïdes est estimée en milligramme d'équivalent de la quercétine par gramme de matière sèche de l'extrait (EQ/gr MS). L'équation standard de courbe est décrite comme suit : $Y = 0,530x + 0,092$; $r^2 = 0,976$.

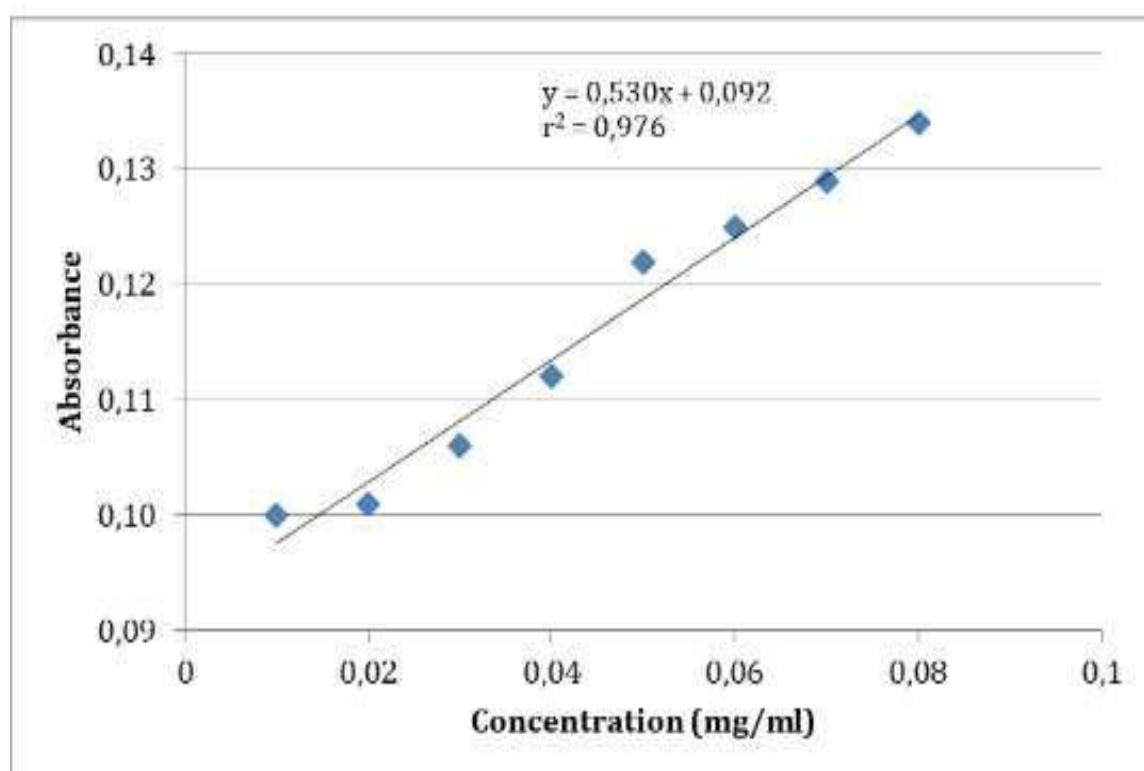


Figure 16: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes.

La figure ci-dessus montre que la concentration de la quercétine est proportionnelle par rapport à l'absorbance. La droite de régression obtenue est linéaire

L'absorbance enregistrée montre alors la présence des flavonoïdes dans notre échantillon de l'armoise annuelle. La quantification des flavonoïdes contenus dans notre extrait est déterminée à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage.

Les résultats du dosage des flavonoïdes dans notre échantillon présente une teneur de l'ordre de **3.725 mg EQ/g MS (Tableau 2)**.

Tableau 2 : Analyse quantitative de composantes phénoliques de l'*Artemisia annua* : les composés phénoliques totaux, tanins totaux et flavonoïdes.

Paramètres	Teneur en	Extrait de l'<i>A. annua</i> à raison de 40 g de feuilles sèches
Composés phénoliques totaux	mg EAG / g MS	5,581
Tanins totaux	mg EAT /g MS	6.055
Flavonoïdes	mg EQ/g MS	3.725

EAG : équivalent d'acide gallique, **EAT** : équivalent d'acide tannique,

EQ : équivalent de la quercétine ; **MS** : matière sèche.

III.1.2.4 Détermination du rendement de l'Artemisinine

D'après le centre de recherche CRAPC ils ont pu déterminer le rendement de Artemisinine la molécule actif de l'*armoise annuelle* .L

[C]=534.88mg dans 30 g d'*Artemisia annua* donc le rendement = 17.83 mg par g de la plante

III.1.3. Evaluation de quelques activités biologiques de l'*A. annua***III.1.3.1. Activité anti bactérienne**

Les activités antibactériennes ont été évaluées qualitativement et quantitativement par la présence ou l'absence de diamètres de zone d'inhibition (IZD) et les valeurs de concentration minimale inhibitrice (MIC) par la méthode de diffusion de puits d'agar et la méthode de micro-dilution. Nous avons testé l'effet antibactérien sur des souches bactériennes a gram positive et négative quelles soient commensales ou pathogènes pour l'homme (**Tableau 3**) .

Tableau 3 : Sensibilité et CMI (mg/ml) des souches bactériennes testées à l'extrait méthanolique de l'*A. annua* .

Espèces bactériennes	L'extrait de feuilles <i>D'Artemisia annua</i>	Gram
Acinetobacter baumannii NDM-1	2.1	Négatif
Enterococcus faecalis ATCC 29212	2.5	Positive
Escherichia coli ATCC 25922	4	Négatif
Escherichia coli ATCC 8739	2.9	Négatif
Klebsiella pneumoniae	R	Négatif
Salmonella typhimurium ATCC 14028	4	Négatif
Serratia marcescens	S.N.D	Négatif
Staphylococcus aureus ATCC 25923	5	Positive
Staphylococcus aureus ATCC 6538	S.N.D	Positive

R→ résistant.

S.N.D→ souche sensible mais la CMI n’a pu être déterminée.

NB:NDM→ New Delhi métallo-bêta-lactamase (carbapénémase).

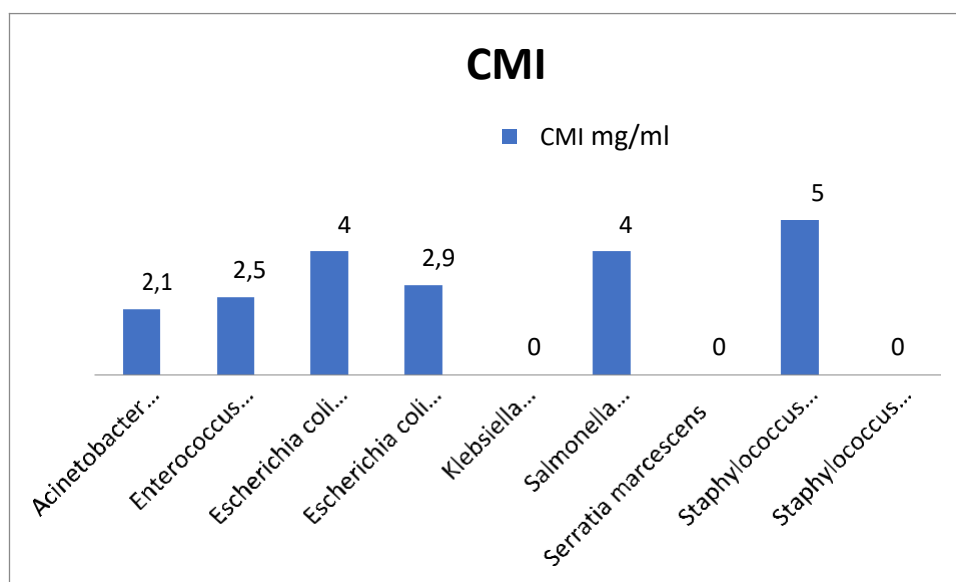


Figure 17 : Histogramme représentatif des concentrations minimale inhibitrice de quelques souches bactériennes.

L’analyse des résultats de la sensibilité des souches bactériennes testées aux extraits méthanoliques de l’*Artemisia annua* confirment que l’espèce végétale étudiée est douée de propriétés anti bactériennes.

L’extrait présente une activité antibactérienne plus importante, vis-à-vis de *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* et *Staphylococcus aureus* avec des CMI de 2.1, 2.5, 4 ,2.9, 4 et5 mg/ml respectivement. La plante est résistante uniquement pour la bactérie *Klebsiella pneumoniae*.

III.1.3.2. Activité anti inflammatoire

L’*Artemisia annua* constitue une source potentielle de molécules naturelles bioactives qui empêche la dénaturation des protéines naturelles.

L’étude de l’activité anti-inflammatoire a pour objectif la vérification in vitro de l’effet anti-dénaturation induit par l’extrait méthanolique dans l’albumine d’œuf

L'activité anti-inflammatoire des extraits méthanolique des feuilles de l'Armoise annuelle, a été déterminée à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage. Cette courbe est tracée en utilisant l'acide acétylsalicylique « aspirine » comme standard et exprime l'augmentation de l'absorbance des protéines en fonction de la concentration de l'aspirine (**Figure18**) .

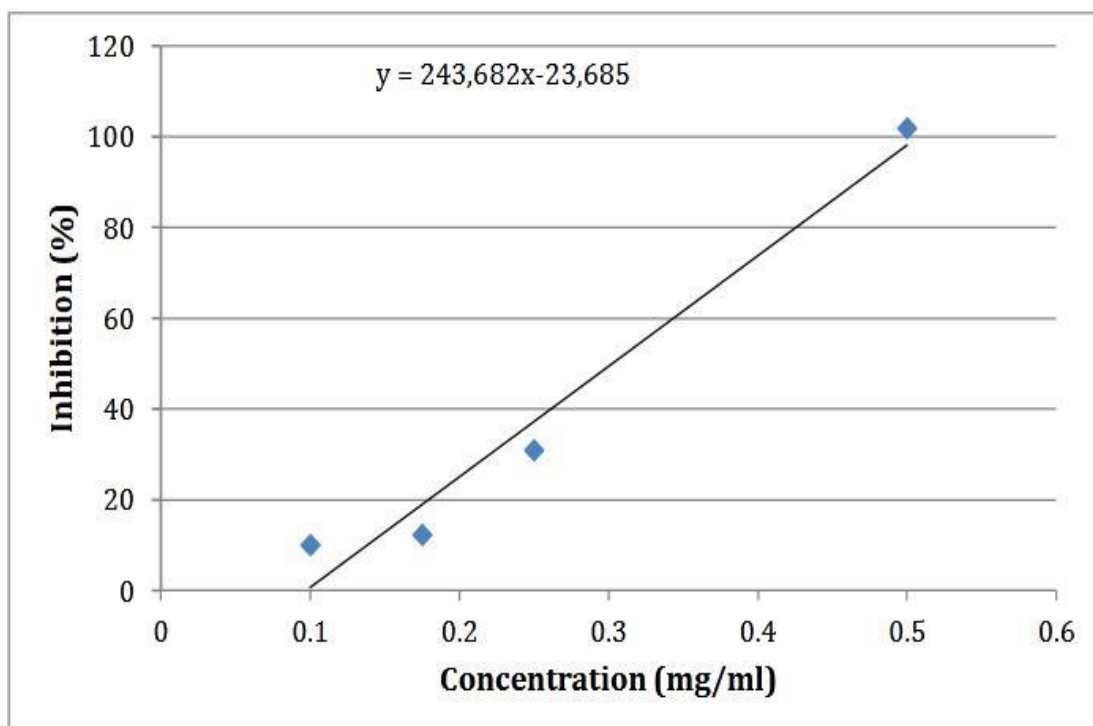


Figure 18: Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines en fonction de la concentration de l'aspirine.

Nous avons tracé la courbe représentant le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines en fonction de la concentration de l'armoise.

L'équation de courbe est décrite comme suit : $Y = 243,682x - 23,685$ $r^2 = 0.997$

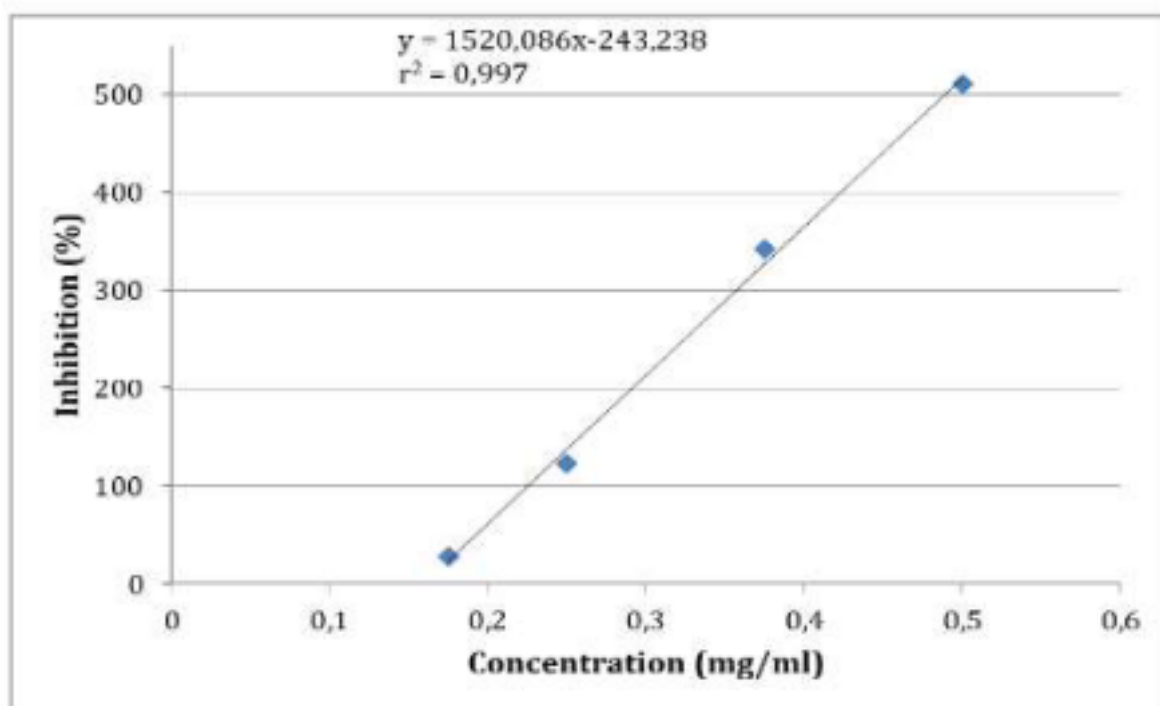


Figure 19 : Pourcentage d’inhibition de la dénaturation des protéines en fonction de la concentration de l’armoise.

Les résultats de l’activité anti- inflammatoire de cette plante sont représentés en comparaison avec l’aspirine (utilisé comme médicament de référence) et sont présentés sur le tableau ci-dessous. La concentration de l’extrait pour une inhibition de 50% des protéines (IC50) est déterminée par la courbe dose-réponse.

Tableau 4 : Valeurs des concentrations inhibitrices à 50% (IC50)

Espèce	Aspirine	Armoise
IC 50(mg/ml)	0.302	0.193

IC : Inhibitrice Concentration

L’évaluation de l’activité anti-inflammatoire in vitro, par la méthode de dénaturation d’albumine d’œuf, la valeur IC50 obtenue par une régression linéaire, activité inhibitrice de 50% de l’extrait méthanolique était de 0,193 mg/ml, alors que l’IC50 de l’aspirine était de 0.302 mg/ml.

Le paramètre de la IC 50 a été utilisé pour classer l'extrait méthanolique avec l'aspirine selon l'ordre suivant : **Extrait méthanolique > aspirine.**

III.1.3.3. Activité anti oxydante

Afin de quantifier les molécules antioxydants présentes dans l'extrait méthanoliques des feuilles de l'armoise annuelle, nous avons utilisés l'acide ascorbique (Vitamine C) comme standard connu pour son excellente activité antioxydante.

L'activité anti radicalaire de l'extrait été évaluée par leur activité inhibitrice sur une solution méthanolique de DPPH mesurée à 517 nm .le standard utilisés étaient l'acide ascorbique (vitamine C).

Les activités anti radicalaire du standard et de l'extrait d'armoise sont illustrées dans (**la figure 20**) et (**la figure 21**) respectivement.

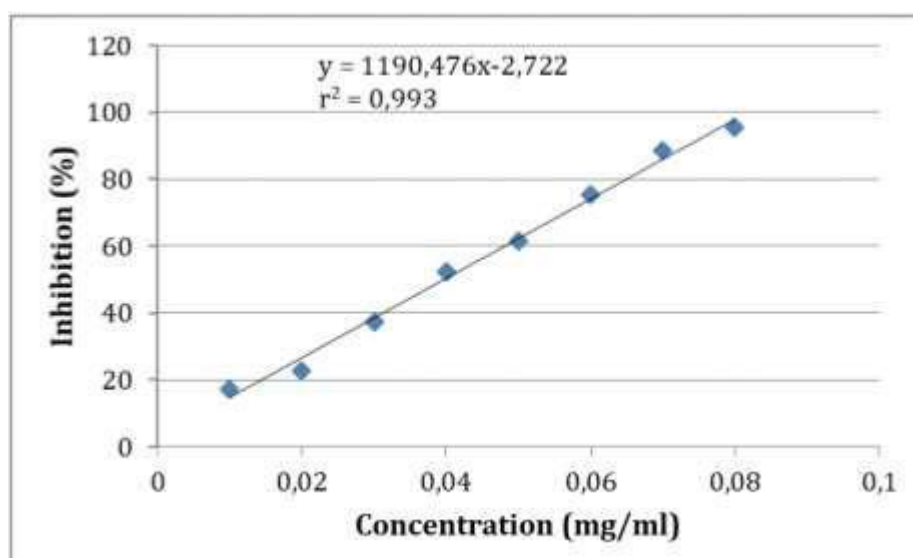


Figure 20 : Pourcentage de piégeage du radical DPPH en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.

La courbe d'étalonnage exprime l'augmentation de l'absorbance du radicale DPPH en fonction de la concentration du standard acide ascorbique ; ce qui montre la présence de molécules anti oxydante (**figure20**).

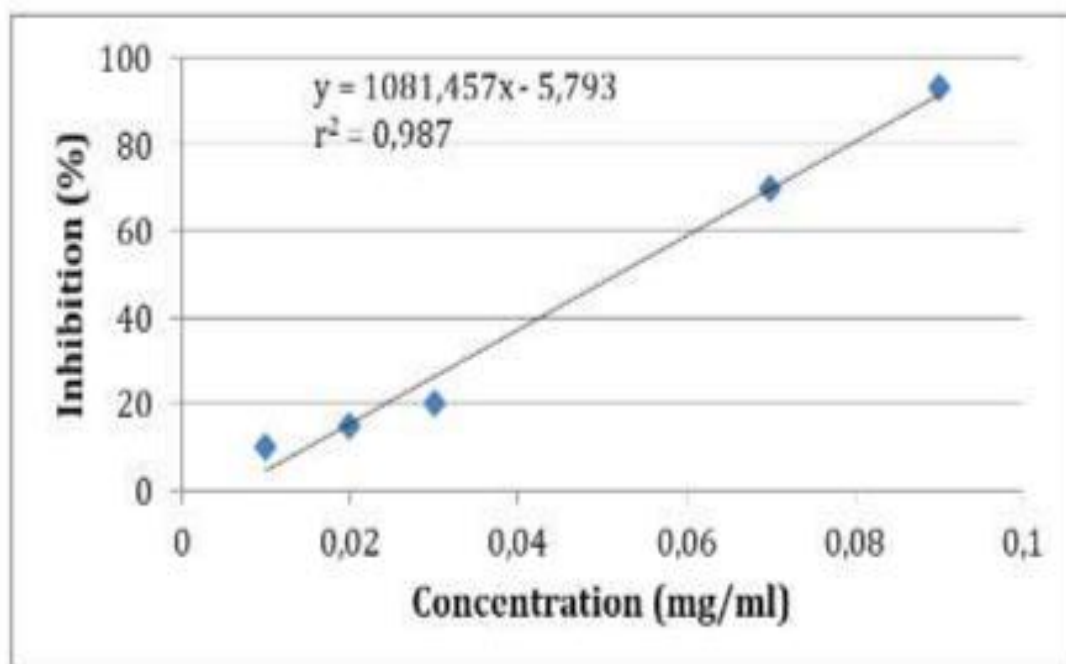


Figure 21: Pourcentage de piégeage du radical DPPH en fonction de la concentration de l'extrait méthanolique de l'armoise.

Cette courbe d'étalonnage exprime l'augmentation de l'absorbance du radical DPPH en fonction de la concentration de l'extrait méthanolique de l'armoise ; ce qui montre la présence de molécules anti oxydante (**figure21**).

La Détermination d'IC50 : Ce paramètre est défini comme la concentration d'antioxydant requise pour diminuer la concentration initiale de 50%, il est inversement lié à la capacité antioxydante.

L'IC50 est inversement proportionnel à la capacité antioxydante d'un composé, parce qu'il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d'IC50 est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Valeurs des concentrations inhibitrices à 50% (IC50).

Espèce	Acide Ascorbique	Armoise
IC 50(mg/ml)	0.040	0.052

A partir du **tableau 5** nous remarquons que l'armoise possède une concentration inhibitrice de **0.052mg /ml** supérieure de celle de l'acide ascorbique **0.040mg/ml**.

Donc l'armoise possède une activité anti radicalaire (l'activité de DPPH) inférieure à celle enregistrée pour le standard (acide ascorbique). Cependant, l'activité antioxydante de notre extrait est proche de celle de la vitamine C ce qui reflète son importance.

D'après ces résultats, nous constatons que l'acide ascorbique reste l'antioxydant le plus efficace par rapport à notre extrait méthanolique de la plante étudiée.

Cette importante activité antioxydante semble être liée à la richesse de l'extrait de l'*A annua* L.en composés phénoliques.

III.2. DISCUSSION

L'extraction de l'Armoise annuelle locale est réalisée par l'extracteur Soxhlet. L'extrait obtenu est de couleur vert foncé avec un rendement de 46%. En comparaison avec d'autres travaux internationaux sur la même espèce nous constatons que notre résultat est supérieur par rapport aux autres travaux qui ont trouvés un rendement de 20.2%.

(Bassene .E et *al.*, 2006).

Nous avons procédé à la quantification des principaux composés de la plante L'estimation quantitative de la concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait d'*Artemisia annua* est calculée à **5,581 mg EAG / gr MS**

La quantité totale en polyphénols dans l'extrait méthanolique d'*Artemisia annua* dépend du type d'extrait c'est à dire de la polarité du solvant utilisé dans l'extraction. La solubilité élevée des phénols dans les solvants polaires donne la concentration élevée de

ces composés. L'extrait obtenus en utilisant le méthanol, le solvant est polaire pour l'extraction (Stankovi, 2011).

Les composés phénoliques totaux peuvent être chimiquement regroupés en trois grandes catégories : les polyphénols (tanins et flavonoïdes), les phénols simples (acides phénoliques) et un groupe divers (Luthria et al., 2006).

Nous avons quantifié les polyphénols dans l'extrait l'*Artemisia annua*, le dosage des tanins totaux révèle une teneur de **6.055 mg EAT / g MS**. Le dosage des flavonoïdes dans l'extrait montre une teneur de l'ordre de **3.725 mg EQ/gr MS**.

D'après Skowrya et al., (2014) : La teneur totale en phénols et la teneur totale en flavonoïdes ont été établies et trois tests ont été utilisés pour mesurer la capacité antioxydante de l'extrait de plante. La mesure de la capacité de piégeage contre le cation radical acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS), la capacité d'absorption des radicaux oxygène (ORAC) et le pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP) étaient de 314,99 μM Équivalents Trolox (TE)/g DW, 736,26 μM TE/g DW et 212,18 μM TE/g DW, respectivement. UN.

bouchenak, Degaichia, et Lamcharbi (2018) ont rapporté que l'armoise annuelle enregistre les teneurs en tanins quel que soit le mode d'extraction.

Selon l'étude de Czechowski et al., (2019), les chercheurs ont sélectionné quatre types de souche du végétal *Artemisia annua*: l'une était de type sauvage; l'une était porteuse d'une mutation perturbant l'enzyme CHI-1 impliquée dans la synthèse des flavonoïdes; Une porteuse de mutations sur une étape de la biosynthèse de l'artémisinine perturbant l'amorpha-4,11-diène synthase (ADS), enzyme-clé dans la production de la molécule et une dernière souche impliquant une mutation de CYP71AV1 intervenant dans la deuxième phase de la biosynthèse de l'artémisinine. D'après les même auteurs, la souche naturelle de l'*A. annua* montre une concentration en artimisinine de l'ordre de 5 mg/ml et en flavonoïde de l'ordre de 0,7 mg/ml. A propos des extraits de feuille comportant la mutation CHI-1, les chercheurs ont constaté une réduction de l'activité anti plasmodiale de 1,6 fois par rapport au type sauvage de la plante. Sans doute à cause de la suppression de la synergie de certains flavonoïdes. La mutation sur l'enzyme ADS entraîne une perte de formation de l'artémisinine de plus de 98% ainsi qu'une diminution de l'activité antipaludique de 22 fois par rapport au type sauvage. Enfin, les mutants CYP71AV1 qui

produisaient exclusivement des flavonoïdes engendraient une perte d'activité anti plasmodiale de plus de 260 fois par rapport à la souche non mutée. La bioactivité *in vitro* des flavonoïdes contre *P. falciparum* semble donc négligeable comparé à l'artémisinine, seul composé de la plante ayant une véritable action antipaludique (Czechowski *et al.*, 2019).

L'analyse de nos résultats sur la sensibilité des souches bactériennes testées à l'extrait méthanolique de l'*Artemisia annua* montre que cette espèce présente l'activité antibactérienne la plus importante, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (CMI= 5 mg/ml) suivis par *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium* (CMI= 4 mg/ml), respectivement. La plante est résistante uniquement pour la bactérie *Klebsiella pneumoniae* ce qui confirme que cette dernière est douée de propriétés anti bactériennes et présente des potentiel en thérapie contre certaines infections bactérienne

Plusieurs recherches scientifiques ont prouvé l'efficacité de l'extrait de la plante mais sur d'autres espèces tels que l'*Artemisia herba alba*. Les études sur cette plante a donné un diamètre d'inhibition pour *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* et *salmonella* est de 12.7 ,12.2 et 12.2 respectivement .donc elles sont supérieur par rapport à nos résultats cela est dû à la différence de l'espèce et des composants de cette dernière. (Cherif Nesrine, 2016).

Nous remarquons aussi d'après le tableau de la CMI réalisé par (Mesa *et al.*,2015) que le huile essentiel de l'*A. annua* a un effet sur les gram positif et gram négatif plus élevé que l'extrait méthanolique sur les souches bactériennes et aussi l'extrait méthanolique a la capacité d'inhibition des Gram positif supérieur à celle des Gram négatif

L'utilisation de huile essentielle de l'*A annua* dans l'inhibition des souches bactériennes est beaucoup mieux que l'utiliser en extrait méthanolique parce qu'il garde leur métabolites secondaire lors de l'extraction.

Nous avons évalué *in vitro* l'activité anti-inflammatoire par la méthode de dénaturation d'albumine d'œuf. Les résultats révèlent que la valeur IC50 obtenue par une régression linéaire est de 0,193 mg/ml alors que la IC50 de l'aspirine était de 0.302 µg/ml ce qui suggère une activité inflammatoire plus importante dans la plante que dans le médicament anti-inflammatoire standard utilisé.

Il semblerait que les effets anti-dénaturation observés pour l'albumine d'œuf lorsqu'elles interagissent avec l'extrait méthanolique des feuilles de l'*A. annua*, riche en polyphénols, pourraient être manipulés comme des criblages de première étape pour sélectionner des produits naturels pour le développement de médicaments thérapeutiques.

Notre étude avait clairement démontré que l'extrait méthanolique possède une activité anti-dénaturation aux doses plus faibles qui sont à sélectionner pour des écrans à large spectre en vue de développer des médicaments à intérêt thérapeutique.

Selon ces résultats, on constate que l'extrait méthanolique de l'*Artemisia annua* possède une activité anti inflammatoire supérieure à celle du standard (aspirine), qui est considéré comme le chef de file salicylates et fait partie de la famille des anti inflammatoire non stéroïdiens avec une valeurs de (0.193 mg/ml) (**Benoit Provent ., 2021**) (**Tanasescu.S, 2000**).

L'artémisinine est un composé qui s'est révélé à l'emploi faiblement toxique ; ce qui a renforcé encore son intérêt et en fait un anti paludéen en premier plan (**mengal et al., 1993**) est extraite et purifiée à partir des feuilles sèches ; les résultats obtenu du centre CRAPC montre que la concentration en artemisinin (mg/ml) =534.88mg dans 30 g et donc le rendement est de 17.83 mg se qui signifié que 1g d'*Artemisia annua* contient 17.83 mg d'artémisinine qui est une valeur impotante .

Selon l'organisation mondiale de la santé la quantité d'artémisinine trouvée dans l'*artemisia annua* est variable ,des concentrations allant de 0.02% à 1.07% ont été signalées dans les feuilles séchées d'échantillons sauvages (**OMS , 2020**).

D'autres études ont démontré que la plante d'*artemisia annua* .L contient en moyenne entre environ 0.15% et 0.30% en poids d'artémisinine ; selon la partie de la plante et le stade de floraison (**wang, wang, you, & jiaxinxe, 2020**) .

Alors que notre plante présente une concentration de 1.78% elle est très riche en artémisinine si on compare ce résultats avec celui de l'**OMC 2020** et les études de **wango 2020**.

L'*Artemisia annua* est une importante vertu thérapeutique associée à la présence de l'artémisinine. ; le principe active de l'*A. annua*et d'autres métabolites secondaires qui contribue dans ce mécanisme par l'inhibition des pro-kinase (MAPK),l'inhibition de la

production de NO induite par les liposaccharides de prostaglandine E2 et de cytokines pro inflammatoires (IL-1 beta , IL -6 , IL-10) (**Wan-su Kim ., 2015**).

L'artésunate a également diminué l'expression des ARNm de TLR4 et TLR9 .TLR est un récepteur qui induit l'activation de la réponse inflammatoire par le recrutement de protéine adaptatrice telles que MyD88 qui conduit à l'activation de NF-kB et à la production de cytokines pro-inflammatoire. Il convient de noter que l'artésunate peut inhiber l'expression induite par LPS de TLR4, MyD88 et NF-kB en bloquant la dégradation de l'inhibiteur de NF-kb . (**Axelle septembre ., 2020**)

L'inflammation représente environ 25% des facteurs cancérigènes c'est un élément essentiel dans la progression tumorale (**Lisa M Coussens, 2002**) .L'*A. annua* contribue également dans l'inhibition du cancer par ces métabolites secondaires tels que la quercétine qui présente un excellent potentiel anticancéreux en tant que agent anti prolifératif et stimule également l'apoptose aussi, elle peut abroger la multirésistance aux médicament dans les cellules tumorales et favoriser les influences antitumorales d'autres modalités médicamenteuse (**Heba M, 2022**)

D'après notre étude, nous avons démontré que l'*Artemisia annua* possède une importante activité anti oxydante. Les résultats de cette étude indiquent que l'extrait d'*A. annua* peut convenir à une utilisation dans la matrice alimentaire comme substitut aux antioxydants synthétiques.

Selon **Skowyra et al., (2014)**, les extraits d'*annua* ont également montré de bonnes propriétés antioxydantes dans des émulsions d'huile de tournesol à 10 % pendant un stockage prolongé (45 jours) à 32 °C.

Selon les travaux de (**Budiana et al., (2017)**) sur l'espèce *Artemisia sp* cette activité antioxydante est due aux flavonoïdes totaux et les composés phénoliques. Selon (**Martin-Nizard et al., 2003**) ces composant sont capable d'inhiber in vitro l'oxydation des LDL par le cuivre Cu⁺² .

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Sembiring et al., (2022)** qui ont prouvé que l'extrait méthanolique d'*artemisia annua* montre une activité antioxydant remarquable dans les balayage de radical DPPH .aussi Ces résultats présente une capacité de neutralisé de radicale libre DPPH prés de la vitamine C avec une valeur de (0.052mg/ ml) à 50 %

(IC50) .et ça en accord avec les résultat de Achat en 2014 plus la valeurs de la IC50 de l'extrait est plus petite plus l'activité antioxydant est fort .(**Achat,2014**).

La capacité antioxydant de l'*Artemisia annua* est associée à la teneur élevée en flavonoïdes et à diversité des types de composés phénoliques(**Malaterre et al., 2020**).Cependant, des études prouvent que l'effet protecteur de *Artemisia annua* contre la peroxydation des lipides et des dommages à l'ADN semble être associé à la capacité de l'extrait *Artemisia annua* à induire des enzymes antioxydants notamment NQO1 (NAD(P)H :quinone oxydoréductase 1 de manière médiée par Nrf2 (**Toroser et al , 2006**)L'excès des radicaux libre non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentiels de nos cellules ce qui entraînant des pathologie.Le stress oxydant est le facteur originale déclenchant plusieurs pathologies (**Masson, 2008**) parmi les quelle l'asthme qui est une maladie caractérisés par une constriction des voies respiratoire (**Futura, 2022**).

Quelques rapports indiquent qu'*A. annua* est l'une des quatre plantes médicinales avec le niveau ORAC (capacité d'absorption des radicaux oxygène) le plus élevé (**Zheng et al., 2001 ; Brisibe et al., 2009**) La capacité antioxydante totale (ORAC) des extraits de feuilles et d'inflorescences d' *A. annua* a été rapportée à 1 125 et 1 234 µmoles de Trolox équiv/g, respectivement, ce qui représente la moitié aux deux tiers de l'ORAC de l'origan (l'ORAC le plus élevé rapporté pour une herbe) extraits. L'activité antioxydante élevée de l'extrait d' *A. annua* est probablement due à sa forte teneur en composés phénoliques. Plus de 50 composés phénoliques différents appartenant à cinq grands groupes (flavones, flavonols, coumarines, acides phénoliques et un groupe divers ont été signalés chez *A. annua* (**Lai et al., 2007**).

Une relation importante existe entre le stress oxydative ; la réponse inflammatoire et l'activité de l'insuline lors de diabète .et l'*Artemisia annua* montre son efficacité par l'inhibition de certain enzyme cette inhibition considérée comme stratégie dans la gestion de la glycémie (**Bhakuni et al., 2001**).

CONCLUSION

CONCLUSION

L'*Artemisia annua* L. est largement utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies. En raison de ses multiples activités biologiques, l'*A. annua* attire de plus en plus l'attention notamment pour ses effets anticancéreux et anti-infectieux. Bien que l'artémisinine soit la principale molécule active, la plante contient une multiplicité d'autres substances biologiquement actives en particulier les composés phénoliques.

Afin de pallier le manque de rapports scientifiques caractérisant l'*A.annua* locale nous nous sommes intéressés par la valorisation de l'extrait méthanolique des feuilles dont le rendement est obtenu à 46 % à partir de 40 g de la matière sèche.

L'analyse physico-chimique effectué au centre CRAPC a permis de déterminer le rendement de l'Artemisinine à raison de 17.83 mg dans la matière sèche des feuille de l'*A. annua*.

L'extrait méthanolique d'*A. annua* à fait l'objet de dosages par g de matière sèche :

- La teneur en phénols totaux est de l'ordre de **5,581 mg** d'équivalent d'acide gallique.
- Le taux des tanins totaux est obtenu à **6.055 mg** d'équivalent d'acide tannique
- La concentration en flavonoïdes est estimée à **3.725mg** d'équivalent de la quercétine

Nous avons évalué quelques activités biologiques de l'extrait de l'armoise annuelle :

- L'activité antibactérienne la plus importante de l'*A. annua* est enregistrée vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (**CMI = 5 mg/ml**) suivis par *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*(**CMI = 4 mg/ml**). Cependant *Klebsiella pneumoniae* est résistante à la diversité des types de phénols présents dans les feuilles.
- L'activité anti-inflammatoire, par la méthode de dénaturation des protéines, révèle des CI50 de **0,193 mg/ml** et **0.302 mg/ml** pour respectivement l'extrait et l'aspirine. Cela suggère une activité anti-inflammatoire est plus importante pour l'armoise due à la présence de l'artémisinine et autres molécules bioactives.
- L'*A. annua* possède une activité anti radicalaire (DPPH) inférieure à celle enregistrée pour le standard (acide ascorbique). Cependant, l'activité antioxydante de notre extrait est proche de

celle de la vitamine C, avec respectivement IC obtenue à **0.052 mg /ml** et **0.040 mg/ml**, due à sa forte teneur en flavonoïdes et autres composés phénoliques.

Les résultats obtenus suggèrent que l'extrait des feuilles de l'*A. annua* peut avoir une efficacité contre certaines infections bactériennes. L'*A. annua* peut convenir à une utilisation dans la matrice alimentaire comme substitut aux antioxydants et anti-inflammatoires synthétiques.

Nos résultats suggèrent d'une part que l'armoise annuelle pourrait être une source de nouvelles molécules ou dérivés semi-synthétiques pharmacologiques et d'autre part l'espèce pourrait avoir de nouveaux potentiels thérapeutiques et prophylactiques pour traiter ou prévenir certaines pathologies.

Quelques perspectives peuvent être mises en évidence à partir de notre recherche

- Identifier et déterminer les concentrations en molécules actives dans des extraits de graines de tiges et des fleurs.
- Révéler d'autres activités biologiques et potentiels phyto-thérapeutiques de l'armoise annuelle *in vivo et in vitro*.
- Il serait intéressant d'étudier les dérivés semi-synthétiques de l'artémisinine et des tanins et des flavonoïdes à fin d'augmenter la biodisponibilité et l'effet pharmacologique.
- Étudier l'efficacité des biomolécules actives contre le cancer et les modes d'action moléculaires sous-jacents chez des modèles animaux.
- Penser à améliorer l'effet de l'artémisinine administrée comme complément alimentaire en combinaison avec d'autres substances actives pour un effet synergique plus actif pharmacologiquement.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques

- **Alireza Masiha et al. (2012).** l'activité anti bactérienne de l'huile essentiel de *Artemisia annua* in vitro . *Zahedan Journal De recherche médicales et scientifique* .
- **Almatroodi, S. e. (2021).** cibles thérapeutiques potentielles de la quercétine, un flavonol végétal , et son role dans la thérapie de divers types de cancer par modulation de divers voies de signalisation cellulaire. *Academic Open Access Publishing* .
- **Amiritpal Singh, Y. F. (2020).** interactions des polyphénols en tant que composés antioxydant et anti inflammatoire dans l'axe cerveau-foie-intestin. *national Libearary of medicine* .
- **Axelle septembre ., e. a. (2020).** *Artemisia annua* , une plante traditionnelle mise en lumière . *MDPI* .
- **Ben saad .L (2013, septembre 19).** ETUDE DE LA SEPARATION DES FLUIROQUINOLES PAR HPLC :APPLICATION A L'ETUDES DE LEURS DEGRADATION PAR RAYONNEMENT GAMMA. *Mémoire Master chimie analytique* . université El Manar, tunis. Bhakuni, R. S., D. C. Jain, R. P. Sharma, et S. Kumar. 2001. « Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity » . *Current Science* 80 (1): 35-48.
- **Boutten, Anne, Delphine Goven, Élise Artaud-Macari, et Marcel Bonay. 2011.** « La voie Nrf2 en pathologie respiratoire ». *médecine/sciences* 27 (11): 966-72. <https://doi.org/10.1051/medsci/20112711012>.
- **Bridgford, Jessica L., Stanley C. Xie, Simon A. Cobbold, Charisse Florida A. Pasaje, Susann Herrmann, Tuo Yang, David L. Gillett, et al. 2018.** « Artemisinin Kills Malaria Parasites by Damaging Proteins and Inhibiting the Proteasome ». *Nature Communications* 9 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06221-1>.
- **Benoît Provent ., e. a. (2021).** Bénéfices et risques de l'aspirine dans le traitement des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur : une revue systématique de la littérature. *hal.uca.fr* .
- **Cherif Nesrine, L. I. (2016).** l'activité anti oxydante et anti bactérienne de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* . microbiologie appliqué, tizi ouzou algérie .

Références bibliographiques

- **D.Fuzimoto, A. (2021).** un aperçu des propriétés anti SARS-CoV2de l'artemisia annua , de son associés aux protéines et sa réorientation pour le traitement du COVID-
. *journal de médecine intégrative* .
- **Das, S. (2012).** Artemisia annua (QINGHAO): revue pharmacologique . *journal international de recherche scientifique et pharmacologique* .
- **Dominique Mazier, e. M. (2016).** Youyou tu , de Mao Zedong au Prix Nobel. *Prix Nobel de médecine en 2015 :William C. Campbell, Satoshi omura et Youyou tu* . paris France.
- **Eun Ji Kim, G. (2017).** Effets induits par l'apoptose de l'extrait d'Artemisia annuaL. en modulant les voie de signal PTEN/P53/PDK/AKTpar PTEN/P53de manière indépendante dans les cellules cancéreuses du colon.
- **Fatma Kabouche, M. S. (2019, juillet 10).** contibution à l'études de la toxicité aigue de différents extrait de Ruta tuberculata et Pergularia tomentosa in vivo. *Mémoire contibution à l'études de la toxicité aigue de différents extrait de Ruta tuberculata et Pergularia tomentosa in vivo* . biochimie appliqué , Biskra , algérie .
- **Gaber El Saber Batiha et al. (2020).** l'activité pharmacologique , les propriétés biochimiques et la pharmacocinétique duprincipalflavonoide polyphénolique naturel: la quercétine .
- **GAIRARD, P. (2020, juin 16).** thèse de doctorat. *Artemisia et paludisme : une phytothérapie controversée* . grenoble, pharmacie , france .
- **Giulia Abate ., e. a. (2021).** analyse phyto chimique et anti inflammatoire de différents extraits éthalonique de l'artemisia annua . *biomoleculs* .
- **Gopalakrishnakone, R. P. (2008, juin 28).** potentiel thérapeutique des plantes comme anti micobiens pour la découvert de médicament .
- **Halina Ekiert et al. (2021).** Artemisia annua -importance en médecine traditionnelle et l'état actuel des connaissances sur la chimie ,l'activité biologique et les application possibles . *Thieme E-Books* .

Références bibliographiques

- **Hamouda, I. (2017).** analyse phytochimique comparative et activités anti microbienne in vitro de la cyano bactérie *Spirulina platensis* et de l'algue verte *Chlorella pyrenoidosa* : application potentielle des composant bioacifs comme alternative aux maladies infectieuses. Saad Dahleb, blida Algérie.
- **Haoyang Zou, P. P. (2021).** Un examen des activités pharmacologiques et de l'effet synergique de la quercétine avec des agents à petites molécules. *science direct* .
- **Hassiba, D. (2016).** Polycopié du cours : Technique d'extraction ,de purification et de conservation . *Technique d'extraction , purification et de conservation Master I : Analyses biochimique* . science de nature et de vie , Sétif, Algérie .
- **Heba M, e. a. (2022).** Quercétine et cancer : nouvelles connaissances sur les effets thérapeutiques sur les cellules cancéreuses de l'ovaire. *ResearchGate* .
- **Jeune Shin Ko, E. J. (2020).** les poly phénols l'extrait d'*Artemisia annua* L. présent des effets anti cancéreuse sur les cellules cancéreuses du sein humaines MDA-MB231radio résistance en suppriment les phénotype des cellules souches ,la b-caténine et MMP-9. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute* .
- **kadour zoubir et al. (2022).** *eef* .
- **Kassahun Dires Ayenew, T. B. (2018).** evaluation des activité antipyrétique d'extrait aqueux de feuilles d'*Artemisia annua* chez les souris . *journal académique* .
- **Kundan Singh Bora, A. S. (2011).** the Genus *Artemisia* : A comprehensive Review. *the Genus Artemisia : A comprehensive Review* .
- **Linlin Chen ., e. a. (2017).** réponses inflammatoire et maladies associées à l'inflammation dans les organes . *Oncocible* .
- **Lisa M Coussens, Z. W. (2002).** inflammation et cancer . *nature* .
- **Lutgen, P. (2019).** *Artemisia Afra* et *Artemisia annua* et l'hypertention. *MedCrave* .
- **Manich Kumar Verma, S. S. (2020).** revue sur les propriétés pharmacologiques de *Artemisia annua* . *journal de pharmacologie et phytochimie* .

Références bibliographiques

- **OMS. (2020).** utilisation des formes non pharmaceutique d'*Artemisia annua*.
utilisation des formes non pharmaceutique d'Artemisia annua .
- **Hassiba, D. (2016).** Polycopié du cours : Technique d'extraction ,de purification et de conservation . *Technique d'extraction , purification et de conservation Master I : Analyses biochimique* . science de nature et de vie , Sétif, Algérie .
- **Kundan Singh Bora, A. S. (2011).** the Genus *Artemisia* : A comprehensive Review.
the Genus Artemisia : A comprehensive Review .
- **Kundan Singh Bora, A. S. (2011).** the Genus *Artemisia* : A comprehensive Review.
the Genus Artemisia : A comprehensive Review .
- **Leroul N, B. H. (2020, septembre16).** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits de la menthe :*Mentha rotundifolia*. *Evaluation de l'activité antioxydante des extraits de la menthe :Mentha rotundifolia* . Blida, Algérie.
- **Metidji.N. (2017).** contribution à l'etude des effets antibactériens, antifongique et anti oxydant d'*Ammoides verticillata* récoltée dans la région de Tlemcen. *contribution à l'etude des effets antibactériens, antifongique et anti oxydant d'Ammoides verticillata récoltée dans la région de Tlemcen* . Tlemcen.
- **Penchev, P. I. (2010, 7 20).** Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions. Génie des Procédés et de l'Environnement, Toulouse France.
- **Poirot, R. (2007).** méthodologie pour le passage en continu d'extraction de solute à partir de matière végétale. *researchgate* .
- **Ben Moussa MT. (s.d).** cours_22_alcaloides. *GENERALITES SUR LES ALCALOIDES* . batna, pharmacie, algérie.

Références bibliographiques

- **Aynew KD ., K. T. (2018).** evaluation des activités anti pyrétiques d'extraits aqueux et éthanoliques de feuilles d'artemisia annua chez les souris. *journal of medicinal plantss research* , 315-319.
- **PENCHEV, P. I. (2010, 7 20).** Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions. Génie des Procédés et de l'Environnement, Toulouse France.
- **Prakash C, G. B. (s.d.).** l'activité de Artemisia annua anti bactérienne in vitro posussé à l'inde. *IntJGreenPharma* .
- **Ranjana Soni., e. a. (2022).** une revue concise sur l'artemisia annua L : une source majeure de divers composés médicinaux. *une revue concise sur l'artemisia annua L : une source majeure de divers composés médicinaux* .
- **revue international de science et de recherche pharmaceutique . (2012, novembre 16).** ARTEMISIA ANNUA (QINGHAO):REVUE PHARMACOLOGIQUE . Kolkata , pharmacologie, West Bengal,India: département de pharmacologie .
- **Rira, M. (2020, juin 9).** thèse de doctorat . *les tanins hydrolysables et condensés : une piste pour la réduction de la production du méthane entérique par les ruminants en milieu tropical* . agronomie.
- **Saber G Darband et al. (2018).** Quercétine: un flavonoïde alimentaire fonctionnel avec des propriétés chimio-préventives potentielles dans le cancer colorectal. *Wiley Online Library* .
- **Shuqiao Zhanget, M. Z. (2021).** une approche pharmacologique en réseau pour révéler les mécanisme sous-jacents de l'Artemisia annua deans le traitement du carcinome hépatocellulaire.
- **Tanasescu.S, L. T. (2000).** pharmacologie de l'aspirine . *science direct* .
- **Wan-su Kim ., e. a. (2015).** effet anti inflammatoire , antioxydant et anti microbiens des extrait d'Artemisininine d'Artemisia annua . *NCBI* .
- **Xinchi Freng., e. a. (2020).** application traditionnelle et la recherche pharmacologique moderne d'Artemisia Annua. *science direct* .

Références bibliographiques

- **Yan-xiang Zhang, S. d.-x. (2009).** effet immunosuppresseur de l'extrait éthanolique d'*Artemisia annua* sur les reponse cellulaire et anticorps spécifique de souris contre l'ovalbumine . *Immunopharmacologie et immunotoxicologie* .
- « artémisinine ». s. d. Consulté le 9 avril 2022. <https://boowiki.info/art/antipaludeen/artemisinine.html>.
- **Beyraghdar Kashkooli, Arman, Alexander R. van der Krol, Patrick Rabe, Jeroen S. Dickschat, et Harro Bouwmeester. 2019.** « Substrate Promiscuity of Enzymes from the Sesquiterpene Biosynthetic Pathways from *Artemisia Annu*a and *Tanacetum Parthenium* Allows for Novel Combinatorial Sesquiterpene Production ». *Metabolic Engineering* 54 (juillet): 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2019.01.007>.
- « Cherrah - Devant les membres de jury .pdf ». s. d.
- **COQUERET, Dr Dom. s. d.** « ARMOISE ANNUELLE - [BIENFAITS des PLANTES MEDICINALES] ». Consulté le 3 avril 2022. http://www.medicunaplanta.com/spip.php?article83#outil_sommaire_1.
- **Dewick, Paul M. 2002.** *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons.
- **E., Coste, Françoise Fons, Sylvie Rapior, et Jaumel J. 2015.** *Trente-sept plantes chinoises (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae). Caractères botaniques, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique / Thirty-seven Chinese herbs (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae). Botanical characteristics, pharmacological investigation and therapeutical properties*.
- **Emadi, Fatemeh, Narguess Yassa, Abbas Hadjiakhoondi, Cordian Beyer, et Mohammad Sharifzadeh. 2011.** « Sedative Effects of Iranian *Artemisia Annu*a in Mice: Possible Benzodiazepine Receptors Involvement ». *Pharmaceutical Biology* 49 (8): 784-88. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.548389>.
- **Farmanpour-Kalalagh, Karim, Arman Beyraghdar Kashkooli, Alireza Babaei, Ali Rezaei, et Alexander R. van der Krol. 2022.** « Artemisinins in Combating Viral

Références bibliographiques

- Infections Like SARS-CoV-2, Inflammation and Cancers and Options to Meet Increased Global Demand ». *Frontiers in Plant Science* 13. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2022.780257>.
- « **Feng et al. - 2020** - Traditional application and modern pharmacological.pdf ». s. d.
 - **Feng, Xinchu, Shijie Cao, Feng Qiu, et Boli Zhang. 2020.** « Traditional Application and Modern Pharmacological Research of *Artemisia Annua* L ». *Pharmacology & Therapeutics* 216 (décembre): 107650. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107650>.
 - **Ferreira, Jorge F.S., Devanand L. Luthria, Tomikazu Sasaki, et Arne Heyerick. 2010.** « Flavonoids from *Artemisia annua* L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer ». *Molecules* 15 (5): 3135-70. <https://doi.org/10.3390/molecules15053135>.
 - **Huang, Jun, Li-Qun Ma, Yongle Yang, Nana Wen, Wan Zhou, Congli Cai, Qinghua Liu, et Jinhua Shen. 2017.** « Chloroform Extract of *Artemisia Annua* L. Relaxes Mouse Airway Smooth Muscle ». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017 (novembre): e9870414. <https://doi.org/10.1155/2017/9870414>.
 - **Judd, Rika, M. Caleb Bagley, Mingzhuo Li, Yue Zhu, Caiyan Lei, Seyit Yuzuak, Måns Ekelöf, et al. 2019.** « Artemisinin Biosynthesis in Non-Glandular Trichome Cells of *Artemisia Annua* ». *Molecular Plant* 12 (5): 704-14. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2019.02.011>.
 - **Kim, Hyung-Jin, Seon Il Jang, Young-Jun Kim, Hun-Taeg Chung, Yong-Gab Yun, Tai-Hyun Kang, Ok-Sam Jeong, et Youn-Chul Kim. 2004.** « Scopoletin Suppresses Pro-Inflammatory Cytokines and PGE2 from LPS-Stimulated Cell Line, RAW 264.7 Cells ». *Fitoterapia* 75 (3): 261-66. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2003.12.021>.
 - **Kim, Mi Hye, Ji Yeon Seo, Kwang Hyun Liu, et Jong-Sang Kim. 2014.** « Protective Effect of *Artemisia annua* L. Extract against Galactose-Induced Oxidative Stress in Mice ». *PLoS ONE* 9 (7): e101486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101486>.

Références bibliographiques

- « **L' Artemisia annua** ». s. d. **La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. Consulté le 4 avril 2022.** <https://maison-artemisia.org/l-artemisia-du-cote-agronomique/artemisia-annua/>.
- « **L'artémisinine en tant que médicament anticancéreux : progrès récents dans le profilage des cibles et les mécanismes d'action - Wong - 2017 - Medicinal Research Reviews - Wiley Online Library** ». s. d. Consulté le 4 avril 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/med.21446>.
- **Meriem, Laraba, Serrat Amina, et Ouassaa Ghania.** s. d. « Etude in vitro de l'activité antioxydante des polyphénols isolés à partir d'une plante médicinale », 93.
- **Pan, Rong, Yue Dai, Xinghua Gao, et Yufeng Xia.** 2009. « Scopolin Isolated from Erycibe Obtusifolia Benth Stems Suppresses Adjuvant-Induced Rat Arthritis by Inhibiting Inflammation and Angiogenesis ». *International Immunopharmacology* 9 (7): 859-69. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.02.019>.
- **Sanner, Alexandre.** 2008. « L'artémisinine et ses dérivés: apports de la médecine traditionnelle chinoise dans la lutte contre le paludisme chimiorésistant et perspectives contemporaines », 187.
- **Sanogo, Matilebou.** 2021. « « Etats de lieux des utilisations de Artemisia annua. L » ». Thesis, USTTB. <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5203>.
- **Septembre-Malaterre, Axelle, Mahary Lalarizo Rakoto, Claude Marodon, Yosra Bedoui, Jessica Nakab, Elisabeth Simon, Ludovic Hoarau, et al.** 2020a. « Artemisia Annua, a Traditional Plant Brought to Light ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (14): 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms21144986>.
- ———. 2020b. « Artemisia annua, a Traditional Plant Brought to Light ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (14): 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms21144986>.
- « **Toroser et al. - 2006 - Mechanisms of γ -glutamylcysteine ligase regulation.pdf** ». s. d.

Références bibliographiques

- **Wang, Bo, Arman Beyraghdar Kashkooli, Adrienne Sallets, Hieng-Ming Ting, Norbert C. A. de Ruijter, Linda Olofsson, Peter Brodelius, et al. 2016.** « Transient Production of Artemisinin in *Nicotiana Benthamiana* Is Boosted by a Specific Lipid Transfer Protein from *A. Annuua* ». *Metabolic Engineering* 38 (novembre): 159-69. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2016.07.004>.
- **Wang, Youke, Yuting Wang, Fengming You, et Jianxin Xue. 2020a.** « Novel Use for Old Drugs: The Emerging Role of Artemisinin and Its Derivatives in Fibrosis ». *Pharmacological Research* 157 (juillet): 104829. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104829>.
- ———. **2020b.** « Novel Use for Old Drugs: The Emerging Role of Artemisinin and Its Derivatives in Fibrosis ». *Pharmacological Research* 157 (juillet): 104829. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104829>.
- **CHEOK, C.Y. ;CHIN, N.L. ; YUSOF, Y.A. ; TALIB, R.A. & LAW, C.L.** “Optimization of total monomeric anthocyanin (TMA) and total phenolic content (TPC) extractions from mangosteen (*Garciniamangostana*Linn.) hull using ultrasonic treatments”. *Industrial Crops and Products* n°50, **2013**, p1-7
- **POLSHETTIWAR S.A., GANJIWALE R.O., WADHER S.J., YEOLE P.G.** “Spectrophotometric estimation of total tannins in some ayurvedic eye drops”. *Indian J Pharm Sci*, **2007**, 69:574-6.
- **ZHISHEN, J., MENGCHENG, T., JIANMING, W.** “The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals”. *Food Chemistry*, **1999**, 64:55.
- **BOULILA, A.& al.** “Determination of phytochemicals and antioxydant activity of methanol extractsobtained from the fruit and leaves of Tunisian *Lyciumintricatum*Boiss.”. *Food Chemistry*n°174, 2015, p577-584.
- **ALHAKMANI, F.; KUMAR, S. & KHAN, S. A.** ‘Estimation of total phenolic content,in-vitro antioxidant and anti-inflammatoryactivity of flowers of *Moringaoleifera*’. *AsianPacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(8), 2013. ELSIVIER, p623-627.
-

Références bibliographiques

- **D.Fuzimoto, A. (2021).** un aperçu des propriétés anti SARS-CoV2 de l'artémisia annua , de son association aux protéines et sa réorientation pour le traitement du COVID-19. *journal de médecine intégrative* .
- **Fatma Kabouche, M. S. (2019, juillet 10).** contribution à l'étude de la toxicité aiguë de différents extraits de *Ruta tuberculata* et *Pergularia tomentosa* in vivo. *Mémoire contribution à l'étude de la toxicité aiguë de différents extraits de Ruta tuberculata et Pergularia tomentosa in vivo* . biochimie appliquée , Biskra , algérie .
- **Halina, .. a. (2021).** Artemisia annua -importance in traditional medicine and current State of knowledge on the chemistry biological activity and possible applications. *biological and pharmacological activity reviews* .
- **Ranjana Soni., e. a. (2022).** une revue concise sur l'artémisia annua L : une source majeure de divers composés médicinaux. *une revue concise sur l'artémisia annua L : une source majeure de divers composés médicinaux* .
- **Xinchi Freng., e. a. (2020).** application traditionnelle et la recherche pharmacologique moderne d'Artemisia Annua. *science direct* .
- **Acosta de la Luz, Lérida, et Ricardo Castro Armas. 2009.** « Botánica, biología, composición química y propiedades farmacológicas de Artemisia annua L. » *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 14 (4): 0-0.
- **#. 2020.** « L'Artemisia plante miracle, vraiment ? » Salle de presse | Inserm. 2 juillet 2020. <https://presse.inserm.fr/lartemisia-plante-miracle-vraiment/40111/>.
- **Achat, Sabiha. s. d.** « Polyphénols de l'alimentation: extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques », 261.« artémisinine ». s. d. Consulté le 9 avril 2022.
- **Bao, L. D., X. H. Ren, R. L. Ma, Y. Wang, H. W. Yuan, et H. J. Lv. 2015.** « Efficacy of Artemisia Annua Polysaccharides as an Adjuvant to Hepatitis C Vaccination ». *Genetics and Molecular Research: GMR* 14 (2): 4957-65. <https://doi.org/10.4238/2015.May.11.29>.

Références bibliographiques

- **Bilia, Anna Rita, Francesca Santomauro, Cristiana Sacco, Maria Camilla Bergonzi, et Rosa Donato. 2014.** « Essential Oil of Artemisia Annua L.: An Extraordinary Component with Numerous Antimicrobial Properties ». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM* 2014: 159819. <https://doi.org/10.1155/2014/159819>.
- **Bhakuni, R. S., D. C. Jain, R. P. Sharma, et S. Kumar. 2001.** « Secondary metabolites of Artemisia annua and their biological activity ». *Current Science* 80 (1): 35-48.
- **Boutten, Anne, Delphine Goven, Élise Artaud-Macari, et Marcel Bonay. 2011.** « La voie Nrf2 en pathologie respiratoire ». *médecine/sciences* 27 (11): 966-72. <https://doi.org/10.1051/medsci/20112711012>.
- **Bridgford, Jessica L., Stanley C. Xie, Simon A. Cobbold, Charisse Florida A. Pasaje, Susann Herrmann, Tuo Yang, David L. Gillett, et al. 2018.** « Artemisinin Kills Malaria Parasites by Damaging Proteins and Inhibiting the Proteasome ». *Nature Communications* 9 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06221-1>.
- **Budiana, Wempi, Aris Suhardiman, Asep Roni, Isnugraheni Sumarah, et Theodorik Erik Nara. 2017.** « Aktivitas antioksidan ekstrak daun tiga genus Artemisia sp dengan metode DPPH serta penetapan kadar total flavonoid, fenol dan karotenoid ». *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi* 5 (2): 38. <https://doi.org/10.26874/kjif.v5i2.106>.
- **Cao, Zhijia, Huainian Zhang, Xiaoyan Cai, Wei Fang, Dong Chai, Ying Wen, Hongsheng Chen, Fujiang Chu, et Yongli Zhang. 2017.** « Luteolin Promotes Cell Apoptosis by Inducing Autophagy in Hepatocellular Carcinoma ». *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 43 (5): 1803-12. <https://doi.org/10.1159/000484066>.
- **Chang, Young-Su, et Eun-Rhan Woo. 2003.** « Korean Medicinal Plants Inhibiting to Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Fusion ». *Phytotherapy Research: PTR* 17 (4): 426-29. <https://doi.org/10.1002/ptr.1155>.

Références bibliographiques

- « Cherrah - Devant les membres de jury .pdf ». s. d.
- **Choi, Eun-Yong, Chan Young Park, Seong Hyun Ho, Su-Jin Park, Donghyun Kim, Byoungduck Han, et Seon-Hee Kim. 2021.** « Anti-Obesity Effects of Artemisia annua Extract in Zucker Fatty Rats and High-Fat Diet Sprague Dawley Rats through Upregulation of Uncoupling Protein 1 ». *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 30 (1): 32-43. <https://doi.org/10.7570/jomes20097>.
- **Clark, D. L., S. Su, et E. A. Davidson. 1997.** « Saccharide Anions as Inhibitors of the Malaria Parasite ». *Glycoconjugate Journal* 14 (4): 473-79. <https://doi.org/10.1023/a:1018551518610>
- **Donato, Rosa, Francesca Santomauro, Anna Rita Bilia, Guido Flamini, et Cristiana Sacco. 2015.** « Antibacterial Activity of Tuscan Artemisia Annu Essential Oil and Its Major Components against Some Foodborne Pathogens ». *LWT - Food Science and Technology* 64 (2): 1251-54. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.07.014>.
- **Efferth, Thomas. 2017.** « From Ancient Herb to Modern Drug: Artemisia Annu and Artemisinin for Cancer Therapy ». *Seminars in Cancer Biology* 46 (octobre): 65-83. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.02.009>.
- **Efferth, Thomas, Marta R. Romero, Dana G. Wolf, Thomas Stamminger, Jose J. G. Marin, et Manfred Marschall. 2008.** « The Antiviral Activities of Artemisinin and Artesunate ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (6): 804-11. <https://doi.org/10.1086/591195>.
- **Fatima, BOUCHENAK, DEGAICHIA Hocème, et LAMGHARBI Abdelbaki. 2018.** « ÉVALUATION IN VITRO DU POTENTIEL ANTIFONGIQUE DE L'HUILE ESSENTIELLE ET DES EXTRAITS MÉTHANOLIQUES D'UNE ASTERACEAE ARTEMISIA ABSINTHIUM L. », 10.
- « **Feng et al. - 2020 - Traditional application and modern pharmacological.pdf** ». s. d.
- **Feng, Xinchu, Shijie Cao, Feng Qiu, et Boli Zhang. 2020.** « Traditional Application and Modern Pharmacological Research of Artemisia Annu L ». *Pharmacology & Therapeutics* 216 (décembre): 107650. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107650>.

Références bibliographiques

- **Ferreira, Jorge F.S., Devanand L. Luthria, Tomikazu Sasaki, et Arne Heyerick. 2010a.** « Flavonoids from *Artemisia annua* L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer ». *Molecules* 15 (5): 3135-70. <https://doi.org/10.3390/molecules15053135>.
- **Ferreira, Jorge F. S., Devanand L. Luthria, Tomikazu Sasaki, et Arne Heyerick. 2010.** « Flavonoids from *Artemisia Annu*a L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer ». *Molecules (Basel, Switzerland)* 15 (5): 3135-70. <https://doi.org/10.3390/molecules15053135>. ———. 2010b. « Flavonoids from *Artemisia annua* L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer ». *Molecules* 15 (5): 3135-70. <https://doi.org/10.3390/molecules15053135>.
- **Futura. s. d. « Définition | Asthme | Futura Santé ». Futura. Consulté le 4 juin 2022.** <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-asthme-3030/>.
- **Gupta, Prakash C., B. Dutta, D. Pant, P. Joshi, et D. R. Lohar. 2009.** « In Vitro Antibacterial Activity of *Artemisia Annu*a Linn. Growing in India ». *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 3 (3). <https://doi.org/10.22377/ijgp.v3i3.96>.
- **Gairard, Pierre. s. d.** « *Artemisia* et paludisme: une phytothérapie controversée », 160.
- **Jeong, Woo-Sik, Mira Jun, et Ah-Ng Tony Kong. 2006.** « Nrf2: A Potential Molecular Target for Cancer Chemoprevention by Natural Compounds ». *Antioxidants & Redox Signaling* 8 (1-2): 99-106. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.99>.
- **Jo, Junghyo, Oksana Gavrilova, Stephanie Pack, William Jou, Shawn Mullen, Anne E. Sumner, Samuel W. Cushman, et Vipul Periwal. 2009.** « Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth ». *PLoS Computational Biology* 5 (3): e1000324. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000324>.
- **Krishna, Sanjeev, Leyla Bustamante, Richard K. Haynes, et Henry M. Staines. 2008.** « Artemisinins: Their Growing Importance in Medicine ». *Trends in Pharmacological Sciences* 29 (10): 520-27. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.07.004>.

- **Kim, Hyung-Jin, Seon Il Jang, Young-Jun Kim, Hun-Taeg Chung, Yong-Gab Yun, Tai-Hyun Kang, Ok-Sam Jeong, et Youn-Chul Kim. 2004.** « Scopoletin Suppresses Pro-Inflammatory Cytokines and PGE2 from LPS-Stimulated Cell Line, RAW 264.7 Cells ». *Fitoterapia* 75 (3): 261-66. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2003.12.021>.
- **Kim, Mi Hye, Ji Yeon Seo, Kwang Hyun Liu, et Jong-Sang Kim. 2014.** « Protective Effect of *Artemisia annua* L. Extract against Galactose-Induced Oxidative Stress in Mice ». *PLoS ONE* 9 (7): e101486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101486>.
- **Lang, Sophia J., Michael Schmiech, Susanne Hafner, Christian Paetz, Carmen Steinborn, Roman Huber, Menna El Gaafary, et al. 2019.** « Antitumor Activity of an *Artemisia Annua* Herbal Preparation and Identification of Active Ingredients ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 62 (septembre): 152962. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152962>.
- **Lai, Jia-Ping, Yew Heng Lim, Jin Su, Han-Ming Shen, et Choon Nam Ong. 2007.** « Identification and Characterization of Major Flavonoids and Caffeoylquinic Acids in Three Compositae Plants by LC/DAD-APCI/MS ». *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 848 (2): 215-25. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.10.028>.
- « L'artémisinine en tant que médicament anticancéreux : progrès récents dans le profilage des cibles et les mécanismes d'action - **Wong - 2017** - *Medicinal Research Reviews* - **Wiley Online Library** ». s. d. Consulté le 4 avril 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/med.21446>.
- **Li, Ke-Ming, Xian Dong, Yu-Nan Ma, Ze-Hong Wu, Yong-Ming Yan, et Yong-Xian Cheng. 2019.** « Antifungal Coumarins and Lignans from *Artemisia Annua* ». *Fitoterapia* 134 (avril): 323-28. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.02.022>.
- **Martin-Nizard, Françoise, Sevser Sahpaz, Christophe Furman, Jean-Charles Fruchart, Patrick Duriez, et François Bailleul. 2003.** « Natural Phenylpropanoids Protect Endothelial Cells against Oxidized LDL-Induced Cytotoxicity ». *Planta Medica* 69 (3): 207-11. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38474>.

Références bibliographiques

- **Masson, Elsevier. s. d.** « Stress oxydant et pathologies humaines ». EM-Consulte. Consulté le 10 juin 2022. <https://www.em-consulte.com/article/87978/stress-oxydant-et-pathologies-humaines>.
- **Meriem, Laraba, Serrat Amina, et Ouassaa Ghania. s. d.** « Etude in vitro de l'activité antioxydante des polyphénols isolés à partir d'une plante médicinale », 93.
- **Milbradt, Jens, Sabrina Auerochs, Klaus Korn, et Manfred Marschall. 2009.** « Sensitivity of Human Herpesvirus 6 and Other Human Herpesviruses to the Broad-Spectrum Antiinfective Drug Artesunate ». *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 46 (1): 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.017>.
- **Melillo de Magalhães, Pedro, Isabelle Dupont, Aurélie Hendrickx, Aurélie Joly, Thomas Raas, Stéphanie Dessy, Thérèse Sergent, et Yves-Jacques Schneider. 2012.** « Anti-Inflammatory Effect and Modulation of Cytochrome P450 Activities by Artemisia Annu Tea Infusions in Human Intestinal Caco-2 Cells ». *Food Chemistry* 134 (2): 864-71. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.195>.
- **Nosrati, Hamed, Naser Sefidi, Ali Sharafi, Hossein Danafar, et Hamidreza Kheiri Manjili. 2018.** « Bovine Serum Albumin (BSA) Coated Iron Oxide Magnetic Nanoparticles as Biocompatible Carriers for Curcumin-Anticancer Drug ». *Bioorganic Chemistry* 76 (février): 501-9. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.033>.
- **Nibret, Endalkachew, et Michael Wink. 2010.** « Volatile Components of Four Ethiopian Artemisia Species Extracts and Their in Vitro Antitrypanosomal and Cytotoxic Activities ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 17 (5): 369-74. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.07.016>.
- **Nosrati, Hamed, Naser Sefidi, Ali Sharafi, Hossein Danafar, et Hamidreza Kheiri Manjili. 2018.** « Bovine Serum Albumin (BSA) Coated Iron Oxide Magnetic Nanoparticles as Biocompatible Carriers for Curcumin-Anticancer Drug ». *Bioorganic Chemistry* 76 (février): 501-9. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.033>.
- **Pan, Rong, Yue Dai, Xinghua Gao, et Yufeng Xia. 2009.** « Scopolin Isolated from Erycibe Obtusifolia Benth Stems Suppresses Adjuvant-Induced Rat Arthritis by

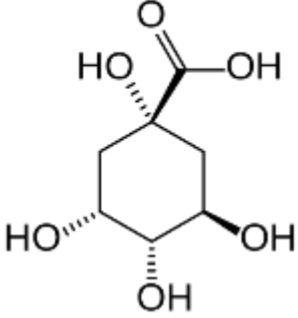
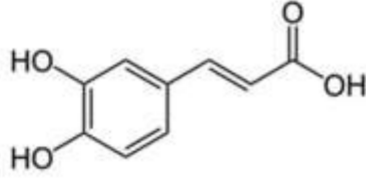
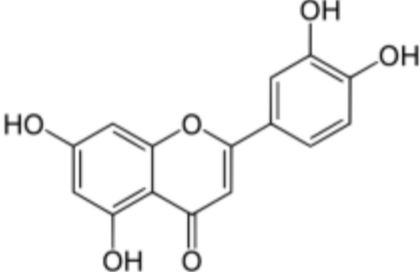
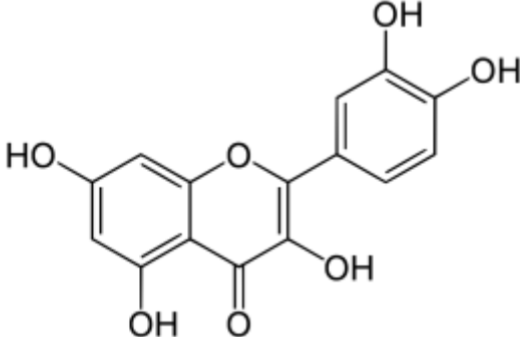
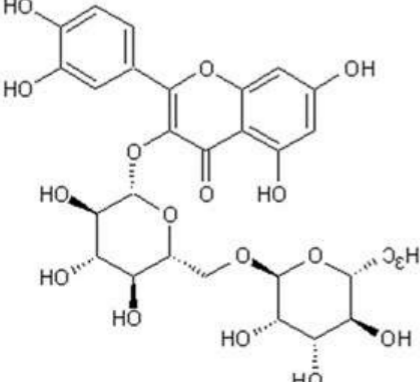
Références bibliographiques

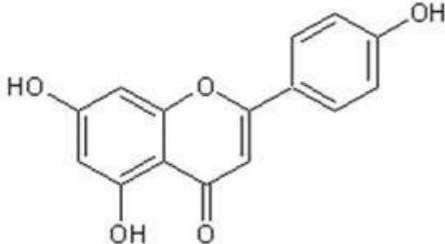
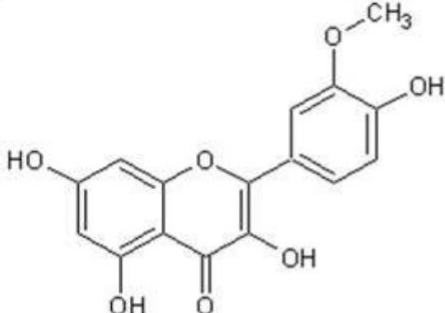
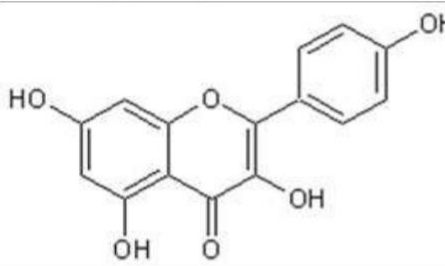
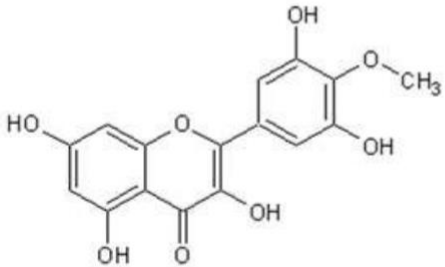
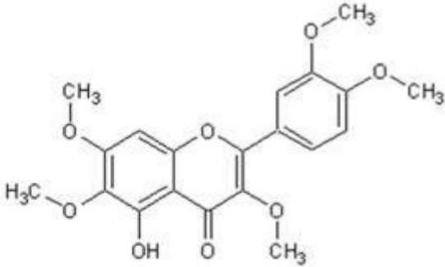
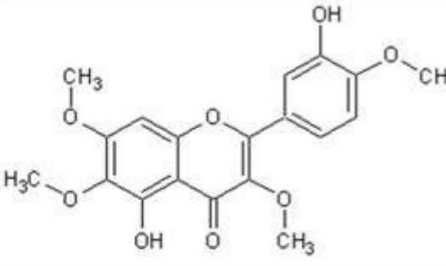
Inhibiting Inflammation and Angiogenesis ». *International Immunopharmacology* 9 (7): 859-69. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.02.019>.

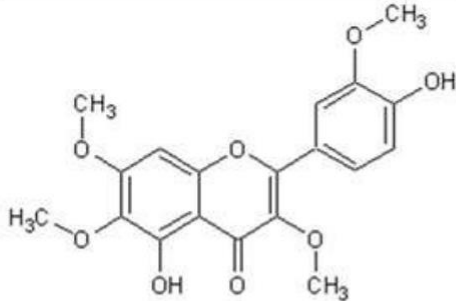
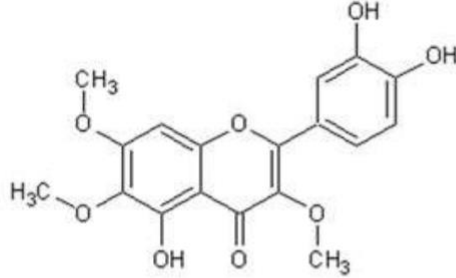
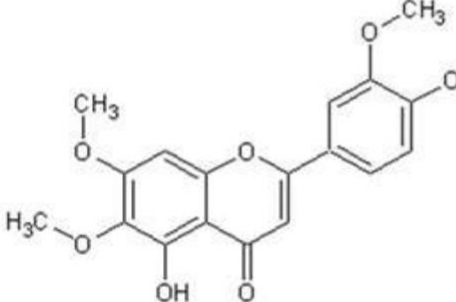
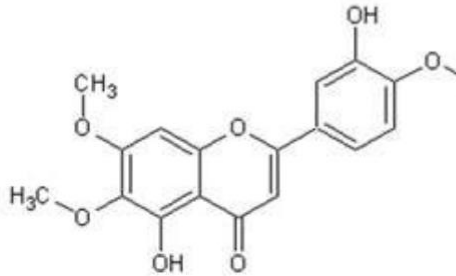
- « **Phenolic composition and antioxidant capacity of six artemisia species - ScienceDirect** ». s. d. Consulté le 27 mai 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669010002888?via%3Dihub>.
- **Singh, Narendra P., Jorge F. Ferreira, Ji Sun Park, et Henry C. Lai. 2011.** « Cytotoxicity of Ethanolic Extracts of *Artemisia Annu* to Molt-4 Human Leukemia Cells ». *Planta Medica* 77 (16): 1788-93. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1271157>.(Nosrati et al. 2018)

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau structure chimique des principaux phénolique présente chez *l'artemisia annua*

Molécules	Structure chimique
Acide quinique	
Acide caféique	
Lutéoline	
Quercétine	
Rutine	

Apigénine	 <chem>Oc1ccc(cc1)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=CC(=C23)O</chem>
Isorhamnetin	 <chem>COc1cc(O)ccc1C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=CC(=C23)O</chem>
Kaempférol	 <chem>Oc1ccc(O)c(C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=CC(=C23)O)c1</chem>
Mearnsetin	 <chem>COc1cc(O)c(O)cc1C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=CC(=C23)O</chem>
Artémétine	 <chem>COc1cc(O)c(O)c(OC)c1C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=CC(=C23)OC</chem>
Casticine	 <chem>COc1cc(O)c(O)c(OC)c1C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=CC(=C23)OC</chem>

Chrysosplénétine	
Chrysoprénol D	
Cirsilinéol	
Eupatorine	

ANNEXES 2

Tableau 2 : la concentration minimale inhibitrice de *l'Artemisia annua* (huile essentiel et extrait méthanolique)

Microorganism	Essential oil		Methanol extract		Artemisinin derivatives	
	MIC (mg/mL)	References	MIC (mg/mL)	References	MIC (mg/mL)	References
Gram-positive						
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	58	0.25	59	0.09	55
<i>Enterococcus faecalis</i>	26	57	-	-	-	-
<i>Micrococcus luteus</i>	-	-	0.5	59	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	53	574	0.5	59	-	-
<i>Bacillus subtilis</i>	0.00781	12	0.5	59	0.09	55
<i>Bacillus thuringensis</i>	0.0313	12	-	-	-	-
<i>Bacillus Pumilus</i>	-	-	0.5	59	-	-
<i>Bacillus sp</i>	26	57	-	-	-	-
<i>Sarcina lutea</i>	2.5	12	-	-	-	-
Gram-negative						
<i>Escherichia coli</i>	64	58	-	-	-	-
<i>Shigella sp.</i>	20	12	-	-	-	-
<i>Salmonella enteritides</i>	5	12	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	12	-	-	-	-
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	25	12	2.0	59	-	-
<i>Salmonella sp</i>	-	-	-	-	0.09	55
<i>Helicobacter pylori</i>	-	-	-	-	0.00025-0.001	56
Fungal stains						
<i>Candida albicans</i>	2	58	-	-	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2	58	-	-	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	5	12	-	-	-	-

Annexe 3

Tableau3:Matériel non Biologique

Appareillage	Matériels et verreries	Réactifs
-Bain –marie -soxhlet -Erlenmeyer -HPLC Shimadzu -Spectrométrie SHIMADZU UV -1202	-Boite Pétri -Disque De Papier Stériles -Ecovillon Sterile -Entonnoire -Fiole Jaugées -Micro-tube -Tube à essai -Tube Stérile -Verre De Montre	-Acétate De Sodium -Acide gallique -Acide sulfirique -Acide Tannique -Acide-Acétysalicylique -Alcool Amylique Ou Isoamylique -Alcool Chlorohydrique -Bouchardat -Carbonate De Sodium -Carbonate De Sodium (- Na ₂ CO ₃) -DMSO -Eau Bouillante -Eau Chaud eau - physiologique -Eau Distille -tampon PBS -FeCl ₃ -Folin Ciocalteu -Folin –Denis(RFD)

		<ul style="list-style-type: none">-H₂SO₄-HCL-Magnesium-Méthanol-Muller-Hinton Liquide-NH₄OH-Nitrite de sodium(NANO₂)- DPPH-la Soude Ou Ammoniaque-Stiasney-Trichlorure d'aluminium
--	--	--



Erlenmeyer



Bain Marie



Ecouvillon

Fiole Jugée



Entonnoire



Spectrométrie SHIMADZU



Acétate de Sodi



.Acide Chlorohydrique



Folin Ciocalteu



.Acide Tannique



.DPHH



Acide Salicylique

ANNEXE4

Matériel Et Verrerie	Réactif
Mortier Un Verre A Pied Un Cristalliseur	Alcool Eau Déstillé



Broyeur à mortier



Cristalliseur

