



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

Référence ..... / 2021

# MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

---

Présenté et soutenu par :

**GUIDOUAM Fatiha et MALLEM Yousra**

Le : lundi 28 juin 2021

## **La prédiction *in silico* des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles d'*Eucalybtus globulus*.**

---

### **Jury :**

Mme. BACHA Bahia	MAA	Université de Biskra	Président
Mme. BOUDJEDJOU Lamia	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme. BENGUERAICHI Fatiha	MAA	Université de Biskra	Examineur

**Année universitaire : 2020/2021**

## *Remerciements*

*Nous remercions avant tous, dieu le tout puissant pour la volonté et la santé qu'il nous a donné durant toutes les longues années d'études afin que nous puissions arriver là.*

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à notre encadreur **Madame Boudjedjou. L**, Enseignante au département de Biologie, Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie, Université Mohamed Kheider-Biskra son soutien pendant notre parcours universitaire, sa compétence, son aide précieuse pour notre recherche, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance nous ont beaucoup appris, nous avons l'honneur de vous exprimer nos très profondes reconnaissances et nos sentiments les plus sincères.*

*Nous vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Enfin, nous exprimons toute notre gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation pratique de ce mémoire. Nous disons, ici, combien nous avons apprécié leur aide et leur amabilité.*

## *Dédicaces*

*Grâce à Dieu tout puissant qui m'a donné le courage, la volonté et la force pour réaliser ce mémoire.*

*Je dédie ce modeste travail à:*

*La lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir; à toi mon père.*

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler ma vie. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*A mes sœurs Souad, Nasrine , Mouna je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs aides, et encouragements.*

*Fatîha*

## *Dédicaces*

*C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail  
que je dédie :*

*A ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la  
source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de  
m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont  
été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace  
ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour  
tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,  
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A mon très cher père*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement  
et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les  
efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce  
travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon  
éducation et ma formation.*

*A mes frères et sœurs*

*Fatima, Nour Elhouda et ma petite sœur Assma, mes frères : Badr  
Eddine, Faysal, Youcef, Ridha et Nour Eddine je vous souhaite une  
longue vie et bonne santé, j'espère que Dieu vous garde.*

*A mes Amis*

*Mayada, Fatima, Amina, Hanane, Salwa, Houda et Férial pour les  
moments que vous avez vécu ensemble et les souvenirs.*

*Yousra*

# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	
<b>Dédicaces</b> .....	
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>I</b>
<b>Listes des figures</b> .....	<b>II</b>
<b>Listes des abréviations</b> .....	<b>III</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>

## Partie Théorique

### Chapitre 1 :

#### Synthèse bibliographique

1.1. <i>Eucalyptus globulus</i> .....	3
1.1.1. La famille des Myrtacées .....	3
1.1.2 Présentation botanique et géographique du genre <i>Eucalyptus</i> .....	3
1.1.3 L' <i>Eucalyptus</i> en Algérie .....	4
1.1.4 L'espèce <i>Eucalyptus globulus</i> .....	5
1.2. Généralité sur les huiles essentielles .....	7
1.2.1. Définition .....	7
1.2.2. Localisation des huiles essentielles.....	7
1.2.3. Rôle des huiles essentielles .....	7
1.2.4. Propriétés physiques des huiles essentielles .....	8
1.2.5. Méthodes d'extraction des huiles essentielles .....	8
1.2.6. Composition Chimique des Huiles Essentielles .....	9
1.2.7. Activité biologiques des huiles essentielles .....	10

## Partie Expérimentale

### Chapitre 2 :

#### Matériel et méthodes

2.1. Matériel.....	12
2.1.1. La base des données PubChem .....	12
2.1.2. Principaux composés de l'espèce <i>E. globulus</i> .....	12
2.1.3. SwissADME .....	14
2.2. Méthodes .....	15
2.2.1. Méthodes d'évaluation in silico des propriétés ADME .....	15
2.2.2. Méthodes d'évaluation de l'activité biologique.....	16

---

<b>Chapitre 3 :</b>	
<b>Résultats et discussion</b>	
3.1. Propriétés physico-chimiques.....	21
3.2. Méthodes d'évaluation de l'activité biologique .....	23
3.2.1. Activité antioxydant.....	23
3.2.2. Activité insecticide.....	24
3.2.3. Activité antibiofilm.....	25
3.2.4. Activité antifongique.....	26
3.2.5. Activité antibactérienne .....	27
<b>Conclusion.....</b>	<b>29</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>31</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>.....</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>.....</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Distribution géographique d' <i>Eucalyptus globulus</i> en Algérie (Taboukoyout, 2012).....	4
<b>Tableau 2.</b> Principaux composés de l'espèce <i>E.globulus</i> .....	13
<b>Tableau 3.</b> La structure Canoniques SMILES de molécules testées. ....	14
<b>Tableau 4.</b> Profile ADME des molécules testées à partir du serveur SwissADME ADME...	22
<b>Tableau 5.</b> Résultats de l'évaluation de l'activité antioxydant de l'HE d' <i>E. globulus</i> (Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015).....	23
<b>Tableau 6.</b> Efficacité (pourcentage moyen S.D.) des huiles essentielles d' <i>Eucalyptus globulus</i> dans les premières 24 h et entre 48 et 72 h sur les adultes de <i>Lutzomyia longipalpis</i> (Maciel <i>et al.</i> ,2010). ....	25

---

## Listes des figures

<b>Figure 1.</b> Origine des Eucalyptus (Dauvergne, 2020).....	4
<b>Figure 2.</b> Les feuilles d' <i>E.globulus</i> (Goetz et Ghedira, 2012). .....	5
<b>Figure 3.</b> Les fleurs d' <i>E.globulus</i> (Cerasoli <i>et al.</i> ,2016).....	6
<b>Figure 4.</b> Page d'accueil de la base des données PubChem. ....	12
<b>Figure 5.</b> Page d'accueil du serveur SwissADME. ....	15
<b>Figure 6.</b> Film antimicrobien d'amidon biodégradable. (A) Film sans ajout d'huile essentielle. (B) Film préparé avec HE d' <i>E. globulus</i> (0,25 ml d'huile/g d'amidon) (Coswig Goldbeck <i>et al.</i> , 2014).....	26

## Listes des abréviations

<b>2D :</b>	Deux dimensions.
<b>Å :</b>	Angström.
<b>ADMET:</b>	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité.
<b>AFNOR :</b>	Association Française de Normalisation.
<b>AS :</b>	Accessibilité de Synthèse.
<b>BHA :</b>	Butylated hydroxyanisole.
<b>CMI :</b>	Concentration minimale inhibitrice.
<b>DPPH :</b>	2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl.
<b>E:</b>	Eucalyptus.
<b>GI :</b>	Gastro-Intestinale.
<b>Has :</b>	Hectare.
<b>H bond A:</b>	Number Hydrogen bonds acceptors.
<b>H bond D:</b>	Number Hydrogen bonds donors.
<b>HE :</b>	Huile essentielle.
<b>IC50 :</b>	Concentration Inhibitrice médiane.
<b>ISO :</b>	Organisation internationale de normalisation.
<b>LC 50 :</b>	Concentration létale 50.
<b>Log P :</b>	Logarithme Coefficients de partage.
<b>PM :</b>	Poids Moléculaire.
<b>R Lipinski :</b>	Règle de Lipinski.
<b>R Veber :</b>	Règle de Veber.
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central.
<b>TPSA :</b>	Surface polaire topologique.

# **Introduction**

# Introduction

Les plantes médicinales ont joué depuis longtemps un rôle important dans la médecine et la pharmacologie. Aujourd'hui, on estime qu'environ 80% de la population mondiale repose sur des préparations botaniques comme médicaments pour répondre à leurs besoins de santé. En effet, les plantes représentent une source inépuisable de remèdes efficaces grâce aux principes actifs qu'elles contiennent.

La pharmacie galénique est « la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». Les termes médicament et principe actif sont encore trop souvent confondus ; Le chemin du principe actif au médicament est un chemin difficile (plusieurs contraintes : économique, technologique, commercial, scientifique, réglementaire, ....), long (10 à 15 ans), coûteux (plus de 800 millions d'euros) et malheureusement également aléatoire car de nombreux principes actifs ne deviendront jamais des médicaments (Bahorun *et al.*, 2005).

Les produits d'origine naturelle prennent de plus en plus une place importante dans l'industrie pharmaceutique et agricole. En effet, un certain nombre de produits chimiques issus de la synthèse organique nécessite une pharmacovigilance en raison de leurs effets indésirables. Les stratégies de recherche de substances naturelles actives à partir de plantes sont souvent basées sur des approches ethnobotaniques, mettant en avant l'utilisation de ces plantes en médecine traditionnelle par les populations locales. Mais les plantes médicinales ne représentent pas l'unique réservoir en molécules potentiellement actives (Sahli, 2017).

Dans le cadre de la recherche pharmaceutique, les propriétés relatives à l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme, l'Élimination (ADME) sont cruciales pour le succès des phases cliniques lors de la conception de nouveaux médicaments. Durant ce processus, la chimio-informatique est régulièrement utilisée afin de prédire le profil ADME des molécules bioactives et d'améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques (Canault, 2018).

Le présent travail a été entrepris dans le but de contribuer à la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Nous avons utilisé les programmes SwissADME pour prédire des phénomènes physicochimiques mis en jeu au niveau moléculaire et la prédiction de quelques paramètres pharmacocinétiques de l'huile essentielle extraite de l'espèce *Eucalyptus globulus*.

Ce manuscrit comprend trois chapitres précédés par une introduction générale.

Le premier chapitre est une synthèse bibliographique qui contient un aperçu sur l'espèce étudiée, en plus de quelques notions indispensables sur les huiles essentielles. Le deuxième chapitre sera consacré au matériel et les méthodes adoptées.

Dans le troisième chapitre nous passerons en revue des résultats obtenus de l'évaluation *in silico* des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus*, et nous donnerons une synthèse des connaissances sur le sujet !à partir de publications récentes traitant l'activité biologique des huiles d'*Eucalyptus globulus*.

Enfin, le manuscrit est clôturé par une conclusion.

# **Partie Théorique**

# **Chapitre 1**

## **Synthèse bibliographique**

## **1.1. Eucalyptus globulus**

### **1.1.1. La famille des Myrtacées**

Les Myrtacées (famille des myrtes, eucalyptus, girofliers ou goyaviers) sont une grande famille de plantes ligneuses dicotylédones placées dans l'ordre des Myrtales contenant plus de 5 650 espèces organisées en 130 à 150 genres. Elle est reconnue comme la huitième plus grande famille de plantes à fleurs.

La famille se trouve principalement dans l'hémisphère sud. Elle a des centres de diversité dans les tropiques humides, en particulier en Amérique du Sud, en Australie et en Asie tropicale, avec des occurrences au Brésil où l'on trouve jusqu'à 90 espèces de Myrtaceae par hectare et on peut en trouver en Afrique et en Europe (Grattapaglia *et al.*, 2012).

### **1.1.2. Présentation botanique et géographique du genre *Eucalyptus***

Le nom « Eucalyptus » a été utilisé pour la première fois en 1777 par un botaniste français, Charles-Louis L'Héritier de Brutelle. Il a inventé ce nom à partir du grec « *eu* » qui signifie « bien » et « *calyptos* » qui signifie « couvert » en référence à l'opercule qui se trouve sur le fruit des Eucalyptus, les capsules (Koziol, 2015).

L'eucalyptus est l'un des genres les plus plantés au monde. Il est originaire de l'Australie notamment de la province de Tasmanie (Akolade *et al.*, 2012). Elle peut être trouvée dans le sud de l'hémisphère, En grande Bretagne, elle survit rarement à plus de 3 à 4 hivers, mais cela lui suffit néanmoins pour atteindre 10 m de hauteur. Dans le nord - est de l'Espagne et dans d'autres régions chaudes, on cultive fréquemment cet arbre forestier, pour son bois utilisé principalement pour faire de la pâte à papier (Boukhalfoun, 2012).

Ce genre comprend 7 sous-genres et environ 700 espèces. Leur nombre précis évolue au fil des études taxonomiques. Il appartient à la famille des myrtacées qui compte 90 genres et environ 3000 espèces (Foi, 1982).



**Figure 1.** Origine des Eucalyptus (Dauvergne, 2020).

### 1.1.3. L'*Eucalyptus* en Algérie

L'*Eucalyptus* est introduit en Algérie en 1854, il s'étend dans des régions les plus sèches (quasi désertiques) jusqu'aux côtes humides. Il est apte à résister au froid et à croître sur des sols secs, siliceux calcaires, humides ou argileux, salés ou non, près ou loin de la mer (Taboukoyout, 2012).

**Tableau 1.** Distribution géographique d'*Eucalyptus globulus* en Algérie (Taboukoyout, 2012).

<i>Wilaya</i>	<i>Nom local</i>	<i>Partie utilisée</i>	<i>Utilisation</i>	<i>Mode d'emploi</i>	<i>Superficie</i>
<b>Blida</b>	Kaffour	Feuilles des rameaux âgés	Antiseptique Urinaire- Bronchites- Asthme-Grippe- Fièvre.	Infusion	41 Ares
<b>Boumerdes</b>	Kaffour	Feuilles	Rhume- Engelures des pieds.	Infusion	93 Has
<b>Setif</b>	Calitous	Feuilles	Rhumatisme(en pate)-Maux de dents-Douleurs musculaires- Grippe-Asthme.	Application local- Gargarisme  Infusion	10 Has
<b>Sidi Bel- Abbes</b>	Ouerg El Kaffour	Feuilles	Voies respiratoires-	Inhalation	342 Has

		Rhumatisme			
<b>Skikda</b>	Calitous	Feuilles	Toux- Bronchite- Grippe	Sirop Infusion	2250 Has
<b>Taref</b>	Kaffour	Parties vertes	Bronchites- Irritations de la gorge	Infusion Fumigation Gargarisme  Inhalation	1000 Has

Calitous « le nom le plus connue en Algérie », Calibtus, Kafor. Ces noms sont les plus populaires en Algérie qui sont appelés dans plusieurs différentes régions.

#### 1.1.4. L'espèce *Eucalyptus globulus*

##### 1.1.4.1. Caractéristiques botaniques

Les Eucalyptus sont des arbres qui poussent très rapidement. *L'Eucalyptus globulus* pousse à une hauteur de 30 à 60 mètres, avec le potentiel d'atteindre 100 mètres dans certains cas (Kozioł, 2015).

L'orientation des feuilles d'eucalyptus est particulière : selon l'âge de leurs rameaux, les Eucalyptus peuvent présenter deux types de feuilles sur les jeunes rameaux, les feuilles sont opposées, ovales qui s'orientent dans un plan horizontal et sur les rameaux plus âgés, les feuilles sont alternes, pendantes, en forme de faucille, le pétiole se tordant afin que les feuilles ne présentent que leur tranche au soleil (Chabert, 2013).

Les fleurs apparaissent sur l'aisselle des feuilles et sont blanc crème en couleur (dans un blanc-bleu bouton), simple, mellifères, et relativement grandes. Le fond des sépales adhère à l'infrarouge ovaire ; le calice et corolle sont pris en charge ; l'ovaire a trois, quatre ou cinq bûches et se prolonge par un style spécial et un bouton stigmaté ; il est recouvert d'un tissu roux marron nectarifère (Goetz et Ghedira, 2012).



**Figure 2.** Les feuilles d'*E. globulus* (Goetz et Ghedira, 2012).



**Figure 3.** Les fleurs d'*E.globulus* (Cerasoli *et al.*, 2016).

Le fruit est une capsule glauque, turbinée, très-aromatique, adhérente au tube du calice, qui est persistant. Dans son passage à l'état de fruit, l'ovaire, par son accroissement, efface peu à peu le disque qui borde la gorge du calice, et fait subir à ses angles une augmentation sensible.

#### **1.1.4.2. Classification**

La classification scientifique réalisée par l'AGP (Angiospermes Reproduction Group) sur le genre eucalyptus a permis de définir la systématique présentée comme suit (Bouras, 2018) :

- ✓ **Règne:** végétal.
- ✓ **Sous règne:** viridiaeplantae.
- ✓ **Division:** Tracheophyton.
- ✓ **Embranchement:** spermatophyte.
- ✓ **Sous- embranchement:** Angiosperms.
- ✓ **Classe:** MagnoliopsidaouDicotyledones.
- ✓ **Super ordre:** Rosaceae.
- ✓ **Ordre:** Myrtales.
- ✓ **Famille:** Myrtaceae.

- ✓ **Genre:***Eucalyptus*.
- ✓ **Espèce:***globulus* (Maïga, 2014).

Synonymes : Gommier bleu, *Eucalyptus globuleux*, Arbre à fièvre, *Eucalyptus officinal* (Goetz et Ghedira, 2012).

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

### **1.2.1. Définition**

Une huile essentielle ou « essence végétale » est l'essence volatile extraite de la plante par distillation. Il s'agit d'une substance complexe qui contient des molécules aromatiques dont l'action bénéfique sur la santé est étudiée et mise en pratique par l'aromathérapie. Les HE combinent des molécules très variées (en moyenne une centaine de molécules différentes pour une seule essence : terpènes, cétones, alcools, esters, aldéhydes ...) (Laurent, 2017).

Une huile essentielle est selon la pharmacopée européenne, le produit de la distillation de l'essence végétale (Deschepper, 2017). Selon AFNOR et ISO est le produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, soit par entraînement à la vapeur, soit par distillation...(Mekri, 2016).

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

Les HEs sont des sécrétions naturelles élaborées par le végétal et ou parties de la plante comme celles des fleurs, feuilles (*Eucalyptus*), écorces, racines, fruits, bulbes, rhizomes ou graines (Boukhatem *et al.*, 2019). Elles peuvent être localisées dans les cellules et dans les organes sécréteurs, spécialement différenciés, parmi eux : les poils sécréteurs externes chez les labiacées et les poils sécréteurs internes chez les myrtacées (*Eucalyptus*), elles les organes se localiser aussi dans les canaux sécréteurs chez les conifères (Yazid, 2005).

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

Les huiles essentielles interviennent dans la pollinisation, par leur odeur. Ainsi, elles jouent un rôle attractif ou répulsif vis-à-vis des prédateurs (herbivores, insectes). Elles peuvent paralyser les muscles masticateurs des agresseurs par les propriétés toxiques et inappétences des substances qu'elles contiennent. Elles protègent les cultures en inhibant la multiplication des bactéries et des champignons et empêchent la dessiccation des plants par évaporation excessive (Ouis, 2015).

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

La différence entre les huiles essentielles et les huiles fixes est que les huiles essentielles sont liquides à température ambiante et sont très peu fréquemment colorées. Leur densité est généralement inférieure à celle de l'eau. De plus elles sont liposolubles et solubles dans les solvants organiques (Chouiteh, 2011).

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

##### **1.2.5.1. Extraction par hydrodistillation**

Elle consiste à immerger la matière première dans un bain d'eau et l'ensemble est porté à ébullition. La distillation peut s'effectuer avec ou sans cohobage des eaux aromatiques obtenues lors de la décantation. Ce procédé présente des inconvénients dus principalement à l'action de la vapeur d'eau ou de l'eau à l'ébullition. Certains organes végétaux, en particulier les fleurs, sont trop fragiles et ne supportent pas les traitements par entraînement à la vapeur d'eau et par hydrodistillation (Boukhatem *et al.*, 2019).

##### **1.2.5.2. Extraction par enfleurage**

###### **1.2.5.2.1. L'enfleurage à froid**

Cette méthode d'extraction, qui n'est pas plus largement utilisée, est réservée pour les huiles des fleurs. Les senteurs sensibles peuvent également être capturées par enfleurage dans des graisses froides. Pour faire cela, tout simplement miroiter les plantes sur une ligne immergée dans le froid lubrifiant et changeant après 12 à 24 heures.

###### **1.2.5.2.2. L'enfleurage à chaud**

En plus de la macération, l'enfleurage à chaud dans la graisse est également une option. Pour cela, chauffer une graisse animale clariée (sans vaseline ou paraffine, plus modernes substances) dans une chaudière en cuivre à 60 degrés. Les plantes sont ajoutées et retirées sur le cours 12 à 24 heures. Dans le but d'obtenir un résultat de qualité (Bousbia, 2011).

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

Cette technique très efficace pour l'extraction des huiles essentielles avec un haut rendement et une courte extraction du temps. Le principe de la méthode est basé sur le fait d'appliquer des microondes, dont l'objectif est d'exciter les molécules d'eau présentes dans la plante, tout en provoquant la rupture des cellules végétales et la libération des huiles essentielles dans l'espace des tissus extracellulaires (Lahlou, 2004).

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

Cette méthode pointée consiste à éclater des sachets à base de plantes et à libérer des composés aromatiques en injectant un flux de CO<sub>2</sub> à haute pression à travers la matière végétale (souvent des fleurs). C'est un produit naturel avec une réactivité chimique minimale, enfin, un faible coût (Attou, 2017).

#### **1.2.5.5. Extraction par les solvants organiques**

Cette technique consiste à placer un solvant volatile dans un extracteur avec la plante. Elle est basée sur le pouvoir qu'ont certains solvants à dissoudre les molécules aromatiques et dont l'évaporation laisse un résidu cireux, très coloré et très aromatique appelé « concrète ». Le traitement de cette concrète par l'alcool absolu conduit à « l'absolue » (Cox *et al.*, 2000).

#### **1.2.5.6. Extraction par fluide à l'état supercritique**

L'originalité de la technique d'extraction par fluide supercritique, c'est-à-dire dans des conditions de températures et de pressions où le solvant se trouve dans un état intermédiaire aux phases liquide et gazeuse et présente des propriétés physico-chimiques différentes, notamment un pouvoir de solvation accru. En plus de sa facilité d'obtention due à ses pression et température critiques relativement basses, le CO<sub>2</sub> est relativement non toxique (Boukhatem *et al.*, 2019).

#### **1.2.5.7. Hydrodiffusion**

Il s'agit d'une technique comme l'entraînement à la vapeur d'eau ou la percolation, ce qu'implique l'utilisation d'une pesanteur pour extraire et condenser un mélange contenant de l'eau en phase vapeur et huiles essentielle trouvé en matière usine, pas de contact entre l'eau et ce dernier. Plus cette méthode a l'avantage de la réduction de durée de distillation (Chenni, 2016).

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

#### **1.2.6.1. Les terpénoïdes**

Les composés de type terpénique sont formés d'un multiple pair ou impair d'unités de 2-méthylbuta-1,3-diène, on distingue ainsi selon le nombre d'entités isoprènes le groupe des monoterpènes (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>), les sesquiterpènes (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>) ... (Bouchekrit, 2018).

##### **a- Les monoterpènes**

Ils sont constitués par le couplage de deux unités isopréniques et forment 90% des huiles essentielles avec une grande diversité de structures (Lakhdar, 2015). Ces composés

peuvent être acycliques (myrcène, ocimènes), monocycliques ( $\alpha$  et  $\gamma$ -terpinène,  $p$ -cimène) ou bicycliques (pinènes, sabinène, camphène).

## **b- Les sesquiterpènes**

Les sesquiterpènes sont une classe de terpènes formés de trois unités isopréniques. Ils présentent également un suffixe en « -ène ». Un sesquiterpène peut être acyclique ou contenir un à deux cycles, Ils sont présents en plus faibles proportions que les monoterpènes dans les HEs. D'une manière générale, ils jouent le rôle d'agent de défense dans les plantes (Laurent, 2017).

### **1.2.6.2. Composés aromatiques dérivés du phénylpropane**

Les HEs renferment aussi des composés aromatiques dérivés du phénylpropane (C6-C3), mais qui sont beaucoup moins fréquents que les terpènes. Ces composés sont très souvent des allyl- et propenyl phénols, parfois des aldéhydes, caractéristiques de certaines huiles essentielles d'Apiacées (Samate, 2002).

### **1.2.7. Activité biologiques des huiles essentielles**

#### **1.2.7.1. Activité antioxydant**

Les huiles essentielles sont utilisées dans l'industrie alimentaire pour rehausser le goût des aliments, et la conservation grâce aux effets antimicrobiens et antioxydants de certains de leurs constituants (Bessah et Benyoussef, 2015). Ce sont surtout les phénols et les polyphénols qui sont responsables de ce pouvoir (Labioud, 2015).

#### **1.2.7.2. Activité anti-inflammatoire**

Les huiles essentielles ont également un rôle très important dans le traitement de l'inflammation. On pourra citer entre autres l'huile essentielle de Gaulthérie odorante très utilisée dans les douleurs musculaires, les tendinites (Vangelder, 2017).

#### **1.2.7.3. Activité anti-tumorale**

Certaines huiles essentielles présentent des activités anti-tumorales et sont utilisées dans le traitement préventif de certains types de cancers. L'huile essentielle, isolée des graines de *Nigella sativa L.*, démontre une activité cytotoxique in vitro contre différentes lignées 50 cellulaires tumorales. In vivo, elle limite la prolifération de métastases hépatiques (Ait Mbareket *al.*, 2007).

#### **1.2.7.4. Activité antifongique**

Les activités antifongiques de nombreuses huiles essentielles, incluant les huiles de thym, de citronnelle, de cannelle et de l'arbre à thé ont été décrites. L'efficacité des huiles extraites des achillées, *Achilleafragrantissima*, *A. setacea*, *A. teretifolia* et *A. millefolium*, contre la levure pathogène *Candida albicans*, a également été mise en évidence (Guinoiseau, 2010).

#### **1.2.7.5. Activité anti-bactérienne**

Les HEs les plus étudiées pour leurs propriétés antibactériennes appartiennent aux lamiacées : origan, sauge, romarin, clou de girofle sont d'autant de plantes aromatiques à HE riches en composés phénoliques comme l'eugénol, le thymol et le carvacrol. Ces composés ont un effet antimicrobien contre un large spectre de bactéries : *E-coli*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* spp, *Helicobacterpylori* (Labioud, 2015).

# **Partie Expérimentale**

# **Chapitre 2**

## **Matériel et méthodes**

## 2.1. Matériel

### 2.1.1. La base des données PubChem

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

PubChem contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses telles que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules chimiquement modifiées. Nous recueillons des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, les brevets, la santé, la sécurité, les données de toxicité et bien d'autre ( Kim *et al.*, 2015).

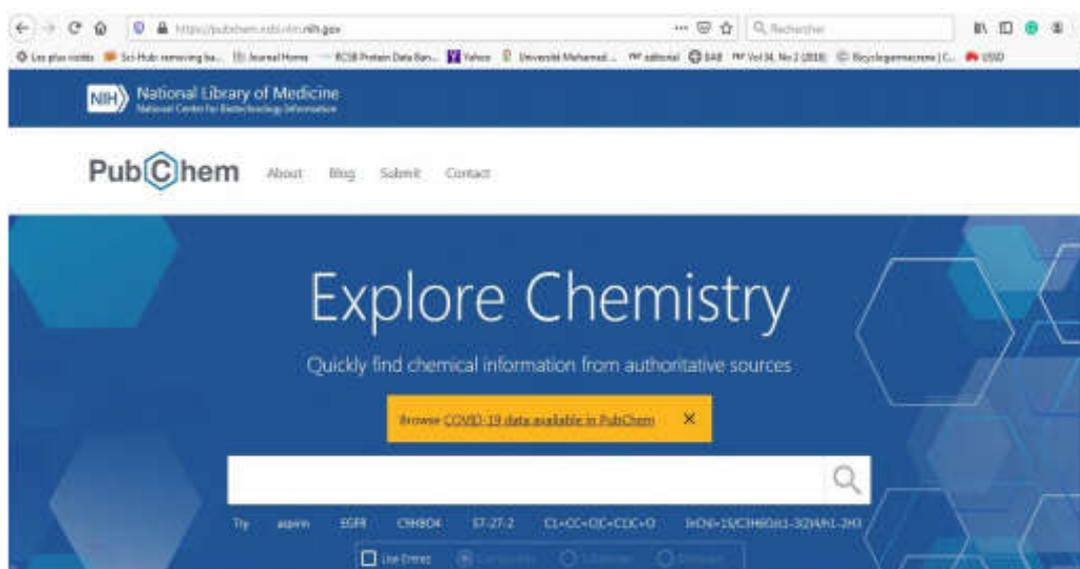


Figure 4. Page d'accueil de la base des données PubChem.

### 2.1.2. Principaux composés de l'espèce *E.globulus*

Dix molécules parmi les principaux composés isolés des espèces *E.globulus* ont fait l'objet de l'étude de la prédiction des propriétés physico-chimiques.

**Tableau 2.** Principaux composés de l'espèce *E.globulus*.

<b>Molécule</b>	<b>Partie de la plante</b>	<b>Référence</b>
1,8-cineol (Eucalyptol)	Feuilles, Petites branches	(Vilela <i>et al.</i> , 2009; Maciel <i>et al.</i> , 2010; Damjanović-Vratnica <i>et al.</i> , 2011; Lefsih <i>et al.</i> , 2011; Mulyaningsih <i>et al.</i> , 2010; Luís <i>et al.</i> , 2016; Obeizi <i>et al.</i> , 2020).
$\alpha$ -Pinène	Feuilles	(Limam <i>et al.</i> , 2020; Mekonnen <i>et al.</i> , 2016; Pan <i>et al.</i> , 2020; Tran <i>et al.</i> , 2020).
$\beta$ -Pinène	Feuilles, Fruits, Pleine floraison	(Kumar <i>et al.</i> , 2012; Da Silva <i>et al.</i> , 2020; Salem <i>et al.</i> , 2018; Thau Lym Yong <i>et al.</i> , 2019; Luís <i>et al.</i> , 2016; Coswig Goldbeck <i>et al.</i> , 2014).
$\alpha$ -Phellandrene	Feuilles, Fruits	(Pereira <i>et al.</i> , 2005; Akolade <i>et al.</i> , 2012; Mekonnen <i>et al.</i> , 2016; Djenane <i>et al.</i> , 2011).
$\alpha$ -Terpinolene	Feuilles	(Daroui-Mokaddem <i>et al.</i> , 2010; Da Silva <i>et al.</i> , 2020; Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015 ; Chahomchuen <i>et al.</i> , 2020).
$\gamma$ -Terpinene	Feuilles	(Ait-Ouazzou <i>et al.</i> , 2011; Kumar <i>et al.</i> , 2012).
Aromadendrene	Fruits, Feuilles	(Pereira <i>et al.</i> , 2005; Daroui-Mokaddem <i>et al.</i> , 2010; Limam <i>et al.</i> , 2020; Abdossi <i>et al.</i> , 2015).
Globulol	Feuilles	(Bey-Ould Si Said <i>et al.</i> , 2016; Zorzi Tomazoni <i>et al.</i> , 2017).
Linonene	Feuilles	(Kumar Tyagi et Malik, 2011; Abdossi <i>et al.</i> , 2015; Madden et potts, 1996).
$\beta$ -Myrcène	Feuilles	( Almas <i>et al.</i> , 2021; Papachristos <i>et al.</i> , 2004; Yang <i>et al.</i> , 2004).

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

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

Canoniques SMILES	ID PubChem	Molécule
<chem>CC1 (C2CCC (O1) (CC2) C) C</chem>	2758	1,8-cineol (Eucalyptol)
<chem>CC1 = CCC2CC1C2 (C) C</chem>	6654	$\alpha$ -Pinène
<chem>CC1 (C2CCC (= C) C1C2) C</chem>	14896	$\beta$ -Pinène
<chem>CC1 = CCC (C = C1) C (C) C</chem>	7460	$\alpha$ -Phellandrene
<chem>CC1 = CCC (= C (C) C) CC1</chem>	11463	$\alpha$ -Terpinolene
<chem>CC1 = CCC (= CC1) C (C) C</chem>	7461	$\gamma$ -Terpinene
<chem>CC1CCC2C1C3C (C3 (C) C) CCC2 = C</chem>	91354	Aromadendrene
<chem>CC1CCC2C1C3C (C3 (C) C) CCC2 (C) O</chem>	101716	Globulol
<chem>CC1 = CCC (CC1) C (= C) C</chem>	22311	Limonène
<chem>CC (= CCCC (= C) C = C) C</chem>	31253	$\beta$ -Myrcène

### 2.1.3. SwissADME

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

paramètres clés pour uncollection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte (Daina *et al.*, 2017).

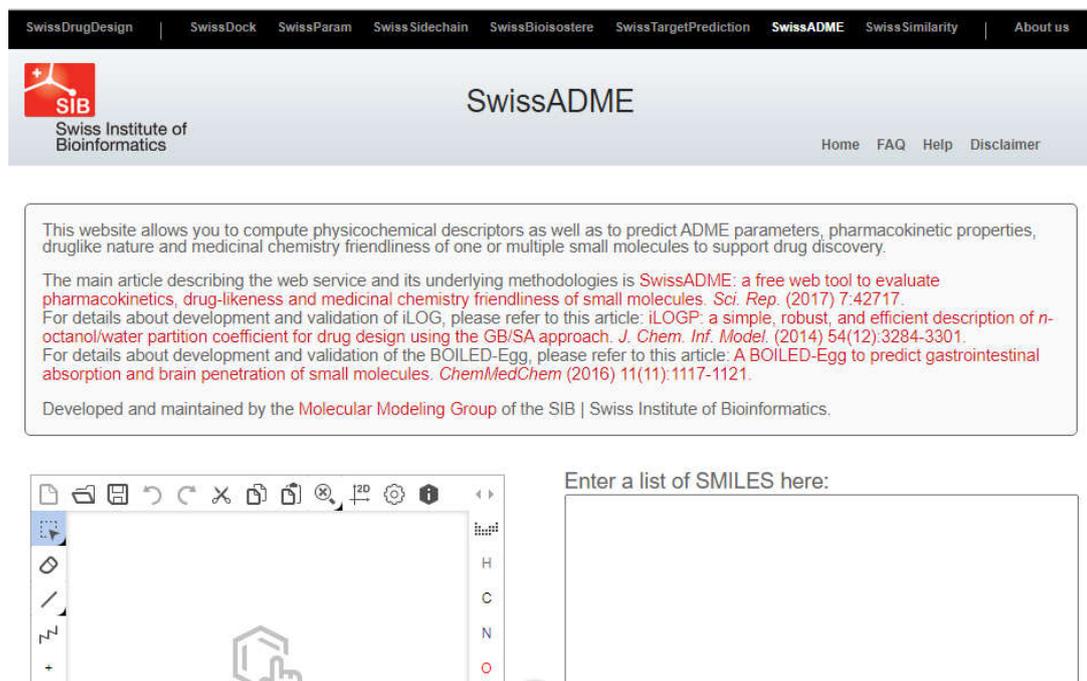


Figure 5. Page d'accueil du serveur SwissADME.

## 2.2. Méthodes

### 2.2.1. Méthodes d'évaluation in silico des propriétés ADME

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

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

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

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité

d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques suivantes :

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

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

#### **2.2.1.2. La règle de Veber**

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

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

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

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

#### **2.2.2. Méthodes d'évaluation de l'activité biologique**

Dans cette partie, nous faisons une synthèse des méthodes les plus utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydant et antibactérienne des extraits végétaux.

### 2.2.2.1. Activité antioxydant

Il existe plusieurs méthodes qui ont été mises au point pour l'estimation *in vitro* du pouvoir antioxydant d'un échantillon.

#### 2.2.2.1.1. Méthode de décoloration du bêta carotène ( $\beta$ -carotene bleaching method)

##### ➤ Principe

Cette technique de spectrophotométrie dans l'ultraviolet consiste à mesurer, à 470 nm, la décoloration du  $\beta$ -carotène résultant de son oxydation par les produits de décomposition de l'acide linoléique.

La dispersion de l'acide linoléique et du  $\beta$ -carotène dans la phase aqueuse est assurée par du Tween. L'oxydation de l'acide linoléique est catalysée par la chaleur (50°C) de manière non spécifique. L'addition d'antioxydants purs ou sous forme d'extraits végétaux induit un retard de la cinétique de décoloration du  $\beta$ -carotène. Cette méthode est sensible, rapide et simple s'agissant d'une mesure spectrophotométrique dans le visible.

##### ➤ Mode opératoire

Cette activité est déterminée selon la méthode de Miller 1971 (Miller 1971). Une masse de 0.5 mg de  $\beta$ -carotène est dissoute dans 1 mL de chloroforme et ajoutée à 25  $\mu$ L d'acide linoléique et 200 mg de Tween 40 (mixture émulsifiante). Le chloroforme est complètement évaporé sous vide. 100 mL d'eau distillée saturée en oxygène a été ajouté au mélange précédent, et rigoureusement agitée. 4 mL de cette mixture a été transféré dans différents tubes-test, contenant différentes concentrations de l'huile essentielle. Dès que l'émulsion est ajoutée dans chaque tube, l'absorbance est mesurée à 470 nm au temps zéro, en utilisant un spectrophotomètre. Le système d'émulsion a été incubé 2h de temps à 50 °C. La Vitamine E a été utilisée comme standard. Le taux de blanchissement de  $\beta$ -carotène (R) était calculé selon l'équation suivante :  $R = \ln(a/b)/t$ .

ln : log naturel.

a : l'absorbance au temps 0.

b : l'absorbance au temps t (120 mn).

L'activité antioxydante (AA) a été calculée en termes de pourcentage d'inhibition relatif au contrôle, utilisant l'équation suivante :

$$AA\% = \frac{(A_{\text{Contrôle}} - A_{\text{Extrait}})}{A_{\text{Contrôle}}} \times 100.$$

$A_{\text{Contrôle}}$  : est l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

$A_{\text{Extrait}}$  : est l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait.

### 2.2.2.1.2. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Le DPPH (2,2 diphényl-1-picrylhydrazyl) est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité en forme radicale libre et la simplicité de l'analyse. Il absorbe dans le visible à la longueur d'onde de 515 à 520 nm (Bozin *et al.*, 2008). La méthode de DPPH présente plusieurs avantages du fait qu'elle est indépendante, simple et rapide. Le test consiste à mettre le radical DPPH (de couleur violette) en présence des molécules dites « antioxydantes » afin de mesurer afin de mesurer leur capacité à réduire le radical DPPH. La forme réduite (de couleur jaune) n'absorbe plus, ce qui se traduit par une diminution de l'absorbance à cette longueur d'onde.

#### ➤ Mode opératoire

Cette activité est déterminée selon la méthode de Blois (1958) avec une légère modification (Öztürk *et al.*, 2011). Un volume de 40 µL de différentes concentrations de chaque échantillon ainsi que l'antioxydant standard ( $\alpha$ -tocophérol, BHA) est déposé en triplicata sur une microplaque à 96 puits, en ajoutant sur chaque puits un volume de 160 µL d'une solution méthanolique de DPPH (0,4mM). Le contrôle négatif est préparé en parallèle, en mélangeant 40 µL du méthanol avec 160 µL d'une solution méthanolique de DPPH, à la même concentration utilisée.

Après incubation à température ambiante à l'obscurité pendant 30 min, la microplaque est insérée dans le spectrophotomètre pour mesurer l'absorption à 517nm. La capacité à piéger le radical DPPH a été calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Inhibition \%} = \frac{(A_{\text{Contrôle}} - A_{\text{Extrait}})}{A_{\text{Contrôle}}} \times 100.$$

$A_{\text{Contrôle}}$  est l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

$A_{\text{Extrait}}$  est l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait.

#### ➤ Calcul des IC<sub>50</sub>

IC<sub>50</sub> ou concentration inhibitrice de 50% (aussi appelée EC<sub>50</sub> pour Efficient concentration 50), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de

radical DPPH•. Les IC<sub>50</sub> sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés (Fabri *et al.*, 2009).

### 2.2.2.1.3. Activité antiradicalaire par la méthode ABTS

L'analyse spectrophotométrique de l'activité des huiles essentielles à piéger les cations ABTS<sup>+</sup> a été déterminée selon la méthode de Re *et al.*, (1999). La préparation de la solution ABTS<sup>+</sup> est effectuée par dissolution de 10 mg de ABTS dans 2,6 ml d'eau distillée. Ensuite, ont été ajoutés 1,7212 mg de persulfate de potassium et le mélange est maintenu dans l'obscurité à température ambiante pendant un maximum de 12 heures. Le mélange a ensuite été dilué avec de l'éthanol de façon à obtenir une absorbance de  $0,70 \pm 0,02$  à 734 nm. Dans des plaques 96 puits, 50 µl de solution d'huile essentielle éthanolique a été ajouté à 200 µl de solution d'ABTS<sup>+</sup> fraîchement préparée. Le même procédé a été réalisé pour la quercétine utilisé comme témoin positif. Le mélange réalisé dans les plaques 96 puits a ensuite été protégé de la lumière à l'obscurité à température ambiante pendant 15 minutes et la concentration est lue à 734 nm dans un spectrophotomètre contre une courbe standard avec de l'acide, 5,7,8-tétraméthyl-2-carboxylique 6-hydroxy-2 (Trolox, Sigma-Aldrich). La concentration des composés ayant un effet réducteur sur le cation radical ABTS<sup>+</sup> (antioxydant) est exprimée en micromoles équivalent Trolox par gramme d'huile essentielle.

(µmol ET / g) en utilisant la formule suivante:

$$C = (c \times D) / C_i \quad \text{Avec :}$$

C: la concentration de composés antioxydants en µMET/g .

c, la concentration de l'échantillon lu .

D, le facteur de dilution et C<sub>i</sub>, concentration de la solution mère.

### 2.2.2.2 Activité antimicrobienne

L'évaluation de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles étudiées a été réalisée par la méthode de diffusion sur milieu gélosé en utilisant des disques stériles en cellulose.

#### 2.2.2.2.1. La méthode des aromatoigrammes

Consiste à déposer un disque stérile en cellulose de 6 mm de diamètre imprégné de l'huile essentielle à tester ou de l'antibiotique pris comme témoin, à la surface d'une gélose préalablement coulée dans une boîte de Pétri etensemencée avec le micro-organisme testé.

Après incubation, de 24 h à 37 °C. La lecture des résultats se fait par la mesure du diamètre (en mm) de la zone claire autour du disque, appelée: zone d'inhibition.

#### **2.2.2.2. Evaluation quantitative de l'activité antibactérienne (calcul des CMI)**

La CMI représente la plus faible concentration d'huile essentielle à laquelle aucune poussée bactérienne n'est observée.

Le calcul de la CMI se fait par la méthode de l'incorporation en milieu gélosé selon les recommandations du Casfm (2012). A partir d'une solution mère, des dilutions de l'huile essentielle sont préparées dans le DMSO, qui semble être le solvant idéal pour sa miscibilité avec l'HE et son innocuité vis-à-vis des microorganismes. Les dilutions ainsi obtenues sont incorporées au milieu Mueller Hinton en surfusion puis coulées dans des boîtes de Pétri. Après séchage du milieu, des échantillons de chacune des souches tests sont déposés à la surface de la gélose (sous forme de spots). Après une incubation de 24 h à 37°C, on procède à la lecture des résultats (Billerbeck *et al*, 2002).

# **Chapitre 3**

## **Résultats et discussion**

### 3.1. Propriétés physico-chimiques

La biodisponibilité orale est une considération importante pour le développement des molécules bioactives comme agents thérapeutiques dans la recherche de médicaments qui repose sur une compréhension adéquate des propriétés des molécules limitant la biodisponibilité pour faciliter la conception de nouveaux candidats médicaments viables (Veber *et al.*, 2002).

La quantité d'un médicament qui atteint la circulation générale dépend de nombreux facteurs différents et ils comprennent : la solubilité du médicament, l'importance de la composition, le pH gastro-intestinal... (Barthe *et al.*, 1999).

Nous avons procédé à l'évaluation des propriétés physico-chimiques de dix constituants des huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus* parmi lesquels huit composés monoterpéniques et deux composés sesquiterpéniques. Les résultats obtenus à partir du serveur SwissADME sont récapitulés dans le tableau 4.

Les résultats indiquent que tous les composés des huiles essentielles d'*E. globulus* un poids moléculaire  $\leq 500$  g/mol et répondent à la règle de Lipinski et celle de Veber. Pour tous les composés le LogP est inférieur à 5 indiquant ainsi leur faible hydrophobicité. De même nous avons noté une bonne solubilité de ces composés dans le milieu aqueux. De plus le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (H bond D) est inférieur à 05 et le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (H bond A) est inférieur à 10 et répond également à la règle de Lipinski. D'autre part, le nombre des liaisons flexibles est inférieur à 15.

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

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

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires (TPSA). La valeur du TPSA pour 1,8-cineol (Eucalyptol) et Globulol est entre 9.23 Å<sup>2</sup> et 20.23 Å<sup>2</sup>, pour  $\alpha$ -Pinène,  $\beta$ -Pinène,  $\alpha$ -Phellandrene,  $\alpha$ -Terpinolene,  $\gamma$ -Terpinene, Aromadendrene, Linonene,  $\beta$ -Mycènes n'ont aucune valeur pour la surface polaire (TPSA= 0.00 Å<sup>2</sup>) ce qui permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hémato-encéphalique.

**Tableau 4.**Profile ADME des molécules testées à partir du serveur SwissADME ADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Formule</b>	C10H18O	C10H16	C10H16	C10H16	C10H16	C10H16	C15H24	C15H26O	C10H16	C10H16
<b>PM g/mol</b>	154.25	136.23	136.23	136.23	136.23	136.23	204.35	222.37	136.23	136.23
<b>LogP</b>	2.67	3.44	3.42	2.97	3.40	3.35	4.34	3.42	3.37	3.43
<b>LogS</b>	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Modéré- ment soluble	Soluble	Soluble	Soluble
<b>TPSA Å<sup>2</sup></b>	9.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	20.23	0.00	0.00
<b>H bond A</b>	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<b>H bond D</b>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<b>Nb LF</b>	0	0	0	1	0	1	0	0	1	4
<b>R Lipinski</b>	Oui	Oui	Oui	Oui						
<b>R Veber</b>	Oui	Oui	Oui	Oui						
<b>AS</b>	3.65	4.44	3.73	4.15	2.98	3.11	3.70	3.58	3.46	2.85

1 : 1,8-cineol (Eucalyptol), 2 :  $\alpha$ -Pinène, 3 :  $\beta$ -Pinène, 4 :  $\alpha$ -Phellandrene, 5 :  $\alpha$ -Terpinolene, 6 :  $\gamma$ -Terpinene, 7 : Aromadendrene, 8 : Globulol, 9 : Linonene, 10 :  $\beta$ -Mycènes. S : soluble, H-bond A : nombre H-bond accepteur, H-bond D : nombre H-bond donneur, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS : accessibilité à la synthèse.

### 3.2. Méthodes d'évaluation de l'activité biologique

#### 3.2.1. Activité antioxydant

Une étude Nigeria été menée pour travaillé sur l'activités antioxydant de l'huile essentielle de feuilles d'*Eucalyptus globulus Labill* cultivées . L'étude de l'huile par GC/MS a permis d'identifier 16 composés, la majeure partie de l'huile étant constituée de monoterpènes oxygénés (46,5 %), le terpinène-4-ol (23,46 %) étant le constituant le plus abondant. Parmi les autres composés notables, citons le  $\gamma$ -terpinène (17,01 %), le spathuléol (8,94 %), le  $\rho$ -cymène (8,10 %) et le  $\rho$ -cymen-7-ol (6,39 %). Le globulol (2,52 %) et l' $\alpha$ -phellandrène (2,20 %) font également partie des constituants identifiés. Les caractéristiques antioxydantes de l'huile essentielle ont été évaluées en utilisant l'inhibition du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl, une activité de piégeage des radicaux dépendante de la concentration avec une valeur IC50 de 136,87  $\mu$ l/ml a été observée. L'absence de 1,8-cinéole et la présence d' $\alpha$ -phellandrène couplée à une faible activité antioxydante (Akolade *et al.*, 2012).

Harkat-Madouri *et al.* (2015) , ont évalué propriétés antioxydantes d'*E. globulus* et sa composition chimique a été évaluée et l'activité synergique potentielle avec les antibiotiques conventionnels contre les souches d'*Acinetobacter baumannii* a également été évaluée. Le principal composant de l'huile d'*E. globulus* était le 1,8-cinéole, également connu sous le nom d'eucalyptol (63,81%). Il a été possible de conclure que le huile essentielle d'eucalyptus présentait des propriétés pertinentes de piégeage des radicaux et avaient également la capacité d'inhiber la peroxydation lipidique.

**Tableau 5.**Résultats de l'évaluation de l'activité antioxydant de l'HE d'*E. globulus* (Harkat-Madouriet *al.*, 2015).

Echantillon	IC 50 (mg/mL)		
	Pouvoir réducteur	DPPH	B-carotène/Acide linoléique
Huile essentielle	115.39 $\pm$ 1.45 <sup>b</sup>	33.33 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	6.753 $\pm$ 0.39 <sup>b</sup>
BHA	0.048 $\pm$ 0.015 <sup>a</sup>	0.033 $\pm$ 0.002 <sup>a</sup>	0.455 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>

Bey-Ould Si Said *et al.* (2016), l'activité antioxydant (essais d'inhibition de l'activité de piégeage du DPPH', du pouvoir réducteur et de la peroxydation lipidique) par rapport à celle du standard Butylated hydroxyanisole (BHA).Vingt-huit composés volatils ont été identifiés, avec une prédominance des composés sesquiterpènes et sesquiterpènes oxygénés (61,2%). Les résultats des activités antioxydants (activité de piégeage du DPPH, pouvoir réducteur et

inhibition de l'activité de peroxydation lipidique) de l'extrait d'huiles essentielles ont révélé de faibles activités avec des valeurs IC<sub>50</sub> de  $27,0 \pm 0,2$  mg mL<sup>-1</sup>,  $32,9 \pm 1,8$  mg mL<sup>-1</sup> et  $4,9 \pm 0,2$  mg mL<sup>-1</sup>, respectivement, par rapport à celles du standard Butylated hydroxyanisole (BHA) qui étaient d'environ  $0,05 \pm 0,0$  mg mL<sup>-1</sup>,  $0,03 \pm 0,0$  mg mL<sup>-1</sup> et  $0,5 \pm 0,2$  mg mL<sup>-1</sup>, respectivement.

### 3.2.2. Activité insecticide

Papachristos *et al.* (2004), ont évaluée l'action insecticide d'huile d'*Eucalyptus globulus* et de leurs principaux constituants sur les adultes d'*Acanthoscelides obtectus* (Say) et leurs valeurs LC<sub>50</sub> ont estimée. L'huile essentielle testée ont présenté une forte activité contre les adultes d'*A. obtectus*, avec des valeurs LC<sub>50</sub> variables selon le sexe de l'insecte et la composition d'huile essentielle. Une corrélation entre le contenu total en monoterpénoïdes oxygénés et l'activité a été observée, les composés oxygénés présentant une activité plus élevée que les hydrocarbures. Parmi les principaux constituants, seuls l'acétate de linalyle et de terpinyle n'étaient pas actifs contre *A. obtectus*, tandis que tous les autres présentaient une activité insecticide contre les adultes mâles et femelles, avec des valeurs de CL<sub>50</sub> allant de 0,8 à 47,1 mg litre<sup>-1</sup> d'air.

Maciel *et al.* (2010), ont étudié l'activité insecticide de l'huile essentielle d'*E. globulus* sur les œufs, les larves et les adultes de *Lutzomyia longipalpis*. Cinq traitements avec différentes concentrations ont été effectués avec deux contrôles négatifs, eau distillée et Tween 80 (3%), et un contrôle positif, cyperméthrine (0,196 mg/ml). Les tests ont été réalisés dans des pots en plastique recouverts intérieurement de plâtre stérile et remplis d'un substrat composé d'excréments de lapin et de feuilles de manioc écrasées. Les œufs, les larves et les adultes ont été pulvérisés avec les huiles. Les larves écloses ont été comptées pendant 10 jours consécutifs et observées jusqu'à la pupaison. La mortalité des insectes a été observée après 24, 48 et 72 h. L'huile d'*E. globulus* a été efficace sur les trois phases de l'insecte. Le principal constituant de l'huile 1,8-cinéole (*E. globulus*). L'huile essentielle d'*Eucalyptus* constitue un produit naturel alternatif pour le contrôle de *L. longipalpis* puisque les valeurs de concentration efficace médiane (EC<sub>50</sub>) ont révélé.

**Tableau 6.** Efficacité (pourcentage moyen S.D.) des huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus* dans les premières 24 h et entre 48 et 72 h sur les adultes de *Lutzomyia longipalpis* (Macielet *al.*, 2010).

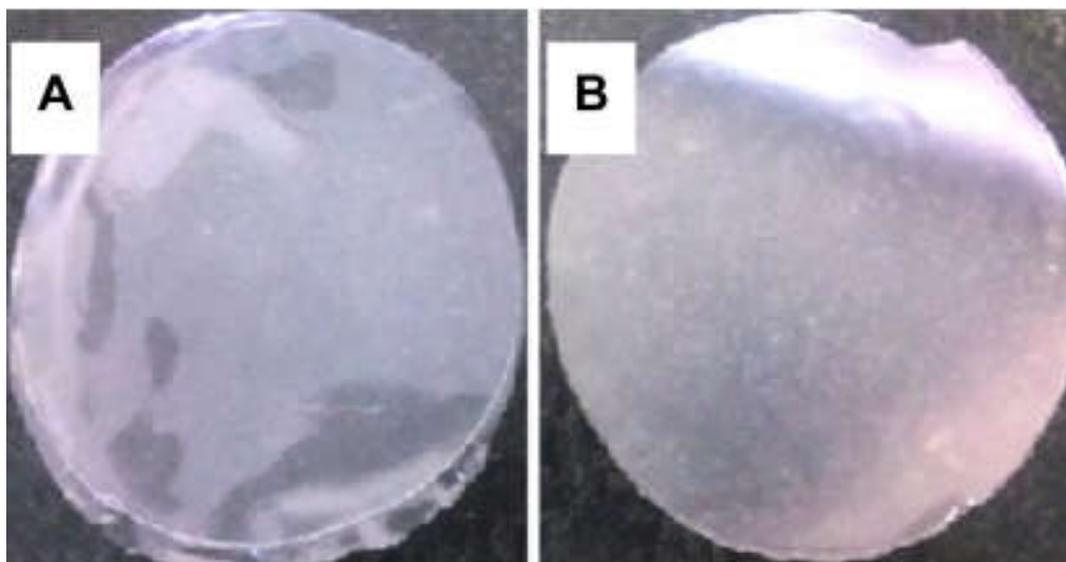
	<i>Eucalyptus globulus</i>		
	Concentration (mg/ml)	Efficacité en 24h	Efficacité en 48 et 72h
Cyperméthrine Tween 80 Eau	10	95.50 ±1.10aA	96.47± 0.09aA
	8	51.39 ±5.73bBA	47.64 ±1.33bB
	6	33.70± 0.37cA	25.80± 3.77cA
	4	18.70 ±2.43dAB	10.56 ±1.61dA
	2	4.10 ±0.61efA	3.13 ±0.33efA
	0.196	100 ±0.00a	100 ±0.00a
	3%	1.38 ±0.23f	2.16± 1.9f
		0.48 ±0.45	1.65± 0.77

Dans une autre étude, Kumar *et al.* (2012), ont travaillé sur l'activité insecticide d'huile *E.globulus* a été évaluée contre les larves et les pupes de la mouche domestique. La concentration létale, LC50, se situe entre 2,73 et 0,60 l/cm<sup>2</sup> pour différents jours d'observation tandis que le temps léthal, LT50, varie entre 6,0 et 1,7 jours. Les larves traitées à l'huile ont montré un rétrécissement de la surface, une prolifération des cellules épineuses et la formation de bulles au microscope électronique à balayage (MEB). L'activité considérable de l'huile d'*E.globulus* contre les larves et les pupes de la mouche domestique démontre sa potentialité comme option viable pour le développement d'un produit écologique pour le contrôle de la mouche domestique.

### 3.2.3. Activité antibiofilm

Coswig Goldbeck *et al.* (2014), ont travaillé sur l'activité antibiofilm de huiles essentielles d'*E.globulus* contre les cellules du biofilm de *S. mutans* en utilisant l'essai de diffusion en gélose et en déterminant le degré de toxicité de ce huile. L'effet synergique des huiles combinées a également été testé (1:1). Les films d'amidon biodégradable ont été préparés, et leur bioactivité a été testée en utilisant la technique de macrodilution. Cette huile essentielle étaient active contre *S. mutans*, et elle présentés des zones d'inhibition d'un diamètre compris entre 14,7 ± 1,2 mm et 35,3 ± 0,34 mm. *E. globulus* a donné les meilleurs résultats,

ne nécessitant que 15 min de contact pour provoquer la mort des microorganismes. Ces résultats peuvent s'expliquer par la plus grande concentration de 1,8-cinéole dans l'HE d'*E. globulus*. La formation de biofilms par *S. mutans* a également été également inhibée en présence de huile testée, qui ont donné des résultats plus efficaces que le NaF (fluorure de sodium) commercial à 0,1 %. NaF (fluorure de sodium) commercial. La bioactivité accrue de cette huile suggère leur potentiel technologique.



**Figure 6.**Film antimicrobien d'amidon biodégradable. (A) Film sans ajout d'huile essentielle. (B) Film préparé avec HE d'*E. globulus* (0,25 ml d'huile/g d'amidon)(Coswig Goldbeck *et al.*, 2014).

Dans une autre étude d'Obeizi *et al.* (2020), d'activité antibiofilm de l'huile essentielle des feuille d'*E. globulus* sa été étudiée par la méthode des plaques de microtitration à 96 puits. Les résultats indiquent que le site pourcentage significatif d'inhibition du biofilm a été trouvé 85% et 97% contre *S. aureus* ATCC 25923 et *P. aeruginosa* ATCC 27853, respectivement.

#### 3.2.4. Activité antifongique

Vilela *et al.* (2009), ont travaillé suractivité antifongique d'huile essentielle de feuilles *E. globulus* son composé majeur 1,8-cinéole, ont évalué pour contre de stockage *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus* par dissolution des composés dans un milieu d'extrait de levure et de saccharose (YES) et par exposition aux volatiles de l'espace de tête. Une inhibition complète de la croissance fongique des deux espèces a été obtenue avec l'huile essentielle par les essais de contact et volatils. L'exposition aux volatiles a montré une inhibition totale au niveau le plus bas testé, soit 500 ml. Niveau inférieur testé de 500 ml. Le 1,8-cinéole testé seul a montré une inhibition partielle seulement au niveau le plus élevé de

1,3492 mL. La production d'aflatoxine B1 a été réduite dans les tests volatils de l'espace de tête et une inhibition partielle a été observée à la dose de 200 mL du produit. Une inhibition partielle a été observée à la dose de 200 mL de l'huile essentielle.

Mekonnen *et al.* (2016), ont étudié l'activité antifongique *in vitro* de l'huile essentielle de plante d'*E.globulus* contre des champignons. Les études ont été réalisées en utilisant la méthode de diffusion en gélose pour sélectionner le huile essentielle et la dilution en gélose pour déterminer la concentration minimale inhibitrice de huile essentielle. Le résultats de Cette étude a révélé que le huile essentielle d'*E.globulus* étaient actives contre certains champignons.

### 3.2.5. Activité antibactérienne

Damjanović-Vratnica *et al.* (2011), ont évalué l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle d'*E. globulus* Labill, Le rendement en huile essentielle d'Eucalyptus était de 1,8 % (p/p) sur la base du poids frais, tandis que l'analyse a permis d'identifier un total de 11 constituants, dont les principaux sont le cinéole (85,8 %), l' $\alpha$ -pinène (7,2 %) et le  $\beta$ -myrcène (1,5 %). Les résultats ont révélé que l'huile essentielle d'*E.globulus* a une activité antimicrobienne assez forte, notamment contre *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, et *Klebsiella pneumoniae*. La concentration minimale inhibitrice a révélé la plus faible activité contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella infantis* (3,13 mg/ml), tandis que la plus forte activité a été observée contre *S. aureus*, *E. coli* et *S. pyogenes* (0,09 mg/ml).

Harkat-Madouri *et al.* (2015), ont étudié l'activité antibactérienne d'*E. globulus* contre des espèces bactériennes parodontopathogènes et cariogènes, à l'aide d'une méthode d'analyse de l'ADN. Les huiles analysées ont montré une activité antibactérienne marquée contre les bactéries Gram négatif, principalement pour *F. nucleatum* ATCC 25586 (CMI = 1,14 mg/mL) et *P. gingivalis* ATCC33277 (CMI = 0,28 mg/mL). Par conséquent, Les huiles essentielles d'*E. globulus* peuvent avoir une application thérapeutique potentielle pour le traitement des maladies parodontales.

Mekonnen *et al.* (2016), ont travaillé sur l'activité antibactérienne *in vitro* de huile essentielle de plante d'*E.globulus*. Les études ont été réalisées en utilisant la méthode de diffusion en gélose pour sélectionner les huiles essentielles les plus efficaces et la dilution en gélose pour déterminer la concentration minimale inhibitrice de huile essentielle. Le résultat de cette étude ont révélé que le huile essentielle d' *E. globulus* étaient actives contre les

bactéries . Les valeurs de concentration minimale inhibitrice des huiles essentielles dans la gamme de 15,75-36,33 mg/mL contre les bactéries testées.

Salem *et al.* (2018), ont évalué l'activité antibactérienne des conventionnels de huile essentielle d'*E.globulus L.* avec a également été évalué contre neuf bactéries pathogènes et *Candida albicans* ATCC 10231. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse a révélé deux chimiotypes différents selon le stade de croissance, caractérisés par le 1,8-cinéole (13,23 %) au stade végétatif et le p-cymène aux stades de pleine floraison (32,19 %) et de fructification (37,82 %). L'huile essentielle d'*E.globulus* était active contre les différentes souches bactériennes surtout pendant les stades végétatifs et de pleine floraison (CMI = 2 mg/mL) contre *Bacillus cereus* ATCC 14579 et *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. *Candida albicans* ATCC 10231 était plus sensible que les bactéries pendant la phase de fructification. La combinaison de l'huile essentielle d'Eucalyptus avec l'ampicilline a révélé un effet synergique partiel contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (FICI de 0,53).

Enfin, Obeizi *et al.* (2020), ont étudié l'activité antibactérienne d'huile essentielle d'*E.globulus* a été utilisée dans la synthèse verte de nanoparticules d'oxyde de zinc qui réalisée par la méthode de diffusion en puits d'agar et par la détermination de la concentration minimale inhibitrice. Les résultats indiquent que les NPs de ZnO présentent un potentiel antimicrobien efficace contre tous les micro-organismes testés avec une zone d'inhibition maximale de  $19,35 \pm 0,45$  mm pour *K. pneumoniae* à une concentration de 100 µg / ml.

# **Conclusion**

## Conclusion

Lors de la conception de médicaments, prédire les propriétés d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion (ADME) des molécules à visée thérapeutique et des produits pharmaceutiques permet d'éliminer celles qui ne seraient pas de bons candidats-médicaments. En effet, étant donné que de nombreux projets de développement de médicaments échouent au cours des essais cliniques en raison de propriétés ADME médiocres, il est sage d'introduire les tests ADME au stade précoce de la découverte de médicaments. Diverses méthodes expérimentales et informatiques ont été développées pour obtenir des propriétés ADME de manière économique en termes de temps et de coût.

Le présent travail a été entrepris dans l'objectif de prédire l'évaluation *in silico* par le serveur SwissADME des propriétés d'Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion (ADME) des molécules d'huiles essentielles extraits de l'espèce *Eucalyptus globulus* pour savoir si ces composés pourraient être des médicaments-candidat viables.

Les résultats de l'étude *in silico* des propriétés physicochimique ont montré que les constituants des huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus* possèdent un bon profil ADME en répondant aux règles de Lipinski et de Veberet présentent une bonne biodisponibilité par voie orale sont facilement absorbés par le corps sans poser des problèmes d'absorption ou de perméabilité. Nous suggérons donc que ces composés phytochimiques peuvent être utilisés comme candidats médicaments.

L'ensemble des résultats obtenus au cours de notre investigation, constitue une première étape dans la recherche des substances naturelles biologiquement active. Il serait intéressant de compléter ce travail par des études *in vitro* et *in vivo*.

# **Bibliographie**

- **Abdelli I., Hassani F., Bekkel Brikci S., Ghalem S. 2020.** *In silico* study the inhibition of Angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from western Algeria. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.
- **Abdossi V., Moghaddam E.Y., Hadipanah A . 2015.** Chemical Composition of *Eucalyptus globulus* grown in Iran. Biological Forum – An International Journal7(2):322-324.
- **Ait Mbarek L., Ait Mouse., H., Elabbadi N., Bensalah M., Gamouh, A., Aboufatima R., Benharref A., Chait A., Kamal M., Dalal A., Ziad A. 2007.** Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. Brazilian Journal of Medical and Biological Research:839-847.
- **Ait-Ouazzou A., Loran S., Bakkali M., Laglaoui A., Rota C., Herrera A., Pagan R., Conchello P. 2011.** Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Thymus algeriensis*, *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis* from Morocco. J Sci Food Agric 91:2643–2651.
- **Akolade J.O., Olajide O.O., Afolayan M.O., Akande S. A., Idowu, D. I., Orishadipe A.T. 2012.** Chemical composition, antioxidant and cytotoxic effects of *Eucalyptus globulus* grown in north-central Nigeria. J. Nat. Prod. Plant Resour 2 (1):1-8.
- **Almas I., Innocent E., Machumi F.K. 2021.** Composition chimique des huiles essentielles d' *Eucalyptus globulus* et d' *Eucalyptus maculata* cultivées en Tanzanie. Scientifique Africain 12:1-6.
- **Anonyme. 2012.** Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Casfm). Communiqué, Paris, France, 5-7 p .
- **Attou A. 2017.** Détermination de la Composition Chimique des Huiles Essentielles de Quatre Plantes Aromatiques de l'Ouest Algérien (Région d'Ain Témouchent) Etude de Leurs Activités Antioxydante et Antimicrobienne. Thèse de doctorat, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. Algérie, 9 p.
- **Bahorun T., Vidushi S. N., Okezie A. 2005.** Phytochemical constituents of cassia fistula. African journal of biotechnology 4(13):1530-1540.

- **Barthe L., Woodley J., Houin G. 1999.** Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. *Fundamental & clinical pharmacology* 13(2):154-168.
- **Bessah R., Benyoussef E. 2015.** La filière des huiles essentielles Etat de l'art, impacts et enjeux socioéconomiques. *Des Energies Renouvelables* 18(3):513 – 528.
- **Bey-Ould Si Said Z., Haddadi-Guemghar H., Boulekbache-Makhlouf L., Rigou P., Remini H., Adjaoud A., Khaled K. N., Madani K. 2016.** Essential oils composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrodistilled extract of *Eucalyptus globulus* fruits. *Industrial Crops and Products* 89:167–175.
- **Billerbeck V.G., Roques C., Vanière P., Marquier P. 2002.** Activité antibactérienne et antifongiques de produit à base d'huiles essentielles. *Hygiènes* 3(10):248-251.
- **Blois M.S. 1958.** Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* 181:1199-1200.
- **Boucekrit M. 2018.** Etude de la composition chimique et de l'activité biologique des huiles essentielles de deux *apiacheaeelaeoselinum asclepium* (L.) Bertol. Et *Margotia gummifera* (Desf.) Lange. Thèse de doctorat, Université de Sétif, Algérie ,17 p.
- **Boukhalfoun L. 2012.** Extraction des composés actifs chez *Eucalyptus globulus*. Thèse de doctorat, Université Saad Dahleb de Blida. Algérie, 23p.
- **Boukhatem M. N., Ferhat A., Kameli A. 2019.** Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles. *Revue Agrobiologia* 9(2):1653-1659.
- **Bouras M. 2018.** Évaluation de l'activité antibactérienne des extraits de certaines plantes de l'est algérien sur des souches résistantes aux antibiotiques. Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar-Annaba. Algérie, 15 p.
- **Bousbia N. 2011.** Extraction des huiles essentielles riches en antioxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires. Thèse de doctorat, L'Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse. France, 13 p.

- 
- **Bozin B., Mimica-Dukic N., Samojlik I., Goran A., Igic R. 2008.** Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., Alliaceae), *Food Chemistry* 111:925-929.
  - **Canault, B. 2018.** *Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox.* Doctoral dissertation, Orléans.
  - **Cecchelli R., Berezowski V., Lundquist S., Culot M., Renftel M., Dehouck MP. Fenart L. 2007.** Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 6(8):650–661.
  - **Cerasoli S., Caldeira M.C., Pereira J.S., Caudullo G., de Rigo D. 2016.** *Eucalyptus globulus* and other eucalypts in Europe: distribution, habitat, usage and threats. *European Atlas of Forest Tree Species*:90-91.
  - **Chabert G. 2013.** *Myrtacées et aromathérapie.* Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier. France, 45 p.
  - **Chahomchuen Th., Insuan O., Insuan W. 2020** .Chemical profile of leaf essential oils from four *Eucalyptus* species from Thailand and their biological activities. *Microchemical Journal*:1-8.
  - **Chenni M. 2016.** Etude comparative de la composition chimique et de l'activité biologique de l'huile essentielle des feuilles du basilic *Ocimum basilicum*. L extraite par hydro-distillation par micro –onde. Thèse de doctorat, Université d'Oran Ahmed Ben Bella. Algérie, 22p.
  - **Chouiteh O. 2011.** Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles des feuilles de *Glycyrrhiza glabra*. Thèse de doctorat, université Oran. Algérie, 18 p.
  - **Coswig Goldbeck J., Edmilson do Nascimento J., Jacob R.G., Fiorentini Â. M., Da Silva W. P. 2014.** Bioactivity of essential oils from *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus urograndis* against planktonic cells and biofilms of *Streptococcus mutans*. *Industrial Crops and Products* 6:304–309.
  - **Cox S.D., Mann C.M., Markham J.L., Bell H.C., Gustafson J.E., Warmington J.R., Wyllie S.G. 2000.** The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of Applied Microbiology* (88):170–175.

- **Daina A., Michielin O., Zoete V. 2017.** SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports* 7:42717.
- **Damjanović-Vratnica B., Đakov T., Šuković D., Damjanović J. 2011.** Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. from Montenegro. *Czech J. Food Sci* 29(3):277–284.
- **Daroui-Mokaddem H., Kabouche A., Bouacha M., Soumati B, El-Azzouny A., Bruneau Ch., Kabouche Z. 2010.** GC/MS Analysis and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Fresh Leaves of *Eucalyptus globulus*, and Leaves and Stems of *Smyrniolumolusatrum* from Constantine (Algeria). *Natural Product Communications* 5(10):1669-1672.
- **Da Silva P. P. M., De Oliveira J., Dos Mares Biazotto A., Martins P. M., Micoti da Gloria E., Helena Fillet S. M. 2020 .** Essential oils from *Eucalyptus staigeriana* F. Muell. ex Bailey and *Eucalyptus urograndis* W. Hill ex Maiden associated to carboxymethylcellulose coating for the control of *Botrytis cinerea* Pers. Fr. and *Rhizopus stolonifer* (Ehrenb.: Fr.) Vuill. in strawbe. *Industrial Crops & Products* 156:1-10.
- **Dauvergne A. 2020.** Huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus*, d'*Eucalyptus radiata* et de *Corymbia citriodora* : botanique aromathérapie et enquête auprès des pharmaciens d'officine. Thèse de doctorat, Université Bordeaux, France, 11 p.
- **Deschepper R. 2017.** Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chemotype en aromathérapie. Thèse de doctorat, Université d'Aix-Marseille, France, 11 p.
- **Djenane D., Yangüela J., Amrouche T., Boubrit S., Boussad N., Roncalés P. 2011.** Chemical composition and antimicrobial effects of essential oils of *Eucalyptus globulus*, *Myrtus communis* and *Satureja hortensis* against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus* in minced beef. *Food Science and Technology International* 17(6):505–515.
- **Ertl P., Schuffenhauer A. 2009.** Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of cheminformatics* 1(1):8.

- **Fabri R.L., Nogueira M.S., Braga F.G., Coimbra E.S., Scio E. 2009.** *Mitracarpus frigidus* aerial parts exhibited potent antimicrobial and antioxidant effects, *Bioresource Technology* 100:428-433.
- **Foi .1982.** Les eucalyptus dans les reboisements. Italie, p1-15.
- **Goetz P., Ghedira K. 2012.** *Eucalyptus globulus* Labill. (Myrtacées) : *Eucalyptus* in Phytothérapie anti-infectieuse. Springer,Paris, p.272 -373.
- **Grattapaglia E., Vaillancourt R., Merv S., Thumma Bala R., William F., Carsten K M., Potts B., Myburg A.A. 2012.** Progress in Myrtaceae genetics and genomics: *Eucalyptus* as the pivotal genus. *Springer-Verlag* (8) :463-508.
- **Guinoiseau E. 2010.** Molécules antibactériennes issues d’huiles essentielles : séparation, identification et mode d’action. Thèse de doctorat, Université de Corse –Pasquale Paoli, France,49 p.
- **Harkat-Madouri L., Boudria A., Madani K., Bey-Ould Si Said Z., Rigou P., Grenier D., Allalou H., Remini H., Adjaoud A., Boulekbache-Makhlouf L. 2015.** Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria . *Industrial Crops and Products* 78:148–153.
- **Kim S., Thiesse P. A., Bolton E. E., Bryant S. H. 2015.** PUG-SOAP and PUG-REST: web services for programmatic access to chemical information in PubChem. *Nucleic Acids Research* 43(1):605-611.
- **Koziol N. 2015.** Huiles essentielles d’*Eucalyptus globulus*, d’*Eucalyptus radiata* et de *Corymbia citriodora* : qualité, efficacité et toxicité. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, France ,46-49 p.
- **Kumar P., Mishra S., Malik A., Satya S. 2012.** Compositional analysis and insecticidal activity of *Eucalyptus globulus*. *Acta Tropica* 122:212-218.
- **Kumar Tyagi A ., Malik A. 2011.** Antimicrobial potential and chemical composition of *Eucalyptus globulus* oil in liquid and vapour phase against food spoilage microorganisms. *Food Chemistry* 126:228–235.
- **Labiod R. 2015.** Valorisation des huiles essentielles et des extraits de sature la *calamintha nepeta* :activité antibactérienne, activité antioxydant, activité

- antifongique. Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar-Annaba, Algérie, 19 p.
- **Lahlou M. 2004.** Methods to Study the Phytochemistry and Bioactivity of Essential Oils. *Pytotherapy Research* (18):435–448.
  - **Laurent J. 2017.** Conseils et utilisation des huiles essentielles les plus courantes en officine. Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier Toulouse III, France, 13-28 p.
  - **Lefsih K., Djenane D., Yangüela J., Roncalés P. 2011.** Composition chimique et activité anti-*Salmonella enteritidis* CECT 4300 des huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus*, de *Lavandula angustifolia* et de *Satureja hortensis*. Tests in vitro et efficacité sur les œufs entiers liquides conservés à  $7 \pm 1$  °C. *Phytothérapie* 9:343–353.
  - **Limam H., Ben Jemaa M., Tammar S., Ksibi N., Khammassi S., Jallouli S., Del Re G., Msaada K. 2020.** Variation in chemical profile of leaves essential oils from thirteen Tunisian Eucalyptus species and evaluation of their antioxidant and antibacterial properties. *Industrial Crops & Products* 158 :1-11.
  - **Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. 1997.** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews* 23(1-3):3-25.
  - **Luís Â., Duarte A., Gominho J., Domingues F., Paula D. A. 2016.** Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Industrial Crops and Products* 79:274–282.
  - **Maciel M.V., Morais S.M., Bevilaqua C.M.L., Silva R.A., Barros R.S., Sousa R.N., Sousa L.C., Brito E.S., Souza-Neto M.A. 2010.** Chemical composition of *Eucalyptus* spp. essential oils and their insecticidal effects on *Lutzomyia longipalpis*. *Veterinary Parasitology* 167:1-7.
  - **Madden H.L.I.J.L., Potts B.M. 1996.** Variation in Volatile Leaf Oils of the Tasmanian *Eucalyptus* Species II. Subgenus *Syrnphyomyrtus*. *Biochemical Systematics and Ecology* 24(6):547-569.

- **Maïga M. A. A. 2014.** Etude de la chimie et des activités biologiques de six (6) plantes utilisées dans le traitement traditionnel du diabète : *Allium cepa* ; *Allium sativum* ; *Daucus carota* ; *Eucalyptus globulus* ; *Psidium guajava* et *Solanum melongena*. Thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et de Technologies de Bamako, Mali ,42 p.
- **Mekonnen A., Yitayew B., Tesema A., Taddese S. 2016.** *In Vitro* Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Thymus schimperi*, *Matricaria chamomilla*, *Eucalyptus globulus*, and *Rosmarinus officinalis*. International Journal of Microbiology:1-8.
- **Mekri M. 2016.** Effet de synergie des bactériocines issus des bactéries lactique et pseudo lactique et des huiles essentielles d'*Inula viscosa* conte les germes pathogènes. Thèse de doctorat, Université Djillali Laibes de Sidi BelAbbes, Algérie, 78 p.
- **Miller H.M. 1971.** A simplified method for the evaluation of antioxidants. J. Am. Oil Chem. Soc 45:91.
- **Mulyaningsih S., Sporer F., Zimmermann S., Reichling J., Wink M. 2010.** Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of *Eucalyptus globulus* against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens antibiotic-resistant pathogens. *Phytomedicine* 17:1061–1066.
- **Obeizi Z., Benbouzid H., Ouchenane S., Yılmaz D., Culha M., Bououdina M. 2020.** Biosynthesis of Zinc oxide nanoparticles from essential oil of *Eucalyptus globulus* with antimicrobial and anti-biofilm activities. *Materials Today Communications* 25:1-10.
- **Ouis N.2015.** Etude chimique et biologique des huiles essentielles de coriandre de fenoul et de persil. Thèse de doctorat, Université d'Oran 1, Algérie,17 p.
- **Öztürk M., Kolak U., Topcu G., Oksuz S., Choudhary M.I. 2011.** Antioxidant and anticholinesterase active constituents from *Micromeria cilicica* by radical-scavenging. *Food Chem* 126:31-38.
- **Pan M., Lei Q., Zhang H. 2020.** Prédiction and confirmation of active ingredients in *Eucalyptus globulus* Labill leaves. *Industrial Crops & Products* 154:1-6.

- **Papachristos D.P., Karamanoli K.I., Stamopoulos D.C., Menkissoglu-Spirodi U. 2004.** The relationship between the chemical composition of three essential oils and their insecticidal activity against *Acanthoscelides obtectus* (Say). *Pest Manag Sci* 60:514–520.
- **Pereira S. I., Freire C. S. R., Pascoal Neto C., Silvestre A. J. D., Silva A. M. S. 2005.** Chemical composition of the essential oil distilled from the fruits of *Eucalyptus globulus* grown in Portugal. *Flavour Fragr. J* 20:407–409.
- **Sahli R . 2017.** Etude phytochimique de quelques plants extremophiles Tunisiennes et exploration et de leurs activités biologiques. Thèse de doctorat, université Lille 2 Ecole Doctorale Biologie Santé, France, 1 p.
- **Salem N., Kefi S., Tabben O., Ayed A., Jallouli S., Feres N., Hammami M., Khammassi S., Hrigua I., Nefisi S., Sghaier A., Limam F., Elkahoui S. 2018 .** Variation in chemical composition of *Eucalyptus globulus* essential oil under phenological stages and evidence synergism with antimicrobial standards. *Industrial Crops et Products* 124:115–125.
- **Samate A.D. 2002.** Compositions chimiques d’huiles essentielles extraites de plantes aromatiques de la zone soudanienne du Burkina Faso: valorisation. Thèse de doctorat, Université de Ouagadougou, Burkina Faso, 20 p.
- **Taboukoyout H. 2012.** Valorisation d’huile essentielle d’*Eucalyptus Globulus* extraite par deux méthodes différentes. Thèse de doctorat, Université de Djelfa - Ziane Achour. Algérie, 23 -52 p.
- **Thau Lym Yong W., Ades Peter K., Goodger Jason Q.D., Bossinger G., Akter R. F., Sandhu K. S., Tibbits Josquin F.G. 2019.** Using essential oil composition to discriminate between myrtle rust phenotypes in *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus obliqua*. *Industrial Crops et Products* 140:1-7.
- **Tran T. H., Ngo T.C.Q., Dao T.P., Nguyen P.T.N., Pham T.N., Nguyen T.D., Linh H.T.K., Nguyen N.H., Cang M.H. 2020.** Optimization of Microwave-assisted extraction and compositional determination of essential oil from leaves of *Eucalyptus globulus*. *Materials Science and Engineering* 736:1-8.

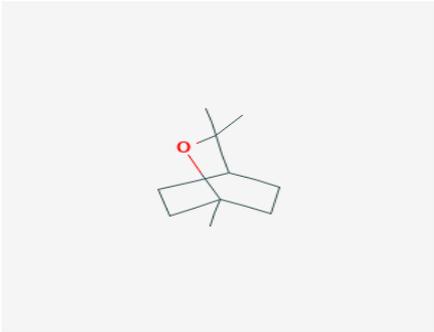
- 
- **Vangelder V. 2017.** L'aromathérapie dans la prise en charge des troubles des sante mineurs chez l'adulte a l'officine. Thèse de doctorat, Université Lille 2, France ,41 p.
  - **Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. 2002.** Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry* 45(12):2615-2623.
  - **Vilela G.R., De Almeida G.S., Bismara Regitano D'Arce M.A., Duarte Moraes M. H., Brito J.O.V., Da Silva M.F.G.F., Cruz Silva S., Piedade S.M.S., Calori-Domingues M. A., Micotti da Gloria E. 2009.** Activity of essential oil and its major compound, 1,8-cineole, from *Eucalyptus globulus* Labill., against the storage fungi *Aspergillus flavus* Link and *Aspergillus parasiticus* Speare. *Journal of Stored Products Research* 45:108–111.
  - **Yang Y-Ch., Choi H-Y., Choi W-S., Clark J. M., Ahn Y-J. 2004.** Ovicidal and Adulticidal Activity of *Eucalyptus globulus* Leaf Oil Terpenoids against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). *J. Agric. Food Chem* 52:2507-2511.
  - **Yazid F.C. 2005.** Etude chimiotaxonomique des huiles essentielles de neuf espèces d'eucalyptus poussant en Algerie. Distribution enantiomerique de cinq monoterpenes par chromatographie multidimensionnelle. Thèse de doctorat, Université des sciences et de la technologie Hourri Boumediene (U.S.T.H.B) Alger, Algerie,4 p.
  - **Zorzi Tomazoni E., Fernandes Pauletti G., Da Silva Ribeiro R. T., Moura S., Schwambach J. 2017.** In vitro and in vivo activity of essential oils extracted from *Eucalyptus staigeriana*, *Eucalyptus globulus* and *Cinnamomum camphora* against *Alternaria solani* Sorauer causing early blight in tomato. *Scientia Horticulturae* 223:72–77.

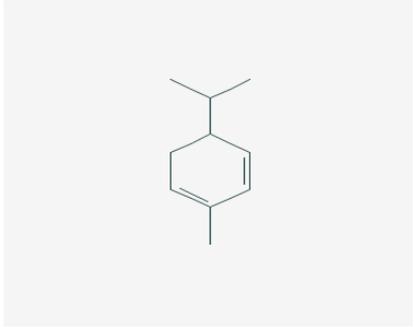
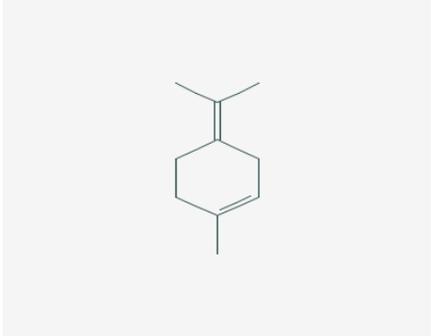
# **Annexes**

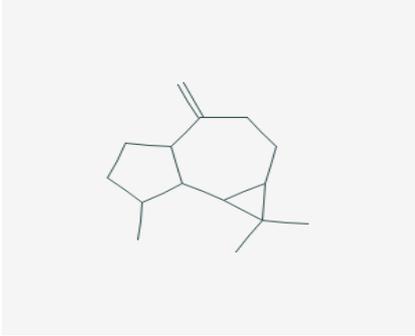
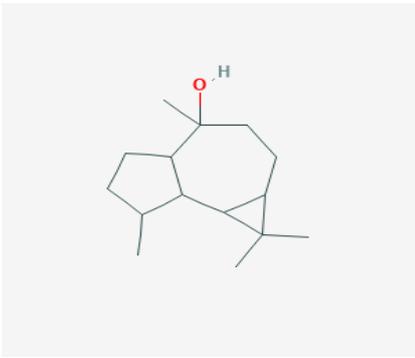
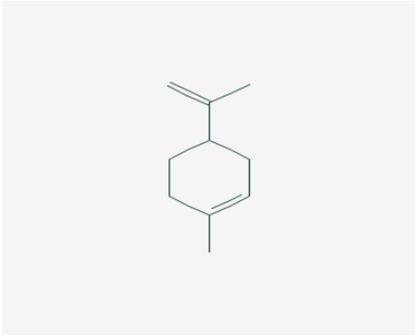
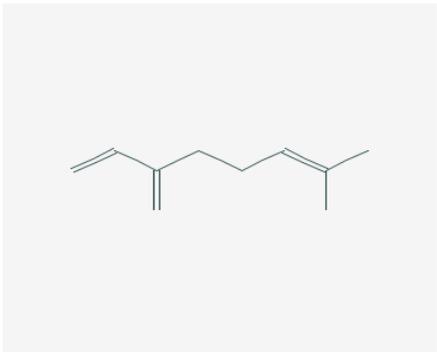
**Annexe 1** : Représentations chimiques de toutes les molécules utilisées dans l'étude.

Les structures des molécules proviennent du serveur PubChem.

(www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

Molécule	Nom chimique	Structure 2D
1,8-cineol (Eucalyptol)	1,3,3-triméthyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane	
$\alpha$ -Pinène	2,6,6-triméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-ène	
$\beta$ -Pinène	6,6-diméthyl-2-méthylidènebicyclo[3.1.1]heptane	

$\alpha$ -Phellandrene	2-méthyl-5-propan-2-ylcyclohexa-1,3-diène	
$\alpha$ -Terpinolene	1-méthyl-4-propan-2-ylidèncyclohexène	
$\gamma$ -Terpinene	1-méthyl-4-propan-2-ylcyclohexa-1,4-diène	

Aromadendrene	1,1,7-triméthyl-4-méthylidène-2,3,4a,5,6,7,8a,7b-octahydro-1aH-cyclopropa[e]azulène	 The chemical structure of Aromadendrene is a complex polycyclic hydrocarbon. It features a central seven-membered ring fused to a five-membered ring and a three-membered ring. There are three methyl groups attached to the structure and a methylene group (=CH2) attached to the seven-membered ring.
Globulol	1,1,4,7-tétraméthyl-2,3,4a,5,6,7,7a,7b-octahydro-1aH-cyclopropa[e]azulen-4-ol	 The chemical structure of Globulol is a polycyclic hydrocarbon similar to Aromadendrene, but with four methyl groups and a hydroxyl group (-OH) attached to the seven-membered ring.
Limonène	1-méthyl-4-prop-1-én-2-ylcyclohexène	 The chemical structure of Limonène is a monocyclic diene. It consists of a cyclohexene ring with a methyl group at the 1-position and a prop-1-en-2-yl group at the 4-position.
β-Myrcène	7-méthyl-3-méthylidèneocta-1,6-diène	 The chemical structure of β-Myrcène is a linear diene. It consists of an eight-carbon chain with double bonds at the 1 and 6 positions, a methyl group at the 7 position, and a methylene group (=CH2) at the 3 position.

**Annexe2** : La liste de références de les articles utilisées dans la partie pratiques.

- **Abdossi V., Moghaddam E.Y., Hadipanah A . 2015.** Chemical Composition of *Eucalyptus globulus* grown in Iran. *Biological Forum – An International Journal* 7(2):322-324.
- **Ait-Ouazzou A., Loran S., Bakkali M., Laglaoui A., Rota C., Herrera A., Pagan R., Conchello P. 2011.** Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Thymus algeriensis*, *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis* from Morocco. *J Sci Food Agric* 91:2643–2651.
- **Akolade J.O., Olajide O.O., Afolayan M.O., Akande S. A., Idowu, D. I., Orishadipe A.T. 2012.** Chemical composition, antioxidant and cytotoxic effects of *Eucalyptus globulus* grown in north-central Nigeria. *J. Nat. Prod. Plant Resour* 2 (1):1-8.
- **Almas I., Innocent E., Machumi F.K. 2021.** Composition chimique des huiles essentielles d' *Eucalyptus globulus* et d' *Eucalyptus maculata* cultivées en Tanzanie. *Scientifique Africain* 12:1-6.
- **Bey-Ould Si Said Z., Haddadi-Guemghar H., Boulekbache-Makhlouf L., Rigou P., Remini H., Adjaoud A., Khaled K. N., Madani K. 2016.** Essential oils composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrodistilled extract of *Eucalyptus globulus* fruits. *Industrial Crops and Products* 89:167–175.
- **Chahomchuen Th., Insuan O., Insuan W. 2020 .**Chemical profile of leaf essential oils from four *Eucalyptus* species from Thailand and their biological activities. *Microchemical Journal*:1-8.
- **Coswig Goldbeck J., Edmilson do Nascimento J., Jacob R.G., Fiorentini Â. M., Da Silva W. P. 2014.** Bioactivity of essential oils from *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus urograndis* against planktonic cells and biofilms of *Streptococcus mutans*. *Industrial Crops and Products* 6:304–309.
- **Damjanović-Vratnica B., Đakov T., Šuković D., DamjanoVić J. 2011.** Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. from Montenegro. *Czech J. Food Sci* 29(3):277–284.

- 
- **Daroui-Mokaddem H., Kabouche A., Bouacha M., Soumati B, El-Azzouny A., Bruneau Ch., Kabouche Z. 2010.** GC/MS Analysis and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Fresh Leaves of *Eucalyptus globulus*, and Leaves and Stems of *Smyrniolumolusatrum* from Constantine (Algeria). *Natural Product Communications* 5(10):1669-1672.
  - **Da Silva P. P. M., De Oliveira J., Dos Mares Biazotto A., Martins P. M., Micoti da Gloria E., Helena Fillet S. M. 2020 .** Essential oils from *Eucalyptus staigeriana* F. Muell. ex Bailey and *Eucalyptus urograndis* W. Hill ex Maiden associated to carboxymethylcellulose coating for the control of *Botrytis cinerea* Pers. Fr. and *Rhizopus stolonifer* (Ehrenb: Fr.) Vuill. in strawbe. *Industrial Crops & Products* 156:1-10.
  - **Djenane D., Yangüela J., Amrouche T., Boubrit S., Boussad N., Roncalés P. 2011.** Chemical composition and antimicrobial effects of essential oils of *Eucalyptus globulus*, *Myrtus communis* and *Satureja hortensis* against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus* in minced beef. *Food Science and Technology International* 17(6):505–515.
  - **Harkat-Madouri L., Boudria A., Madani K., Bey-Ould Si Said Z., Rigou P., Grenier D., Allalou H., Remini H., Adjaoud A., Boulekbache-Makhlouf L. 2015.** Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria . *Industrial Crops and Products* 78:148–153.
  - **Kumar P., Mishra S., Malik A., Satya S. 2012.** Compositional analysis and insecticidal activity of *Eucalyptus globulus*. *Acta Tropica* 122:212-218.
  - **Kumar Tyagi A ., Malik A. 2011.** Antimicrobial potential and chemical composition of *Eucalyptus globulus* oil in liquid and vapour phase against food spoilage microorganisms. *Food Chemistry* 126:228–235.
  - **Lefsih K., Djenane D., Yangüela J., Roncalés P. 2011.** Composition chimique et activité anti-*Salmonella enteritidis* CECT 4300 des huiles essentielles d'*Eucalyptus globulus*, de *Lavandula angustifolia* et de *Satureja hortensis*. Tests in vitro et efficacité sur les œufs entiers liquides conservés à  $7 \pm 1$  °C. *Phytothérapie* 9:343–353.

- 
- **Limam H., Ben Jemaa M., Tammar S., Ksibi N., Khammassi S., Jallouli S., Del Re G., Msaada K. 2020.** Variation in chemical profile of leaves essential oils from thirteen Tunisian Eucalyptus species and evaluation of their antioxidant and antibacterial properties. *Industrial Crops & Products* 158:1-11.
  - **Luís Â., Duarte A., Gominho J., Domingues F., Paula D. A. 2016.** Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of Eucalyptus globulus and Eucalyptus radiata essential oils. *Industrial Crops and Products* 79:274–282.
  - **Maciel M.V., Morais S.M., Bevilaqua C.M.L., Silva R.A., Barros R.S., Sousa R.N., Sousa L.C., Brito E.S., Souza-Neto M.A. 2010.** Chemical composition of Eucalyptus spp. essential oils and their insecticidal effects on *Lutzomyia longipalpis*. *Veterinary Parasitology* 167:1-7.
  - **Madden H.L.I.J.L., Potts B.M. 1996.** Variation in Volatile Leaf Oils of the Tasmanian *Eucalyptus* Species II. Subgenus *Syrnphyomyrtus*. *Biochemical Systematics and Ecology* 24(6):547-569.
  - **Mekonnen A., Yitayew B., Tesema A., Taddese S. 2016.** *In Vitro* Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Thymus schimperi*, *Matricaria chamomilla*, *Eucalyptus globulus*, and *Rosmarinus officinalis*. *International Journal of Microbiology*:1-8.
  - **Mulyaningsih S., Sporer F., Zimmermann S., Reichling J., Wink M. 2010.** Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of Eucalyptus globulus against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens antibiotic-resistant pathogens. *Phytomedicine* 17:1061–1066.
  - **Obeizi Z., Benbouzid H., Ouchenane S., Yilmaz D., Culha M., Bououdina M. 2020.** Biosynthesis of Zinc oxide nanoparticles from essential oil of Eucalyptus globulus with antimicrobial and anti-biofilm activities. *Materials Today Communications* 25:1-10.
  - **Pan M., Lei Q., Zhang H. 2020 .** Prediction and confirmation of active ingredients in Eucalyptus globulus Labill leaves. *Industrial Crops & Products* 154:1-6.

- 
- **Papachristos D.P., Karamanoli K.I, Stamopoulos1 D.C., Menkissoglu-Spiroudi U. 2004.** The relationship between the chemical composition of three essential oils and their insecticidal activity against *Acanthoscelides obtectus* (Say). *Pest Manag Sci* 60:514–520.
  - **Pereira S. I., Freire C. S. R., Pascoal Neto C., Silvestre A. J. D., Silva A. M. S. 2005.** Chemical composition of the essential oil distilled from the fruits of *Eucalyptus globulus* grown in Portugal. *Flavour Fragr. J* 20:407–409.
  - **Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. 1999.** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26 (9-10):1231-1237.
  - **Salem N., Kefi S., Tabben O., Ayed A., Jallouli S., Feres N., Hammami M., Khammassi S., Hrigua I., Nefisi S., Sghaier A., Limam F., Elkahoui S. 2018 .** Variation in chemical composition of *Eucalyptus globulus* essential oil under phenological stages and evidence synergism with antimicrobial standards. *Industrial Crops et Products* 124:115–125.
  - **Thau Lym Yong W., Ades Peter K., Goodger Jason Q.D., Bossinger G., Akter R. F., Sandhu K. S., Tibbits Josquin F.G. 2019.** Using essential oil composition to discriminate between myrtle rust phenotypes in *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus obliqua*. *Industrial Crops et Products* 140:1-7.
  - **Tran T. H., Ngo T.C.Q., Dao T.P., Nguyen P.T.N., Pham T.N., Nguyen T.D., Linh H.T.K., Nguyen N.H., Cang M.H. 2020.** Optimization of Microwave-assisted extraction and compositional determination of essential oil from leaves of *Eucalyptus globulus*. *Materials Science and Engineering* 736:1-8.
  - **Vilela G.R., De Almeida G.S., Bismara Regitano D’Arce M.A., Duarte Moraes M. H., Brito J.O.V., Da Silva M.F.G.F., Cruz Silva S., Piedade S.M.S., Calori-Domingues M. A., Micotti da Gloria E. 2009.** Activity of essential oil and its major compound, 1,8-cineole, from *Eucalyptus globulus* Labill., against the storage fungi *Aspergillus flavus* Link and *Aspergillus parasiticus* Speare. *Journal of Stored Products Research* 45:108–111.

- **Yang Y-Ch., Choi H-Y., Choi W-S., Clark J. M., Ahn Y-J. 2004.** Ovicidal and Adulticidal Activity of Eucalyptus globulus Leaf Oil Terpenoids against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). *J. Agric. Food Chem* 52:2507-2511.
- **Zorzi Tomazoni E., Fernandes Pauletti G., Da Silva Ribeiro R. T., Moura S., Schwambach J. 2017.** In vitro and in vivo activity of essential oils extracted from *Eucalyptus staigeriana*, *Eucalyptus globulus* and *Cinnamomum camphora* against *Alternaria solani* Sorauer causing early blight in tomato. *Scientia Horticulturae* 223:72–77.

# Résumés

## ملخص

تسعى الأبحاث الصيدلانية إلى دراسة المركبات الكيميائية ذات التأثير العلاجي، وطريقة تفاعل المركبات الدوائية مع الأجسام الحية لإنتاج التأثير العلاجي عن طريق الاتحاد بالمستقبلات البروتينية. تم إجراء هذا العمل بهدف التنبؤ " *in silico* " الذي يدرس الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية لعشر مركبات من الزيوت الأساسية المستخرجة من فصيلة " *Eucalyptus globules* " باستخدام قواعد بيانات "PubChem" و"خوادم" "Swiss ADME". حيث أظهرت النتائج أن جميع المركبات قدمت ملف تعريف ADME أفضل وتتمتع بتوافر بيولوجي فموي جيد مع سهولة إمتصاصها من قبل الجسم .

الكلمات المفتاحية : *Eucalyptus globules* , زيوت أساسية , التنبؤ *in silico* , SwissADME .

## Résumé

La recherche pharmaceutique vise à étudier les composants chimiques ayant un effet thérapeutique et la façon dont les composants médicaux interagissent avec les organismes vivants pour produire l'effet thérapeutique par une combinaison avec les récepteurs de la protéinurie. Ce travail a été réalisé dans le but d'attendre " *In Silico* ", qui étudie les caractéristiques physiques, chimiques, cinétiques, pharmacocinétiques de dix composants des huiles de base extraites de l'espèce " *Eucalyptus globulus* " en utilisant les bases de données "PubChem" et les serveurs "Swiss ADME". Les résultats ont montré que tous les composants présentent un meilleur profil "ADME", qu'ils ont une bonne biodisponibilité orale avec une absorption facile par le corps.

**Mots clés :** *Eucalyptus globules*, huile essentielle, la prédiction *in silico*, SwissADME.

## Abstract

The pharmaceutical researches seek to study the chemical components with a therapeutic effect and the way medicinal components interact with the living organisms to produce the therapeutic effect through a combination with the proteinuria receptors. This work was achieved aiming to expect " *In Silico* ", which studies the physical, chemical, Kinetic, pharmacokinetic characteristics of ten components of basic oils extracted from the " *Eucalyptus globulus* " species using "PubChem" databases and "Swiss ADME" servers. The results showed that all components presented a better "ADME" profile and they have a good oral bioavailability with easy absorption by the body.

**Keywords :** *Eucalyptus globules*, essential oil, *in silico* prediction, SwissADME.