

Résumé

Phlomis bovei De Noé est une plante endémique algérienne utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement des plaies, des inflammations et de diverses affections cutanées. Le présent travail vise à caractériser, par LC-MS/MS, la composition chimique des extraits hydroéthanoliques des feuilles et des racines de cette espèce et à évaluer leurs activités biologiques in vitro, in silico et in vivo. L'activité antioxydante a été évaluée par différents tests complémentaires, notamment le DPPH, OH, FRAP et TAC. Les activités anti-inflammatoire et inhibitrice enzymatique ont été déterminées respectivement par les tests de dénaturation thermique de l'albumine et d'inhibition de l' α -amylase. L'activité antibactérienne a été évaluée seule et en association avec des antibiotiques de référence à l'aide des méthodes de microdilution en milieu liquide et du damier (checkerboard). Des approches informatiques in silico, incluant le docking moléculaire et la prédiction PASS, ont été appliquées afin d'explorer les interactions moléculaires et de prédire les activités biologiques potentielles des principaux composés identifiés. Enfin, l'activité cicatrisante in vivo ainsi que la toxicité cutanée aiguë ont été évaluées conformément à la ligne directrice n° 404 de l'OCDE chez le lapin à l'aide d'un modèle de plaie par excision après application topique de pommades formulées. Les paramètres biochimiques sériques ont été mesurés après 25 jours de traitement. L'analyse LC-MS/MS a permis d'identifier 19 composés dans les extraits des feuilles et 16 dans ceux des racines, parmi lesquels la riboflavine, l'oléuropéine et le resvératrol ont été signalés pour la première fois dans le genre *Phlomis*. Les extraits ont présenté une activité antioxydante notable, caractérisée notamment par une forte capacité de piégeage des radicaux hydroxyles et un pouvoir réducteur important. Une activité antibactérienne plus marquée a été observée contre les bactéries à Gram positif, particulièrement *Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*, avec des effets synergiques partiels en association avec le chloramphénicol. Les extraits ont également montré une activité anti-inflammatoire significative ainsi qu'un effet inhibiteur dose-dépendant de l' α -amylase. Les analyses de docking moléculaire ont révélé des interactions stables entre plusieurs métabolites majeurs et les cibles biologiques étudiées, tandis que les prédictions PASS ont confirmé leur potentiel biologique. L'étude in vivo a montré que les formulations topiques à base d'extraits de *P. bovei* n'ont induit aucun signe de toxicité cutanée et favorisent la contraction des plaies sans altération significative des paramètres biochimiques évalués. La formulation contenant 1 % d'extrait a présenté la meilleure activité cicatrisante, comparable à celle du traitement de référence (Mebo®). L'ensemble de ces résultats apporte des données nouvelles sur la composition chimique de *Phlomis bovei* et fournit une base scientifique soutenant son usage traditionnel dans le traitement des plaies. Cette espèce constitue une source prometteuse de composés bioactifs pouvant être valorisés dans le développement de formulations topiques d'origine végétale.

Mots clés : *Phlomis bovei* de Noé ; activité antioxydante ; activité antibactérienne ; activité anti-inflammatoire ; inhibition de l' α -amylase ; docking moléculaire ; cicatrisation ; toxicité cutanée aiguë.

Abstract

Phlomis bovei De Noé is an endemic Algerian plant traditionally used for the treatment of wounds, inflammation, and various skin disorders. This study aims to characterize the chemical composition of hydroethanolic extracts from the leaves and roots of this species by LC-MS/MS and to evaluate their biological activities in vitro, in silico, and in vivo. Antioxidant activity was assessed using various complementary assays, including DPPH, hydroxyl radical scavenging (OH), ferric reducing antioxidant power (FRAP), and total antioxidant capacity (TAC). Anti-inflammatory and enzyme inhibitory activities were evaluated using the albumin denaturation assay and the α -amylase inhibition assay, respectively. Antibacterial activity was investigated alone and in combination with antibiotics using broth microdilution and checkerboard methods. In silico approaches, including molecular docking and PASS prediction, were applied to investigate molecular interactions and predict the potential biological activities of the main compounds identified. Finally, in vivo wound healing activity and acute dermal toxicity were evaluated in rabbits according to OECD Guideline No. 404 using an excision wound model following topical application of formulated ointments. Serum biochemical parameters were measured after 25 days of treatment. LC-MS/MS analysis identified 19 compounds in the leaf extracts and 16 in the root extracts, among which riboflavin, oleuropein, and resveratrol were reported for the first time in the genus *Phlomis*. The extracts exhibited notable antioxidant activity, particularly through strong hydroxyl radical scavenging capacity and reducing power. A more pronounced antibacterial activity was observed against Gram-positive bacteria, especially *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus*, with partial synergistic effects when combined with chloramphenicol. The extracts also demonstrated significant anti-inflammatory activity and a dose-dependent inhibitory effect on α -amylase. Molecular docking analyses revealed stable interactions between several major metabolites and the investigated biological targets, while PASS predictions supported their biological potential. The in vivo study showed that topical formulations containing *P. bovei* extracts induced no signs of dermal toxicity and promoted wound contraction without significant alterations in the evaluated biochemical parameters. The formulation containing 1% extract exhibited the highest wound-healing activity, comparable to that of the reference treatment (Mebo®). Overall, these findings provide new insights into the chemical composition of *Phlomis bovei* and offer scientific support for its traditional use in wound management. This species represents a promising source of bioactive compounds that could be further exploited in the development of plant-based topical formulations.

Keywords : *Phlomis bovei* De Noé ; antioxidant activity ; antibacterial activity ; anti-inflammatory activity ; α -amylase inhibition ; molecular docking ; wound healing ; acute dermal toxicity.