

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université Abou Bekr BELKAID – Tlemcen

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie



**Projet De Fin D'étude**

Présenté En vue de l'obtention du diplôme de Master En Biologie

Option : Génétique

**BENSMACHINE Hadjer Nesrine**

Thème :

**Analyse *in-silico* des effets modulateurs des métabolites secondaires d'*Artemisia campestris L* sur l'écosystème microbien intestinal**

Soutenu le :09 Juillet 2025.

<b>Pr</b>	<b>GAOUAR Suheil Semir Bechir</b>	<b>Université de Tlemcen</b>	<b>Président</b>
<b>Pr</b>	<b>LOUKIDI Bouchra</b>	<b>Université de Tlemcen</b>	<b>Examineur</b>
<b>Dr</b>	<b>TRIQUI Chahinez</b>	<b>Université de Tlemcen</b>	<b>Rapporteur</b>

**2024 - 2025**

## **Remerciement**

*Avant toute chose, je rends grâce à Dieu, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance à **Madame TRIQUI Chahinez**, pour avoir encadré ce travail avec un grand professionnalisme, pour sa disponibilité, ses conseils précieux, son accompagnement et la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ce mémoire. Une enseignante qui m'a appris que le travail acharné est la base du succès et que le temps consacré au travail avec sérieux n'est jamais du temps perdu.*

*J'adresse également mes remerciements à **Monsieur GAOUAR Bechir Semir Souheil**, responsable de la formation, pour ses efforts constants, son engagement et son soutien tout au long de mon parcours. Un professeur qui m'a appris que le véritable impact réside dans l'empreinte que nous laissons dans la vie des autres.*

*Je remercie sincèrement les membres du jury : **Madame LOUKIDI Bouchra**, éminent professeur, pour l'honneur, qu'elle m'a fait en acceptant d'examiner ce mémoire.*

*J'exprime également mes chaleureux remerciements au **Docteur DAHOU Sara**, qui m'a accompagnée avec patience et expertise dans l'apprentissage des méthodes d'études in vitro dans le domaine de la microbiologie. Ses conseils avisés et son encadrement technique ont été déterminants pour la réussite de ce travail.*

*A mes camarades de la promotion Master 2 Génétique Appliquée 2025, ainsi qu'à mes amis proches : Hanene, Nesrine, Raja, Wiem, Marwa, Rania, pour leur soutien, leurs encouragements et leur précieuse amitié.*

Dédicace

*À mon papa chéri, pour ses efforts inlassables, sa sagesse et son amour discret mais inestimable. Tu es mon exemple de courage et de persévérance.*

*À ma maman adorée, pour ses prières (dou'as) qui m'ont portée dans les moments les plus difficiles, son amour infini et sa tendresse sans limites.*

*Maman, tu es la lumière de ma vie et la source de mon sourire.*

*À mon frère unique et précieux, mon complice depuis toujours, pour son soutien silencieux mais toujours présent. Merci d'être toi, avec ta gentillesse et ton humour qui illuminent mes journées.*

*Je n'oublie pas ma famille qui m'est si chère : mes tantes Atika, Amara, Cherazed, Zineb, Rabha, et Mani Karima, Salima, ainsi que mes cousines.*

*À mes amies de la faculté : Fériel, Hanen, Chaïma, Kenza, Sara, qui ont su rendre ce parcours plus doux et plus agréable.*

*Je dédie également ce travail à ma grand-mère bien-aimée et à ma tante Fatima, aujourd'hui disparues, dont les paroles continuent de résonner dans mon cœur.*

Remerciements.....	ii
Dédicaces.....	iii
Table des matières.....	iv
Résumé.....	v
Abstract.....	vii
ملخص.....	viii
Liste des abréviations.....	x
Liste des figures.....	xii
liste des tableaux.....	xiv
Introduction.....	1

**Partie Bibliographie**

<b>Chapitre I : L'<i>Artemisia campestris</i> L et ses composantes chimiques.....</b>	<b>3</b>
1. <b><i>Artemisia Campestris</i> L.....</b>	<b>4</b>
1.1 Présentation de la plante.....	4
1.2 Les noms populaires.....	6
1.2.1 Dénominations françaises.....	6
1.2.2 Appellations arabes en Algérie.....	6
1.2.3 Dénominations anglaises.....	7
1.2.4 Synthèse ethnobotanique.....	7
1.3 Description botanique.....	5
1.4 Systématique de la plante.....	6
2 <b>Composition chimique.....</b>	<b>6</b>
2.1. Variabilité et Constituants des Huiles Essentielles.....	6
2.1.1. Autres Métabolites Secondaires.....	7
2.1.2. Les composantes étudiées de <i>L'Artemisia campestris</i> .....	8
2.1.2.1. $\alpha$ -Pinène.....	8
2.1.2.2. bêta-Pinène.....	8
2.1.2.3. p-Cymène.....	9
2.1.2.4. Carvacrol.....	9
2.1.2.5. $\beta$ -Citronellol.....	10
2.1.2.6. $\beta$ -Eudesmol.....	10
2.1.2.7. Isovanillic acid.....	11
3 <b>Utilisation traditionnelle d'<i>Artemisia campestris</i> L en Algérie.....</b>	<b>11</b>
4 <b>Activités biologiques.....</b>	<b>11</b>
4.1 Activités Antioxydantes.....	11
4.2 Activité Antibactérienne.....	12
4.3 Effet Insecticide.....	12
4.4 Activité Antiparasitaire.....	12
4.5 Activité Antidiabétique.....	12
<b>Chapitre II : Microbiote intestinal.....</b>	<b>13</b>
1 <b>Flore intestinale.....</b>	<b>14</b>
1.1 Définition.....	14

1.2	Composition et Localisation.....	14
1.3	Rôles et Complexité.....	15
1.4	La dysbiose.....	16
2	<b>Probiotiques et cibles moléculaires sélectionnée.....</b>	<b>16</b>
2.1	Définition .....	17
2.2	Souches probiotiques et leurs cibles moléculaires sélectionnée.....	18
2.2.1	Lactobacilles.....	18
2.2.2	Les cibles étudier.....	19
2.2.2.1	Bile Salt Hydrolase (BSH).....	19
2.2.2.2	Sortase A.....	19
2.2.3	Bifidobactéries.....	20
2.2.4	Les cibles étudier.....	20
2.2.4.1	Bile Salt Hydrolase (BSH).....	20
2.2.4.2	$\beta$ -galactosidase.....	21
2.3	Bactéries pathogènes et leurs cibles moléculaires sélectionnées.....	21
2.3.1	Définition.....	21
2.3.2	Cibles moléculaires sélectionnées.....	22
2.3.2.1	<i>Escherichia coli</i> (E. coli).....	22
2.3.2.2	Enterobacter spp.....	22
	<b>Chapitre III Analyse computationnelle .....</b>	<b>24</b>
1.	<b>Docking moléculaire.....</b>	<b>25</b>
2.	<b>Base de Données PDB.....</b>	<b>25</b>
3.	<b>Récepteur (Hôte).....</b>	<b>26</b>
4.	<b>Ligand .....</b>	<b>26</b>
	<b><u>Partie Méthodologie : L'approche in silico</u></b>	
1.	<b>Objectif et méthodologie d'étude.....</b>	<b>30</b>
2.	<b>Matériels..... ;.....</b>	<b>30</b>
2.1	Microordinateur.....	30
2.2	Bases des données .....	30
2.2.1	Protein Data Bank (PDB) .....	30
2.2.1	Protein Data Bank (PDB) .....	30
2.2.2	PubChem.....	30
2.3	Logiciels.....	31
2.3.1	Autodock tools-1.5.7 .....	31
2.3.2	Autodock vina_1_1_2 .....	31
2.3.3	BIOVIA Discovery Studio Visualizer.....	31
2.3.4	Open babel GUI .....	31
3.	<b>Méthodes.....</b>	<b>31</b>
3.1	Préparation de la protéine (récepteur).....	31
3.2	Préparation des ligands.....	33
3.3	Génération des grilles tridimensionnelle (Grid Box) des récepteurs.....	35
3.4	Lancement des calculs d'interaction ligand-protéine.....	36

**Résultats et Interprétations**

1.1. Résultats et interprétations d'affinité.....	40
1.1.1 L'affinité des cibles des bactéries probiotiques.....	40
1.1.2 L'affinité des cibles des bactéries pathogènes .....	42
2.2. Résultats et interprétations structurale des interactions.....	43
2.2.1 Cibles des bactéries probiotiques.....	43
2.2.2 Cibles des bactéries pathogènes.....	46

<b><u>Conclusion et perspectives</u></b> .....	51
--	----

<b><u>Références Bibliographiques</u></b> .....	54
---	----

La famille des Astéracées regroupe de nombreuses plantes médicinales et aromatiques reconnues pour leur richesse en métabolites secondaires l'*Artemisia Campestris L* en fait partie. Ses composés naturels confèrent à ces plantes diverses propriétés biologiques, notamment antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et antivirales, suscitant ainsi un intérêt croissant pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer, par une approche *in silico*, l'effet potentiel des métabolites secondaires d'*Artemisia Campestris L* sur le microbiote intestinal humain, en particulier sur certaines souches bénéfiques comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ainsi que sur des bactéries opportunistes pathogènes telles que *Escherichia coli* et d'autres membres des Entérobactéries.

Nos résultats révèlent que les métabolites secondaires de la plante *Artemisia campestris L* possèdent un double potentiel d'action sélectif sur le microbiote intestinal, agissant à la fois sur les bactéries bénéfiques (probiotiques) et sur les bactéries pathogènes.

1. Effet modulateur sur les bactéries probiotiques
2. Effet inhibiteur sur les bactéries pathogènes

En conclusion, les métabolites d'*Artemisia campestris L* ne se comportent pas comme de simples agents antimicrobiens à large spectre. Ils agissent plutôt comme des modulateurs sélectifs du microbiote. Ils pourraient exercer un effet "eubiotique" :

**Mots-clés :** Astéracées, *Artemisia campestris L*, métabolites secondaires, docking moléculaire, microbiote intestinal, probiotiques, *Escherichia coli*, Entérobactéries.

The Asteraceae family encompasses numerous medicinal and aromatic plants recognized for their richness in secondary metabolites, with *Artemisia campestris* L. being among them. The natural compounds of these plants confer various biological properties, particularly antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and antiviral activities, thereby generating growing interest in the development of novel therapeutic approaches.

The objective of this study is to evaluate, through an *in-silico* approach, the potential effect of secondary metabolites from *Artemisia campestris* L. on the human intestinal microbiota, particularly on certain beneficial strains such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, as well as on opportunistic pathogenic bacteria such as *Escherichia coli* and other members of the Enterobacteriaceae family.

Our results reveal that the secondary metabolites of *Artemisia campestris* L. possess a dual selective action potential on the intestinal microbiota, acting simultaneously on beneficial bacteria (probiotics) and pathogenic bacteria.

1. Modulatory effect on probiotic bacteria.
2. Inhibitory effect on pathogenic bacteria
3. In conclusion, the metabolites of *Artemisia campestris* L. do not behave as simple broad-spectrum antimicrobial agents. Rather, they act as selective modulators of the microbiota. They could exert a "eubiotic" effect.

**Keywords:** Asteraceae, *Artemisia campestris* L., secondary metabolites, molecular docking, intestinal microbiota, probiotics, *Escherichia coli*, Enterobacteriaceae.

إتضم فصيلة المركبات (Asteraceae) العديد من النباتات الطبية والعطرية المعروفة بغناها بالمركبات الثانوية، ويعد نبات *الشيح البري* (*Artemisia campestris L.*) من بينها. تمنح المركبات الطبيعية لهذه النباتات خصائص بيولوجية متنوعة، خاصة الخصائص المضادة للأكسدة والمضادة للميكروبات والمضادة للالتهابات والمضادة للفيروسات، مما يثير اهتماماً متزايداً لتطوير نهج علاجية جديدة.

يهدف هذا البحث إلى تقييم التأثير المحتمل للمركبات الثانوية لنبات *الشيح البري* (*Artemisia campestris L.*) على الميكروبيوم المعوي البشري من خلال النهج الحاسوبي، خاصة على بعض السلالات المفيدة مثل اللاكتوباسيلوس (*Lactobacillus*) والبيفيدوباكتيريوم (*Bifidobacterium*) ، وكذلك على البكتيريا الانتهازية الممرضة مثل *الإشريكية القولونية* (*Escherichia coli*) وأعضاء أخرى من فصيلة الأمعائيات. (*Enterobacteriaceae*)

تكشف نتائجنا أن المركبات الثانوية لنبات *الشيح البري* تمتلك إمكانية عمل انتقائي مزدوج على الميكروبيوم المعوي، حيث تؤثر في الوقت نفسه على البكتيريا المفيدة (البروبيوتيك) والبكتيريا الممرضة.

1. أولاً: التأثير التعديلي على البكتيريا البروبيوتيكية
2. ثانياً: التأثير المثبط على البكتيريا الممرضة في الختام، لا تتصرف مركبات *الشيح البري* كعوامل مضادة للميكروبات واسعة الطيف بسيطة. بل تعمل كمعدلات انتقائية للميكروبيوم. قد تمارس تأثيراً "إيجابياً على التوازن الميكروبي."

**الكلمات المفتاحية:** المركبات، *الشيح البري*، المركبات الثانوية، الالتحام الجزيئي، الميكروبيوم المعوي، البروبيوتيك، *الإشريكية القولونية*، الأمعائيات.

## *Liste des abréviations*

3D	Tridimensionnel (Three-Dimensional)
Å	Ångström (Unité de longueur = $10^{-10}$ mètres)
BSH	Bile Salt Hydrolase (Hydrolase des sels biliaires)
CID	Compound Identifier (Identifiant de composé dans PubChem)
FAO	Food and Agriculture Organization (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture)
GLU	Glutamate (Acide Glutamique)
GCA	Glycocholic Acid (Acide glycocholique)
GUI	Graphical User Interface (Interface Graphique Utilisateur)
kcal/mol	Kilocalories par mole (Unité d'énergie utilisée en docking moléculaire)
LEU	Leucine
LYS	Lysine
MGLTools	Molecular Graphics Laboratory Tools
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (WHO - World Health Organization)
PDB	Protein Data Bank (Base de données des protéines)
PDBQT	Protein Data Bank Partial Charge & Torsions (Format utilisé dans AutoDock)
PubChem	Public Chemical Database
RCSB	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
RMSD	Root Mean Square Deviation (Déviation quadratique moyenne)
SDF	Structure Data File
SER	Sérine
Silico	Modélisation par ordinateur
TCA	Taurocholic Acid (Acide taurocholique)
TRP	Tryptophane
TYR	Tyrosine
VAL	Valine

## *Liste des abréviations*

Vina	AutoDock Vina (Logiciel de docking moléculaire)
WHO	World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé)

## Liste des Figures

Fig 01 : Plante d'Artemisia Compestris L .....	3
Fig02 : Image et dessins d'Artemisia campestris L .....	4
Fig03 : Structure 3D de $\alpha$ -Pinene .....	8
Fig04 : Structure 3D de .....	9
Fig05 : Structure 3D de p-Cymène .....	9
Fig06 : Structure 3D .....	10
Fig07 : Structure 3D de $\beta$ -Citronellol .....	10
Fig08 : Structure 3D de .....	10
Fig09 : Structure 3D de Isovanillic acid .....	11
Fig10 : Les microflores des différents compartiments de l'appareil digestif de l'homme .....	15
Fig11 : Répartition de la quantité de bactérie le long du tube digestif.....	15
Fig13 : Structure 3D de ID 8BLT .....	19
Fig14: Structure 3D de SID :7F87.....	20
Fig15 : Structure 3D de ID .....	21
Fig16 : Structure 3D de :4UZS .....	21
Fig17 : Structure 3D de ID : IZG4.....	22
Fig18 : Structure 3D de A ID :7S57.....	23
Fig19 : Base de données RCSB .....	26
Fig20 : Base de données Pubchem .....	27
Fig21 : Téléchargement d'une cible selon PDB Data Base.....	32
Fig22 : Cible 8LT .....	32
Fig23 : Choix de chaine de cible selon la position de Grid box.....	32
Fig24 : Préparation de cible.....	33
Fig25 : Attribution des charges de cible .....	33
Fig26 : Enregistrement de cible sous forme PDBQT .....	33
Fig27 : Téléchargement d'un ligand selon Pub,Chem .....	34
Fig28 : Convertirez de format SDF A format PDB .....	34
Fig29 : Ouvrirez la cible au logiciel autodock .....	34
Fig30 : Enregistres sous forme PDBQT.....	35
Fig31 : Positionnement de la Grid Box dans le site actif avec que ses dimensions.....	35

## *Liste des Figures*

Fig32 ; Les dimensionnes de Grid Box.....	35
Fig33 ; Lancement de docking moléculaire .....	36
Fig34 ; Résultat d'RMSD = 0.....	37

## Liste des Tableaux

Tab.01 ; Systématique de la plante d' <i>Artemisia campestris</i> .....	6
Tab.02 : les pourcentages (%) des composées d'huile essentielles et leur propriété.....	7
Tab.03 ; les pourcentages (%) des quelques composées de l'extrait méthanolique plus abondants et leur propriété .....	8
Tab.04 ; Principales espèces utilisées comme probiotiques et exemples des souches commercialisées.....	21
Tab.05 ; Logiciels et leurs fonctions utilisés pour l'analyse de docking moléculaire.....	31
Tab.06 ; Coordonnées et dimensions de la grille de Docking des protéines étudiées.....	36
Tab.07 ; Ligands de référence à utiliser avec BSH.....	38
Tab.08 ; Comparaison d'affinité des ligands entre BSH de <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i> .....	40
Tab.09 ; L'affinité entre les trois cibles probiotiques.....	41
Tab.10 ; L'affinité des deux cibles pathogènes.....	42
Tab.11 ; Résumé des interactions moléculaires qui ont la meilleure affinité entre les composés sélectionnés d' <i>Artemisia campestris</i> et les cibles protéiques étudiées.....	48

# *Introduction Générale*

## *Introduction Générale*

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des millénaires pour leurs propriétés thérapeutiques, grâce à leur richesse en métabolites secondaires aux activités variées (antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes...) (Bruneton, 1999). Parmi elles, le genre *Artemisia* (famille des Astéracées) compte près de 400 espèces distribuées principalement dans les régions tempérées et méditerranéennes. *Artemisia campestris* L., également appelée armoise champêtre, est répandue dans les milieux steppiques d'Afrique du Nord et utilisée en phytothérapie traditionnelle pour traiter les troubles digestifs, respiratoires et cutanés (Neffati, 2002 ; Quézel & Santa, 1963). Ses extraits sont particulièrement riches en flavonoïdes, acides caféoylquiniques, huiles essentielles ( $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène, p-cymène, carvacrol...) et coumarines, conférant à cette espèce un potentiel pharmacologique reconnu (Kundan & Anupam, 2010).

Depuis plusieurs années, le microbiote intestinal est au centre de nombreuses recherches en santé humaine, en raison de son rôle essentiel dans le métabolisme, l'immunité et la protection contre les agents pathogènes (O'Hara & Shanahan, 2006). Un déséquilibre de cet écosystème, appelé **dysbiose**, peut entraîner une diminution des bactéries bénéfiques comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, et une prolifération de pathogènes opportunistes tels qu'*Escherichia coli* ou *Clostridioides difficile*. Cette altération contribue à divers troubles chroniques, notamment inflammatoires, métaboliques ou auto-immuns (Levy et al, 2017 ; Markowiak & Śliżewska, 2017).

Dans le but de mieux comprendre l'impact potentiel de molécules naturelles sur cet équilibre microbien, des approches **in silico** ont été développées. Parmi elles, le **docking moléculaire** s'est imposé comme une méthode incontournable pour prédire les interactions entre des ligands bioactifs — comme les composés phytochimiques issus d'*Artemisia campestris* — et des protéines cibles clés du microbiote (Meng et al., 2011 ; Kitchen et al., 2004).

Le docking moléculaire permet ainsi de modéliser, à l'échelle atomique, la fixation de ces molécules sur des enzymes spécifiques, qu'elles soient produites par des bactéries probiotiques ou pathogènes. Cette méthode repose sur l'utilisation de structures tridimensionnelles de protéines (issues de la banque **PDB**) et permet d'estimer l'affinité de liaison, d'identifier les résidus impliqués et d'orienter la sélection de molécules candidates à fort potentiel bioactif (Berman et al, 2000). Grâce à ces outils de modélisation, notre étude vise à explorer le potentiel d'interaction entre

## *Introduction Générale*

les métabolites secondaires d'*Artemisia campestris* et différentes protéines microbiennes, afin de contribuer à une meilleure compréhension des **effets probiotiques ou antimicrobiens** que pourrait exercer cette plante médicinale.

## *Partie bibliographique*

*Chapitre I : L'Artemisia*  
*campestris L et ses composantes*  
*chimiques*

## 1. *L'Artemisia Campestris L*

### 1.1 Présentation de la plante

Le genre **Artemisia**, qui fait partie de la famille des Astéracées, est l'un des genres les plus étendus et les plus étudiés de cette famille, comptant jusqu'à **400 espèces** (Mucciarelli et Maffei, 2002).

Il est reconnu pour sa richesse en **métabolites secondaires** comme les flavonoïdes, les acides cafféoylquiniques, les coumarines, les huiles essentielles, les stérols et les acétylènes (Kundan et Anupam, 2010).

En Algérie, ce genre est représenté par **11 espèces**, incluant *l'Artemisia campestris L.* (Quezel et Santa, 1963). Cette dernière espèce est notamment connue pour ses **propriétés allélochimiques**, capables d'inhiber la croissance et la germination des plantes environnantes (Neffati, 2002).

L'espèce *Artemisia campestris L.*, est une plante vivace à tige ligneuse et à feuilles fines, très répandue dans les régions steppiques et arides (figure 01). (Quezel et Santa, 1963). Elle possède une longue histoire d'utilisation médicinale grâce à ses propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, et digestives. (El Ghouizi et al., 2022)



**Figure 1: Plante d'*Artemisia Compestris* dans la région Djelfa**  
(Photo originale ,2023)

## 1.2 Les noms populaires de l'*Artemisia Compestris L*

### 1.2.1 Dénominations françaises

L'*Artemisia campestris* est communément appelée **Armoise champêtre** en français, un nom qui reflète directement son habitat naturel dans les milieux ouverts et les terrains vagues. Cette appellation fait référence à sa capacité d'adaptation aux environnements perturbés et sa présence fréquente dans les zones cultivées ou en friche.

Le second nom français, **Auronne-des-champs**, établit un lien avec l'auronne (*Artemisia abrotanum*), une espèce proche également utilisée en médecine traditionnelle. Cette dénomination souligne l'appartenance de l'espèce au genre *Artemisia* et sa prédilection pour les milieux champêtres (InfoFlora, 2024).

### 1.2.2 Appellations arabes en Algérie

La richesse linguistique de l'Algérie se reflète dans la diversité des noms attribués à cette plante selon les régions et les communautés berbères :

#### a. Chez les Chaouias

Le terme « **tougouft** » est utilisé par les populations chaouia, principalement dans les régions des Aurès. Cette appellation est confirmée dans les études récentes où l'*Artemisia campestris* subsp. *campestris* est désignée sous le nom vernaculaire "T'ugouft" comme plante médicinale traditionnellement utilisée en médecine algérienne (Boudjouref et al., 2018) Cette reconnaissance témoigne de l'ancrage profond de la plante dans les pratiques thérapeutiques locales et sa reconnaissance par les communautés berbères de l'Est algérien.

#### b. Chez les Mozabites

Les Mozabites du M'Zab désignent cette plante sous deux noms : « **hellâla** » ou « **alà** ». Cette double dénomination peut refléter soit des variations dialectales locales, soit une distinction basée sur l'usage spécifique de la plante (médicinal versus autre usage). Dans certaines régions du sud de l'Algérie, l'*Artemisia campestris* est également connue sous le nom de "dgouft". La région du M'Zab, caractérisée par son climat aride, constitue un habitat favorable à l'*Artemisia campestris*.

### c. Chez les Touaregs

Les Touaregs nomment cette espèce « **taga** ». Cette appellation illustre l'importance de la plante dans la pharmacopée traditionnelle touarègue, particulièrement adaptée aux conditions du Sahara où *l'Artemisia campestris* trouve des conditions de croissance optimales dans les zones semi-arides.

Ces différentes appellations arabes et berbères témoignent de l'intégration profonde de cette plante dans les systèmes de soins traditionnels algériens, chaque communauté ayant développé ses propres connaissances et usages (Boudjelal et al., 2013 ; Benchelah et al., 2004 ; Amara et al., 2021).

#### 1.2.3 Dénominations anglaises

En anglais, *l'Artemisia campestris* est principalement connue sous le nom de **Field wormwood**, littéralement "armoise des champs". Cette traduction directe du nom français souligne l'universalité de la reconnaissance de son habitat préférentiel. *L'Artemisia campestris* est une herbe vivace communément appelée "field wormwood" selon la littérature scientifique internationale (Ghalem & Mohamed, 2017).

L'appellation alternative **Tall wormwood** (armoise élevée) fait référence à sa stature relativement importante parmi les armoises, pouvant atteindre jusqu'à 150 cm de hauteur (Gucker, 2007). Cette caractéristique morphologique distinctive facilite son identification sur le terrain.

D'autres appellations anglaises incluent **field sagewort**, **beach wormwood**, **northern wormwood**, et **Canadian wormwood**, reflétant sa large distribution géographique à travers l'Asie, l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Afrique du Nord (Ghalem & Mohamed, 2017).

#### 1.2.4 Synthèse ethnobotanique

Cette diversité nomenclaturale reflète l'aire de répartition géographique étendue de *l'Artemisia campestris* et son importance dans différentes traditions phytothérapeutiques. *L'Artemisia campestris* est traditionnellement utilisée en médecine algérienne, comme le confirment plusieurs études récentes sur ses propriétés thérapeutiques (Cherfi et al., 2025 ; Karim et al., 2020).

Les plantes médicinales sont utilisées en médecine populaire en raison de leurs propriétés antioxydantes, antidiabétiques, nutritionnelles et culinaires (Djeridane et al., 2022). *L'Artemisia campestris* fait l'objet d'études ethnobotaniques multirégionales en Algérie, soulignant l'importance des savoirs traditionnels dans la recherche de nouvelles approches thérapeutiques (Amara et al., 2021 ; Sakine et al., 2016).

Chaque nom populaire porte en lui une part de l'histoire des usages et des connaissances associées à cette plante, témoignant de son rôle significatif dans les médecines traditionnelles méditerranéennes et sahariennes. *L'Artemisia campestris* est répandue en Asie, en Amérique du Nord, en Europe et en Afrique du Nord, et ses différentes parties sont utilisées comme anthelminthique, antidiabétique, antihypertenseur, emménagogue, antivenin et pour traiter les troubles digestifs (Ghalem & Mohamed, 2017).

### **1.3 Description botanique**

*L'Artemisia campestris* L. est un arbuste aromatique herbacé vivace mesurant de 30 à 150 cm de haut, caractérisé par ses tiges robustes. Ses capitules, très petits (1 à 1,5 mm), sont ovoïdes ou coniques avec un involucre sec et translucide, on compte jusqu'à 8 fleurs jaunes bordées de rouge, couvertes de poils blancs à bruns (figure 02), (Bruneton, Jean, 1999). Les feuilles de *L'Artemisia campestris* L. sont glabres et d'un vert foncé. Les feuilles inférieures sont dipinnatiséquées, tandis que les supérieures sont pinnatiséquées. Les feuilles basales sont pétiolées et auriculées. Enfin, les tiges sont ligneuses à la base et striées ((Bruneton, Jean, 1999 ; David, Hervé, 1994 ; Ozenda, 1985 ; Quezel et Santa, 1963).

*Artemisia campestris* L. est une plante des Hauts plateaux. Elle est d'origine méditerranéenne (Hmamouchi, A. et al., 2017). Elle est fréquente au Hoggar, plus rare au tassili (Houmani, 2007) et au Djelfa où elle est utilisée depuis des générations en médecine populaire (Boudjouref, 2018).



Figure 2 : Une représentation schématique d'*Artemisia campestris L*  
(Lindman, C.A.M, 1922).

#### 1.4 Systématique de la plante

Tableau 01 : Systématique de la plante (Caratini, 1971)

Règne : Plantae
Sous règne : Tracheobionta
Embranchement : Spermatophyta
Sous embranchement : Magnoliophyta
Classe : Magnoliopsida
Sous classe : Asteridae
Ordre : Asterales
Famille : Asteraceae
Sous famille : Asteroideae
Tribu : Anthemideae
Sous Tribu : Artemisiinae
Genre : <i>Artemisia</i>
Espèce : <i>Artemisia Campestris L.</i>

## 2. Composition chimique

L'extraction, la séparation et l'identification des divers composés présents dans les extraits végétaux sont facilitées par l'utilisation de solvants de polarités différentes, suivies d'étapes de fractionnement et de diverses techniques chromatographiques. Des études chimiques ont montré que la partie aérienne d'*Artemisia campestris L.* est riche en métabolites secondaires (Juteau et al., 2002 ; Joao et al., 1998).

### 2.1 Variabilité et Constituants des Huiles Essentielles

La composition chimique de l'huile essentielle d'*Artemisia campestris L.* est très variable, dépendant du chimiotype (Bruneton, 1999) ainsi que des conditions géographiques et climatiques (température, altitude, précipitations, vent, ensoleillement, etc.) et du stade de développement de la plante (Jerkovic et al., 2003).

Plusieurs études ont analysé la composition de ces huiles essentielles par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-MS). Par exemple Boukhalfa et al. (2023) ont identifié 94 composés dans cette espèce.

**Tableau 02 : les pourcentages (%) des composés d'huile essentielles plus abondants et leur propriété (Boukhalfa et al., 2023)**

#### 2.1.1 Autres Métabolites Secondaires

Outre les huiles essentielles, l'extrait éthanolique (80 %) de la partie aérienne d'*Artemisia campestris L.* contient également des composés phénoliques, notamment des flavonoïdes, des dérivés hydroxy cinnamiques et des dérivés hydroxy benzoïques, quantifiés par spectrophotométrie, au total il y a 19 composantes identifiées, (Brahmi et al., 2024). De plus, les feuilles de cette plante contiennent des alcaloïdes et des saponines. (Naili et al., 2010)

**Tableu03 : les pourcentages (%) des quelques composés de l'extrait méthanolique plus abondants et leur propriété (Brahmi et al., 2024)**

Composé	%	Famille chimique	Activité
Isovanillic acid	3.421	Acide phénolique	Antibactérien, antifongique
1,2 Hydroxy Benzene	3.508	Phénol simple	Antiseptique, antioxydant

Composé	%	Famille chimique	Activité
Dihydroxy cinnamic acid	2.547	Acide cinnamique	Antioxydant, anti-inflammatoire
Cinnamic acid	2.911	Acide cinnamique	Antimicrobien, antioxydant

La composition des huiles essentielles présente une variabilité remarquable qui découle d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs environnementaux et biologiques. Cette variabilité, constitue un phénomène fondamental qui influence directement les propriétés thérapeutiques et commerciales de ces composés naturels (Akrouit et al., 2003).

Selon **robin deschepper** (2017) le stade phénologique de la plante au moment de la récolte influence considérablement la composition des huiles essentielles. La production et les caractéristiques des huiles essentielles sont influencées par des facteurs comme l'organe de la plante, le stade de récolte et le climat Cette observation souligne l'importance du timing de la récolte pour optimiser la qualité des huiles essentielles (robin deschepper, 2017).

### 2.1.2 Les composantes étudiées de *L'Artemisia campestris*

#### a. $\alpha$ -Pinene (figure 3)

Appartiennent à la famille des **monoterpènes bicycliques**, un sous-groupe des terpènes, qui sont des composés volatils fréquemment trouvés dans les huiles essentielles. Chimiquement, ils ont pour **formule brute**  $C_{10}H_{16}$  et sont caractérisés par une **structure bicyclique**, c'est-à-dire qu'ils possèdent deux cycles, dont l'un est un cycle heptane (composé de sept atomes de carbone, chacun lié à deux atomes d'hydrogène) comportant une double liaison. Ce composé manifeste un éventail d'**activités biologiques**, notamment des propriétés **antibactériennes et antifongiques *in vitro*** contre divers pathogènes, ainsi que des effets **insecticides, anti-inflammatoires, antioxydants, insectifuges et neuroprotecteurs** (Rivas da Silva AC et al., 2012).

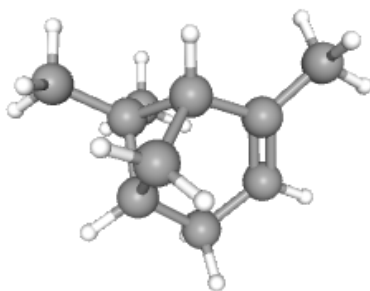
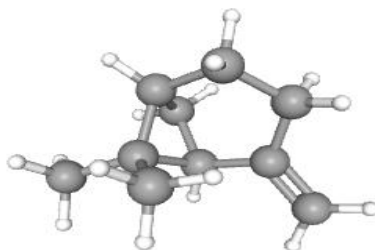


Figure 3 : Structure 3D de  $\alpha$ -Pinene (PubChem)

**b. Bêta-Pinène (figure 4)**

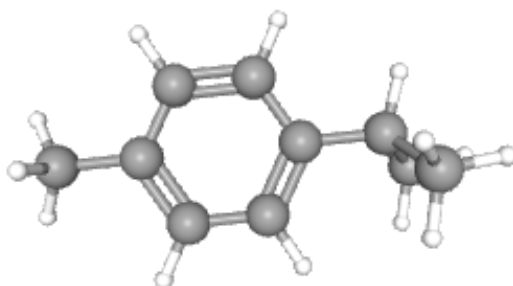
Le **bêta-Pinène** est un **monoterpène bicyclique**, une classe de composés volatils que l'on trouve couramment dans des sources comme la térébenthine, la pinède ou le romarin. Sa **formule moléculaire est  $C_{10}H_{16}$** , et il existe sous deux formes énantiomères, (-) et (+). Physiquement, c'est un **liquide incolore** avec une **odeur boisée**, qui **est soluble dans l'alcool mais pas dans l'eau** (Rivas da Silva AC et al., 2012)



**Figure 4 : Structure 3D de bêta-Pinène (PubChem)**

**c. p-Cymène (figure 5)**

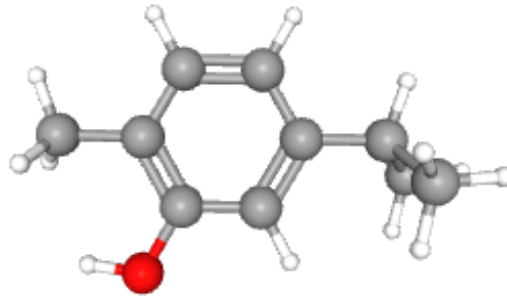
Un **monoterpène monocyclique** appartenant à la famille des alkylbenzènes, et est un dérivé aromatique du p-menthane, comme détaillé dans l'article "Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene". Sa **formule chimique est  $C_{10}H_{14}$** . Il se présente comme un **liquide incolore** doté d'une odeur aromatique rappelant le cumin ou le thym. Ses propriétés physiques indiquent qu'il est **quasi insoluble dans l'eau mais miscible dans l'alcool et l'éther** (Rivas da Silva AC et al., 2012).



**Figure 5 : Structure 3D de p-Cymène (PubChem)**

**d. Carvacrol (figure 6)**

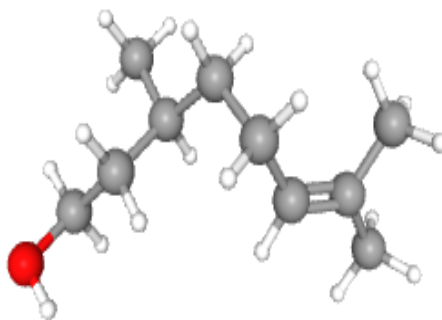
Un **phénol monoterpénique**, c'est-à-dire un monoterpène aromatique issu de la biosynthèse du  $\gamma$ -terpinène via le p-cymène. Sa formule chimique est  $C_{10}H_{14}O$ , avec une masse molaire de 150,22 g/mol et une densité d'environ 0,97 g/mL. Il se présente comme un **liquide incolore**, insoluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool et l'éther. (Zotti M et al., 2013)



**Figure 6 : Structure 3D de Carvacrol (PubChem).**

**e.  $\beta$ -Citronellol (figure 7)**

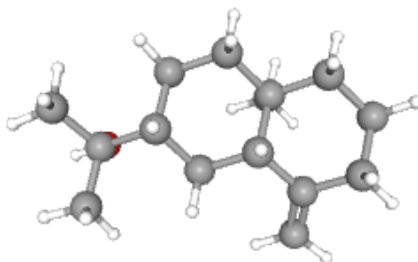
Monoterpénoïde acyclique (alcool monoterpénique non cyclique), aussi classé comme alcool gras primaire. Leur liquide incolore à odeur florale citronnée, insoluble dans l'eau ( $\sim 0,1$  g/L), densité  $\sim 0,855$  g/cm<sup>3</sup>, point d'ébullition  $\sim 225$  °C. (Iqbal U et al., 2024)



**Figure 7 : Structure 3D de  $\beta$ -Citronellol (PubChem).**

**f.  $\beta$ -Eudesmol (figure 8)**

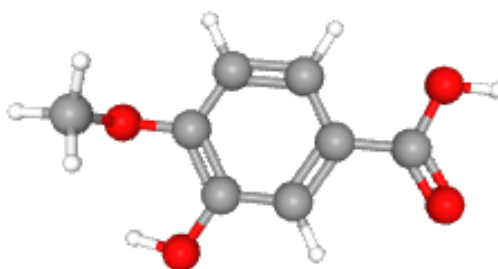
Un **sesquiterpène bicyclique oxygéné**, plus spécifiquement un sesquiterpénol, appartenant à la classe des eudesmanes. Sa formule chimique est  $C_{15}H_{26}O$ , et sa masse molaire est d'environ 222,37 g/mol. Sa structure est caractérisée par une bicyclo-décaline substituée, comprenant un groupe hydroxyle tertiaire et une exométhylène. (Tamura R et al., 2012)



**Figure 8 : Structure 3D de  $\beta$ -Eudesmol (PubChem)**

**g. Isovanillic acid (figure 9)**

Phénolique benzoïque dérivé aromatique, appartient aux isovanilloïdes, isomère de l'acide vanillique. L'acide vanillique ( $C_8H_8O_4$ ) est un acide phénolique présent dans certaines formes de vanille et dans de nombreux autres extraits végétaux. Les applications pour l'acide comprennent l'utilisation comme aromatisant et agent de parfum ; il est un intermédiaire dans la production de vanilline à partir d'acide férulique (Xue et al., 2022)



**Figure 9 : Structure 3D de Isovanillic acid (PubChem)**

**3. Utilisation traditionnelle d'*Artemisia campestris L* en Algérie :**

Traditionnellement, cette plante est utilisée :

- 1) L'utilisation la plus répandue selon le savoir populaire, c'est une plante utilisée comme remède naturel contre diverses affections digestives. (Al-Snafi, 2015).
- 2) Aussi, elle présente des propriétés antiseptiques et cicatrisantes ce qui explique son utilisation, dans le traitement topique des plaies et brûlures. L'application locale de préparations à base de cette plante permet de prévenir les infections secondaires tout en favorisant la régénération tissulaire, constituant ainsi une approche thérapeutique intégrée pour la guérison cutanée (Dib et El Alaoui, 2019).
- 3) L'*Artemisia* est traditionnellement utilisée en infusion pour traiter la fièvre, la grippe et diverses infections virales. Cette pratique thérapeutique a connu une augmentation notable dans la région de Djelfa pendant la pandémie de COVID-19, témoignant de l'attachement persistant aux remèdes phytothérapeutiques traditionnels efficace en période de crise sanitaire (Er Kemal et al., 2023)

#### 4. Activités biologiques

De nombreuses études ont démontré les effets suivants :

##### 4.1 Activités Antioxydantes

La partie aérienne d'*Artemisia campestris L.* possède une activité antioxydante significative. Cette propriété est attribuée à sa richesse en composés tels que les flavonoïdes, les polyphénols et les tanins. Ces constituants agissent en inhibant la production d'anions superoxyde et d'hydroxydes, et en réduisant la peroxydation lipidique des microsomes (Bruneton, 1999). Des études *in vitro* et *in vivo* ont confirmé cette action, un extrait aqueux montrant une forte capacité à piéger les radicaux DPPH, hydroxyle et superoxyde (Aniya et al., 2000). L'huile essentielle et divers extraits (éthanol-eau, hexane, eau) d'*Artemisia campestris* de Tunisie ont également démontré des propriétés antioxydantes via les méthodes DPPH, ABTS et bêta-carotène (Akrouf et al., 2011).

##### 4.2 Activité Antibactérienne

*Artemisia campestris L.* est traditionnellement utilisée pour traiter diverses infections, notamment urinaires. Des tests sur l'extrait méthanolique des feuilles ont révélé une activité antibactérienne plus prononcée contre les bactéries Gram-positives comme *Staphylococcus aureus* que contre les bactéries Gram-négatives comme *Escherichia coli* (Naili et al., 2010).

### **4.3 Effet Insecticide**

L'extrait éthanolique d'*Artemisia campestris* L. a été évalué pour son activité larvicide contre les larves de moustiques *Culex*, révélant une faible efficacité. Cette découverte s'inscrit dans le cadre de recherches plus larges indiquant que, bien que diverses espèces d'*Artemisia* possèdent des propriétés insecticides, leur efficacité spécifique peut varier de manière significative selon les différents extraits et espèces (Das et al., 2007 ; Al-Snafi, 2015).

### **4.4 Activité Antiparasitaire**

*Artemisia campestris* est traditionnellement utilisée comme agent antipaludéen. Il a été démontré que l'extrait éthanolique brut des racines de *A. campestris* présente une activité antiplasmodiale contre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium berghei*. L'extrait a réduit l'infection parasitaire de 96 % à une concentration de 90 µg/mL, avec une valeur de CI50 de 42,94 µg/mL in vitro (Costa et al., 2017).

### **4.5 Activité Antidiabétique**

Dans une étude portant sur des souris diabétiques induites par la streptozotocine, l'extrait de fruit d'*Artemisia* L. a normalisé la glycémie à jeun (FBS) et les taux d'insuline, en particulier à des concentrations de 500 et 1000 mg/kg. Cela suggère son potentiel pour rétablir un contrôle glycémique normal (Eltayef et al., 2020).

*Chapitre II : Microbiote*  
*intestinale*

# 1. La flore intestinale

## 1.1. Définition

Le microbiote (ou flore) désigne l'ensemble des micro-organismes non pathogènes, dits commensaux, qui habitent un environnement spécifique appelé microbiome au sein d'un hôte (animal, végétal ou matière d'origine biologique). Bien que le corps humain abrite plusieurs microbiotes (peau, bouche, vagin), le microbiote intestinal est le plus prédominant (Burcelin et al., 2016).

## 1.2. Composition et localisation

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe principalement constitué de bactéries, mais il inclut également des archées, des virus et des champignons (O'Hara et al., 2006).

Parmi les bactéries, on distingue des groupes bénéfiques, souvent qualifiés de probiotiques, comme les Lactobacilles (ex: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*) et les Bifidobactéries (ex: *Bifidobacterium lactis*), qui contribuent à la santé de l'hôte (figure10). Cependant (Buffie, C. G., & Pamer, E. G.2013), le microbiote peut également abriter des bactéries potentiellement pathogènes ou des opportunistes, telles que certaines souches d'*Escherichia coli*, *Salmonella* ou *Clostridium difficile*, dont la prolifération excessive peut entraîner des déséquilibres et des pathologies (Theriot et al., 2014).

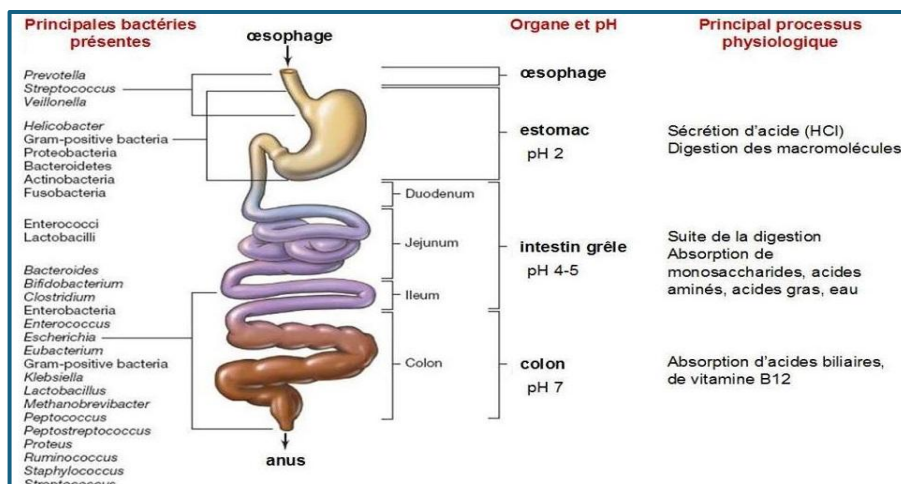
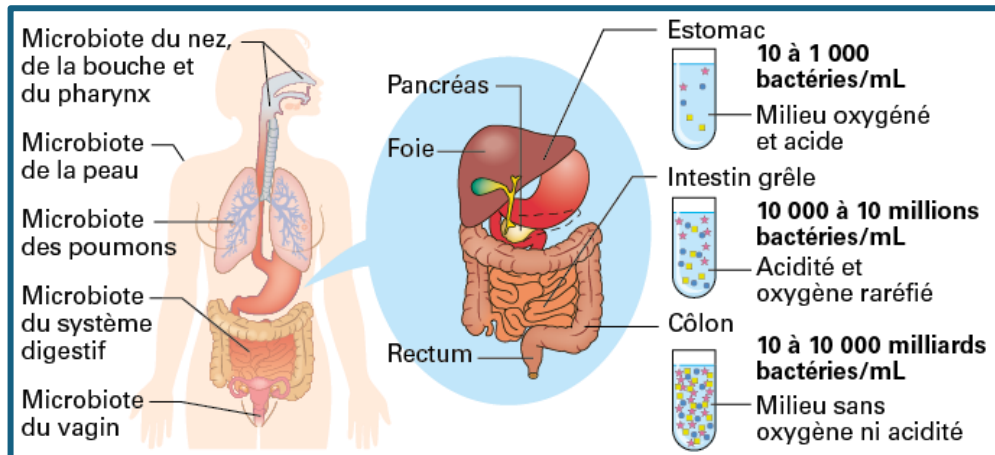


Figure 10 : Les microflore des différents compartiments de l'appareil digestif de l'homme.

( <https://idrogen.fr/content/55-microbiote-intestinale-flore-intestinale-dysbiose-eau-hydrogenee-> )

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus recouvrant l'épithélium intestinal. Bien qu'il soit présent tout au long du tractus digestif, sa concentration est maximale dans l'intestin grêle (figure 11) et surtout dans le côlon, où les conditions anaérobies favorisent le développement d'une flore dense et diversifiée (O'Hara et al., 2006).



**Figure 11 : Répartition de la quantité de bactérie le long du tube digestif**  
( <https://www.annabac.com/revision-bac/le-microbiote-et-son-hote>)

### 1.3. Rôles et Complexité

Le microbiote intestinal interagit avec l'hôte à la fois localement (contact avec la muqueuse) et systémiquement, influençant des fonctions cruciales telles que l'immunité, le métabolisme, la physiologie et la nutrition dès le plus jeune âge (Cinquin, 2005).

Il renferme environ  $10^{14}$  cellules microbiennes, soit 10 à 20 fois le nombre de cellules humaines. Cependant, seulement environ 20 % de ces espèces bactériennes sont actuellement identifiées et répertoriées (Bjorksten, 2004). Bien que les méthodes moléculaires aient grandement amélioré notre compréhension, l'identité complète de la flore intestinale reste à élucider. De plus, malgré une relative stabilité chez un individu donné, les différences interindividuelles sont considérables, ce qui souligne la biodiversité de ce système et complexifie son étude (Benmoussa, 2019).

Cette richesse et cette complexité du microbiote intestinal mettent en lumière son importance capitale pour la santé de l'hôte, ce qui rend l'étude de l'impact de composés comme ceux d'*Artemisia campestris* particulièrement pertinente.

## **1.4. La dysbiose**

**La dysbiose intestinale**, déséquilibre de la diversité microbienne, est induite par divers perturbateurs (alimentation, antibiothérapie, stress) et constitue un facteur clé dans des pathologies telles que l'obésité, le syndrome métabolique, les maladies inflammatoires intestinales, les cancers, la dépression et les TSA (Mondor et al., 2013)

En situation de déséquilibre, on observe une diminution de ces populations bénéfiques, accompagnée d'une prolifération de **bactéries opportunistes ou pathogènes**, telles que certaines souches d'*Escherichia coli*, *Salmonella* ou *Clostridium difficile* (Theriot et al., 2014 ; Pamer, 2013).

## **2. Probiotiques et cibles moléculaires**

### **2.1. Définition**

Les probiotiques sont des organismes vivants (principalement des bactéries ou des ferments) qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte (AFSSA, 2005 ; OMS, 2002).

Historiquement, l'idée de moduler la flore intestinale pour la santé a été avancée par Elie Metchnikoff dès 1908, suggérant de remplacer les microbes dangereux par des utiles (Metchnikoff, 1908). Au fil du temps, la définition des probiotiques a évolué : de substances stimulant la croissance microbienne (Lilly et Stilwell, 1965) à des compléments microbiens vivants améliorant l'équilibre intestinal (Fuller, 1989), puis à des cultures viables exerçant un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène (Havenaar et Huis in't Veit, 1992), pour aboutir à la reconnaissance de micro-organismes vivants apportant un bénéfice pour la santé lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates (Guarner et Schaafsma, 1998).

Parmi les genres bactériens les plus couramment utilisés comme probiotiques, on retrouve principalement les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium*, aux côtés de *Streptococcus*, *Enterococcus* et de levures comme *Saccharomyces boulardii* (FAO/WHO, 2002).

**Tableau 4 : Principales espèces utilisées comme probiotiques et exemples des souches commercialisées (Robin et al.,2001).**

Espèce	Souches commerciales principales	Applications thérapeutiques	Dosage typique
<b>Lactobacillus acidophilus</b>	LA-5, NCFM, DDS-1	Santé digestive, équilibre vaginal, immunité	10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> UFC/jour
<b>Lactobacillus rhamnosus</b>	GG (LGG), HN001	Diarrhée infantile, eczéma, infections respiratoires	10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup> UFC/jour
<b>Lactobacillus casei</b>	Shirota, DN-114001	Transit intestinal, immunité, stress	10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> UFC/jour
<b>Bifidobacterium lactis</b>	BB-12, HN019, BI-04	Immunité, santé respiratoire, digestion	10 <sup>8</sup> -10 <sup>10</sup> UFC/jour
<b>Bifidobacterium longum</b>	BB536, 35624	Santé digestive, inflammation, anxiété	10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> UFC/jour
<b>Bifidobacterium bifidum</b>	MIMBb75, BGN4	Santé infantile, barrière intestinale	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup> UFC/jour
<b>Streptococcus thermophilus</b>	TH-4, ST-21	Digestion du lactose, yaourts probiotiques	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> UFC/jour
<b>Saccharomyces boulardii</b>	CNCM I-745	Diarrhée associée aux antibiotiques	10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup> UFC/jour
<b>Enterococcus faecium</b>	SF68, T-110	Diarrhée, support digestif	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> UFC/jour
<b>Lactobacillus plantarum</b>	299v, HEAL9	Syndrôme intestin irritable, inflammation	10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> UFC/jour

UFC = Unités Formant Colonie

## 2.2. Souches probiotiques et leurs cibles moléculaires

Les **lactobacilles** représentent un groupe majeur de bactéries utilisées comme probiotiques, avec des espèces comme *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, et *L. rhamnosus* étant particulièrement prédominantes. Leur efficacité probiotique repose notamment sur leur **bonne résistance à l'acidité gastrique** et leur **forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales**. Ces bactéries appartiennent au phylum des Firmicutes, à la classe des Bacilli, à l'ordre des Lactobacillales et à la famille des Lactobacillaceae. Morphologiquement, elles se présentent sous forme de **bâtonnets souvent regroupés en chaînettes**. (Laleman, Teughels. 2015).

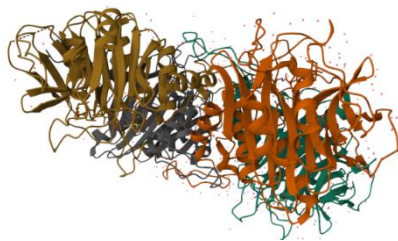
Le genre *Lactobacillus* est remarquablement **hétérogène**, regroupant à ce jour plus d'une centaine d'espèces avec un pourcentage de bases GC variant de 32 à 53 % (Felis et Dellaglio, 2007). Cette diversité leur permet d'être largement répandues dans des milieux variés, incluant

les produits laitiers fermentés (comme le kéfir ou le yakult), les végétaux fermentés (choucroute, ensilage, vin), les viandes fraîches ou fermentées, ainsi que le tube digestif de l'homme et des animaux (Felis et Dellaglio, 2007).

#### 2.2.1.1. Les cibles étudiées

##### a. Bile Salt Hydrolase (BSH)

La bile salt hydrolase (BSH) (figure 13) est une enzyme clé produite par certaines souches de *Lactobacillus*, impliquée dans l'hydrolyse des sels biliaires. Cette activité contribue à la tolérance bactérienne aux acides biliaires et joue un rôle dans la régulation du cholestérol. Elle représente une cible pertinente pour l'évaluation du potentiel probiotique de composés naturels. Une étude de Ledesma et al. (2021) a utilisé le docking moléculaire pour analyser les interactions entre la BSH de différents substrats biliaires, mettant en évidence les résidus actifs et l'affinité de liaison.



**Figure 13 : Structure 3D de BSH ID 8BLT (PDB Data Base)**

##### b. Sortase A

Sortase A (figure 14) est une enzyme d'ancrage des protéines de surface à la paroi cellulaire des bactéries Gram-positives. Elle joue un rôle essentiel dans l'adhésion bactérienne à l'hôte, un mécanisme central pour l'effet probiotique. Bien que peu d'études aient ciblé la de *Lactobacillus* en docking, (Zong et al., 2009)



**Figure 14 : Structure 3D de D :7F87(PDB Data Base)**

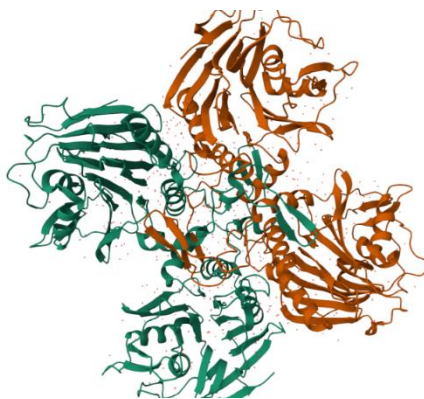
### **2.2.2. Bifidobactéries**

Les Bifidobactéries, observées pour la première fois par Tissier en 1900, constituent un genre bactérien distinct des Lactobacilles (sous lesquels elles étaient anciennement classées comme *Lactobacillus bifidus*). Elles se distinguent par un pourcentage GC élevé (de 55 à 67%) et la présence de l'enzyme fructose-6-phosphatase, leur permettant de fermenter les glucides en produisant plus d'acide acétique que d'acide lactique, ainsi que de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol (Felis et Dellaglio, 2007).

Appartenant au phylum et à la classe des Actinobacteria, à la sous-classe des Actinobacteridae, à l'ordre des Bifidobacteriales et à la famille des Bifidobacteriaceae, ce genre compte aujourd'hui plus de trente espèces. Elles se présentent sous forme de bacilles irréguliers, isolés ou en chaînes, souvent caractérisés par des protubérances, des bifurcations ou des extrémités spatulées (Sutra et al., 1998).

#### **2.2.2.1. Les cibles étudiées**

##### **a. Bile Salt Hydrolase**



**Figure 15: Structure 3D (PDB Data Base)**

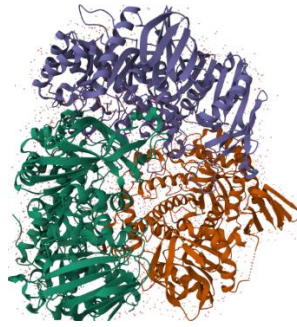


Figure 16 : Structure 3D de (PDB Data Base)

## 2.3. Bactéries pathogènes et leurs cibles moléculaires sélectionnées

### 2.3.1. Définition

Le microbiote intestinal peut abriter des bactéries opportunistes ou pathogènes, dont la prolifération excessive est souvent associée à un état de dysbiose. Parmi ces bactéries, certaines souches peuvent provoquer des infections intestinales, urinaires ou systémiques (O'Hara & Shanahan, 2006).

#### 2.3.1.1. Cibles moléculaires sélectionnées

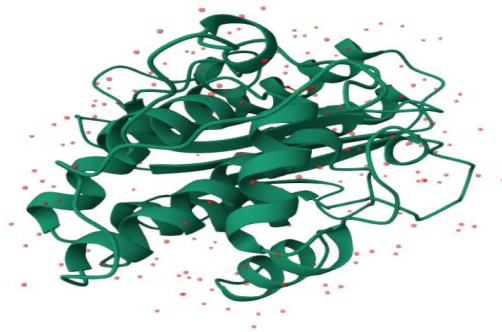


Figure 17 : Structure 3D de  $\beta$ -lactamase (PDB Data Base).

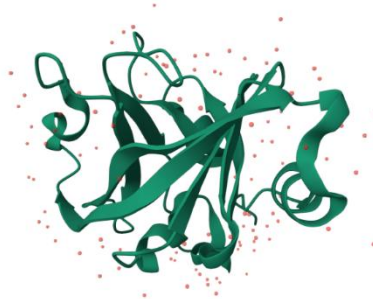


Figure 18 : Structure 3D de ID :7S7 (PDB Data Base)

*Chapitre III : L'Analyse*  
*computationnelle*

### 1. Docking moléculaire

Le **docking moléculaire**, ou **amarrage moléculaire**, est une méthode de modélisation in silico permettant de prédire l'orientation optimale d'un ligand (molécule active) lorsqu'il se lie à une protéine cible, dans le but de former un **complexe stable et biologiquement pertinent**. Cette technique est largement utilisée dans la recherche pharmaceutique pour étudier les interactions médicament–récepteur, en complément ou en amont des essais expérimentaux (Elokely & Doerksen, 2013).

L'objectif principal du docking est de **générer des modèles tridimensionnels** simulant les interactions entre deux partenaires moléculaires, sur la base de leurs **coordonnées atomiques**. Ces modèles permettent d'estimer l'affinité de liaison, de prédire les résidus impliqués dans l'interaction, et d'identifier les candidats les plus prometteurs dans le cadre du développement thérapeutique ou probiotique. (Neves et al., 2021 ; Prieto-Martínez et al., 2018)

### 2. Base de Données PDB

La **Protein Data Bank (PDB)** constitue l'archive mondiale unique et la principale ressource pour les données de biologie structurale. Elle compile des informations sur les structures de macromolécules biologiques, avec un accent particulier sur les structures tridimensionnelles (3D) des protéines d'intérêt pharmaceutique. (Berman, H. M., et al,2000)

La PDB rassemble des données obtenues principalement par cristallographie aux rayons X et spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN). Des biologistes et biochimistes du monde entier y déposent leurs données expérimentales. L'accès à cette base de données est gratuit et disponible via les sites web de ses organisations membres régionales :

- **PDBe** (Europe)
- **PDBj** (Japon)
- **RCSB** (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) (États-Unis) (Berman, H. M., et al.2016)

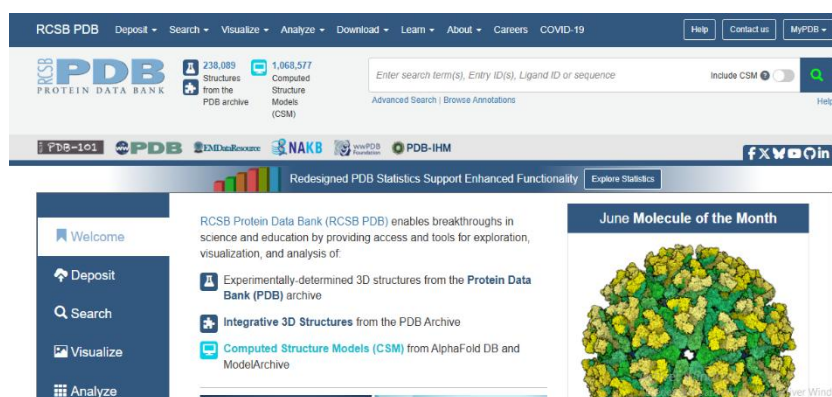


Figure 19 : Base de données RCSB

### 3. Récepteur (Hôte)

Un récepteur est une protéine localisée au niveau de la membrane cellulaire, du cytoplasme ou du noyau, capable de se lier spécifiquement à un ligand, tel qu'un neurotransmetteur, une hormone, une molécule médicamenteuse, une toxine, un ion (comme le calcium), ou encore une protéine virale. Cette interaction ligand-récepteur déclenche une cascade de signaux intracellulaires conduisant à une réponse cellulaire spécifique (El-Shemy et al., 2021).

Les structures tridimensionnelles des récepteurs, obtenues par cristallographie aux rayons X, RMN ou cryo-microscopie électronique, sont généralement disponibles dans des bases de données publiques telles que la **Protein Data Bank (PDB)**. Ces structures sont stockées au format **.pdb**, un standard reconnu qui peut être lu et exploité par divers logiciels de visualisation moléculaire, de modélisation structurale ou de docking moléculaire (Meng et al., 2011).

### 4. Ligand (Invité)

Un ligand est une molécule capable de se lier de manière réversible et spécifique à une macromolécule cible, telle qu'une protéine ou un acide nucléique. Dans le cadre des études structurales, on désigne par ligand toute molécule interagissant avec une protéine via des liaisons non covalentes (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes, forces de Van der Waals, etc.), et pouvant ainsi moduler sa structure ou son activité biologique (Kitchen et al, 2004). Sont généralement disponibles dans la base de données **PubChem**.



**Figure 20 : Base de données Pubchem**

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape cruciale. Il doit être effectué avec soin en tenant compte de la complémentarité structurale et chimique avec le site actif de la cible. Un ligand pertinent augmente la probabilité d'obtenir un complexe stable et biologiquement actif, tout en évitant de tester des molécules inappropriées ou sans affinité réelle pour la cible (Meng et al., 2011). Cette sélection ciblée permet de rationaliser les essais virtuels et de gagner du temps dans la phase de criblage.

*Partie Méthodologie :*  
*L'approche in silico*

### **Objectif et méthodologie d'étude :**

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer et examiné attentivement, par modélisation in silico, les interactions des composés phytochimiques issus d'*Artemisia Campestris L* (ligands) avec des protéines (cibles) qui sont présente dans les micro-organismes du microbiote intestinal

### **Matériels**

Les outils utilisés pour réaliser la partie pratique sont :

#### **1.1 Microordinateur**

Tous les logiciels utilisés ont été installés sous un système d'exploitation Windows 10 (64 bits).

#### **1.2 Bases des données**

Tous les logiciels utilisés ont été installés sous un système d'exploitation Windows 10 (64 bits).

##### **1.2.1 Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org>).**

Une base de données internationale en libre accès qui regroupe des structures tridimensionnelles de protéines d'intérêt biologique et pharmaceutique. Ces structures sont généralement obtenues par des techniques expérimentales telles que la cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire (RMN). Les chercheurs en biologie structurale sont tenus d'y déposer leurs données, ce qui permet à la communauté scientifique d'accéder à un large éventail de modèles moléculaires validés. (Burley et al., 2023)

Dans le cadre de cette étude, les structures tridimensionnelles des protéines ciblées ont été récupérées à partir de cette base. Plusieurs structures cristallines ont été proposées pour l'enzyme d'intérêt. Après comparaison, une structure spécifique a été retenue pour son excellente résolution, son état non muté, et sa qualité cristallographique, offrant ainsi une base fiable pour la modélisation moléculaire.

##### **1.2.2 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)**

Les structures chimiques des composés sélectionnés ont été récupérées à partir de cette base de données qui est une chimiothèque publique regroupant des millions de molécules organiques naturelles ou synthétiques.

Cette base a été consultée dans le but de chercher et télécharger les composés phytochimiques présents dans *Artemisia campestris*, afin de les utiliser comme ligands dans l'étude de docking moléculaire. Les molécules sélectionnées ont été téléchargées au format .sdf puis converties en formats compatibles avec les logiciels de modélisation. Les composés étudiés dans ce travail sont principalement des constituants majeurs des huiles essentielles de la plante, reconnus pour leurs propriétés biologiques potentielles.

### 1.3 Logiciels

- 1.3.1 **Autodock tools-1.5.7 (<http://mgltools.scripps.edu/>)** : C'est une suite d'outils graphiques qui permet de préparer les molécules (ligands et récepteurs) pour les simulations de docking moléculaire. Il facilite la création des fichiers d'entrée nécessaires aux calculs AutoDock et permet d'analyser visuellement les résultats des interactions protéine-ligand.
- 1.3.2 **Autodock vina\_1\_1\_2 (<http://vina.scripps.edu/download.html/>)** : Il s'agit d'un programme de docking moléculaire rapide et précis qui prédit comment les petites molécules se lient aux protéines. Vina utilise des algorithmes d'optimisation avancés pour explorer l'espace conformationnel et identifier les poses de liaison les plus favorables énergétiquement.
- 1.3.3 **BIOVIA Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download/>)** : C'est un logiciel de visualisation moléculaire gratuit qui permet d'explorer et d'analyser des structures de protéines, d'ADN et de petites molécules en 3D. Il offre des outils sophistiqués pour examiner les interactions moléculaires, créer des figures de publication et analyser des données de criblage virtuel.
- 1.3.4 **Open babel GUI (<https://openbabel.org/docs/GUI/GUI.html>)** : C'est une interface graphique pour la bibliothèque Open Babel qui permet de convertir entre différents formats de fichiers chimiques (plus de 100 formats supportés). Il facilite la manipulation et la conversion de structures moléculaires sans nécessiter de connaissances en ligne de commande, rendant accessible la préparation de données pour diverses applications de chémoinformatique.

Tableau 05 : Logiciels et leurs fonctions utilisés pour l'analyse de docking moléculaire.

Logiciels	Utilité principale
AutoDock Tools (MGLTools)	Préparation des protéines et des ligands (.pdbqt)
AutoDock Vina	Exécution du docking moléculaire
Open Babel	Conversion de formats chimiques
PyMOL	Visualisation 3D des complexes ligand-protéine
Discovery Studio	Analyse des interactions résiduelles

## 2. Méthodes

### 2.1 Préparation de la protéine (récepteur)

Une étape essentielle avant toute simulation d'amarrage consiste à préparer soigneusement la structure tridimensionnelle de la protéine cible afin de garantir la fiabilité des résultats obtenus avec AutoDock Vina.

Dans ce travail, la structure cristallographique des cibles a été téléchargée depuis la Protéine Data Bank (PDB). Les structures ont été choisies pour sa bonne résolution cristallographique, son état non muté et la présence d'un site actif bien caractérisé. (Figure 20)

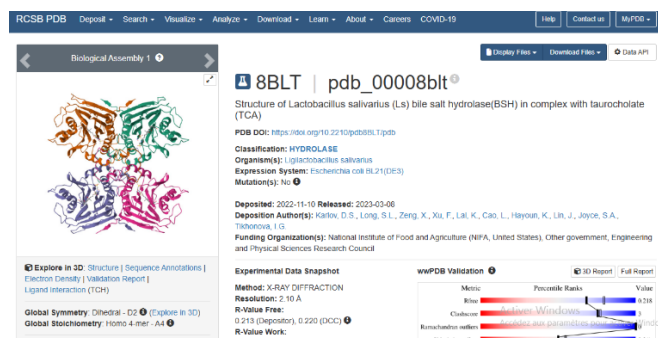


Figure 21 : Téléchargement d'une cible selon PDB Data Base

La préparation de la protéine a été réalisée selon les étapes suivantes :

-Ouvrez la molécule sur autodock Tools

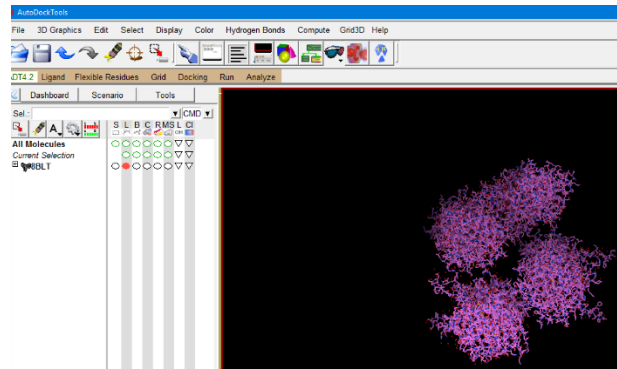


Figure 22 : Cible 8LT (Autoduck tools)

-Élimination des molécules d'eau et les chaines inutiles (selon le grid box)

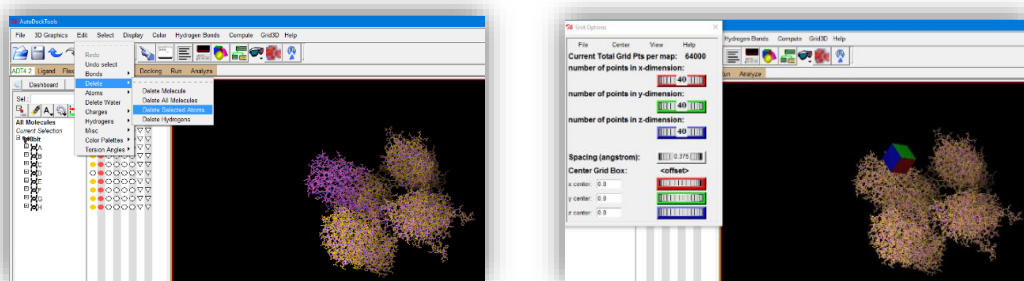


Figure 23 : Choix de chaine de cible selon la position de grid box

-Supprimer les molécules d'eau et ajout des hydrogènes polaires nécessaires à la formation des liaisons hydrogène

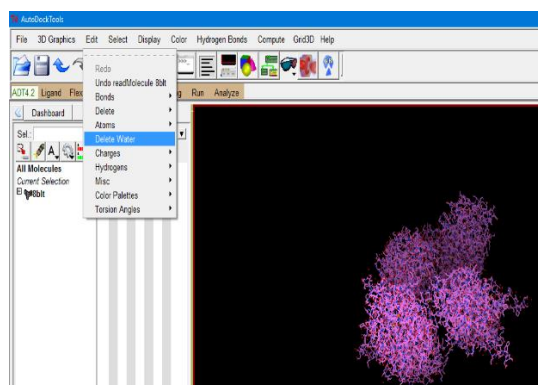


Figure 24 : Préparation de cible de cible

-Attribution des charges de Kollman à tous les residues

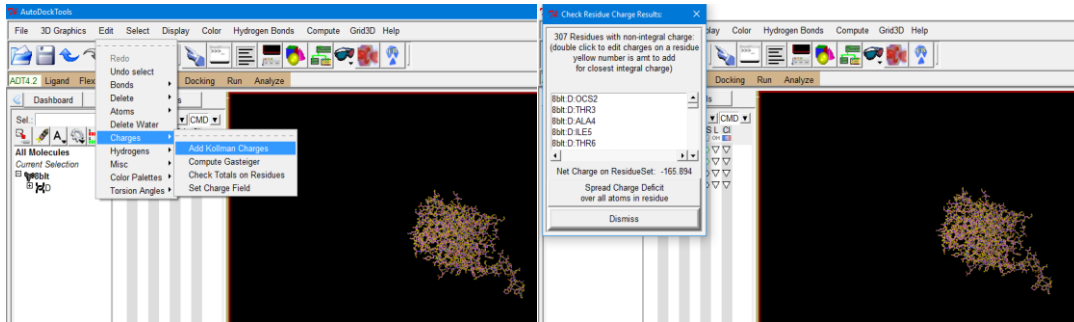


Figure 25 : Attribution des charges de cible

-Conversion au format pdbqt pour faire le docking

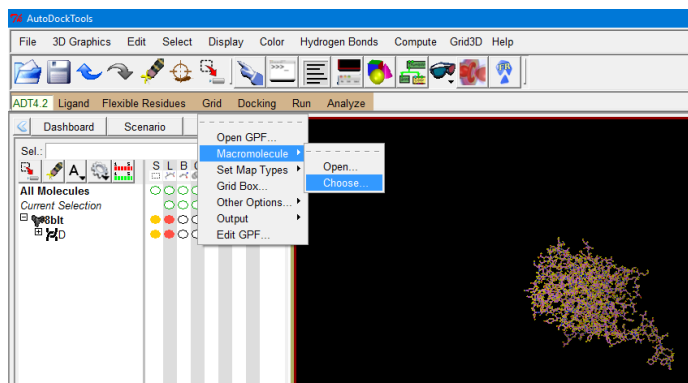


Figure 26 : Enregistrement de cible sous forme PDBQT

## 2.2 Préparation des ligands

Les composés phytochimiques d'intérêt issus d'*Artemisia campestris* ont été récupérés à partir de la base de données PubChem, au format .sdf.

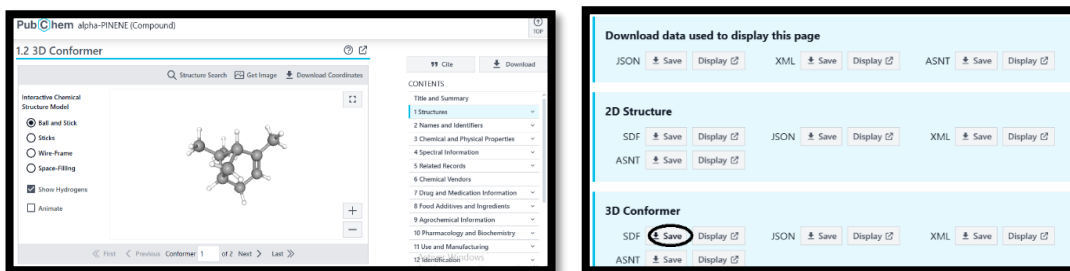


Figure 27 : Téléchargement d'un ligand selon Pubchem

Ces structures ont ensuite été converties au format .pdb à l'aide du logiciel Open Babel, qui permet la conversion entre différents formats moléculaires.

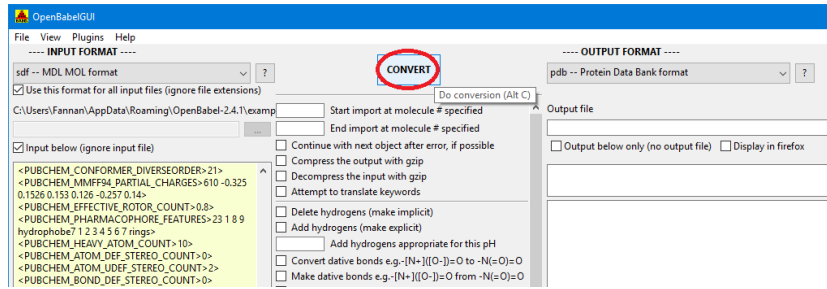


Figure 28 : Convertirez de format SDF A format PDB

Les fichiers générés ont été ensuite importés dans **AutoDock Tools (MGLTools)** afin d'effectuer la préparation des ligands pour le docking moléculaire.

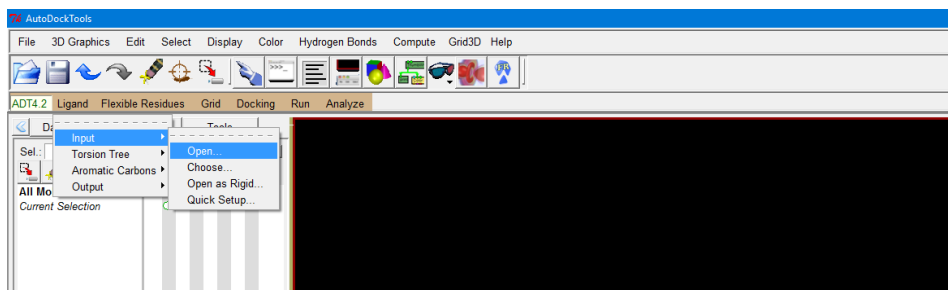


Figure 29 : Ouvrirez la cible au logiciel autodock

Cette étape a permis d'enregistrer chaque molécule au format **.pdbqt**, requis pour leur utilisation dans le logiciel **AutoDock Vina**.

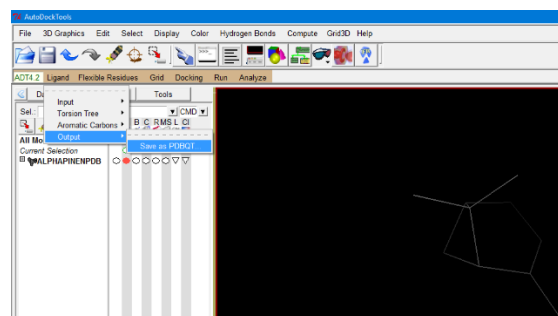
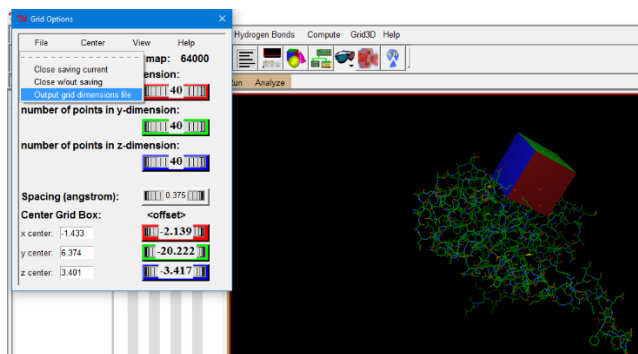


Figure 30 : Enregistres sous forme PDBQT

### 2.3 Génération des grilles tridimensionnelle (Grid Box) des récepteurs

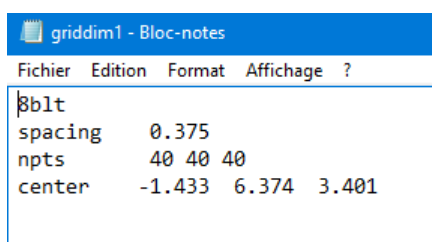
AutoDock Vina utilise une boîte tridimensionnelle (grid box) qui englobe la poche active de la protéine cible. Le centre de cette boîte est défini par des coordonnées X, Y et Z, tandis que ses dimensions

(taille) sont ajustées en fonction de la taille des ligands étudiés. Une fois les coordonnées et dimensions saisies, la boîte est centrée sur le site actif de la protéine, assurant ainsi que le ligand soit correctement positionné pour le docking.



**Figure 31 : Positionnement de la Grid Box dans le site actif avec que ses dimensions**

Ces paramètres sont généralement enregistrés dans un fichier texte de configuration (config.txt), utilisé lors de l'exécution du logiciel.



**Figure 32 : Les dimensionnes de grid box**

## 2.4 Lancement des calculs d'interaction ligand-protéine

L'étape suivante consiste à lancer l'algorithme de docking, qui calcule l'affinité de liaison entre les atomes du ligand et ceux de la protéine.

```

C:\Windows\system32\cmd.exe
C:\Users\Famane\Downloads\docking_moleculaire\lactobacillus\l.salivarjus\00085\la-pi-mene>vina.exe --receptor 8blt.pdbqt
--ligand apimene.pdbqt --config config.txt --log log.txt --out outputap.pdbqt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
WARNING: The search space volume > 27800 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 138281824
Performing search ...
 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
done.

```

Figure 33 : Lancement de docking moléculaire

Les résultats sont générés sous forme de fichiers. pdbqt contenant les différentes poses du ligand, accompagnées de leurs valeurs d'énergie de liaison (en kcal/mol).

Pour chaque interaction simulée entre un ligand et une protéine, la pose retenue est celle qui présente la meilleure énergie d'affinité qui est la plus faible, exprimée en (kcal/mol), telle que prédite par AutoDock Vina. Cette conformation correspond à la pose 1 et se caractérise par un **RMSD best** égal à **0.00 Å**, ce qui signifie qu'elle est identique à elle-même et sert de référence pour les autres poses générées.

Les autres poses proposées par AutoDock Vina sont comparées à cette pose 1 à l'aide de deux mesures qui sont **RMSD best**, la déviation moyenne entre la pose considérée et la pose 1 (référence) et **RMSD dist**, la distance maximale entre les atomes correspondants (upper bound). (Trott O1, Olson AJ)

Seules les poses présentant un **RMSD best inférieur à 2.0 Å** ont été considérées comme valides et structurellement proches de la conformation optimale. Ce seuil permet d'écarter les poses éloignées, souvent moins fiables, et de se concentrer sur les configurations pertinentes pour l'analyse structurale

```

done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -4.0     | 0.000     | 0.000
2     | -3.9     | 32.884    | 34.330
3     | -3.9     | 33.042    | 34.393
4     | -3.9     | 32.863    | 34.223
5     | -3.9     | 33.069    | 34.486
6     | -3.8     | 22.984    | 24.857
7     | -3.8     | 18.410    | 20.446
8     | -3.7     | 33.101    | 34.490
9     | -3.7     | 33.570    | 35.082
Writing output ... done.

```

**Figure 34 : Résultat d'RMSD = 0**

Afin de valider la précision du docking moléculaire et de comparer l'affinité des composés phytochimiques d'*Artemisia campestris* à des ligands connus, des ligands de référence spécifiques ont été sélectionnés pour chaque cible.

Les structures 3D de ces ligands ont été récupérées depuis PubChem ou extraites des complexes PDB. Elles ont été préparées selon le même protocole que les ligands testés : conversion en format .pdb, puis sauvegarde au format .pdbqt via AutoDock Tools.

Ces ligands de référence ont ensuite été soumis au docking avec les mêmes paramètres (grille de docking, exhaustiveness, etc.) afin de permettre une comparaison directe avec les composés naturels testés. ([Rizwana Parveen Rani et al](#))

**Tableau 07 : Ligands de référence**

## *Résultats et interprétations*

**1. Résultats et interprétations d'affinité**

## *Conclusion et perspectives*

Ce travail de recherche avait pour objectif principal d'évaluer, par une approche de docking moléculaire *in silico*, le potentiel des composés bioactifs de la plante médicinale *Artemisia campestris* à moduler le microbiote intestinal humain. L'étude s'est concentrée sur l'interaction de ces composés avec des protéines cibles clés, sélectionnées à la fois chez des bactéries probiotiques bénéfiques et chez des bactéries potentiellement pathogènes

En conclusion, cette étude *in silico* suggère que les métabolites secondaires *d'Artemisia campestris* ne se comportent pas comme de simples agents antimicrobiens à large spectre, mais plutôt comme des modulateurs sélectifs du microbiote. Ils pourraient exercer un effet "eubiotique", en favorisant potentiellement des bactéries bénéfiques tout en entravant des mécanismes de virulence et de résistance chez des pathogènes. Ces travaux ouvrent ainsi la voie à la valorisation de cette plante traditionnelle, non seulement pour ses propriétés antimicrobiennes, mais aussi comme source de molécules pour la santé intestinale.

#### Limites de l'Étude

Il est essentiel de reconnaître les limites inhérentes à cette étude. Les résultats présentés sont issus de simulations computationnelles (*in silico*) qui, bien que puissantes pour générer des hypothèses, ne constituent pas une preuve biologique. Les modèles utilisés considèrent les protéines comme des entités relativement rigides et ne simulent pas la complexité de l'environnement intestinal (pH, présence d'autres métabolites, interactions cellulaires).

#### **Perspectives**

Les conclusions prometteuses de ce travail ouvrent plusieurs perspectives de recherche fondamentales et appliquées, qui visent à valider et approfondir les prédictions formulées :

Validation *in vitro* :

Tests microbiologiques : Évaluer l'effet des extraits *d'A. campestris* et de ses composés purifiés sur la croissance de souches bactériennes pure. Des analyses de concentration minimale inhibitrice (CMI) permettraient de quantifier leur activité antibactérienne.

Études d'interactions et de synergie :

Analyser les effets synergiques ou antagonistes entre les différents composés de la plante. L'effet de l'extrait total pourrait être différent de celui des molécules isolées.

Validation in vivo :

Mener des études sur des modèles animaux (par exemple, des souris présentant une dysbiose intestinale). L'administration d'extraits d'*A. campestris* permettrait d'analyser son impact réel sur la composition et la fonctionnalité du microbiote intestinal, via des techniques de métagénomique (séquençage de l'ARNr 16S).

Développement et Valorisation :

À plus long terme, si les effets bénéfiques sont confirmés, ces travaux pourraient mener au développement de nouveaux agents nutraceutiques ou de phytomédicaments standardisés, destinés à maintenir ou restaurer l'équilibre du microbiote intestinal et à contribuer à la lutte contre les infections entériques.

## *Références Bibliographiques*

**Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). (2005).** *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi du terme "probiotique" pour qualifier un micro-organisme, une denrée alimentaire ou un complément alimentaire en contenant.* AFSSA.

**Akrout, A., Gonzalez, L. A., El Jani, H., & Chemli, R. (2011).** Antioxidant and antiproliferative activities of *Artemisia campestris* essential oils from southern Tunisia. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), 342-349. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.015>

**Al-Snafi, A. E. (2015).** Therapeutic importance of *Artemisia* species and their pharmacological activities- a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(6), 1-14.

**Al-Snafi, A. E. (2015).** Insecticidal and antiparasitic activities of *Artemisia* species: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(9), 748-754. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(16\)61121-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(16)61121-7)

**Aniya, Y., Koyama, T., Miyagi, C., Sakanashi, M., & Nakanishi, H. (2000).** Free radical scavenging and hepatoprotective actions of the medicinal herb, *Artemisia campestris* from the Okinawa islands. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(3), 325-330. <https://doi.org/10.1248/bpb.23.325>

**Balahbib, A., El-kassimi, K., El-kettani, C., & Bouyahya, A. (2021).** Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene: A systematic review. *Food & Function*, 12(6), 2444-2462. <https://doi.org/10.1039/D0FO03403J>

**Ben Sassi, N., Souissi, H., Mosbah, M., Ghedira, K., & Chemli, R. (2007).** Ethnobotanical survey of medicinal plants used for respiratory infections in Djelfa (Algeria). *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2), 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.03.021>

**Benchelah, F., Saï, T., & Azzouz, A. (2004).** Noms vernaculaires et usages populaires de certaines plantes médicinales en Algérie. *Ethnobotany Research & Applications*, 2, 45–52.

Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>

**Berman, H. M., Westbrook, J. D., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., & Bourne, P. E. (2016).** The Protein Data Bank. *RCSB Protein Data Bank*. <https://www.rcsb.org>

**Björkstén, B. (2004).** Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Seminars in Immunopathology*, 25(3–4), 257–270. <https://doi.org/10.1007/s00281-003-0153-7>

**Bora, P. S., & Sharma, O. P. (2011).** The genus *Artemisia*: A comprehensive review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(6), 98–109.

**Boudjelal, A., Hennebelle, T., Meffrouche, M., Sahpaz, S., & Bailleul, F. (2013).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the Algerian Sahara to treat infectious diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 146(3), 764–773. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.008>

**Boukhalfa, D., Belkacem, N., Medjroubi, K., & Akkal, S. (2020).** Comprehensive GC–MS profiling of essential oil from *Artemisia campestris* L. from Algeria. *Natural Product Research*, 34(2), 205–214. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1495919>

**Bruneton, J. (1999).** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (2ème éd.). Lavoisier.

**Buffie, C. G., & Pamer, E. G. (2013).** Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 13(11), 790–801. <https://doi.org/10.1038/nri3535>

**Caratini, P. (1971).** *Flore et systématique des Asteraceae d'Afrique du Nord*. Éditions du CNRS.

**Cowan, M. M. (1999).** Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.564>

**Dib, A., & El Alaoui, T. (2019).** Antidiabetic and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory effects of *Artemisia campestris* L. extracts. *Phytotherapy Research*, 33(8), 2159–2168. <https://doi.org/10.1002/ptr.6406>

**El Ghouizi, M., Ezzakhanina, E., Chafqi, A., Oudra, B., & Ouhammou, A. (2022).** Phytochemical profiling, mineral elements, and biological activities of *Artemisia campestris* L. grown in Algeria. *Plants*, 11(10), 914. <https://doi.org/10.3390/plants11101314>

**El-Shemy, H. A. (Ed.). (2021).** *Molecular docking for computer-aided drug design*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90909>

**Elokely, K. M., & Doerksen, R. J. (2013).** Docking challenge: Protein sampling and molecular docking performance. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(9), 1126-1148. <https://doi.org/10.2174/1568026611313090010>

**Felis, G. E., & Dellaglio, F. (2007).** Taxonomy of lactobacilli and bifidobacteria. In S. Salminen, A. von Wright, & A. Ouwehand (Eds.), *Lactic acid bacteria: Biodiversity and taxonomy* (pp. 1–45). Wiley.

**Food and Agriculture Organization of the United Nations, & World Health Organization. (2002).** *Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria*. FAO/WHO.

**Fuller, R. (1989).** Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*, 66(5), 365-378. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>

**Gerez, C. L., Font de Valdez, G., & Rollán, G. (2012).**  $\beta$ -galactosidase activity of Bifidobacterium strains and lactose fermentation. *Journal of Dairy Research*, 79(1), 111–117. <https://doi.org/10.1017/S002202991100096X>

**Guarner, F., & Schaafsma, G. J. (1998).** Probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 39(3), 237–238. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(97\)00136-1](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(97)00136-1)

**Havenaar, R., & Huis in't Veld, J. H. J. (1992).** Probiotics: a general view. In R. Fuller (Ed.), *Probiotics: The scientific basis* (pp. 1–9). Chapman & Hall.

**Info Flora. (2021).** *Info Flora Schweiz – Violaceae*. Plazi.org taxonomic treatments database. <https://treatment.plazi.org/GgServer/html/03F38792FF96FF9AFF37FE77B79DFDD3>

- Iqbal, U., Elma, G., Istifli, E. S., & Topcu, G. (2018).** Physicochemical and antimicrobial properties of  $\beta$ -citronellol. *International Journal of Food Properties*, 21(1), 189–198. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1423473>
- Jelsch, C., Mourey, L., Masson, J. M., & Samama, J. P. (1993).** Crystal structure of Escherichia coli TEM-1  $\beta$ -lactamase at 1.8 Å resolution. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 16(4), 364–383. <https://doi.org/10.1002/prot.340160406>
- João, C., Sousa, M. E., & Gonçalves, A. (1998).** Phytochemical analysis of Artemisia campestris L.: phenolic constituents. *Phytochemistry*, 49(5), 1205–1210. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00305-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00305-6)
- Jerković, I., Marijanović, Z., & Mastelić, J. (2003).** Seasonal variations of the chemical composition of essential oil from leaves of Artemisia campestris L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(17), 6133–6136. <https://doi.org/10.1021/jf034346v>
- Juteau, F., Masotti, V., Bessière, J. M., & Dherbécourt, J. (2002).** Chemical composition of the essential oils of Artemisia campestris ssp. campestris and ssp. maritima. *Journal of Essential Oil Research*, 14(4), 275–278. <https://doi.org/10.1080/10412905.2002.9699858>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004).** Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Kumar, R. S., Brannigan, J. A., Prabhune, A. A., Pundle, A. V., & Turkenburg, J. P. (2006).** Structural and functional analysis of a conjugated BSH from Bifidobacterium longum reveals an evolutionary relationship with penicillin V acylase. *Journal of Biological Chemistry*, 281(42), 32516–32525. <https://doi.org/10.1074/jbc.M603517200>
- Kundan, K., & Anupam, B. (2010).** Phytochemical profile of Artemisia campestris: flavonoids, hydroxycinnamic acids and terpenoids. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(15), 1537–1542.
- Ledesma, A. E., Taranto, M. P., & Bustos, A. Y. (2021).** Characterization of substrate specificity and inhibitory mechanism of bile salt hydrolase from Lactobacillus reuteri CRL

1098 using molecular docking analysis. *Biotechnology Letters*, 43(5), 1063–1073. <https://doi.org/10.1007/s10529-021-03102-3>

Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 219–232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>

Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3658), 747–748. <https://doi.org/10.1126/science.147.3658.747>

Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>

Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>

Metchnikoff, É. (1908). *The prolongation of life: Optimistic studies*. G.P. Putnam's Sons.

Mondot, S., de Wouters, T., Doré, J., & Lepage, P. (2013). The human gut microbiome and its dysfunctions. *Digestive Diseases*, 31(3–4), 278–285. <https://doi.org/10.1159/000354678>

Mucciarelli, M., & Maffei, M. E. (2002). Introduction to the Genus *Artemisia*. In C. W. Wright (Ed.), *Artemisia* (pp. 1–32). Taylor & Francis.

Naili, B., Abderrabba, M., & Hosni, K. (2010). Biological activities of methanolic extract from leaves of *Artemisia campestris* L. subsp. *glutinosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(1), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.050>

National Center for Biotechnology Information. (s. d.). *PubChem database*. Consulté le 24 juin 2024, sur <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Neffati, M. (2002). Potentiel allélopathique d'*Artemisia campestris* L. *Phytothérapie*, 1(4), 210–216.

**Neves, B. J., Andrade, C. H., & Darden, T. A. (2021).** Molecular docking for computer-aided drug design. In B. J. Neves & C. H. Andrade (Eds.), *Structure based drug design*. Humana.

**O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006).** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, 7(7), 688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>

**Ouwehand, A. C., & Vesterlund, S. (2004).** Antimicrobial components from lactic acid bacteria. In S. Salminen, A. von Wright & A. C. Ouwehand (Eds.), *Lactic acid bacteria: Microbiological and functional aspects* (pp. 375–395). Marcel Dekker.

**Pamer, E. G. (2013).** Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 13(11), 790–801. <https://doi.org/10.1038/nri3535>

**Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina Franco, J. L. (2018).** Molecular docking: current advances and challenges. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(1), 143. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>

**Rani, R. P., Anand, A., Gautam, S., Kumar, R., & Gautam, S. (2021).** Characterization of bile salt hydrolase from *Lactobacillus gasseri* FR4 and demonstration of its substrate specificity and inhibitory mechanism using molecular docking analysis. *Journal of Biosciences*, 46(2), 52. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00171-4>

**Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., & Finlay, B. B. (2010).** Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>

**Sutra, J.-P. (1998).** *Micro-biologie alimentaire*. Dunod.

**Theriot, C. M., Koenigsnecht, M. J., Carlson, P. E., Jr., Hatton, G. E., Nelson, A. M., Li, B., ... & Young, V. B. (2014).** Antibiotic-mediated microbiota disruption promotes *Clostridium difficile* colonization and infection. *Nature*, 502(7470), 86–89. <https://doi.org/10.1038/nature13444>

**Trott, O., & Olson, A. J. (2010).** AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

**Xue, B., Zhang, W., Yam, K. L., & He, X. (2022).** Identification and structure-activity relationship of phenolic compounds with antioxidant and antihyperglycemic potential from sugarcane molasses vinasse. *Foods*, 11(19), 3131. <https://doi.org/10.3390/foods11193131>

**Zong, Y., Bice, T. W., Ton-That, H., Schneewind, O., & Narayana, S. V. (2009).** Crystal structure of sortase-substrate complex reveals how LPXTG motif is recognized. *Journal of Biological Chemistry*, 284(36), 24465–24477. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.041922>

**Amara, S., Haddadi, F., Boudjema, K., Bensegueni, A., & Harzallah, D. (2021).** Medicinal plants used by traditional healers in Algeria: A multiregional ethnobotanical study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 760492. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760492>

**Benchelah, A. C., Bouziane, H., & Maka, M. (2004).** *Fleurs du Sahara : Voyage ethnobotanique avec les Touaregs du Tassili*. Ibis Press.

**Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., & Ruberto, G. (2013).** Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(2), 395-402. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.057>

**Cherfi, A., Cherfi, M., Gharbi, S., Badraoui, R., Adnan, M., Snoussi, M., & Bouali, N. (2025).** Therapeutic potential of *Artemisia campestris* essential oil: Antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer insights from in silico analysis. *Biomedical Chromatography*, 39(2), e70012. <https://doi.org/10.1002/bmc.70012>

**Cherfi, A., Cherfi, M., Badraoui, R., Snoussi, M., & Bouali, N. (2025).** Assessment of *Artemisia campestris* L. leaf extract effects on polycystic ovarian syndrome in rats, antioxidant and  $\alpha$ -amylase inhibition activities. *Chemistry & Biodiversity*, 22(2), e202402184. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402184>

**Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2022).** Phytochemical profiling, mineral elements, and biological activities of *Artemisia campestris* L. grown in Algeria. *Molecules*, 27(21), 7304. <https://doi.org/10.3390/molecules27217304>

**Ghalem, B. R., & Mohamed, B.** (2017). *Artemisia campestris* L.: Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1348-1367. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.073>

**InfoFlora** (2024). *Artemisia campestris* L. – Armoise champêtre. Centre national de données et d'informations sur la flore de Suisse. <https://www.infoflora.ch/fr/flore/artemisia-campestris.html>

**Karim, A., Noui, A., Bensegueni, A., Bencharif, M., & Boucherit, Z.** (2020). Identification, quantification, and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Artemisia campestris* from Algeria. *BioMed Research International*, 2020, 6954232. <https://doi.org/10.1155/2020/6954232>

**Labed, A., Ferhat, M. A., Hachemi, M., Kabouche, Z., Touzani, R., Bruneau, C., & Figadère, B.** (2020). Essential oils from three Algerian medicinal plants (*Artemisia campestris*, *Pulicaria arabica*, and *Saccocalyx satureioides*) as new botanical insecticides? *Environmental Science and Pollution Research*, 27(26), 33080-33093. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09064-w>

**Maghraoui, H., Benaissa, O., Benayache, S., Benayache, F., & Carradori, S.** (2023). Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of methanolic extracts of the Algerian *Artemisia campestris* L. at different stage of growth. *Vegetos*, 36(3), 1023-1035. <https://doi.org/10.1007/s42535-023-00651-z>

**Sakine, M., Zohra, S. F., Abderrahmane, B., Salah, A., Farid, L., & Hocine, L.** (2016). Medicinal plants used by traditional healers from South-West Algeria: An ethnobotanical study. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(4), 320-330. <https://doi.org/10.5455/jice.20160814115725>

**Boudjouref Mourad., BelhattabRachid., Bouteghrine Sihem.** (2018). Antioxidant Activity and Phenolic Content of *Artemisia Campestris* from Two Regions of Algeria. *World Journal of Environmental Biosciences*, 7(2), 61-66.

**Gucker, C. L. (2007).** *Artemisia campestris*. In Fire Effects Information System [Online]. U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Rocky Mountain Research Station, Fire Sciences Laboratory. <https://www.fs.usda.gov/database/feis/plants/forb/artcam/all.html>

**Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (3e édition revue et augmentée). Éd. Tec & doc Éd. Médicales internationales.

**Eltayef, E. M., Jouda, J., Saeed, M. K., & Khadem, A. A. J. (2020).** Artemisia L. Fruit Extract Normalized Diabetic and Liver Function Parameters in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 23(02), 134–139. <https://doi.org/10.36295/ASRO.2020.23220>

**Stephen K Burley, Charmi Bhikadiya, Chunxiao Bi, Sebastian Bittrich, Henry Chao, Li Chen, Paul A Craig, Gregg V Crichlow, Kenneth Dalenberg, Jose M Duarte, Shuchismita Dutta, Maryam Fayazi, Zukang Feng, Justin W Flatt, Sai Ganesan, Sutapa Ghosh, David S Goodsell, Rachel Kramer Green, Vladimir Guranovic, Jeremy Henry, Brian P Hudson, Igor Khokhriakov, Catherine L Lawson, Yuhe Liang, Robert Lowe, Ezra Peisach, Irina Persikova, Dennis W Piehl, Yana Rose, Andrej Sali, Joan Segura, Monica Sekharan, Chenghua Shao, Brinda Vallat, Maria Voigt, Ben Webb, John D Westbrook, Shamara Whetstone, Jasmine Y Young, Arthur Zalevsky, Christine Zardecki,** RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning, *Nucleic Acids Research*, Volume 51, Issue D1, 6 January 2023, Pages D488–D508, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1077>