



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdhar- EL OUED

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

*L' impact du syzygium dans
l'industrie pharmaceutique et son
inhibition contre le cancer*

Présenté Par :

- ✓ Mekhzoumi Wahida
- ✓ Rhouma Aldjia
- ✓ Mehda Meriem
- ✓ Mehda Imane

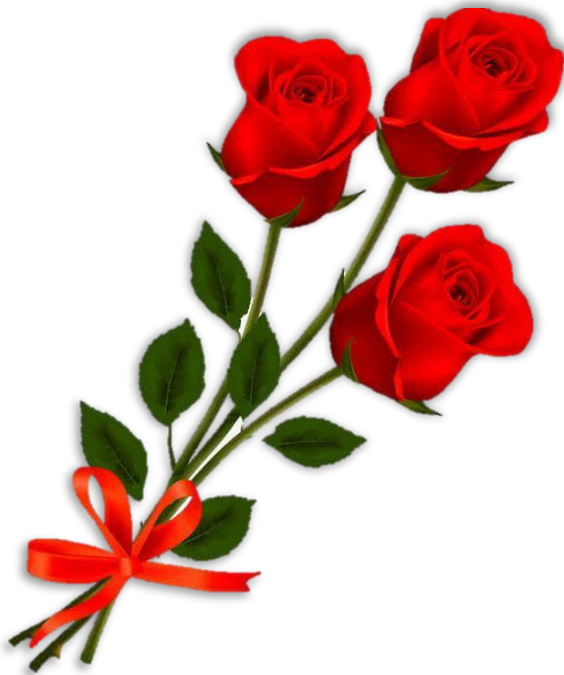
Devant le jury composé de :

Présidente	Pr. DEROUCHE Samir	prof	Université d'El Oued.
Examinatrice	AOUIMER meriem	MCB	Université d'El Oued.
Promoteur	Salami Said	MAA	Université d'El Oued.

Année Universitaire :2022/2023



Remerciement



Remerciement

Nos remerciements d'abord et avant tout à Dieu Tout-Puissant pour la santé, la volonté et la patience qu'Il nous a données tout au long de ces années scolaires.

Nous sommes également très reconnaissants à notre superviseur et à tous les professeurs du Collège des sciences naturelles et de la vie pour l'aide et le soutien qu'ils nous ont apportés au cours de notre travail.

Nous tenons également à remercier tous les membres du comité de discussion qui ont aimablement accepté de discuter de ce mémoire.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à accomplir notre travail.

Dédicace

*À tous ceux dont la création était le Coran, Muhammad, la meilleure
des bénédictions et la paix soient sur lui*

*A chacune de leurs supplications une lampe qui éclaire nos chemins, nos
vies*

*A tous ceux qui ont été un soutien dans nos vies, à ceux qui ont enduré
nos préoccupations et qui ont grand besoin de nous, aux personnes les
plus chères, nos mères, à nos pères, notre soutien dans la vie, que Dieu
prolonge leur vie.*

*A tous ceux qui nous ont soutenus dans ce travail, à nos frères, à nos
proches, à nos voisins, à nos camarades de classe, à tous nos professeurs
de l'école primaire à la fin du parcours.*

A tous nous dédions le fruit de nos efforts.

Meriem, Wahida, Imane , Aljia

Résumé

Abstract

المُلخَص

Abstract :

Our work relates to the study and the demonstration of the anticancer activity of the essential oil and of the raw extract of *syzygium aromaticum*. The extraction of the essential oil from cloves is carried out by the method of hydro distillation. Caryophyllene, and their effect against cancer, was studied using the Docking Molecular method, where we calculated the binding energy of each of these compounds with (ER α and HER2), where we found that β -caryophyllene was the only one to achieve a corresponding and best estimated binding energy at ($\Delta G = -7.73 \text{ kcal/mol}$) with (ER α and ($\Delta G = -7.35 \text{ kcal/mol}$) with HER2, which proves its ability to inhibit cancer cells..

keywords: *syzygium aromaticum* - Oil extraction – Docking Molecular.pH

الملخص:

عملنا يتعلق بدراسة وإثبات النشاط المضاد للسرطان للزيت العطري والمستخلص الخام من سيزيجيوم أروماتيكوم ، ويتم استخراج الزيت العطري من القرنفل بطريقة التقطير المائي. أظهرت النتائج أن سحابة مستخلص القرنفل تتكون من 3 مركبات أساسية: يوجينول ، أسيتيل أوجينول و β كاريوفيلين ، وتم دراسة تأثيرها ضد السرطان باستخدام طريقة Docking Molecular ، حيث قمنا بحساب طاقة الربط لكل منها. مركبات تحتوي على (ER α و HER2) ، حيث وجدنا أن β caryophyllene كان هو eu الذي يتوافق مع طاقة الربط المقابلة وأفضل تقدير ($\Delta G = -7.73 \text{ kcal/mol}$) مع ER α و ($G = -7.35 \text{ kcal/mol}$) مع HER2 ، مما يثبت قدرته على تثبيط الخلايا السرطانية. .

الكلمات المفتاحية : *syzygium aromaticum* - استخلاص الزيت - Moleculaire .

Ph. Docking

Résumé:

Notre travail porte sur l'étude et la mise en évidence de l'activité anticancéreuse de l'huile essentielle et d'extrait brut de *Syzygium aromaticum*. L'extraction de l'huile essentielle des clous de girofle a été réalisée par la méthode de hydrodistillation. Les résultats ont montré que l'extrait de clou de girofle est constitué de 3 composés basiques: l'eugénol, l'acétyl eugénol et le β -caryophyllène, et leur effet contre le cancer a été étudié à l'aide de la méthode de Docking Moléculaire, où nous avons calculé l'énergie de liaison de chacun de ces composés avec (ER et HER2), où nous avons constaté que le β -caryophyllène était le seul à atteindre une énergie de liaison correspondante et la meilleure estimée à ($\Delta G = -7,73 \text{ kcal/mol}$) avec (ER) et ($\Delta G = -7,35 \text{ kcal/mol}$) avec HER2, qui prouve sa capacité à inhiber les cellules cancéreuses.

les mots clés: *Syzygium aromaticum* - L'extraction d'huile - Docking Moléculaire. pH

Liste des Figures

الرقم	العنوان	الصفحة
01	structure du giroflier et de clou de girofle	04
02	Morphologie le plante syzygium aromaticum L.	04
03	clou de girofle sec (Syzygium aromaticum)	05
04	zone exploité dans la production de girofle à Madagascar	06
05	Clous rose récoltés avant l'épanouissement de la fleur	07
06	Séchage des clous sur des nattes à Madagascar	08
07	Principe de la technique d'hydrodistillation	09
08	Principe de la technique d'hydrodistillation	10
09	Principe de la technique d'hydrodistillation	10
10	Dansampoule à décante	12
11	d'extraction des pures	38
12	Principe de la technique d'hydrodistillation	39
13	Montage de l'entraînement à la vapeur	40
14	Montage d'extraction assistée par micro-onde	40
15	mesure de PH	41
16	Refractomètre	42
17	Image étapes typiques d'un docking moléculaire	44
18	Mode de liaison 3D du ligand Caryophyllene , Acetyeugenol ,Eugenol, avec er et her2	51

Liste des tableaux

الرقم	العنوان	الصفحة
01	Classification de <i>Syzygium aromaticum</i>	07
02	Compositions chimiques de l'huile essentielles de <i>Syzygium aromaticum</i>	13
03	différente propriété et usage du <i>Syzygium aromaticum</i>	14

04	liste des matériels non biologique utilisés pendant la manipulation	38
05	molécule étudiée	45
06	Parameters of grid.	46
07	Résultats et Discussions	49
08	Résultat de l'indice de réfraction	49
10	Binding free energies and binding constant values obtained by molecular docking approach	50

Liste des abréviations

HE	Huiles essentielle.
HEC	Huiles essentielle.
A	Absorption.
R	Rendement .
PLIP	protein ligand profiler
PDP	protein Data Bank
$\Delta G = -RT \ln K$	ΔG : Energé de liaison libre
R	Constant
T	Tem pérature (kelvan)
K	Constant de reaction

Sommaire

الموضوع	الصفحة
Remerciement	—
<i>Dédicace</i>	—
Résumé	—
Liste des Figures	—
Liste des tableaux	—

Chapitre I <i>Partie bibliographique</i>	
Chapitre I: étude syzygium aromaticum	03
I Généralités sur les plantes	03
I-1 Histoire de giroflier	03
I-2 Description de la plante	03
I-3 Caractéristique	05
I-4 Répartition géographiques	05
I-5 Nomenclature de la plante giroflier	06
I-6 Classification de la plante	07
I-7 Le stockage et La récolte	07
I .8.Méthodes d'extraction des huiles essentielles	08
I.8.1. Hydrodistillation	08
I.8.2. Extraction par entraînement à la vapeur	09
I.8.3 .Extraction assistée par micro-ondes	10
I.8.4 .Extraction par les solvants et les graisses	11
I.8.5 .Extraction par fluides supercritique	11
I.2.1. Définition des huiles essentielle	11
I. 2.2.Compositions chimiques de l'huile essentielles	12
I .2.3.Compositions chimiques de l'huile de Syzygium aromaticum	12
I .2.4.Effet thérapeutique et Utilisation traditionnelle	13
I.3.1.Toxicité	14
II étude clou de girofle (syzygium aromaticum) pharmacologique	16
II .1.Définitions	16
II .1.1.Les médicaments	16
II .1.2.Pharmacologie	16

II .1.3.Pharmaceutique	16
II .1.4.l'industrie pharmaceutique	16
II .1.5.Les substances médicamenteuses	16
II.2.Production des médicaments	17
II.2.1. Généralités	17
II.2.2. Principe	18
II.3.Syzygium aromaticum et pharmacie	18
II .5.Activité pharmacologique de girofle	19
II .5.1.Anti inflammatoire	19
II .5.2.Activité antibactérienne	19
II .5.3.Activité antifongique	20
II .5.4.Activité insecticide	20
I .5.5.Activité antioxydante/piégeage des radicaux libres	20
II .5.6.Activité anesthésique	21
II .5.7. Activité Acaricide	21
II .5.8.Activité anticancérigène	22
<i>Chapiter II</i> <i>étude générale sur le cancer et l'effet du clou de girofle sur celui-ci</i>	
II .Le concept de maladie cancéreuse	25
II.1.définition du cancer	25
II.2 . les étapes de la formation de la maladie cancéreuse	25
II.2.1 . apparition et progression de la tumeur, progression du cancer	25
II .2.2. invasion et prolifération	25
II.2.3. analyse des stades du cancer	25
II.3. Types de cancer et méthodes de son traitement	26
II.3.1. types de cancer	28

II.3.1. types de cancer	30
II. 3.1.2. cancer du poumon	33
Premièrement: les symptômes du cancer du poumon	33
Troisièmement: diagnostic du cancer du poumon lorsqu'il est infecté	33
II.3.2. façons de traiter le cancer	34
II .3.2.1. traitement chirurgical	35
II .3. 2.2. radiothérapie	35
II .3. 2.3. chimiothérapie	35
II .3. 2.4. immunothérapie	35
II 3.2 .5. hormonothérapie	35
II.3.2.6 .traitement psychologique	35
<i>Partie expérimentale</i>	
I.Matériels et méthodes	38
I-1Matériel végétale	38
I.2.Le principe et Procédés d'extraction	39
I.3.Les analyses de l'huile essentielle	40
I.3.1.Le rendement	40
I.3.2 .Mesure de pH	40
I.3.3.Indice de réfraction	41
I.4.MéthodesDocking Moléculaire	42
I.4.1.principe d'amarrage protéine/ligand L'amarrage moléculaire	42
I.4.2.Types de Molecular Docking	43
I.4.3.Protocole Molecular Docking	43
I.5. Les cibles.	44
I.5.2. Récepteur aux œstrogènes α (ER α):	44
I.5.3. Récepteur HER2	44

I.5. 4 .Les molécules étudiées	45
I.5.5 .La selection des Protéine	45
I.5.6.DockingMoléculaire	46
Chapitre III Résultats et Discussions	
-Les analyses physiques de l'huile essentielle et de l'extrait brut	50
III.1. Le rendement	49
III .2 .PH	49
III .3.Indice de réfraction	49
III .5.résultats :méthode de docking	50
Conclusion générale	55
Références	56

INTRODUCTION :

Entre les plantes ,dieu a créé la maladie et crèè le remède ,le premier homme a lié la relation .la nature sauvage qui recouvre la suface de la terre et les maladie qui l'affigent , alors utilisez ces plantes ou parties ou parties d'entre elles en médecine(Hadjaoui ,2004).

Pharmacognosie est la science qui s'interesse à l'étude des origines végétales des médicaments sous leur forme brute et en terme de la pharmacologie leurs propriétés morphologiques et anatomique ,en termes de leurs propriétés morphologiques et anatomique,dans l'etude de leurs composants chimiques,l'effet de ces composants sur le corps humain et animal, et les méthodes d'extraction et detection.Elle s'interesse également aux conditions de conservation de ces parties vegetales contenant les substances actives et à l'habitat d'origine de la plante en pot qu'elle possède(Hadjaoui ,2004) .

Dans la nature et en particulier dans le monde végétal, les plantes renferment de nombreuses substances bioactives. Cette plantes médicinales peuvent offrir une source naturelle et nouvelle d'agents antibactériens à utiliser (Zellagui et al., 2012).Comme le giroflier (*Syzygium aromaticum*) qui est une plante médicinale utilisée traditionnellement. Sa richesse en métabolites secondaires et plus spécifiquement l'huile essentiel lui confèrent plusieurs effets biologiques dont les activités anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anticancéreux et antioxydants. Le giroflier est une plante connue de tous, du moins son bouton floral, le clou de girofle. Mais peu de personnes connaissent ses véritables propriétés(Zellagui et al.,2012) *Ruta Chalepensis* L.est l'une des plantes les plus répandus dans le monde. Elle est exploitée dans plusieurs domaines, y compris le domaine médicinal et employé à des fins thérapeutiques diverses (Gýnaydin et Savci, 2005)dans le traitement de nombreuses maladies comme la fièvre, les désordres mentaux, les maladies inflammatoires comme le rhumatisme, les ulcères, les maladies infectieuses, etc. (Mansour Al-Said et al., 1990 ; Pollio et al., 2008; Moazedi et al., 2010).Elle est également utilisée dans le domaines culinaire pour l'assaisonnement des aliments ou des boissons (Shehadeh et al., 2007 ; Moazedi et al ., 2010;cartas Heredia et al., 2011) .

En ce sens ,nous soulevons les questions les plus importantes pour y répondre , quels sont les avantages les plus importants de cette plante et a-t-elle un effet sur le cancer?

Cette étude comporte quatre chapitres :

La première chapitre sera consacrée à une étude *syzygium aromaticum* concernant un aperçu de la plante de girofl et pharmacologique .

La deuxes chapitre consacrée à Une étude générale sur le cancer et l'effet du clou de girofle sur celui-ci.

la partie expérimentale est consacrée à une présentation du matériel et des méthodes utilisées au cour de ce travail ; et présente les résultats obtenus qui sont suivis d'une conclusion générale.

Partie bibliographique

Chapitre I : étude *syzygium aromaticum*

I. Généralités sur les plantes

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines parce qu'elles contiennent des valeurs thérapeutiques. Récemment l'acceptation de la médecine traditionnelle aux antibiotiques disponibles a mené des auteurs à étudier l'activité antimicrobienne des plantes médicinales (**Nostro et al., 2009**) et en raison d'une prise de conscience des effets secondaires négatifs infligés par les drogues modernes, beaucoup cherchent les remèdes naturels sans effets secondaires par la santé humaine (**Schechter, 1998**).

Une plante aromatique est une plante dont utilise une partie (les feuilles en général) que l'on ajoute aux aliments afin dans les parfumer, les aromatiser telque (le laurier, le thym, la menthe (**Polse & Simon, 2001**). Les plantes médicinales sont utilisées depuis l'antiquité dans la médecine traditionnelle et dans la préservation des aliments. Toute fois leur prescription par voie oral, guidée par des examens bactériologiques est relativement récente (**Belaiche, 1979**). Selon Clément(1981) les plantes sont utilisées pour l'arome qu'elle dégage, grâce à la présence d'aromate dans ses tissus. Parmi les plantes aromatiques, les épices et les herbes aromatiques qui sont constituées par des parties de plantes apportant une odeur et saveur destinées à améliorer un bien-être lors de leur émanation (**Teusher et al., 2004**)

I.1. Histoire de giroflier

girofle est une épice connue depuis des lustres. Il est d'abord enregistré à la période des Han chinois (220 ans avant (JC)-206 après Jésus Christ (JC)) (**Danthu et al., 2014**). Le nom clou de girofle est dérivé du mot français clou et clavo espagnol, les deux signifiant «clou», en raison de sa ressemblance avec la forme d'un clou (**Kumar et al., 2011**). Autour du 16eme siècle, les Portugais ont brisé l'arabe monopole du commerce des épices en mer (**François, 1936**). Au début du 17eme siècle, la direction hollandaise enlève des girofliers de toutes les îles sauf Amboina anterne, afin d'en augmenter le prix (**Charles, 2013**).Jusqu'au 18eme siècle où le contrôle sur la production était encore plus drastique pour maintenir artificiellement les prix (**Razafimamonjison et al., 2014**). La Compagnie Française des Indes missionna-t-elle Pierre Poivre pour aller chercher ce fameux clou de girofle. Lors d'un premier voyage, il transporta clandestinement quelques plants de muscadier de Timor à l'île de France, sans résultat (**Ranoarisoa, 2012**). En 1773, il réussit à obtenir quelques plants des épices séquestrées par les hollandais qui furent plantés dans l'île de La Réunion (**Mazerolles, 2008**).

I.2. Description de la plante

Le giroflier est un arbre de la famille des Myrtacées, qui pousse uniquement dans les pays tropicaux (**Cechini, 2003**). C'est un arbre de forme pyramidale ou conique (**Ghedira et al., 2010**). et qui peut vivre jusqu'à 150 ans (**Sophie, 2015**).

Le giroflier est un grand arbre au tronc gris clair de hauteur pouvant atteindre jusqu'à 20 mètres de haut (figure1). Elancé ; très touffu, à feuilles persistantes, coriaces, opposées, entières et atténuées à la base (**Max et robert, 2003**).

L'arbre fleurit très irrégulièrement et les fleurs sont disposées en cymes (figur 2) corymbiformes terminales de 25 fleurs environ, formant 3 fourche (figure1) (Max et robert, 2003).



Figure 01 . structure du giroflier et de clou de girofle (Barbelet, 2015)

Les boutons floraux brun foncé à allure de <<clou>> de 12 à 17 mm de long, possèdent un calice inférieur (hypanthe) pouvant atteindre 4 mm d'épaisseur, surmonté par 4 lobes coriaces et divergents constitués par les 4 sépales charnus, étalés en croix. Les 4 pétales non étalés, plus clairs, de couleur brun -jaune, forment une coiffe (rangée du milieu) recouvrant nombreuses étamines recourbées et un style court dressé sur un disque nectarifère à la base. Le tube réceptaculaire formant l'ovaire infère biloculaire est un peu anguleux , ride et renferme de nombreuses graines. (Max et robert, 2003)

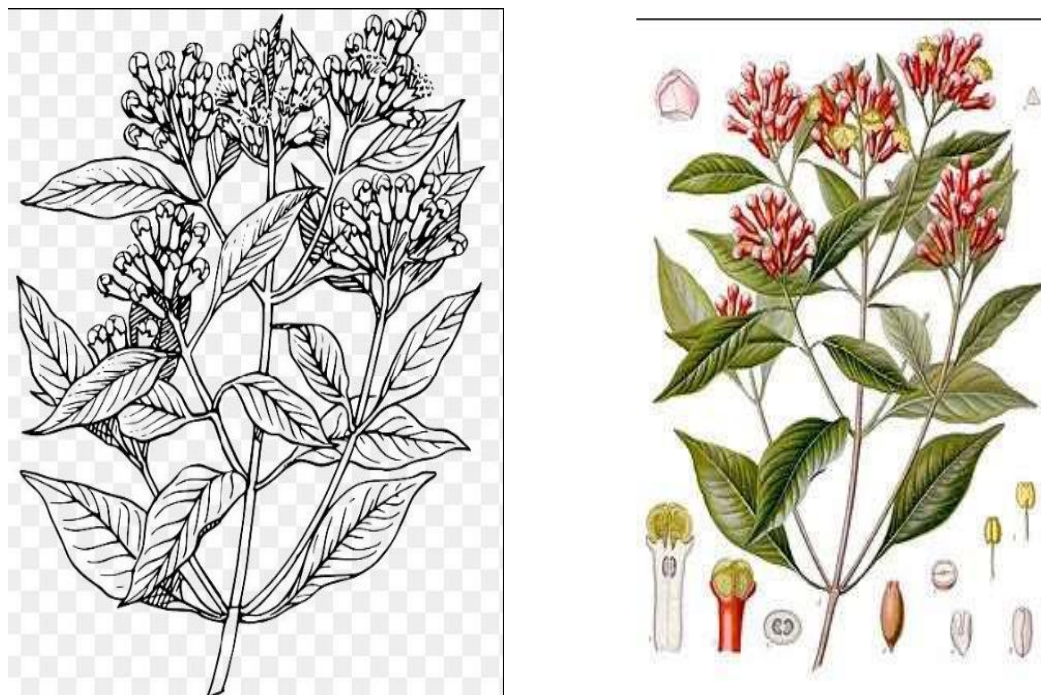


Figure 02 .Morphologie le plante *syzygium aromaticum* L.

I.3 .Caractéristique

Un clou de girofle de qualité supérieure, à l'état de matière première doit avoir les caractéristiques suivantes :

- Présence de la tête du clou (forme de dôme)
- Sec
- De grande taille
- Couleur rouge brune (**Thiziri,2022**)



Figure .03 clou de girofle sec (*Syzygium aromaticum*) (**Atmani et Baira, 2015**).

I.4.Répartition géographiques

Originaire de Madagascar, la Réunion, les Antilles, le giroflier est également cultivé en Indonésie et en Tanzanie. Les clous de girofle américains sont réputés être de qualité inférieure à cause de leur plus faible teneur en huile essentielle (**BOIS D. ; 1999**)

En Algérie il n'y a pas de plantation de cette plante, le girofle est importé de l'étranger.

La superficie couverte par les girofliers à Madagascar s'élève à environ 37 000 hectares, superficie variant sensiblement d'une année à l'autre, Les tonnes produites et la superficie couverte par les girofliers dans chaque zone productrice sont résumées dans la figure ci-dessous.

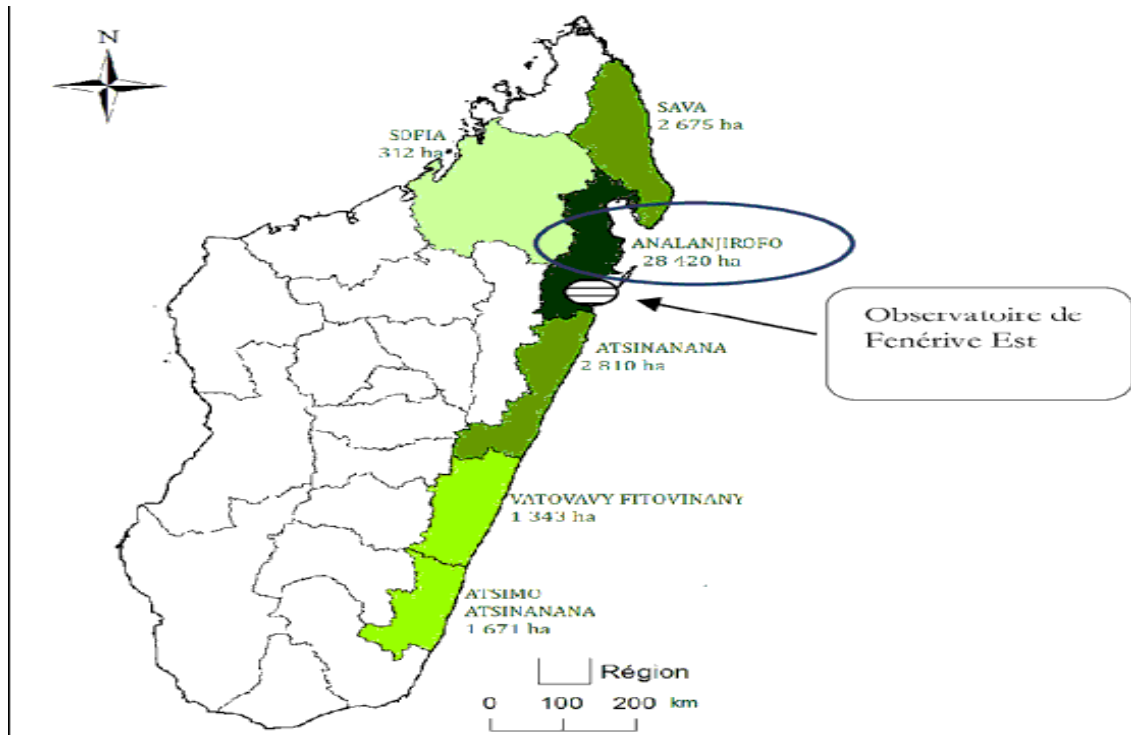


Figure 04. zone exploitée dans la production de girofle à Madagascar. (Davet., 1997)

I.5. Nomenclature de la plante giroflier

Syzygium Aromaticum L. est connue sous le nom d'*Eugenia Caryophyllata* Thunb ou *Ugenia Aromaticum* (Pulikottil et Nath, 2015). Le nom commun est appelé en arabe Koronfol, en français Clou de Girofle (Ghedira et al., 2010).

Comme beaucoup d'espèces, le giroflier a porté plusieurs noms scientifiques avant d'être nommé *Syzygium aromaticum*

- *Caryophyllus aromaticus* L.(1753)
- *Eugenia caryophyllata* Thunb.(1788)
- *Eugenia caryophyllus* Spreng.(1825)
- *Eugenia aromatica* (L.) Baill.(1876)
- *Jambosa caryophyllus* (Thunb.) Nied. (1893)
- *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry, (1939)

Actuellement, les noms *Syzygium aromaticum* et *Eugenia caryophyllus* sont tous les deux employés (Buponte, 2012).

I.6. Classification de la plante

Tableau 01. Classification de *Syzygium aromaticum* (Barbelet, 2015).

Règne	Plantae
Sous-règne	Trachéobionta
Embranchement	Phanérogames
Sous. Embranchement	Angiosperme
Classe	Dicotylédone
Sous. Classe	Rosidae
Ordre	Myrtales
Famille	Myrtaceae
Genre	<i>Syzygium</i>
Espèce	<i>Aromaticum</i>

I.7. Le stockage et La récolte

Le moment le plus favorable à la récolte est déterminé par la couleur rosé du clou de girofle (figure). Cueillis trop tôt, les clous n'auront pas la teneur suffisante en essence, et trop tard, les fleurs seront épanouies (sans pétales). Etant donné que les clous n'arrivent pas à maturité de façon simultanée (les branches basses fleurissent plus tôt que les branches hautes), il faut procéder à plusieurs passages pour un même arbre.



Figure05. Clous rose récoltés avant l'épanouissement de la fleur (Cirad, Danthu P.)

Les griffes et les clous sont séchés séparément au soleil sur des nattes végétales pendant 2 ou 3 jours afin de les conserver dans de meilleures conditions. Cela permet de favoriser l'inhibition de toute activité enzymatique après la récolte, et d'éviter la dégradation de certains constituants ainsi que la prolifération microbienne



Figure 06. Séchage des clous sur des nattes à Madagascar

I.8.Méthodes d'extraction des huiles essentielles :

Il existe plusieurs méthodes d'extraction des huiles essentielles. Les principales sont basées sur l'entraînement par la vapeur, l'expression, la solubilité et la volatilité. Le choix de la méthode la plus adaptée se fait en fonction de la nature du matériel végétal à traiter, des caractéristiques physicochimiques de l'essence à extraire, de l'utilisation de l'extrait et de l'arôme du matériel de départ lors de l'extraction (**Samate, 2001**). Selon Piochon (**2008**), il existe trois procédés différents utilisant le principe de la distillation : l'hydrodistillation, l'hydrodiffusion et la distillation à la vapeur (**Pierron, 2014**).

I.8.1. Hydrodistillation :

Il s'agit de la méthode la plus simple et, par conséquent, la plus anciennement utilisée. Le matériel végétal est plongé directement dans un alambic rempli d'eau, placé sur une source de chaleur, puis porté à ébullition. Les vapeurs sont condensées dans un réfrigérateur et l'H.E. se sépare de l'hydrolysât par simple différence de densité. L'H.E. étant plus léger que l'eau, il flotte sur l'hydrolysât. Cependant, l'hydrodistillation a ses limites. En effet, un chauffage prolongé et trop puissant provoque la dégradation de certaines molécules aromatiques (**Lucchesi, 2005**).

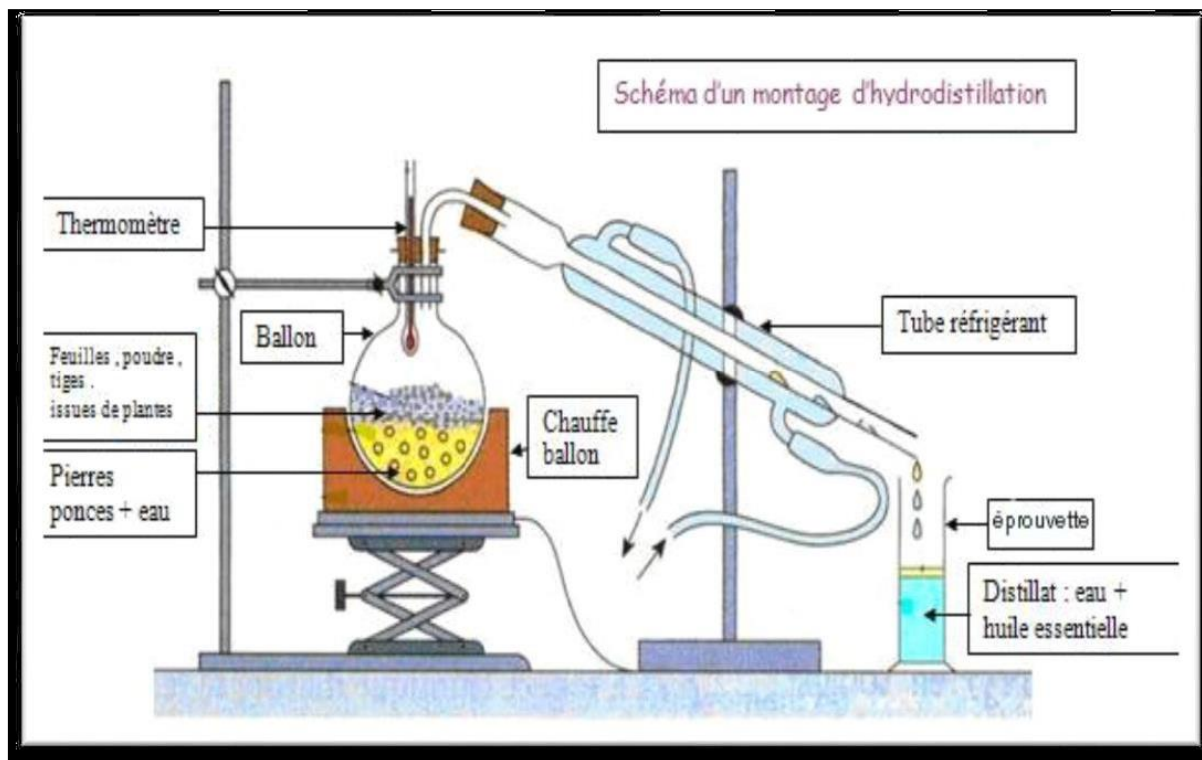


Figure07 .Principe de la technique d'hydrodistillation(Lucchesi, 2005).

I.8.2. Extraction par entrainement à la vapeur

L'entrainement à la vapeur d'eau est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des huiles essentielles des plantes aromatiques. A la différence de l'hydrodistillation, cette technique ne met pas en contact direct l'eau et la matière végétale à traiter (**Lagunez Rivera, 2006; Florence, 2012**).

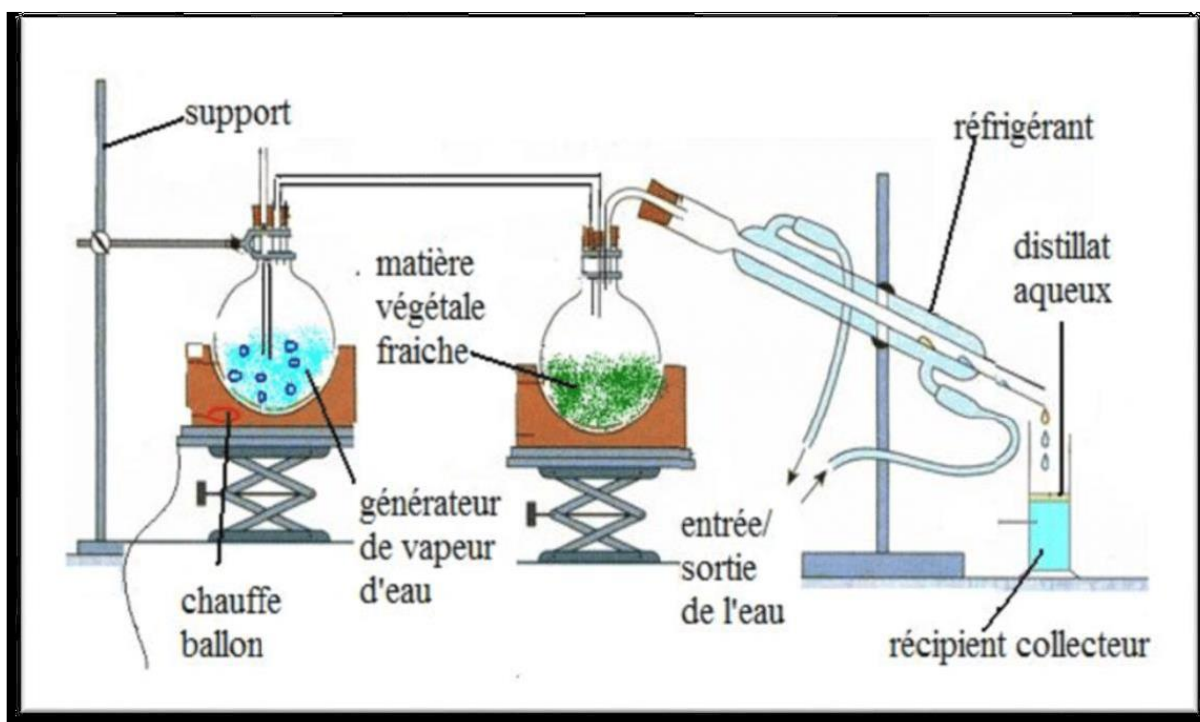


Figure08 . Principe de la technique d'hydrodistillation (Hameurlaine, 2009).

I.8.3 .Extraction assistée par micro-ondes

L'extraction assistée par micro-ondes est une nouvelle technique qui combine l'utilisation des micro-ondes avec d'autres méthodes traditionnelles. Dans ce procédé, le matériel végétal est chauffé par des micro-ondes dans une chambre fermée dans laquelle la pression est réduite de manière séquentielle. Les composés volatils sont emportés par la vapeur formée par l'eau de la plante. Ils sont ensuite récupérés par des procédés classiques de condensation, de refroidissement et de décantation. Les études montrent que cette technique présente plusieurs avantages tels que le gain de temps d'extraction, l'utilisation de petites quantités de solvant et un rendement d'extraction élevé (Lucchesi, 2004 ; Hemwimonet *al.*, 2007).

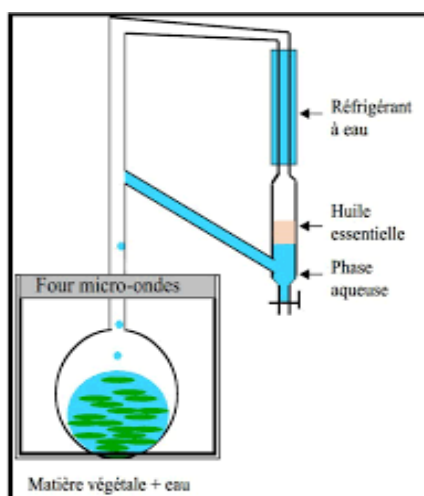


Figure 09. Principe de la technique d'hydrodistillation

I.8.4 .Extraction par les solvants et les graisses

Il s'agit d'extrait de plantes obtenu au moyen de solvants non aqueux (hexane, éther de pétrole etc.), mais aussi de graisses, des huiles (absorption des composés volatils lipophiles par les corps gras). Ces solvants ont un pouvoir d'extraction plus élevé que l'eau, si bien que les extraits ne contiennent pas uniquement des composés volatils mais également un bon nombre de composés non volatils tels que des cires, des pigments, des acides gras. Un lavage à l'éthanol permet l'élimination de ces composés non désirables. Après distillation de l'alcool, le produit obtenu est appelé « absolu », et sa composition se rapproche de celle d'une H.E. L'extraction & l'aide de solvants organiques pose de problème de toxicité et de solvants résiduels (**Hernandez Ochoa, 2005**).

I.8.5 .Extraction par fluides supercritique

Extraction par fluides supercritiques a pris ces dernières années, beaucoup d'essor concernant l'extraction des extraits végétaux. Le principal avantage de cette technique est celui de combiner les caractéristiques des gaz et des liquides pendant le processus d'extraction. En outre tous les processus de dégradation possibles tels que l'oxydation ou isomérisation sont réduits au minimum du fait que le temps d'extraction y'est réduit. Toutefois, celle technique d'extraction présente un inconvénient la basse polarité du dioxyde de carbone supercritique qui le solvant d'extraction le plus employé. Au-delà du point critique (P73,8 bars T 31,1°C), le CO₂ possède les propriétés intermédiaires entre celles des liquides et celles des gaz, ce qui lui confère un bon pouvoir d'extraction (**Piochon, 2008**).

I.2.1. Définition des huiles essentielle

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils, isolés par hydrodistillation ou par expression mécanique (**Kalemba, 2003**). Elles sont obtenues à partir de feuilles, de graines, de bourgeons, de fleurs de brindilles, d'écorces, de bois, de racines, de tiges ou de fruits (**Burt, 2004**), mais également à partir de gommages qui s'écoulent du tronc des arbres. Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation, expression à froid, comme les agrumes (**Burt, 2004**). De nouvelles techniques permettant d'augmenter le rendement de production, ont été développées, comme l'extraction au moyen de dioxyde de carbone liquide à basse température et sous haute pression (**Santoyo et al., 2005**) ou l'extraction assistée par ultrasons ou micro-ondes (**Kimbaris et al., 2006**).

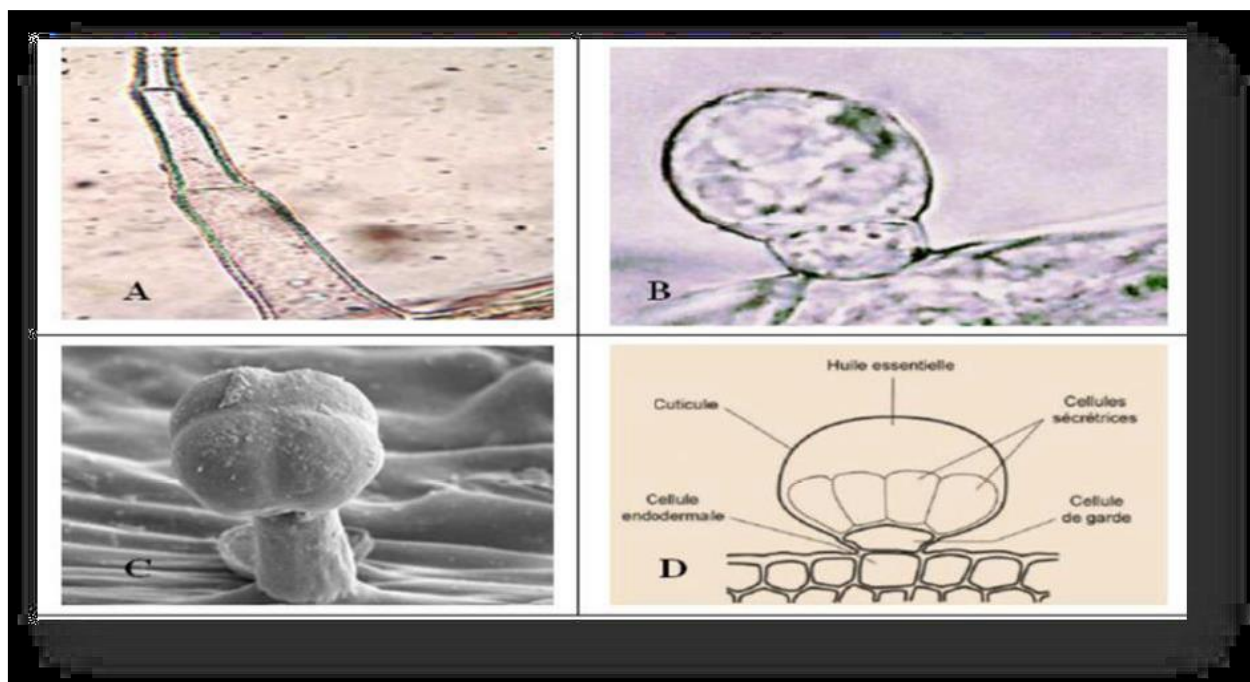


Figure10 .Différents modèles de structures de la formation des huiles essentielle (Karray al., 2009 ; Combrinck et al., 2007)

I. 2.2.Compositions chimiques de l'huile essentielles

Les huiles essentielles (HEs) sont classées usuellement selon la nature chimique des principes actifs majeurs, plus rarement sur le mode d'extraction ou les effets biologiques .On retient huit classes principales (les carbures sesquiterpéniques et terpéniques, les alcools, les esters et alcools, les aldéhydes, les cétones, les phénols, les éthers et les peroxydes) (Georges,1979).

I .2.3.Compositions chimiques de l'huile de *Syzygium aromaticum*

Les clous renferment à l'état frais environ 15 à 20% d'huile essentielle, dont 78 à 98% d'eugénol. En ce qui concerne la composition, la Pharmacopée européenne définit des intervalles de quantité recommandée pour chaque constituant:

- 75,0 et 88,0 % pour l'eugénol
- 5,0 et 14,0 % pour le β -caryophyllène
- 4,0 à 15,0 % pour l'acétyl'eugénol (acétate d'eugényle)

Tableau .02 Compositions chimiques de l'huile essentielles de *Syzygium aromaticum*(*Boughendjioua,2018*).

No.	Compounds	Retention time (min)	Area %
1.	α -Pinene	6.146	0.05
2.	β -Phellandrene	7.606	0.75
3.	β -Pinene	8.906	0.49
4.	α -Phellandrene	9.974	0.40
5.	α -Terpinene	10.198	0.25
6.	m-Cymene	11.577	0.04
7.	Limonene	12.668	0.30
8.	Eucalyptol	13.909	0.50
9.	γ -Terpinene	14.594	0.70
10.	Linalool	15.080	0.75
11.	Eugenol	21.784	80.00
12.	Benzyl acetate	21.808	0.30
13.	4-Terpineol	22.121	0.22
14.	β-Caryophyllene	23.547	2.27
15.	α -Cubebene	23.901	0.30
16.	α -Guaiene	24.026	0.71
17.	Eugenyl acetate	25.924	5.01
18.	Globulol	28.330	0.40
19.	Cubenol	30.725	0.57
20.	Elixene	32.660	0.43
21.	α -Cadinol	36.750	0.57
22.	Germacrene D	37.045	0.60
23.	(+)-Cycloisotacten	44.761	0.45
24.	Nerolidyl acetate	45.107	0.25
25.	α -Farnesene	50.001	0.99
	Total		97.30

I .2.4.Effet thérapeutique et Utilisation traditionnelle

Syzygium aromaticum est un anesthésiant local, notamment pour les douleurs dentaires. Il soulage les douleurs musculaires, les rhumatismes et il a des propriétés anti-inflammatoires, redonne de l'énergie et permet de lutter contre la fatigue. C'est également un antidépresseur. Le clou de girofle est connu dans les écrits ayurvédiques, où il est utilisé contre les douleurs, la sciaticque, les problèmes rhumatologiques, comme antibactérien et antifongique et anesthésiant local dans le soin des plaies et dans les odontalgies. (**BARBELETS,2015**)

Tableau 03 . les différentes propriétés et usage du *Syzygium aromaticum* (DUPONT F,2012)

(MichelBotineau,,)

UTILISATION INTERNE	UTILISATION EXTERNE
✓ Action anti-inflammatoire : soulage les douleurs musculaires ou les rhumatismes. ✓ Actions antibactériennes : Apaise les infections urinaires ✓ Troubles Digestifs : Atténue les divers maux d'estomac ✓ Anesthésiant local. ✓ Soulager la toux des affections virales.	✓ Propriétés antiseptiques : le girofle permet de désinfecter les plaies. ✓ Contre la mauvaise haleine : employé comme remède. ✓ Contre les douleurs dentaires : maux de gorge, herpès labial.

I.3.1.Toxicité :

l'utilisation de l'HEDes clous de girole sans suivi médical peut engendrer plusieurs effets secondaires. Elle peut causer des troubles gastro-intestinaux lors d'un surdosage comme : des diarrhées, des vomissements, des nausées. En effet, de jeunes enfants, après consommation d'un flacon de 10 ml d'H.E de *Syzygium aromaticum*, se sont retrouvaient hospitalisés après 24 heures, en raison d'écrouse

hépatique et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Brown, 1992).

En revanche, les effets causés par *Syzygium aromaticum*chez un enfant de 15 mois peuvent être soignés par injection intraveineuse de N-acétylcystéine selon l'étude de (Merill et al.,2011).

Cette toxicité est due à certains composés comme le méthyleugénol, substance génotoxique selon la « European Union Scientific Committee on Food ». Le méthyleugénol reste une molécule dont le mode d'action est encore ambiguë ; mais certaines hypothèses ont été établies, cette molécule peut endommager le matériel génétique en inhibant la topoisomérase II (Maralhas et al., 2006).

Par conséquent, la DL50 est évaluée de 2 à 5g/kg pour un enfant de 20 kg ; de ce fait, 10 ml de solution sera cause de problèmes (Werner et Von, 2008). L'huile essentielle de *Syzygium aromaticum*est composée de plus de 80 % d'eugénol qui est une substance allergène ; pour cela, les médecins et phytothérapeutes obligent sa dilution avant toute application pour

éviter ses effets irritants pour les voies respiratoires. Par ailleurs, elle est déconseillée pour une utilisation de longue durée ou avec des médicaments anticoagulants. En outre, cette huile

essentielle n'est pas préconisée pour les personnes hypertendues, de peur de l'augmentation de la tension artérielle (**Werner et Von, 2008**).

II étude clou de girofle (*syzygium aromaticum*) pharmacologique

II .1.Définitions:

II .1.1.Les médicaments:

Les médicament sont toutes les substances ou groupes de substances utilisées pour diagnostiquer, guérir, soulager ou prévenir des maladies, y compris les substances qui affectent la structure ou les fonctions de l'organisme.

II .1.2.Pharmacologie:

La pharmacologie examine tout ce qui touche à la médecine en termes de sa source, de ses propriétés naturelles et chimiques, de son efficacité et de ses divers effets, et de la manière de l'effectuer.

II .1.3.Pharmaceutique:

C'est la science et l'art de préparer des médicaments à partir de leurs sources naturelles et de les donner au patient sous une forme pharmaceutique prête à l'emploi.(El-hallek.,2008).

II .1.4.l'industrie pharmaceutique :

l'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers.

Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits (Spilker., 1994).

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments à usage humain ou animal. Elle est caractérisée par des perspectives de croissance forte et par une importante internationalisation, dominée par des groupes à dimension mondiale.(DiMasi et al.,2003).

II .1.5.Les substances médicamenteuses:

Les substances pharmaco logiquement actives peuvent être subdivisées en produits naturels et en médicaments de synthèse. Les produits naturels sont d'origine végétale ou animale, alors que les médicaments de synthèse sont obtenus par des techniques microbiologiques et chimiques.

Les antibiotiques, les hormones stéroïdes et peptidiques, les vitamines, les enzymes, les prostaglandines et les phéromones sont des produits naturels importants.

La recherche intéresse de plus en plus aux médicaments de synthèse, compte tenu des progrès récents de la biologie moléculaire, de la biochimie, de la pharmacologie et de l'informatique.

La pharmacie galénique associe des principes actifs à des matières inertes pour produire des médicaments sous la forme désirée (comprimés, capsules, gélules, solutions, suspensions, émulsions, granulés, poudres, crèmes, pommades, etc.) (Gennaro, 1990).

II.2. Production des médicaments:

Dès qu'un médicament a été autorisé par AMM, on peut commencer à le fabriquer pour le vendre. On commence par isoler la substance active, puis on utilise des excipients (substances auxiliaires) pour produire une forme galénique déterminée telle que comprimé, gélule ou d'autre forme. Enfin, le médicament est conditionné à la machine, c'est-à-dire placé dans un emballage spécialement conçu à cet effet.

II.2.1. Généralités:

Les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être uniformes et conformes aux spécifications approuvées : « SAIDAL NEWS»

Les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être uniformes et conformes aux spécifications approuvées : « SAIDAL NEWS» .

. 1. Les étapes essentielles des procédés de fabrication et les modifications importantes de ces procédés sont validées

2. Tous les éléments essentiels au respect des BPF sont en place :

Personnel compétent et bien formé

.♣ Locaux et espaces adéquats.

♣ Installations et fournitures appropriées.

♣ Matières, contenants et étiquettes convenables.

♣ Méthodes et instructions approuvées

.♣ Entreposage et transport appropriés.

3- Les instructions et procédures écrites sont claires et ne prêtent pas à confusion.

4- Les exploitants ont la formation requise pour suivre et consigner les procédures

5- Pendant la fabrication, des registres sont tenus, prouvant que toutes les étapes prévues dans les procédures et les directives ont été suivies et que la quantité et la qualité de la drogue sont celles prévues. Les écarts font l'objet d'une enquête et sont documentés.

6. Des registres compréhensibles et accessibles sont tenus sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros, permettant de remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot.

7. Un contrôle de l'entreposage, de la manipulation et du transport des drogues est exercé pour réduire au minimum les risques pour la qualité de ces produits.

8. Il y a un système de retrait des drogues du marché.

9. Les plaintes au sujet d'une drogue sont étudiées, les causes de l'altération du produit sont recherchées, et des mesures permettant de corriger le problème et d'en éviter la répétition sont prises. En résumé la production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.

A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.

II.2.2. Principe:

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions (Catherine.B,2011).

II.3.Syzygium aromaticum et pharmacie:

Les huiles essentielles sont utilisées dans le traitement des maladies depuis l'Antiquité, Les huiles sont larges car leurs composés ont des effets remarquables sur le corps humain.

Dans le domaine de la médecine, elle était indispensable malgré le développement remarquable de la fabrication de matériaux chimiques et organiques dans les industries pharmaceutiques.

Là où ces huiles sont considérées comme un véritable réservoir pour les véhicules qui irremplaçable. De nombreuses huiles sont utilisées dans l'industrie et la pharmacie, et elles sont également utilisées sous forme d'infusions, comme le clou de girofle, le thym... Les huiles essentielles ont une autre propriété, car elles sont anti-inflammatoires, oxydantes et déodorantes... ect. (Domaracky et al ., 2007 ; Ouraini et al ., 2007).

II -4-les médicament les plus importants don't le principe actif est le clou de girofle:

A l'officine, l'huile essentielle de clou de girofle se retrouve sous différentes formes :

sprays assainissant pour purifier l'atmosphère, sprays pour la gorge, crème antalgique chauffante, traitements antiseptiques des voies respiratoires, bains de bouches, lotion antipoux, etc.

Quelques exemples de spécialités contenant de l'H.E. de clous de girofle :

- Aromasol (Naturactive) : médicament en solution pour inhalation par fumigation
- Gouttes aux essences (Naturactive) : solution buvable en cas d'affection bronchique aiguë bénigne
- Baume Aroma (Mayoly-Spindler) : crème antalgique d'action locale
- Nazinette du Dr Gilbert (Pharma Développement) : pommade nasale pour le traitement des affections rhinopharyngées
- Baume du tigre et baume chinois : baume en cas de douleurs musculaires ou articulaires.(VALNET J.,1984).

II .5.Activité pharmacologique de girofle:

II .5.1.Anti inflammatoire:

L'analyse chimique montre que les clous de girofle ont 36 différents ingrédients, le plus important étant une huile essentielle appelée eugénol.

Les clous de girofle contiennent également une variété de flavonoïdes qui contribuent au clou de girofle propriétés anti-inflammatoires (et antioxydantes).

Les aromathérapeutes utilisent souvent l'huile de clou de girofle pour traiter les symptômes de rhumatismes et d'arthrite. L'huile de clou de girofle aromatique, lorsqu'elle est inhalée, peut aider à soulager certaines affections respiratoires comme la toux, le rhume, l'asthme, la bronchite et la sinusite.

L'eugénol et d'autres composants du clou de girofle se combinent pour faire du clou de girofle un anesthésique doux ainsi qu'un agent antibactérien. Pour ces raisons, vous trouverez l'huile de clou de girofle dans certains maux de gorge en vente libre, sprays et bains de bouche. (Debjit Bhowmik, K.,2012).

II .5.2.Activité antibactérienne :

Des études ont été menées par (Uju et Obioma, 2011), afin de tester l'action de *Syzygium aromaticum* sur une bactérie bien spécifique abondante au niveau des plaques dentaires et à l'origine des caries. Cette bactérie nommée *Streptococcus mutans* a été préférentiellement inhibée. Ces études ont démontré l'utilité des clous de girofle dans les dentifrices et les bains de bouches afin de prévenir l'apparition des plaques dentaires et de caries. (Yadaz et al., 2015), ont réalisé des tests *in vitro* et *in vivo* sur des otites de rats dont le but était de dévoiler le pouvoir de l'eugénol sur les souches de *S.aureus* sensible et résistante à l'amoxicilline ; le résultat était positif.

Une autre expérience faite par (Oussalah et al., 2007.) a permis de mesurer la CMI et de comparer l'activité bactéricide de 28 H.E différents sur quatre bactéries : *Escherichia*

coli, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* et *Listeria*. L'HE de *Syzygium aromaticum* est classée à la sixième place après les cannelles, les origans, le thym à thymol et les sarriettes, selon le pouvoir inhibiteur de ces bactéries pathogènes. L'activité bactéricide de cette H.E est encore une fois mise en évidence par les (chercheurs Prabuseenivasan et al., 2006), qui ont testé l'extrait sur les bactéries suivantes :

Bacillus subtilis, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* et *Pseudomonas* suivantes : 3.2- 6.4- 3.2-1.6(mg/ml), pour une concentration en H.E allant de 0.8 à 12.8 mg/ml.

Grâce à son efficacité bactéricide, le clou de girofle peut soulager les ulcères gastriques causés par l'*Helicobacter pylori* (Mahaboobali et al., 2005). Il peut également prévenir la contraction du VIH, en inhibant l'*Haemophilus ducreyi*, bactérie responsable de l'ulcération des muqueuses génitales, favorisant ainsi la transmission du VIH. Cette même bactérie est résistante aux antibiotiques et provoque la maladie du chancre (Lindeman et al., 2014).

II .5.3.Activité antifongique :

L'étude de Lairungruang et al., 2014, a montré l'inhibition de *Candida albicans* (Organisme mycotique faisant partie de la famille des champignons) par le *Syzygium aromaticum* avec une CMI égale à 0.156 mg/ml. Certaines souches de levures ou de dermatophytes présentent une résistance au traitement à base d'amphotéricine B ou de fluconazole. Pinto et al., 2009, nomment le clou de girofle comme étant une alternative thérapeutique anti-fongique pour l'être humain ; et la raison de sa nomination par les chercheurs est que l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* possède un large spectre d'activité sur les souches manifestant une résistance au fluconazole telles que : *Candida krusei* et *Candida glabrata*, mais aussi efficace contre les dermatophytes, *Aspergillus* Faucon, 2009, a déterminé la posologie de prise de cette plante comme médicament qui est de 0,5 ml de l'HE de clous de girofle (dilution dans 10 ml d'huile végétale) 2 à 3 applications locales par jour, et ce pendant 15 jours.

II .5.4.Activité insecticide :

Dans un but de comparaison des activités biologiques sur *Callosobruchus maculatus* entre quatre espèces végétales (*Ficus carica*, *Eucalyptus globulus*, *Olea europaea* et *Citrus limon*) avec *Syzygium aromaticum*, une étude réalisée par (Kellouche et Soltani, 2004), a exhibé les résultats suivants : les cinq espèces ont réduit la durée de vie des adultes. Cependant, le clou de girofle, avec la plus faible dose de 1%, a été le plus toxique avec une survie inférieure à 24 heures ; mais le plus intrigant, est que les autres plantes réduisaient la fécondité ; tandis que *Syzygium aromaticum* inhibait totalement la ponte de cette insecte. A partir de 0.2 % en concentration, le clou de girofle a été extrêmement mortel pour *Callosobruchus maculatus*.

II .5.5.Activité antioxydante/piégeage des radicaux libres:

L'huile essentielle de clou de girofle a la capacité antioxydante la plus élevée et peut-être l'une des huiles les plus connues pour les aliments ou les suppléments. Pour cette raison, il a été inclus dans certaines formules de longévité. Le clou de girofle et l'eugénol possèdent

une forte activité antioxydante, comparable aux activités des antioxydants synthétiques, BHA et pyrogallol . L'huile de clou de girofle a inhibé 97,3 % de la peroxydation lipidique de l'émulsion d'acide linoléique à une concentration de 15 µg/mL. L'huile essentielle a démontré une activité de piégeage contre le radical 2,2-diphényl-1-picryl hydrazyle (DPPH) à des concentrations inférieures aux concentrations d'eugénol, de butylhydroxytoluène (BHT) et de butylhydroxyanisole (BHA) . Une étude récente de Calleja et al a rapporté que le βcaryophyllène isolé de l'huile essentielle de clou de girofle protège le foie de rat de la fibrose induite par le tétrachlorure de carbone en inhibant l'activation des cellules stellaires hépatiques.

II .5.6.Activité anesthésique:

Les résultats de recherches de(Klein et al., 2013), ont prouvé une vertu précédemment connue par nos ancêtres qui est l'effet anesthésiant des clous de girofle. Cette étude a tout simplement mis sur piste les deux principaux composés phytochimiques, nommés, eugénol et Bcaryophyllène.

Une comparaison entre le B-caryophyllène et l'oxyde de caryophyllène, qui constituent deux éléments de la même famille, a été abordée par les scientifiques(Ghelardini et al., 2001). Ceci concernait les nerfs des rats ; en entreprenant des tests in vitro et in vivo, sur les reflexes tissulaires des lapins, toute cette expérience a démontré le pouvoir inhibiteur de ces reflexes,

en notant que le B-caryophyllènea été plus favorable à la répression que l'oxyde de caryophyllène.

Le clou de girofle est un antiseptique puissant. Autrefois il était d'usage de piquer une orange de clous de girofle afin de limiter la contagion des infections. D'ailleurs, la destruction des plantations de giroflier par les hollandais au XVIIème siècle a fait apparaître de nouvelles épidémies dévastatrices, qui étaient inconnues jusqu'alors sur ces îles (Valnet, 1984). Le nom d'Eugenia caryophylluslui vient de Sainte Eugénie, l'une des patronnes des sagesfemmes(Barbelet, 2015). Autrefois les femmes priaient Sainte Eugénie pour que leur accouchement se passe bien. En grec « eu-genos » signifie bonne naissance, bien né (mém, 2015).

D'après Hisaka et al., 1986 , Sladky et al., 2001 , Selle et Carlini, 1976, l'eugénol de l'huile de giroflier offre une option supplémentaire pour induire une anesthésie et de l'analgésie chez les amphibiens et chez les poissons et pourrait présenter des avantages anesthésiques intéressants comme un temps d'induction réduit chez les rats et les souris.

II .5.7. Activité Acaricide:

L'H.E. de clou de girofle peut aussi être utilisée pour assainir les habitations contre

les acariens. Les recherches en faveur des pesticides écologiques ont mené les chercheurs à étudier les effets de l'H.E. de clous sur le Dermatophagoides pteronyssinum (acarien domestique) pour le traitement des matelas. L'étude a été réalisée in vitro par MAHAKITTIKUN V, SOONTHORNCHAREONNON N, FOONGLADDA et al., et a démontré qu'en pulvérisant de l'H.E. sur des fibres textiles contaminées par le

Dermatophagoides pteronyssinus, le taux de mortalité était de 81% (en comptant 10 µl d'H.E. pulvérisée pour 10 acariens) (MAHAKITTIKUN V., 2014).

D'autres études confirment ces résultats mais elles sont toutes réalisées *in vitro*. Les effets sur la santé restent flous, car l'H.E. peut être irritante pour les muqueuses respiratoires (KIM JR., 2011).

Cependant, son utilisation reste une alternative à approfondir pour limiter la pollution provoquée par les pesticides chimiques.

En ce qui concerne les acariens parasites de l'Homme, l'H.E. de clou agit sur le *Sarcoptes scabiei* (responsable de la gale) sensible et résistant à la perméthrine (insecticide). *In vitro* le temps moyen de survie pour des germes sensibles en présence de perméthrine est de 4 heures, pour des germes résistants il est de 15 heures.

Dans l'étude réalisée par PASAY C, MOUNSEY K, STEVENSON G et al., l'H.E. de clous de girofle tue tous les types de *Sarcoptes scabiei*, sensibles ou résistants, au bout de 15 minutes (mais à des concentrations plus élevées pour les résistants). L'H.E. de clous est même plus efficace que le benzyl benzoate (principe actif du traitement de référence pour la gale) (PASAY C, MOUNSEY K, STEVENSON G et al., 2010)

II .5.8. Activité anticancérigène:

L'eugénol, en tant qu'anti-oxydant, possède un rôle dans la prévention de plusieurs cancers, dont le cancer du foie. *Syzygium aromaticum* inhibe la prolifération cellulaire et diminue le stress oxydatif, ce qui exerce un effet protecteur sur la cirrhose du foie prédisposé au cancer (selon les tests *in vivo* réalisés par (Ali et al., 2014).

(Dai et al., 2013), ont tenté une expérience sur 86 modèles de plantes issues de la médecine

chinoise, dont l'eugénol qui a exhibé qu'il était l'inhibiteur le plus puissant. *Syzygium aromaticum* possède le pouvoir de régresser l'expression des gènes autophagiques responsables du mécanisme de l'autophagie. Ce dernier est impliqué dans diverses maladies telles que : les maladies cardiovasculaires, les cancers, les infections virales, VHC, VIH....etc

Le stress oxydatif et les lésions oxydatives des protéines, de lipides et d'ADN peuvent provoquer des mécanismes d'inflammations chroniques telles les métastases (cellules cancéreuses détachées d'une tumeur primitive).

Les chercheurs (Nam et Kim, 2013), ont focalisé leur recherche sur le rôle de l'eugénol en tant qu'inhibiteur de l'expression de la métalloprotéase matricielle (MMP, marqueur de certains cancers et responsable du remaniement tissulaire). Cette étude a déduit qu'en effet, *Syzygium aromaticum* possède la faculté de diminuer le stress oxydatif en inhibant la génération du peroxyde d'hydrogène, aussi bien que bloquer l'oxydation de l'ADN. Des études récentes ont montré que l'utilisation de l'H.E de clou de girofle serait d'une efficacité supérieure sur les maladies chroniques, que l'utilisation de l'eugénol seul ; cela reposerait sur

les autres composés bioactifs de celui-ci, tel que, le β -caryophyllène présent à 10 % qui interviendrait comme anti-oxydant et anti-inflammatoire.(Park et al., 2011), ont

constaté que le β -caryophyllène serait aussi efficace que l'eugénol dans la prévention de quelques types de cancers, cela grâce à son intervention dans de multiples cascades de signalisation provoquant des tumeurs.

(Bachiega et al., 2012), confirmèrent ce qui était émis précédemment et insistèrent dans leurs études sur le fait que, l'utilisation de l'H.E de clou de girofle au lieu de l'extrait d'eugénol seul inhibait les lipopolysaccharides (LPS) d'une façon plus importante, et cela affectait la production de cytokines.

(Kumar et al., 2014), sont arrivés à la même conclusion, sur les cellules de la lignée MCF-7 qui sont utilisées en laboratoire dans les recherches sur le cancer du sein. Le clou de girofle était plus cytotoxique sur ces dernières que l'extrait aqueux ou éthylique de *Syzygium aromaticum*. (Sung et al., 2012), ont déduits que l'eugénol agirait sur les facteurs de croissance, les facteurs de transcription, les médiateurs de l'inflammation et les protéines kinases. Ainsi, *Syzygium aromaticum* inhiberait la synthèse des prostaglandines de type 2 et le TNF, il régulerait également l'action de la COX-2, qui sont les précurseurs inflammatoires majeurs.

Chapiter II

*étude générale sur le cancer et
l'effet du clou de girofle sur
celui-ci*

Chapitre II: étude générale sur le cancer et l'effet du clou de girofle sur celui-ci.**II .Le concept de maladie cancéreuse :**

Depuis le milieu du XXe siècle, le cancer est devenu un problème mondial majeur, en raison de sa large propagation et de la mort de millions de personnes qui en sont atteintes, et des effets tragiques qu'il laisse sur les parents et amis des personnes touchées, notamment les pressions psychologiques et sociales causées par la maladie.

On peut dire que c'est un fantôme terrifiant qui menace les personnes de tous âges et inquiète les sociétés développées et en développement ,cette maladie terrifie ses malades et leurs familles, et malgré les progrès de la médecine moderne, le cancer est considéré comme la deuxième cause de décès dans le monde .(Nazim Marzouk Abdoul Hamid, 2010).

Le chercheur définit la maladie comme un défaut psychologique ou physique affectant l'individu dû à une cause involontaire ou à une action accidentelle externe, qui affecte négativement les fonctions du corps et entrave le processus de réaction et de mouvement.

Les maladies chroniques sont définies comme des maladies qui accompagnent une personne pendant une longue période de sa vie, et elles ont également des effets néfastes sur sa santé et lui causent des problèmes de santé, sociaux et économiques, car la victime est incapable de s'engager correctement dans son travail normal, de sorte que la victime atteinte d'une maladie chronique est perçue comme non malade. **(Ibrahim Mahmoud al-Hassan A ,2019).**

II.1.définition du cancer:

C'est ce qu'on appelle la croissance et la reproduction, ce qui donne des cellules qui diffèrent par leur forme et leur nature des cellules normales et correctes du corps .

C'est une croissance anormale des cellules du corps et la cellule est : l'unité de formation des corps vivants et du corps humain et a deux fonctions de reproduction et une autre fonction spécialisée qui varie en fonction du type de cellule.cette fonction spécialisée peut être le mouvement comme dans les muscles ou les enzymes, ou la sécrétion de suc* ou d'autres fonctions vitales. dans un corps humain pleinement développé, la fonction spécialisée est la base tandis que la reproduction est limitée à quelques cellules .(**Issa Hussein karsoua M, 2012).**

Où l'on trouve "Malcolm Schwartz (1988) définit le cancer comme une altération générale d'un grand groupe de maladies caractérisées par une croissance chaotique et incontrôlée des cellules .(**Michri S, 2015).**

II.2 . les étapes de la formation de la maladie cancéreuse

Le processus de détermination du développement de la maladie traite des différentes manières de formation du cancer et de la façon dont il envahit les tissus sains et finit par se propager à toutes les parties du corps et l'étendue de la propagation du cancer au moment du

diagnostic détermine le stade analytique de la maladie par le type de cancer et donc des informations importantes sont disponibles sur ce que le patient attend après l'application du traitement. **(Jeffrey Cooper, traduit par Rifat Shalabi, 2004).**

II.2.1 . apparition et progression de la tumeur, progression du cancer :

Une tumeur part d'une seule cellule qui se divise inhabituellement rapidement, de sorte que toutes les cellules d'une tumeur donnée sont formées à la suite de la division et de la croissance d'une cellule d'origine, et parce que ces cellules continuent à se diviser pour produire de nouvelles cellules, une cellule anormale conduit à la formation d'une tumeur dont le nombre de cellules augmente de manière continue au fil du temps. **(Jeffrey Cooper, traduit par Rifat Shalabi.2004).**

Bien qu'une tumeur particulière soit causée par la croissance d'une seule cellule, il est important de savoir que la cellule d'origine peut ne pas avoir acquis toutes les qualités des cellules cancéreuses dans leur ensemble lors de la division au cours des premiers stades de la formation de la tumeur

Comme mentionné précédemment, la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses ne se fait pas en une seule étape, mais progressivement en une série de changements vitaux qui entraînent une augmentation de l'accumulation de traits anormaux jusqu'à ce que les cellules finissent par noter les traits cancéreux trouvés dans les cellules tumorales malignes. comme mentionné dans le premier chapitre, la plupart des

Des cas de cancer apparaissent chez les personnes âgées et cela reflète vraiment que la formation de la maladie se fait par étapes graduelles qui nécessitent l'accumulation de nombreux changements au fil du temps .

En d'autres termes, les cellules se reproduisent, se divisent et se développent sous la direction d'un programme codé dans leur ADN, et reçoivent un signal pour s'arrêter à une certaine limite où la quantité requise de cellules est disponible, de sorte que la division et la reproduction s'arrêtent, et des programmes ultérieurs sont lancés qui dirigent les cellules pour produire les protéines nécessaires pour devenir des cellules adultes capables d'accomplir les tâches qui leur sont assignées, c'est-à-dire que le système de division, de croissance et de travail s'arrête, démarre et s'active selon un système séquentiel et sans erreur pour produire des cellules normales saines, et il y a plusieurs aspects les cellules continuent de se diviser et de se multiplier de manière incontrôlable et forment une masse anormale agrandie, ou quand L'apparition de déficiences dans le travail des gènes inhibiteurs, qui produisent une certaine protéine responsable de l'arrêt de la cellule en cas de défaut de l'ADN, que ce soit pour réparer le défaut ou pour l'auto-annihiler lorsque la convention est impossible, lorsque cette protéine ne fonctionne pas pour une raison quelconque, les cellules à ADN endommagé continuent de se diviser et de produire de nouvelles cellules, causant plus de dommages à d'autres gènes dont le rôle vient ensuite dans les processus vitaux qui contrôlent la croissance et le développement des cellules et éventuellement l'émergence du cancer .**(mourazzaka W,2009).**

II.2.2. invasion et prolifération :

La capacité des tumeurs malignes à se propager à toutes les parties du corps (au lieu de rester confinées au site de leur apparition) est considérée comme la cause de la plupart des décès par cancer. Tumeurs non dangereuses et " carcinomes confinés, les petites tumeurs qui ne se sont pas encore propagées aux tissus voisins peuvent être facilement traitées chirurgicalement et une fois que le processus de propagation commence, l'efficacité de la chirurgie en tant que méthode de traitement dépend de l'élimination de tous les tissus contenant des cellules cancéreuses. Une fois que le cancer s'est propagé aux parties féminines du corps, la chirurgie seule ne suffit pas et la chimiothérapie doit être appliquée après la chirurgie pour traiter la maladie. Comme mentionné dans le premier chapitre, le cancer de la peau non basocellulaire) est traité très facilement car ces cellules se propagent rarement à certaines parties. D'autres parties du corps.(**Jeffrey Cooper, traduit par Rifat Shalabi, 2004**).

De même, le test Papa est un moyen efficace de réduire le nombre de décès dus au cancer de l'utérus car ce test détecte la maladie et il est confiné au site de son apparition dans l'utérus. À ce stade, la maladie peut être facilement traitée. Comme pour les autres types de cancer, le diagnostic est posé (dans environ 90% des cas) après la propagation de la maladie.

II .2.2. invasion et prolifération :

La capacité des tumeurs malignes à se propager à toutes les parties du corps (au lieu de rester confinées au site de leur apparition) est considérée comme la cause de la plupart des décès par cancer. Tumeurs non dangereuses et " carcinomes confinés, les petites tumeurs qui ne se sont pas encore propagées aux tissus voisins peuvent être facilement traitées chirurgicalement et une fois que le processus de propagation commence, l'efficacité de la chirurgie en tant que méthode de traitement dépend de l'élimination de tous les tissus contenant des cellules cancéreuses. Une fois que le cancer s'est propagé aux parties féminines du corps, la chirurgie seule ne suffit pas et la chimiothérapie doit être appliquée après la chirurgie pour traiter la maladie. Comme mentionné dans le premier chapitre, le cancer de la peau non basocellulaire) est traité très facilement car ces cellules se propagent rarement à certaines parties. D'autres parties du corps.(**Jeffrey Cooper, traduit par Rifat Shalabi, 2004**).

De même, le test Papa est un moyen efficace de réduire le nombre de décès dus au cancer de l'utérus car ce test détecte la maladie et il est confiné au site de son apparition dans l'utérus. À ce stade, la maladie peut être facilement traitée. Comme pour les autres types de cancer, le diagnostic est posé (dans environ 90% des cas) après la propagation de la maladie.

Détermination histophase, on l'appelle aussi "différenciation" ce qui signifie: l'étendue de la similitude entre les cellules tumorales et les cellules normales d'un même tissu.

La phase nucléaire est une référence à la taille et à la forme du noyau des cellules tumorales et à la proportion de cellules tumorales qui se divisent et la phase tumorale ne doit pas être confondue avec le stade du cancer. Le stade du cancer désigne l'étendue de la propagation du cancer et sa gravité en fonction de facteurs tels que l'emplacement de la tumeur principale, sa taille, le nombre de tumeurs et l'infection des ganglions lymphatiques (la propagation du cancer dans les ganglions lymphatiques). ceci est fait lorsqu'on soupçonne

que la tumeur est maligne, le médecin prélève un échantillon de tissu tumoral par un processus appelé "biopsie", qui peut être effectué pour tous les types de tumeurs. L'histologue l'examine et décide si la tumeur est bénigne ou maligne. Il peut également déterminer le stade de la tumeur et les caractéristiques des autres cellules tumorales. (Jeffrey Cooper, traduit par Rifat Shalabi, 2004).

Les cellules cancéreuses peuvent envahir les vaisseaux lymphatiques des tissus de la même manière qu'elles envahissent les capillaires fins ... Et à travers le système lymphatique, il peut se propager à toutes les parties du corps et pénétrer dans le système circulatoire comme mentionné précédemment. Étant donné que la propagation à travers le système lymphatique est causée par la sédimentation de certaines cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques, il est souvent possible de connaître l'étendue de la propagation du cancer en examinant les ganglions lymphatiques adjacents à la tumeur d'origine.

Il est important de savoir que l'arrivée des cellules cancéreuses à l'intérieur du sang ou du système lymphatique n'est que la première étape du processus de propagation aux parties éloignées du corps. Avant de s'installer et de démarrer avec succès la croissance dans un nouvel organe, les cellules cancéreuses doivent survivre à leur voyage passionnant dans le système circulatoire et éviter d'être détruites par le système immunitaire. Après cela, elle doit percer les parois des vaisseaux sanguins pour en sortir et atteindre les tissus pour commencer à se développer dans le nouvel organe.

II.2.3. analyse des stades du cancer .

Lors du diagnostic du cancer par les spécialistes et les médecins, ils doivent déterminer le degré ou la mesure dans laquelle le cancer a atteint, c'est-à-dire son stade, car le diagnostic du stade est important pour savoir si le cancer s'est propagé et s'est étendu et a submergé un autre organe du corps, ou ne s'est pas propagé et est resté dans certaines limites, et s'il s'est propagé, dans quelle mesure il s'est propagé ou à quels organes il a touché, car la détermination du traitement et de son type dépend de ce diagnostic . Le cancer peut passer par plusieurs étapes . (**Marzouk Abdul Hamid N, 2010**)

La première étape : dans laquelle la présence de cellules tumorales est limitée aux tissus de l'organe affecté, elles ne sont encore entrées ni dans les vaisseaux sanguins ni dans la lymphe, et l'élimination de la tumeur est possible si le traitement est démarré directement.

La deuxième étape : la tumeur est une unité indépendante dans l'organe, et les cellules ont atteint les vaisseaux lymphatiques les plus proches et n'ont pas encore pu se frayer un chemin à travers les vaisseaux sanguins vers l'extérieur, et la possibilité d'éliminer la tumeur est possible.

La troisième étape : qui peut être un stade avancé de blessure ou de maladie, où la tumeur grossit pour atteindre des centimètres 5 c m mais ne s'est pas encore propagée à d'autres parties et organes éloignés de l'organe, et le taux de récupération à ce stade est moyen.

Stade IV: c'est le stade le plus dangereux où le cancer s'est propagé à des parties autres que l'organe affecté et a infecté d'autres parties du corps. Le taux de récupération est difficile à ce stade, il devient donc faible. (**Ibrahim Mahmoud Hassan A, 2019**)

Pour qu'il découvre qu'il existe plusieurs causes de cancer, notamment:

Gènes " Proto-oncogènes cancérogènes :

Gènes dont la fonction est renforcée dans le processus de cancérogenèse .

Ils jouent généralement un rôle essentiel dans le contrôle de la prolifération et du codage cellulaires, des facteurs de croissance, des récepteurs des facteurs de croissance, des facteurs de transcription, etc.(**Ben Yahya Hayat, Bouaziz Émir, 2010**)

Des mutations dans des gènes cancérogènes peuvent entraver la régulation du cycle cellulaire normal, provoquant une prolifération cellulaire incontrôlée .

Une mutation dans les allèles de l'un des oncogènes primaires n'est nécessaire que pour produire un gène muté pour influencer les événements finaux, c'est-à-dire que les mutations dominent au niveau cellulaire.

Substances chimiques :

Dans la plupart des cas, le cancérogène chimique pénètre dans les aliments en tant qu'additif alimentaire utilisé dans la transformation des aliments ou par son utilisation en agriculture. Il est également soupçonné de contenir des moisissures, qui apparaissent parfois sur certaines cultures telles que (le maïs et les arachides sont cancérogènes).

Lors du rejet des déchets, certaines usines libèrent des agents cancérogènes chimiques dans l'environnement et ces substances peuvent polluer l'air ou l'eau potable.

Le goudron contenu dans la fumée de tabac est considéré comme un cancérogène chimique.

En outre, certains produits chimiques industriels tels que les colorants anioniques, l'arsenic, l'amiante, les composés du chrome, le fer, le plomb, le nickel, le chlorure de vinyle et certains produits du charbon, le lignite, le schiste bitumineux et le pétrole. Ils peuvent présenter un risque de cancer pour les personnes qui se trouvent dans la zone contaminée par eux .

Nutrition diététique :

Des études confirment l'impact de la nutrition sur le cancer, par exemple, en suivant les graisses dans l'augmentation du risque de cancer colorectal, de cancer du sein et de la prostate, l'effet du nitrite utilisé comme conservateur alimentaire dans le développement du cancer de l'estomac, ainsi que la substance " aflatoxine mobile des aliments dans des environnements humides et chauds dans l'apparition

Dans le même temps, les études sont unanimes sur le fait que les groupes d'aliments comprenant les légumes, les fruits et les agrumes ont un effet préventif contre le cancer.(**Saadi R ,2009**)

Cancérogènes biologiques :

Tels que les virus ou les bactéries où ils provoquent un dysfonctionnement à l'intérieur de la cellule jusqu'à ce qu'ils se transforment en cellule cancéreuse, comme les virus de l'hépatite et du col utérin.(Ahmed Ibrahim Mahmoud Hassan ,2019).

Certains psychanalystes ont également pu noter ce qui suit :

La plupart des femmes atteintes de cancer avaient du mal à s'accepter .

La plupart des patientes atteintes de cancer avaient des difficultés à accepter et des sentiments négatifs à propos de la grossesse et de l'accouchement .

Le site d'infection est le plus souvent le sein ou le larynx . Malgré cela, aucun des scientifiques ne peut confirmer avec précision et certitude l'influence importante des facteurs psychologiques dans l'apparition du cancer, mais il est certain que certaines situations peuvent constituer un terrain de jeu fertile et privilégié pour l'émergence du cancer, comme les traumatismes, la violence, le chômage, le divorce, le harcèlement, les problèmes familiaux ou professionnels, considérés par certains médecins et psychologues comme présents chez les patients des mois ou des années avant le diagnostic du cancer. (**Saadi R ,2009**).

II.3. Types de cancer et méthodes de son traitement .

Différents types de cancer se sont largement répandus dans le monde, dont certains sont traitables et éliminent définitivement les tumeurs malignes qui le provoquent , dont certains sont plus dangereux et menacent la vie du patient en raison de la difficulté de le traiter et de le contrôler, empêchant sa propagation et sa transmission à d'autres organes du corps, en plus de la difficulté de le détecter sauf dans les derniers stades de sa propagation .grâce à cette recherche, nous essaierons d'identifier les types de cancer dans la première exigence et les méthodes de traitement du cancer dans la deuxième exigence.

II.3.1. types de cancer

On sait que le cancer affecte tous les organes et tissus du corps, nous allons donc discuter des plus importants d'entre eux :

II.3.1. types de cancer

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et chaque année, environ 41 000 nouveaux cas de cancer du sein sont enregistrés au Royaume-Uni et plus d'un million de cas dans le monde. Bien que le cancer du sein soit plus fréquent chez les femmes, il touche également les hommes, et en Grande-Bretagne, il y a 300 cas d'hommes atteints d'un cancer du sein par an.(**Professeur Mike Dixon .Traduit par Hanadi mazbodi, 2013**)

Premièrement: les symptômes du cancer du sein :

- Douleur localisée au sein ou sous l'aisselle.
- Une grosseur se trouve dans le sein .
- Gonflement de la poitrine .
- Inversion du mamelon, entrée du mamelon dans le sein.
- Écoulement liquide du mamelon ou écoulement sanglant.
- Tout changement dans la taille ou la forme du sein .(**Fatih S, 2015**)

Deuxièmement: les causes du cancer du sein :

On ne le sait pas, mais il existe des facteurs qui contribuent à augmenter la probabilité d'infection, notamment:

La présence de la maladie chez un parent, de sorte que ceux dont les mères ou les sœurs ont été infectées par cette tumeur devraient s'habituer à l'auto-examen.

Il existe une possibilité d'augmentation de l'incidence de la maladie chez les femmes dont la première grossesse a eu lieu après l'âge de trente ans.

Le tabagisme et la consommation excessive d'alcool sont également des facteurs qui seraient liés à la maladie .(**Isa Hassan Karsoua M, 2012**)

Troisièmement : diagnostic du cancer du sein lorsqu'il est infecté:

Si vous sentez une grosseur dans le sein, vous devriez consulter un médecin et faire les tests suivants :

Examen de palpation : le médecin peut connaître la taille de la masse, sa structure et sa facilité de mouvement par palpation, car les masses bénignes diffèrent souvent par leur texture des masses cancéreuses.

Mammographie Examen aux rayons X: si ces rayons n'ont pas été effectués, le médecin donne des informations sur la présence d'une bosse dans le sein et des radiographies sont effectuées "mammographie diagnostique.

Échographie Échographique: parfois, le médecin demande une image échographique pour voir si la masse est solide ou contient du liquide. cet examen est effectué à l'aide d'ondes sonores à haute fréquence qui pénètrent dans le sein puis rebondissent, ce qui donne une image qui apparaît sur un écran de télévision.

Prélevez un échantillon de la tumeur pour savoir si la tumeur est bénigne ou maligne, et un échantillon de la tumeur peut être obtenu.

Quatrièmement: méthodes de traitement du cancer du sein :

Il existe quatre façons de traiter cette maladie :

Traitement chirurgical: il s'agit du traitement standard et le plus ancien du cancer du sein pour tous les âges des personnes touchées aux premiers stades de l'infection, et les

progrès modernes des méthodes chirurgicales ont contribué à un taux de guérison élevé et à l'obtention d'excellents résultats .traitement de l'adénocarcinome par chirurgie suivie d'une chimiothérapie, hormonale ou radiothérapie, qui est un traitement local qui affecte les cellules cancéreuses et la tumeur. Le chirurgien y a recours comme traitement complémentaire du cancer, car la chirurgie permet d'arrêter la maladie pendant 5 ans .**(BrisaA, Jawani R.2019)**

Le cancer est traité chirurgicalement en enlevant la tumeur et c'est la méthode de base du traitement du cancer car il existe plusieurs types de chirurgie et le type utilisé dépend de la taille du sein, de la taille et de l'emplacement de la tumeur et de l'étendue de sa propagation dans le sein :

Ablation de la masse ou ablation du sein sectionnel .

Ablation d'un quart du sein ou élimination partielle de la rosée .

Élimination simple de la rosée .

Élimination complète de la rosée .

Chimiothérapie : c'est un traitement qui affecte tout le corps et consiste à administrer au patient des médicaments cytotoxiques qui agissent pour tuer et détruire le cancer cells.it a également l'avantage de détruire les tumeurs métastatiques. il est utilisé pendant 6 à 9 semaines après le traitement chirurgical avec une période de repos de 3 à 4 semaines, selon l'état du patient. des progrès ont été connus grâce à des résultats encourageants. il agit également pour arrêter la division cellulaire des cellules cancéreuses et affecte directement l'information génétique, mais il laisse des effets secondaires d'Alyan, de perte de cheveux et de fatigue excessive. **(BrisaA, Jawani R,2019)**

Radiothérapie : elle consiste à envoyer des rayons X élevés et directs à l'exception des cellules cancéreuses dans la partie affectée du corps et ce processus se fait par deux méthodes:

Rayons directs directement à travers la peau vers la partie affectée du corps.

Culture temporaire de graines radioactives dans des cellules cancéreuses.

La radiothérapie peut être utilisée avant la chirurgie pour rétrécir la tumeur, pour soulager les symptômes de la douleur, et elle est également utilisée après la chirurgie pour tuer les cellules cancéreuses qui n'ont pas été retirées pendant la chirurgie.

Hormonothérapie : ce traitement est administré dans le cas où le cancer est à un stade avancé ou si la tumeur contient des récepteurs hormonaux "œstrogène ou hormone" progestérone, car ces deux hormones agissent pour aider le cancer à se développer et à se propager .(**Aroudj F , 2018**)

Cinquièmement : les moyens de l'empêcher

En évitant les facteurs de risque, il est possible d'éviter de rester longtemps à l'écart de la pilule contraceptive .

Et évitez également d'utiliser un traitement hormonal après la ménopause.

Mangez sainement avec des légumes et des fruits et contiennent des antioxydants qui jouent un rôle dans la prévention du cancer.

Pratiquez l'allaitement maternel. Évitez l'obésité et le surpoids pratiquez une activité physique au moins minute une minute par jour pendant cinq jours par semaine.(Ministère de la Santé,2017)

II. 3.1.2. cancer du poumon :

Il s'agit d'un groupe de troubles pulmonaires qui provoquent une obstruction des voies respiratoires, ce qui entraîne des difficultés dans le processus respiratoire, car la muqueuse de la trachée, qui transporte l'air vers et depuis les poumons, est affectée .

Premièrement: les symptômes du cancer du poumon :

- Toux avec expectorations de couleur jaune ou verdâtre.
- Essoufflement en cas de stress ou au repos à mesure que la maladie progresse.
- Aggravation des symptômes en cas d'infection respiratoire.
- La nécessité de nettoyer la gorge tôt le matin pour l'accumulation d'expectorations dans les poumons.
- Se sentir mal.
- Perte de poids.
- Respiration rapide et sortie d'air expiré par les lèvres, notamment en cas d'emphysème, gonflement des alvéoles).
- Deuxièmement: causes du cancer du poumon :
 - Fumer.
 - Tabagisme passif.
 - Génétique.
 - Exposition au radon (radon)et à certains autres produits chimiques .(Israël Saleem .Maladie cancéreuse) .

Troisièmement: diagnostic du cancer du poumon lorsqu'il est infecté :

- Radiographie pulmonaire.
- Examen des expectorations au microscope.
- Bronchoscopie des bronches.
- Un scanner.

Prélèvement d'un échantillon de la tumeur par laparoscopie ou à l'aide d'un scanner.(**Isa Hassan karsoua M , 2012**)

Quatrièmement: méthodes de traitement du cancer du poumon :

Traitement chirurgical:

La tumorectomie est anatomiquement réalisée comme une lobectomie Ou une résection pulmonaire complète (seule la masse tumorale ne peut pas être excisée).

Excision de la tumeur entière à la fois sans fragmentation.

Ligature des veines avant les artères pour empêcher la fuite des cellules tumorales du cancer dans la circulation Hématomes lors des manœuvres sur la tumeur pour la résection Grattage complet des ganglions ombilicaux et médiastinaux pendant la tumorectomie.

Chimiothérapie: important pour certains types de cancer du poumon et il est également utilisé avec d'autres traitements pour le prévenir s'il y a des métastases cancéreuses à l'extérieur du poumon

Radiothérapie: en exposant le site cancéreux aux rayons X.(Essam Al-Khair, lésions pulmonaires tumorales).

Cinquièmement: les moyens de l'empêcher Abstenez-vous de fumer ou arrêtez de fumer immédiatement. Prendre les vaccins nécessaires, à savoir :

Vaccination annuelle contre la grippe.

Vaccination contre les bactériophages pneumococciques contre la bronchopneumopathie chronique obstructive .

Utilisation d'équipements de protection respiratoire en cas d'exposition professionnelle à des vapeurs chimiques et archéologiques.

. cancer du lymphome .

. cancer de l'estomac

. cancer du foie

. cancer du côlon ..

. cancer de la prostate

. cancer du cerveau

. cancer du sang

. cancer de l'utérus

. cancer de la peau

. cancer des os

II.3.2. façons de traiter le cancer :

Cancer comme nous l'avons mentionné, ce n'est pas seulement un type, mais il a différents types en fonction des cellules dans lesquelles il provient, et c'est ce qui fait qu'il

existe des cancers à croissance rapide et à croissance lente, mais chacun de ces types a des caractéristiques similaires avec la différence de la maladie, et donc le traitement du :

II .3.2.1. traitement chirurgical

Il a commencé à être utilisé au 19ème siècle, le premier rapport sur la possibilité de guérison du cancer est arrivé en 1978, où environ 5% des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées chirurgicalement ont été guéries, et les grands progrès ont eu lieu en 1899 en utilisant l'élimination radicale réussie de toutes les tumeurs . (Zitouni Z, 2016)

II .3. 2.2. radiothérapie:

Roentgen rountjen a découvert les "rayons X" chinois, becpuerel becpuerel a découvert la radioactivité, Marie Curie a découvert le radium en 1898 ,et ces découvertes ont été utilisées dans le traitement de l'oncologie (Mishri S ,2015)

II .3. 2.3. chimiothérapie :

Cela a commencé en 1943 après la découverte du succès des produits chimiques toxiques utilisés pendant la Seconde Guerre mondiale dans le traitement des lymphomes, et ces médicaments agissent pour tuer les cellules en cours de reproduction, généralement la chimiothérapie se limite uniquement à la leucémie et au lymphome, et une greffe de moelle a été développée, qui est réalisée après avoir administré de très fortes doses de produits chimiques pour détruire toutes les cellules tumorales et également détruire la moelle osseuse du patient (Jidi N , lakhnash F, 2020)

II .3. 2.4. immunothérapie :

Il est également connu sous le nom de bio-thérapie ou thérapie modifiant la Bio-réponse, qui est un traitement utilisant divers mécanismes du système immunitaire, en particulier des mécanismes liés à la différenciation des cellules étrangères, provoquant des réactions immunitaires, et des mécanismes pour augmenter le taux de production de cellules immunitaires et les améliorer afin de soutenir et stimuler le système immunitaire, directement ou indirectement, que ce soit pour résister aux maladies et combattre les infections ou pour traiter les cellules cancéreuses comme des cellules ennemies et les détruire, ou pour aider à gérer les effets secondaires du traitement des tumeurs, en utilisant des composés vitaux naturellement sécrétés par les cellules du système immunitaire.(murazzaq W, 2009)

II 3.2 .5. hormonothérapie:

il est utilisé dans les tumeurs hormono-dépendantes telles que les anti-œstrogènes dans les tumeurs du sein et les testicules sont éliminés dans les maladies de la prostate pour réduire les hormones mâles, où le taux de récupération est d'environ 50%.(Zitouni Z, 2016)

II.3.2.6 .traitement psychologique :

Le traitement du cancer dépend principalement de l'état et des besoins de l'individu, car lors du bon traitement, c'est-à-dire lors de la planification et de la discussion du traitement avec le médecin, ce dernier veillera à ce qu'il adapte ce traitement aux besoins personnels du

patient . Il peut y avoir un grand optimisme entre un cancer et un autre en ce qui concerne son apparence au microscope, sa taille, son étendue et son comportement , mais le traitement du cancer prend en compte le patient individuel, pas seulement le cancer, il n'y a pas de patients cancéreux sont exactement les mêmes en termes de physiologie physique et même de conditions sociales, donc tous les aspects doivent être pris en compte, il est donc nécessaire de combiner traitement médical, psychothérapie et divers services sociaux pour la maladie .(**Ben Yahya H, i Bouaziz R, 2022**)

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes

I.1. Matériel végétale :

Le Matériel végétale utilisées dans ce travail se trouve sur le marché tout au long de l'année, pour leur importance majeure et leur usage quotidien dans la cuisine Algérienne ou en médecine traditionnelle. Elles se trouvent sous forme séchée.

On utilise les boutons floraux ou « clous de girofle » Les boutons floraux très caractéristiques sont en forme de clou, brun rouge. L'odeur est aromatique caractéristique, la saveur est brûlante. Le clou comporte une partie quadrangulaire, l'hypanthel longue de 08 à 10 mm pour un diamètre de 2–3 mm (correspondant à l'ovaire infère) et une « tête » renflée, globuleuse (2–4 mm de diamètre), entourée par les quatre lobes divergents des sépales et constituée de quatre pétales imbriqués.



Figure 11. Photographie de clou de girofle sous forme poudre

Tableau 04. liste des matériels non biologique utilisés pendant la manipulation

Verreries et petits matériels	Appareils	Réactifs et produits chimiques
-Pipettes pasteures -Tubes à essais -ampoule à décanter - ballon Bicol de 1000 ml	Spectrophotomètre -Hydrodistillateur de type Clvenger -Agitateur magnétique -Refractomètre	-méthanol. -DPPH

Matériels et méthodes

I.2. Le principe et Procédés d'extraction :

L'opération a consisté à introduire 50 g de masse végétale séchée et broyée dans un ballon Bicol de 1000mL en verre, on a ajouté une quantité suffisante d'eau distillée environ 600mL sans pour autant remplir le ballon pour éviter les débordements de l'ébullition.

_ Le mélange est porté à ébullition à l'aide d'une chauffe ballon.

_ Les vapeurs chargées d'huile essentielle sont passées à travers le tube vertical puis dans le serpentin de refroidissement où aura lieu la condensation.

_ Les gouttelettes ainsi produites s'accumulent dans le tube rempli auparavant d'eau distillée

_ L'opération d'extraction dure trois heures à partir du début d'ébullition. Il est en général formé de 2 liquides non miscibles encore appelés phase, la phase aqueuse la plus abondante, est constituée d'eau dans laquelle sont dissoutes très peu d'espèces odorantes, la phase organique (l'huile essentielle) est constituée des espèces odorantes.

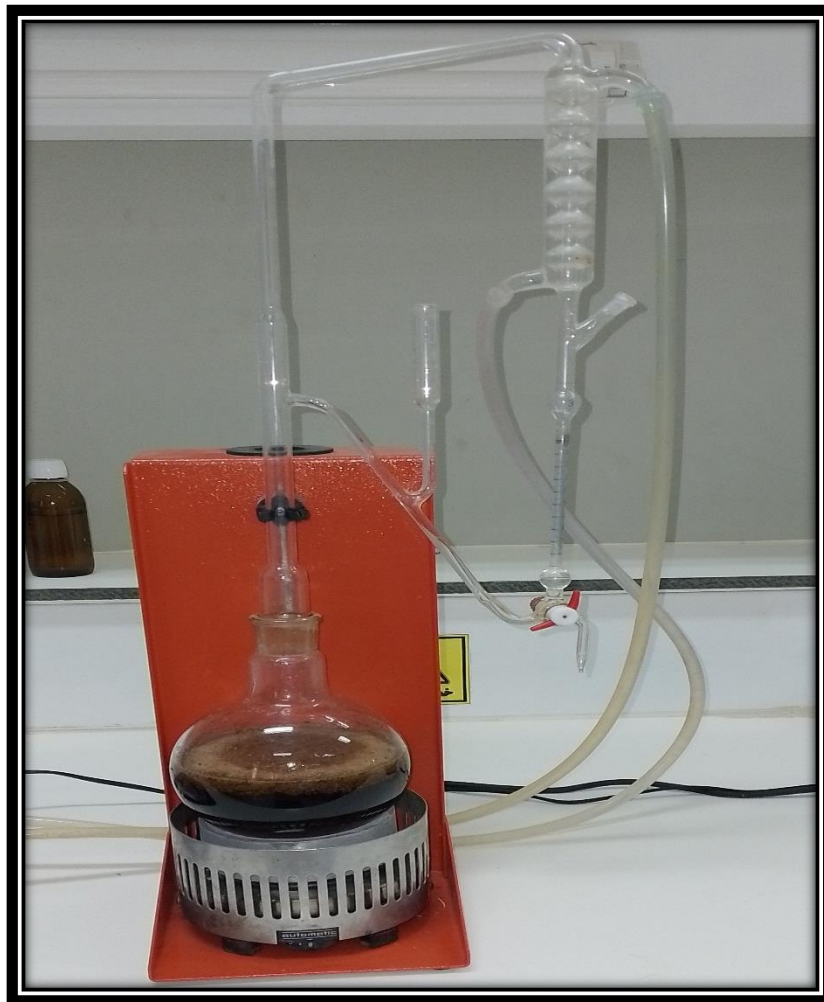


Figure 12. L'Appareil d'hydro-distillateur de type Clevenger. (Photo originale prise février 2023)

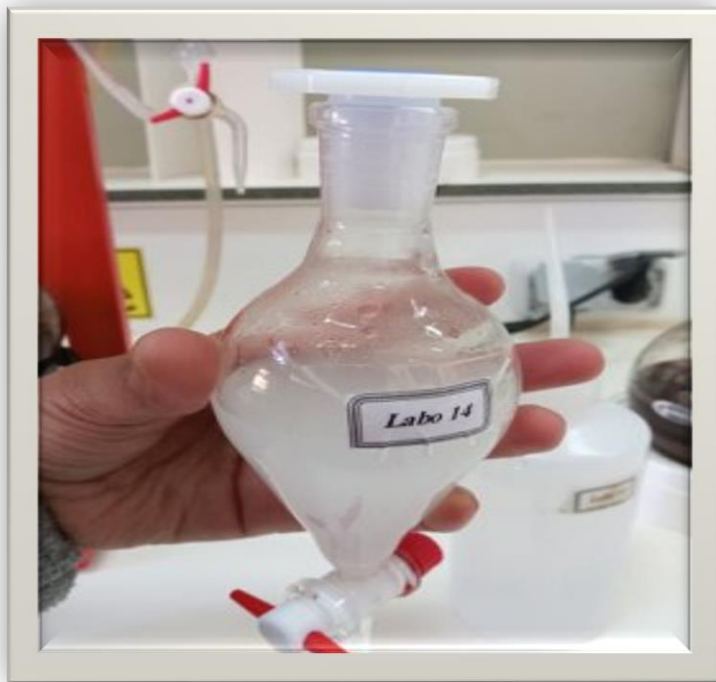


Figure13 .Dans ampoule à décante **Figure14** :d'extraction des pures

I.3. Les analyses de l'huile essentielle :

I.3.1. Le rendement :

Le rendement en l'huile essentielle est le rapport entre le poids de l'huile extraite et le poids de la plante à traiter. Le rendement est calculé comme suit :

$$RHE = M'/M.100$$

RHE : rendement en huile essentielle des clous de girofle ;

M' : masse de l'huile essentielle obtenue en gramme ;

M : masse des clous de girofle broyés en gramme. (Guettaf et al ,2016)

I.3.2 .Mesure de pH

pH l'abréviation de potentiel d'hydrogène, mesure l'activité chimique des ions hydrogènes (H⁺) (Appelés aussi couramment protons) en solution.

Matériels et méthodes

Plus couramment, le pH mesure l'acidité ou la basicité d'une solution. Il s'agit d'un coefficient permettant de savoir si une solution est acide, basique ou neutre : elle est acide si son pH est inférieur à 7, neutre s'il est égal à 7, basique s'il est supérieur à 7 (MOHAMDI, 2006).



Figure15 . mesure de PH

I.3.3. Indice de réfraction

C'est le rapport entre le sinus des angles d'incidence et de réfraction d'un rayon lumineux de longueur d'onde déterminée ; passant de l'air dans huile essentielle maintenue à une température constante

L'indice de réfraction n'a pas d'unité car c'est le rapport de deux vitesses ; plus la lumière est ralentie ; plus la matière a un indice de réfraction élevé

L'indice de réfraction des huiles essentielles est généralement élevé, il est supérieur à ceux de l'eau à 20°C = 1.33556 ; et de l'huile d'olive à 20°C = 1.4684 ceci montre leur richesse en composants qui devient la lumière polarisée

L'appareil employé pour mesurer l'indice de réfraction est le réfractomètre, qui est un instrument optique servant à déterminer une substance c'est à dire la mesure laquelles la lumière est déviée en traversant la substance



Figure16 .Refractomètre

I.4.MéthodesDocking Moléculaire

I.4.1.principe d'amarrage protéine/ligand L'amarrage moléculaire

est une méthode empirique qui permet d'attendre l'affinité entre deux molécules. Il est généralement utilisé pour prédire l'affinité d'un ligand pour une protéine, entre autres, la position et l'orientation la plus favorable pour un ligand interagissant avec une protéine cible. Cet outil est actuellement très demandé dans la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques en biologie, pharmacie et médecine. Il permet de réaliser des cribles très rapides et peu coûteux afin d'identifier une molécule pouvant avoir une forte activité sur une protéine cible ou au contraire d'identifier la cible d'une molécule aux activités biologiques importantes. En revanche, lorsque la structure tridimensionnelle d'une protéine cible est définie, le docking permet de mettre en évidence les régions et résidus à explorer afin d'optimiser l'affinité d'un ligand avec cette cible. Ainsi, il est également utilisé pour optimiser la sélectivité d'une molécule entre deux ou plusieurs protéines (**Traore, M.D.M.,2016**) Le principe général est, considérant une cible de géométrie donnée, d'essayer de mettre le ligand en interaction avec la protéine de la manière la plus favorable possible. Il existe de nombreux logiciels de docking, que l'on peut diviser en deux catégories selon la méthode utilisée :

- ❖ la simulation de trajectoire.
- ❖ l'ajustement des fragments (matching).

A partir d'une position initiale aléatoire, la simulation de trajectoire consiste à explorer plusieurs positions (avec différentes conformations du ligand) en évaluant l'énergie

Matériels et méthodes

d'interaction ligand/protéine. La meilleure position est celle qui a la plus faible énergie, c'est donc le complexe ligand/protéine le plus stable. Cette méthode est utilisée par le logiciel AUTODOCK. La seconde approche, l'ajustement des fragments, repose sur la complémentarité des formes. Dans cette méthode, le ligand est décomposé en plusieurs fragments puis reconstruit dans le site actif, en essayant de faire correspondre les géométries et les fonctions chimiques. Cette méthode est beaucoup plus rapide que la simulation de trajectoire et permet généralement le criblage rapide de grandes bibliothèques de molécules. Il est utilisé par des logiciels tels que DOCK, SURFLEX et GOLD. La méthode de simulation de trajectoire est plus lente mais tient mieux compte de la flexibilité du ligand et permet l'exploration de régions plus larges (**Fortuné, A.,2006**)

I.4.2.Types de Molecular Docking

Les algorithmes de Docking peuvent être séparés en deux grandes classes

➤ Rigid Docking

Dans cette procédure de docking, la protéine est considérée comme un corps rigide, seule la flexibilité du ligand est prise en compte pour l'obtention de complexes. Selon la méthode utilisée pour générer les conformères de ligand et les placer dans la cavité catalytique du récepteur, les algorithmes peuvent être subdivisés en algorithmes de simulation de mécanique moléculaire et en algorithmes moléculaires forme dynamique, systématique et stochastique. Dans la plupart des cas, l'utilisation d'algorithmes considérant la protéine comme un corps rigide conduit à de bons résultats, principalement lorsque la protéine a une flexibilité limitée(**Férey, N., et al.,2009**)

➤ Amarrage flexible

Certaines protéines possèdent naturellement des régions de grande flexibilité, subissant des réarrangements considérables en présence d'un ligand. Dans ce cas, négliger la flexibilité de la protéine peut influencer la précision des résultats d'amarrage et nécessite l'utilisation d'approches qui prennent en compte la flexibilité de l'ensemble du système(**Clark, R.D., et al.,2002**). Des méthodes indirectes ou directes, où la flexibilité de la protéine est partiellement ou totalement prise en compte, sont décrites dans la littérature. Néanmoins, ces méthodes sont peu utilisées car le gain en précision par rapport aux algorithmes traditionnels est généralement trop faible par rapport à l'augmentation du temps de simulation(**Feher, M.,2006**)

I.4.3.Protocole Molecular Docking

Deux étapes sont principalement utilisées :(**Soufi, L.W.n., 2016**)La première étape consiste à télécharger les structures chimiques des cibles à traiter, pour cela il faut se rendre directement sur la Protein Data Bank PDB (<http://www.pdb.org> ou <http://www.rcsb.org>) et déterminer où sont déposées les structures de ces cibles. Le PDB contient plusieurs milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie (rayons X) soit par RMN. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la Banque, et que celle-ci contient une protéine de séquences similaires, une modélisation par homologie intervient pour construire la structure

Matériels et méthodes

3D de la cible souhaitée. Après téléchargement de la cible (PDB), nous utilisons un logiciel de visualisation pour voir avec quels ligands la protéine est cocrystallisée (eau, ligands, ion, ...). • La deuxième étape concerne les structures du ou des ligands utilisés lors de l'amarrage moléculaire. Il existe deux grandes bases de données sur les structures chimiques des ligands. Le premier représente ces structures par des programmes informatiques de modélisation moléculaire, où différentes structures sont générées par optimisation de la géométrie. Ces structures sont régies par les lois de la chimie quantique. Dans le second cas, elles sont obtenues à partir de bases de données comme PubChem Project ou d'autres bases de données de structures.

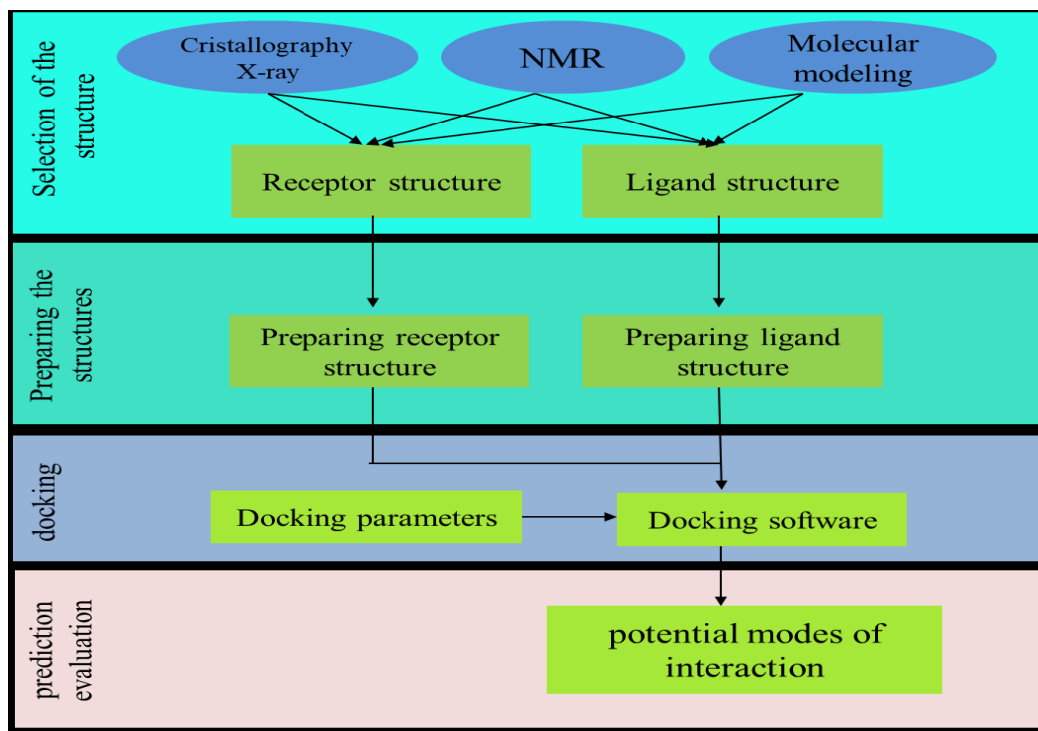


Figure17. Image étapes typiques d'un docking moléculaire.

I.5. Les cibles.

I.5.2. Récepteur aux œstrogènes α (ER α):

C'est l'un des deux principaux types de récepteurs aux œstrogènes (ER α et β), un récepteur nucléaire activé par l'hormone sexuelle œstrogène. ER α régule les fonctions physiologiques essentielles de différents. il se produit principalement dans la glande mammaire, l'utérus, les ovaires (cellules thécales), les os, les organes reproducteurs masculins (testicules et épидидyme), la prostate (stroma), le foie et le tissu adipeux.

Dans plusieurs cancers du sein, l'activation de l'ER α par les œstrogènes est généralement considérée comme responsable de la prolifération accrue. Par conséquent, théoriquement, les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une maladie sensible aux œstrogènes devraient répondre positivement au traitement par les antagonistes de l'ER α [1].

I.5.3. Récepteur HER2:

Matériels et méthodes

Le récepteur HER2 (précédemment appelé HER2/Neu) est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase. Il appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR/ErbB). Ces récepteurs sont essentiels pour contrôler la croissance et la différenciation des cellules épithéliales.

L'importance de ces récepteurs est que la surexpression aberrante de la protéine HER2 est associée à certains adénocarcinomes, notamment les cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, du col de l'utérus ainsi que du poumon, de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne, de l'estomac et de la vessie. La protéine est fortement associée à une récurrence accrue de la maladie et constitue un mauvais facteur pronostique de survie. Pour cette raison, HER2 est une cible pronostique importante pour le traitement de divers types de cancer.

L'amplification ou la surexpression de HER2 se produit dans environ 20 à 30 % des cancers du sein humains.

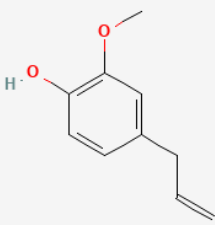
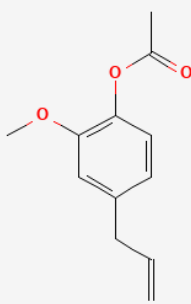
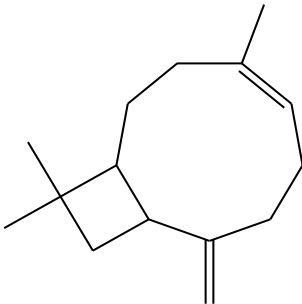
Albamous SA, Limaïem F. HER2. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537134/>

I.5. 4 .Les molécules étudiées

Les composés ont été téléchargés au format ".sdf" à partir de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

- Eugenol (CID :3314)
- Acetyleneugenol(CID: 7136)
- β Caryophyllene (CID :5281515)

Table05: Les molécules étudiées

Eugenol (EG)	Acetyleneugenol (AEG)	β Caryophyllene (CAR)
		

I.5.5 .La selection des Protéine

Matériels et méthodes

Le téléchargement de deux protéines (PDB:2IOG) [167] et (PDB ID:3RCD) [168] a été effectué à partir de la base de données Brookhaven Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb). La structure cristalline du récepteur d'œstrogène alpha humain (PDB:2IOG) et du domaine kinase HER2 (PDB:3RCD) a été obtenue par la méthode de diffraction X-RAY.

I.5.6.DockingMoléculaire

Les structures cristallines tridimensionnelles des deux protéines (PDB ID : 2IOG) et (PDB ID : 3RCD) ont été sélectionnées à partir de la banque de données sur les protéines[2]. Les récepteurs cibles ont d'abord été préparés, toutes les molécules d'eau, les ligands et les cofacteurs ont été supprimés et le site actif a été défini à l'aide de discovery studio visualize[3]. Le fichier PDB du 3RCD contient 4 chaînes, trois chaînes ont été supprimées et seule la chaîne A a été conservée pour accélérer et simplifier les calculs. Les fichiers PDB des ligands ont été enregistrés en tant que fichiers PDBQT après l'ajout des atomes d'hydrogène polaires. Les grilles ont été générées à l'aide de l'outil AutoGrid, les paramètres de la grille étant résumés dans le tableau 2. Des algorithmes génétiques lamarckiens ont été utilisés pour les calculs d'ancrage. Toutes les expériences d'amarrage ont consisté en 15 cycles d'amarrage avec 150 individus et 2 500 000 évaluations d'énergie. Les autres paramètres ont été laissés à leurs valeurs par défaut. La meilleure conformation a été sélectionnée avec l'énergie d'amarrage la plus faible [4, 5] et a été utilisée dans l'analyse d'amarrage à l'aide de Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP).

Table06.Parameters of grid.

Parameter	2IOG	3RCD
Center x	32.332	7.188
Center y	-0.444	2.918
Center z	24.13	27.655
Spacing (Å)	0.375	0.375
Size (Å)	48 x40 x 50	50 x 50 x 50

Résultats et Discussions

III. Résultats et Discussions

-Les analyses physiques de l'huile essentielle et de l'extrait brut

III.1. Le rendement:

Le rendement en H.E. extraite par hydrodistillation du Clou de girofle est de 10.33%.

Le résultat obtenu lors de notre étude coïncide avec celui établi par

qui est plus haut que (9,3 %).(Bourgou et al., 2012).

III .2 .PH :

Les résultats de la détermination des caractéristiques physiques des ces produit sont montre dans le tableau suivant :

Tableau07. Résultat du PH

	Huile essentielles	Extraits bruts	Norme AFNOR
PH	5.9	6.16	Min= 5.5 Max= 7

Selon les analyse, notre ph sont acide ($ph < 7$) ceci est due à la composition chimique des cesproduit. Ce résultat peut amener à un bon caractère stabilisateur contre les microorganismes;ce qui permettra à ces huiles essentielles de jouer le rôle de conservateurs dans les produitsalimentaires.

Nos extaris sont acides donc sont conformes aux normes internationales des huiles essentielles.(MahdidO,,2018)

III .3.Indice de réfraction :

Indice de réfraction selon notre (Tableau07)est conforme avec les normes AFNOR généralement utilisé pour l'identification et comme un critère de pureté des huiles essentielles et de composés liquides divers.

Tableau08 . Résultat de l'indice de réfraction

	Huile étudié	Norme AFNOR	
Indice de réfraction	1.5295	minimum	maximum
		1.5280	1.5346

Chaque substance a son indice de réfraction spécifique. Plus l'indice de réfraction d'un produit est prés de la valeur attendue, plus sa pureté est grande. Cette pureté est définie dans des intervalles considères comme acceptable dans ce cas, on peut considérer que notre HE est pure.

III .5.résultats :méthode de docking:

À la fin des cycles d'amarrage, diverses énergies de liaison du ligand ont été obtenues avec leurs conformations respectives ; la conformation stable, qui correspond à l'énergie de liaison la plus faible, a été choisie comme la meilleure pose. L'énergie de liaison et la constante de liaison K des structures arrimées de tous les ligands avec les deux protéines sont résumées dans le tableau 3. L'ampleur de l'énergie de liaison calculée indique une affinité de liaison élevée entre les protéines et les ligands étudiés, la constante de liaison K a été calculée à l'aide de l'équation :

$$\Delta G = -RT \ln K$$

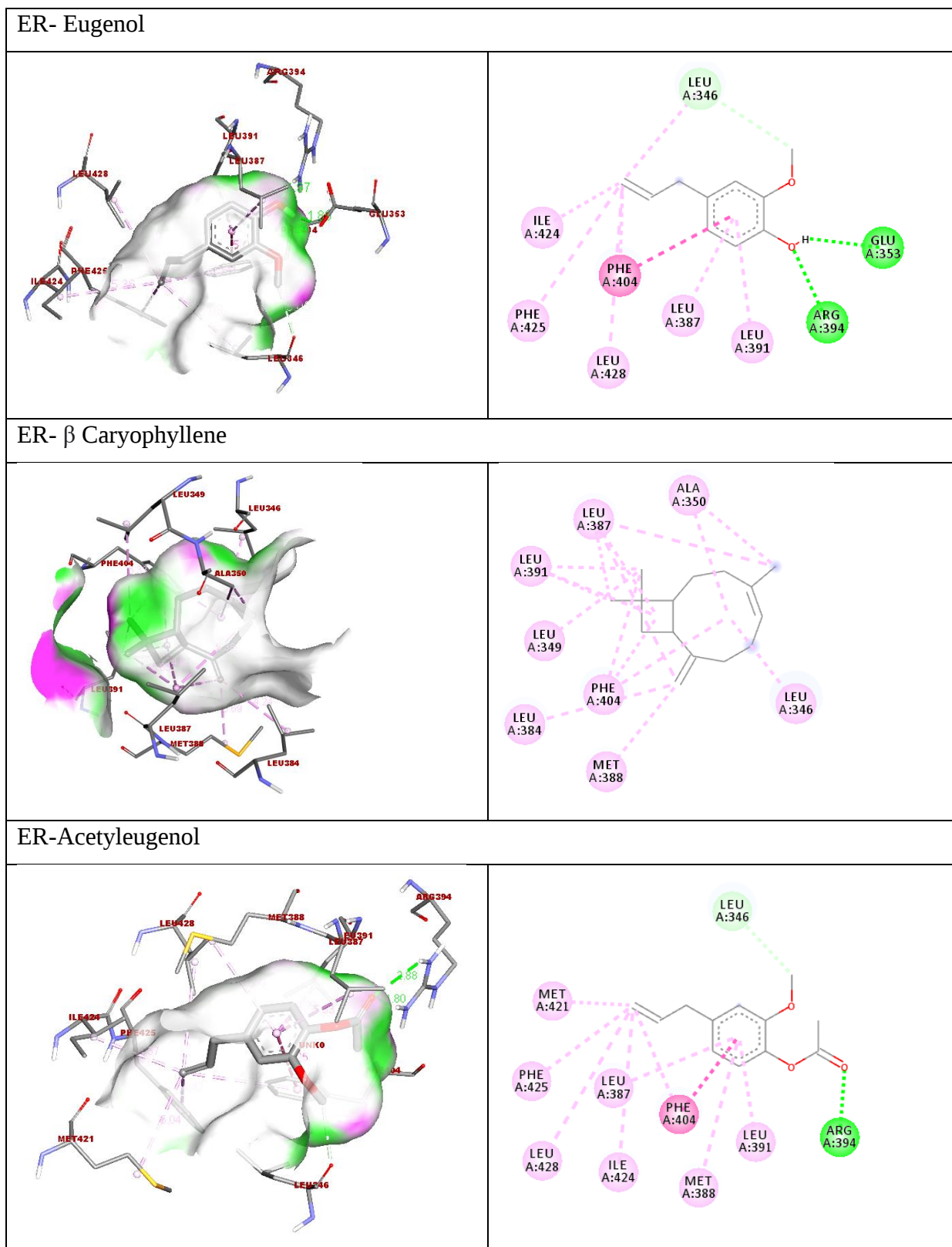
Table09. Binding free energies and binding constant values obtained by molecular docking approach

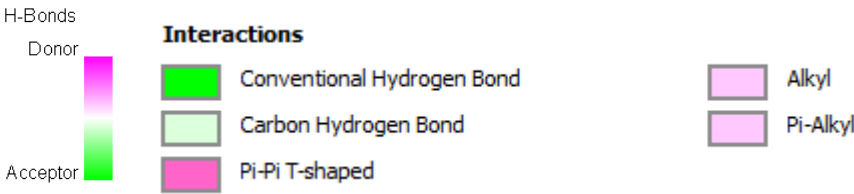
	2iog		3RCD	
Compounds	-ΔG (Kcal/mol)	K (M⁻¹)	-ΔG (Kcal/mol)	K (M⁻¹)
Eugenol (EG)	-5.62	1.30x10 ⁴	-5.14	5.80x 10 ³
Acetyeugenol (AEG)	-6.16	3.24 x10 ⁴	-5.91	2.12x10 ⁴
β Caryophyllene (CAR)	-7.73	4.57x10 ⁵	-7.35	2.41x10 ⁵

Les résultats révèlent que tous les ligands démontrent une affinité de liaison modérée envers les récepteurs étudiés 2IOG et 3RCD, avec le β caryophyllène se positionnant comme le ligand le plus efficace, affichant des énergies libres de liaison respectives de -7,73 et -7,35 Kcal/mol. De plus, les ligands démontrent des valeurs élevées de constante de liaison K. Ces ligands interagissent avec les deux récepteurs par le biais de liaisons hydrogène et d'une liaison hydrophobe, comme illustré à la.

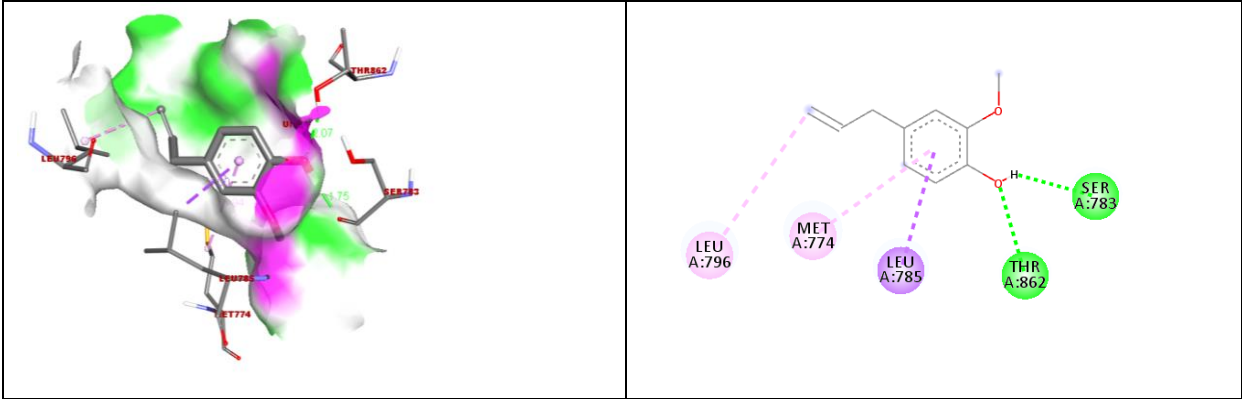
Les résultats expérimentaux ont révélé que tous les composés présentaient des interactions avec les acides aminés dans la poche de liaison des récepteurs ER et HER2 principalement par liaison hydrogène, à l'exception du β caryophyllène, qui s'est engagé exclusivement dans des interactions hydrophobes avec les récepteurs. Plus précisément, le ligand Eugénol a formé deux liaisons hydrogène avec les acides aminés Glu353 et Arg394 du récepteur ER, accompagnées de huit liaisons hydrophobes. En outre, l'acétyleugénol a montré une interaction avec ER par le biais d'une seule liaison hydrogène avec Arg394. L'eugénol et l'acétyleugénol ont formé deux liaisons hydrogène avec le récepteur HER2. Ces résultats suggèrent que ces composés ont le potentiel de servir d'inhibiteurs pour ces récepteurs.

Figure 18. Mode de liaison 3D du ligand Caryophyllène, Acetyleugenol, Eugenol, avec er et her2

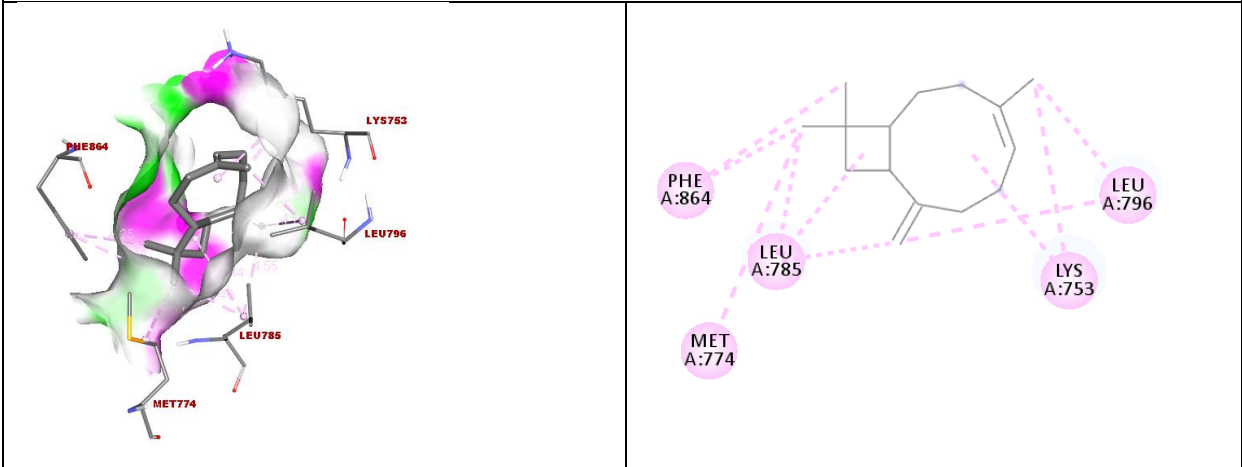




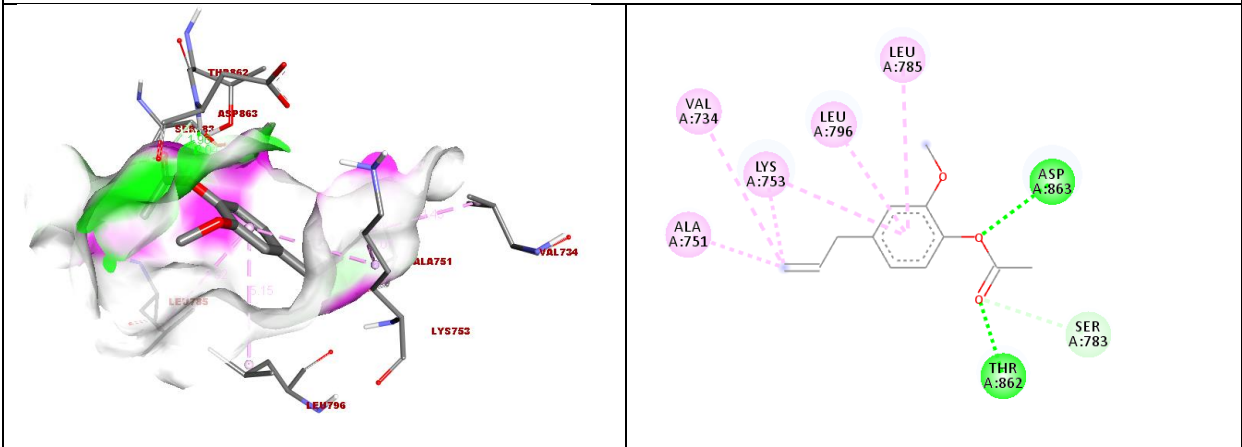
HER2- Eugenol



HER2- β Caryophyllene



HER2-Acetyleneugenol



H-Bonds

Donor



Acceptor

Interactions

Conventional Hydrogen Bond



Carbon Hydrogen Bond



Pi-Pi T-shaped



Alkyl



Pi-Alkyl

Conclusion générale

Conclusion:

A l'origine le clou de girofle était une simple épice locale orientale. Mais au cours de l'Histoire, il est devenu un produit de luxe en occident, puis un produit alimentaire avant d'être utilisé en tant que produit d'aromathérapie.

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation du giroflier, à travers l'extraction des huiles de cette plante et l'étude de son efficacité. D'après les avis et nombre d'expériences menées par des personnes expérimentées, ils ont reconnu que le giroflier possède de nombreux bienfaits thérapeutiques médicaux. , nous avons fait une étude approfondie de l'efficacité de l'extrait de clou de girofle, ce qui lui confère une grande importance thérapeutique, Nous avons également étudié l'effet de l'extrait de clou de girofle sur les récepteurs des cellules cancéreuses en utilisant la méthode de Docking Moléculaire, où nous avons constaté que cet extrait ne traite pas le cancer, mais plutôt qu'il est un inhibiteur des cellules cancéreuses.

d'autres études in silico et in Vitro et in Vivo s'avèrent intéressantes, et il serait souhaitable de faire d'autres essais afin de dévoiler les autres activités biologiques de clou de girofle.

Il serait intéressant d'étudier d'autres activités biologiques comme l'activité anti-inflammatoire des huiles essentielles des différentes plantes.

- Il serait très intéressant de quantifier les CMI (concentration minimale inhibitrice) de ces huiles et d'élargir la gamme des germes testés.

- De même, le recours à d'autres méthodes d'extraction permettrait d'évaluer leurs influences sur la composition chimique et les capacités biologiques. L'huile essentielle de clou de girofle mériterait une place importante à l'officine. Des études complémentaires, sur sa toxicité chez l'Homme, pourraient motiver son utilisation dans le cadre de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Références

Références

المراجع بالعربية:

1. (El-hallek.,2008) : بسام بدوي الحلاق وربى عوني السعيد 2008 : علم الدواء الحديث، دار المجتمع العربي للنشر والتوزيع .
2. (Hadjaoui ,2004) :حجاوي غسان 2004: علم العقاقير : النباتات الطبية نبذة تاريخية.
3. أبو القاسم سعد الله ،كلية العلوم الاجتماعية ،قسم علم الاجتماع والديمقراطية ،2017،2018 .
4. أحمد إبراهيم محمود الحسن ،معالجة موضوعات السرطان في الصحف الأردنية اليومية:دراسة تحليلية ،جامعة اليرموك ،كلية الإعلام ،قسم الصحافة، 2019.
5. البروفيسور مايك ديكسون :ترجمة: هنادي مزبودي ،سرطان الثدي ،الثقافة العلمية مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية للجميع ،الطبعة الأولى 1434هـ - 2013م .
6. بريزة أسماء ،جواني رحاب ،مساهمة في دراسة إحصائية ونسجية لسرطان الثدي في أم البواقي ،مقدمة لنيل شهادة الماستر شعبة العلوم البيولوجية ،جامعة العربي بن مهيدي أم البواقي كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة ،قسم علوم طبيعة والحياة ،2018،2019 .
7. الحكيم سعدان بسكرة ،مذكرة مكملة لنيل شهادة الماستر في علم النفس ،جامعة محمد خيضر،بسكرة . كلية العلوم الإنسانية والاجتماعية قسم العلوم الاجتماعية ،شعبة : علم النفس ،2014،2015.
8. الحكيم سعدان بسكرة ،مذكرة مكملة لنيل شهادة الماستر في علم النفس ،جامعة محمد خيضر،بسكرة . كلية العلوم الإنسانية والاجتماعية قسم العلوم الاجتماعية ،شعبة : علم النفس ،2014،2015.
9. حمد حسين الخلف ،التنبؤ باحتمالية ترقى درجة الغليسون في سرطان البروستات بين الخزعة والتشريح المرضي بعد استئصال البروستات الجذري ،بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الجراحة البولية ،جامعة دمشق كلية الطب البشر ،2018.
10. حياة بن يحيى ، بوعزيز ريم ،التفاوت التشاؤم ونوعية الحياة لدى مرضى السرطان دراسة عيادية لأربع حالات بمستشفى حكيم سعدان بسكرة ،مذكرة ماستر ،شعبة علم النفس تخصص علم النفس العيادي ،جامعة محمد خيضر بسكرة ،كلية العلوم الإنسانية والاجتماعية ،قسم العلوم الاجتماعية ، 2021،2021 .
11. خوله أحمد يحيى ،أيمن يحيى عبد الله ،التربية الخاصة وأطفال مرضى السرطان ،دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة.

12. زهية زيتوني ،مجبر عيشوش ،ريبورتاج مصور حول مرض سرطان الدماغ بين العلاج الكيميائي ومستخلص فاكهة" الغرافولا ،مذكرة لنيل شهادة الماستر في علوم الإعلام و الاتصال ،جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم ،كلية العلوم الاجتماعية جامعة مستغانم قسم العلوم الإنسانية شعبة،علوم الإعلام و الاتصال ،2016. 2015 .
13. زينب زيزي ،دور الوعي الصحي والاجتماعي في الوقاية من سرطان الرحم ،رسالة لنيل شهادة الماجستير في تخصص ديمغرافيا ،جامعة الجزائر.
14. سامية مشري ،قلق الموت لدى الراشد المصاب بالسرطان دراسة عيادية لثلاث حالات بمركز مكافحة السرطان باتنة ،مذكرة مكملية لنيل شهادة الماستر في علم النفس تخصص علم النفس العيادي ،جامعة محمد خيضر،بسكرة ،كلية العلوم الإنسانية والاجتماعية ،قسم العلوم الاجتماعية ،شعبة علم النفس ،2014.2015.
15. سعيدة فاتح ،الصلابة النفسية لدى المرأة المصابة بسرطان الثدي دراسة ميدانية لدى المصابات بسرطان الثدي مستشفى.
16. محمود عبد الرحمن العقيل ،كل ما تريد أن تعرفه عن سرطان المعدة ،المشروع الخيري لترجمة ونشر كتب السرطان ،الطبعة الأولى ١٤٣٤هـ - ٢٠١٣م ،حقوق الترجمة والنشر والتوزيع محفوظة للجمعية السعودية الخيرية لمكافحة السرطان.
17. ناظم مرزوق عبد الحميد الرحامنة ،الوعي المعرفي بممارسة الأنشطة البدنية لدى المصابات بسرطان الثدي دراسة مقارنة بين الممارسات وغير الممارسات ،الرسالة استكمالاً لمتطلبات الحصول على درجة الماجستير في التربية الرياضية ،كلية الدراسات العليا الجامعة الأردنية ،ير / ٢٠١٠ .
18. هناء مزعل الذهبي ،حيدر كامل النصاروي ،الإسناد الاجتماعي وعلاقته بالنمو ما بعد الصدمة لدى المصابات بسرطان الثدي ،مجلة العلوم النفسية العدد (22) ،مركز البحوث النفسية .
19. وردة سعادي ،سرطان الثدي لدى النساء وعلاقته بالتوافق النفسي الاجتماعي واستراتيجيات المقاومة دراسة مقارنة ،مذكرة مقدمة لنيل شهادة الماجستير في علم النفس العيادي ،المنارة للاستشارات ،2008.2009 .
20. وزارة الصحة ،دليل سرطان القولون والمستقيم للعاملين الصحيين ،وكالة الوزارة للصحة العامة.الوكالة المساعدة للرعاية الصحية الأولية الإدارة العامة للبرامج الصحية والأمراض المزمنة برنامج مكافحة السرطان ، 2018 .
21. وفاء ميموني ،تشريح الجهاز العصبي ،محاضرات في وحدة موجهة لطلبة السنة الثانية أرتوفونيا السداسيين 3 و 4 (سنوية) ،قسم الأرتوفونيا. 2021.2022.

22. وليدة مرازقة ،مركز ضبط الألم وعلاقته باستراتيجيات المواجهة لدى مرضى السرطان ،مذكرة مقدمة لنيل شهادة الماجستير في علم النفس ،جامعة الحاج لخضر باتنة كلية الآداب والعلوم الإنسانية ،قسم علم النفس ،2008.2009 .

المراجع باللغة الأجنبية:

1. (**Debjit Bhowmik. K.,2012**): Debjit Bhowmik. K,P.Sampath Kumar,Akhilesh Yadav,Shweta Srivastava,shravan Paswan,Amit Sankar Dutta.,2012,recent trends in Indian traditional herbs syzygium aromaticum its health benefits ,journal of pharmacognosy and phytochemistry, vol.1,pages:13-22 .
- 2.(**Moazedi . 2010**) : Moazedi A.A., Dabir N., Gharibnaseri M.K. et Zadkarami M.R. ; 2010 ; The Role of NOand cGMP in Antispasmodic Activity of Ruta chalepensis Leaf Extract on Rat Ileum;Pakistan Journal of Biological Sciences. 13(2); p : 83-87.
- 3.(**VALNET J.,1984**) :VALNET J. Aromathérapie : traitement des maladies par les essences de plantes. 10e éd. Paris : Maloine ; 1984. 544 p.
- 4.(**Catherine.B,2011**) : Catherine Baude, François Carayon DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DESANTÉ. Juillet2011 Page: 198-1014
5. (**DiMasi et. 2003**): J. DiMasi, R. Hansen, *The price of innovation : New estimates of drugdeveloping costs*, Journal of Health Economics, 22(2), pp. 151 – 185, 2003.
6. (**Domaracky . 2007 . Ouraini, 2007**) : Domaracky M, Rehak P, Juhas Š, Koppel J. (2007) - Effects of Selected Plant Essential Oils on the Growth and Development of Mouse Preim plantation Embryos InVivo-
- 7.(**Gennaro, 1990**): Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company) 7 - Naumann, B.D., Sargent, E.V., Starkman, B.S., Fraser, W.J., Becker, G.T. et Kirk, G.D., 1996: «Performancebased exposure control limits for pharmaceutical active ingredients», American Industrial Hygiene Association Journal , vol. 57, no 1, pp. 33-42.
- 8.(**Günaydin et Savci, 2005**): :-Günaydin K. et Savci B.S. ; 2005; Phytochemical studies on Ruta chalepensis (Lam.)Lamarck. Natural Product Research, 19 (3); p: 203 - 210.
- 9.(**KIM JR.,2011**): KIM JR, SHARMA S Acaricidal activities of clove bud oil and red thyme oil using microencapsulation against HDMsJournal of microencapsulation. 2011 ;28(1) : 82-91.
- 10.(**MAHAKITTIKUNV.,2014**): MAHAKITTIKUN V, SOON
- 11.(**Mansour Al-Said. 1990 ; Pollio et al., 2008**): Mansour El Said S. et al.; 1990; Studies on Ruta chalepensis, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine; Journal of Ethnopharmacology 28; Ed: ElsevierScientific; p : 305-3012.
- 12.(**Monika . 2014**): Monika Mittal , Nomita Gupta ,Palak Parashar,Varsha Mehra,Manisha Khatri.,2014,phytochemical evaluation and phyarmacological activity of syzygium aromaticum ,international journal pharmacy and pharmaceutical sciences ,vol 6,pages 67-72.

- 13.(Shehadeh . 2007): Shehadeh M.B., Afifi F.U. et Abu-Hamdah S.M. ; 2007; Platelet Aggregation Inhibitors from Aerial Parts of *Ruta Chalepensis* Grown in Jordan; Integrative Medicine Insights 2;p :35–39.
14. (Zellagui . 2012): ZELLAGUI A, TIJANI S, GHERRAF N and RHOUATI S. (2012). Phytochemical Screening and Evaluation of Antibacterial Activity of Alkaloids Extract of *Senecio delphinifolius* Vahl. Der Pharma Chemica. 4(5):2080-2084.
15. (PASAY C, MOUNSEY K, STEVENSON G .2010) :PASAY C, MOUNSEY K, STEVENSON G et al.Acaricidal activity of eugenol based compounds against scabies mites. PLoS One. 2010 ; 5(8) :e12079.
- 16.Ali S. Prasard R. Mahmood A. 2014Eugenol-rich Fraction of *Syzygium aromaticum* (clove)Reverses Biochemical and Histopathological Changes in Liver Cirrhosis and Inhibits Hepatic Cell Proliferation. Journal of Cancer Prevention. ;19 :288-300.
- 17.Atmani, H et Baira K. 2015 :Mise en évidence de l'activité antibactérienne et antifongique et l'étude des caractères Physico-chimique de l'huile essentielle du clou de girofle *Syzygium aromaticum* L. Diplôme de Master en Biologie et physiologie végétale. Université Frères Mentouri 1. Constantine. P-64
- 18.Bachiega T. Sousa J. Bastos J. Clove and eugenol in noncytotoxic concentrations exert
- 19.Bandyopadhyay, N. 2016, et al., *Synthesis, structure, DFT calculations, electrochemistry, fluorescence, DNA binding and molecular docking aspects of a novel oxime based ligand and its palladium (II) complex*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology,. **160**: p. 336-346.
- 20.Barbelet S. 2015, Le giroflier : historique, description et utilisations de la plante et de son huile essentielle. *Sciences pharmaceutiques*.
- 21.Barbelet., 2015.le giroflier : historique, description et utilisation de la plante et de ses huiles essentielles. Vol5. P 22-26.
- 22.Belaiche P. 1979 *traité de phytothérapie et l'aromathérapie, tome 1,l'aromatogramme*.Paris Maloine :136-144.
- 23.Berman, H.M. , 2002, et al., *The protein data bank*. Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography. **58**(6): p. 899-907.
- 24.Burt S. 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. International Journal of Food Microbiology. 94: 223 - 253.
- 25.Calsamiglia S., Busquet M(2007)., Cardozo P.W., Castillejos L., Ferret A.,
- 26.Cartas Heredia ,2011: Cartas Heredia L.Mascher D. juarez Oropeza M.A . Farias J.et cristina paredescarbajal C. ;2011; Effects of the chornic ingestion of an infusion of *Ruta*.
- 27.Cecchini T. 2003Avec collaboration de Ticli B. Encyclopédie des plantes médicinales (savoir, reconnaître les plantes et les utiliser préparations médicinales spécifique dictionnaire des maladies et des remèdes). Éditions de Vecchi. p-29
- 28.Charles, D.J.(2013).Antioxidant properties of spices ,herbs and other sources :science &Business Media.

- 29.cinnamaldehyde against the humans gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob* 2005 ; 4 :20.
- 30.Clark, R.D., et al.,2002 Consensus scoring for ligand/protein interactions. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*,. (4): p. 281-295.
- 31.Dai J. Zhao X. Zeng J. 2013, Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity. *PLoS One*; 8-4.
- 32.Darwin, K.H. 2003, et al., The proteasome of *Mycobacterium tuberculosis* is required for resistance to nitric oxide. *Science*,. 302(5652): p. 1963-1966.
- 33.DUPONT F, GUIGNARD, 2012,JL. Botanique ;: les familles des plantes. 15e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ;. p. 16.
- 34.essentielle d'une d'entre elle sur *Callosobruchus maculatus* F. *international journal of tropical insect science* 2004 ; 24 :184-191.
- 35.Faucon M. Aromathérapie pratique et usuelle Paris: Ed. Sang de la Terre ; 2009 : 153.
- 36.Florence mayer (2012). utilisations thérapeutiques des huiles essentielles : étude de cas en maison de retraite p.11.
37. François ,E(1936).Girofle et Giofle. Juornal d'agriculture traditionnelles et de botanique appliquée ,16(180),589-608
38. Férey, N., et al.2009., Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale.
- 39.Feher, M.,2006 Consensus scoring for protein–ligand interactions. *Drug discovery today*, . 11(9-10): p. 421-428.
40. Fortuné, A.,2006 Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. , University of Joseph Fourier- Grenoble1
- 41.Georges Sens-Olive,1979, « Les huiles essentielles - généralités et définitions », dans *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie*, éd. Maloine, , p. 143-144
- 42.Ghedira K., Goetz P and Le Jeune R. (2010). *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry (Myrtaceae) Giroflier. *Phytothérapie*. 8, 37-43.
- Ghelardini C. Galeotti N. Cesare L,2001. Local anesthetic activity of beta-caryophyllène *Farmaco* ; 56:387-389.
- 43.Hameurlaine S. (2009). Mise en évidence des huiles essentielles contenues dans les
- 44.Hernandez Ochoa L.R.(2005). Substitution de solvants et matières actives de synthèse par un combiné solvant/actif » d'origine végétale Thèse de doctorat en agroressources. Institut National Polytechnique. Toulouse

45. **Hicham Boughendjioua, 2018**, “Essential Oil Composition of *Syzygium aromaticum* (L.)”, *International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences (IRJPMS)*, Volume 1, Issue 3, pp. 26-28,.
46. **Houari A.D.E. (2015)**. Effet prophylactique de l’administration d’un extrait de *Syzygium aromaticum* (clou de girofle) chez les rats wistar en croissance intoxiquée au plomb et au manganèse. Etude biochimique, histologique et neurocomportementale. Thèse de Doctorat en biologie. Université d’Oran Ahmed ben Bella. P-52, 63
47. **Iken Thizir (2018)**. Propriétés biologiques de *Syzygium aromaticum* (Clou de Girofle). Université Abderrahmane MIRA- Bejaia Faculté des sciences de la nature et de la vie immunomodulatory/antiinflammatory action on cytokine production by murine macrophages. *The journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012 ; 64:610-616.
48. Invited review: Essential oils as modifiers of rumen microbial fermentation. *Journal of Dairy Science*. **90** : 2580–2595
49. **Karray-Bouraoui N., Rabhi M., Neffati M., Baldan B., Ranieri A., Marzouk B. , (2009)**. Salt effect on yield and composition of shoot essential oil and trichomemorphology and density on leaves of *Mentha pulegium*. *Industrial Crops and Products*. **30** : 338–343
50. **Kellouche A Soltani N**. Activité biologique des poudres de cinq plantes et de l’huile
51. **Klein A. Carstens M. Carstens E**. Eugenol and carvacrol induce temporally desensitizing patterns of oral irritation and enhance innocuous warmth and noxious heat sensation on the tongue, *Pain* 2013 ; 154 : 2078-2087
52. **Kumar P. Febriyanti R., Sofyan F**. Anticancer potential of *Syzygium aromaticum* L. in MCF-7 human breast cancer cell lines. *Pharmacognosy Research* 2014 ; 6 :350-354
53. **Kumar, P., Jaiswal , P., Singh, V.K., Singh, D.K., & Singh, D. (2011)**. Medicinal, therapeutic and pharmacological effects of *Syzygium aromaticum* (LAUG).
54. **L.M. Perry (Myrtacées)** : Screening chimique et recherche de l’activité antioxydante des boutons floraux.
55. **Lagunez Rivera L. (2006)**. Etude de l’extraction de métabolites secondaires de différentes matières végétales en réacteur chauffé par induction thermomagnétique directe. Thèse de doctorat en agroressources. Institut National Polytechnique. Toulouse.
56. **Lairungruang K. ITHARAT A, PANTHONG S**. Antimicrobial activity of extracts from a Thai traditional remedy called Kabpi for oral and throat infection and its plant components *Journal of medicine association of Thailand* 2014 ; 97: 108-115.
57. **Lucchesi M.E. (2005)**. Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes Conception et Application à l’extraction des huiles essentielles. Thèse de doctorat en chimie. Faculté des Sciences et Technologies. Université de la Réunion.

58. **Lucchesi M.E., Chemat F., Smadja, J. (2004).** Solvent free microwave extraction of essential oil from aromatic herbs: Comparison with conventional hydro-distillation. *J. Chromatogr. A*, 1043, 323-327
59. **Mahaboobali S. Akhan A. Ahmed I. 2006,** Antimicrobial activities of eugenol and **Maralhas A. Monteiro A. Martins C.** Genotoxicity and endoreduplication inducing activity of the food flavouring eugenol. *Mutagenesis* 2006; 21:199-204.
60. **Max W et Robert A. (2003).** Plantes thérapeutiques p-119, 120.
61. **Melle Dieynaba A.K. (2017).** Contribution à l'étude de *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. &
63. **Moazedi ; 2010:** Moazedi a.a Dabir n. gharibnaseri M.K ET zedkarami m.r 2010: the role of Noand cgmp in antispasmodic activity of ruta chalepensis leaf extract on rat Ileum; pakistan journal of Biological sciences.13(02);p:83-87
64. **Nam H. Kim M. 2013,**Eugenol with antioxidant activity inhibits MMP-9 related to metastasis in human fibrosarcoma cells. *Food and chemical toxicology* ; 55 :106-112.
65. **NOSTRO A., GERMANO M. P., D'ANGELO V., MARINO A. ET**
66. **CANNATELLI M.A., 2000.** Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lettres en microbiologie appliquée*. 30 (5), p379.
67. **Oussaleh M. Caillet S. Saucier L.** Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria : *Escherichia coli* 0157 :H7, *Salmonella Typhimurium*,
68. **Paterni, I. 2014,** et al., *Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential*. *Steroids*,. 90: p. 13-29.
69. **PERRIER DE LA BÂTHIE ,1953,**HFlore de Madagascar et des Comores, 152ème famille, Myrtacées. Paris : Firmin-Didot et Cie ;. p. 1-2.
Physiol.Res;Vol.56; pp 97-104.
70. **Pierron C. (2014).** Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et soins palliatifs. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de lorraine, 19-30.
71. **Pinto E. Vale-Silva L. Cavaleiro C.** Antifungal activity of the clove essential oil from *Syzygium aromaticum* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Journal of medical microbiology* 2009 ; 58 :1454-1462
72. **Piochon M. (2008).** Etude des huiles essentielles d'espèces végétales de la flore Laurentienne: composition chimique, activités pharmacologiques et hémi-synthèse. Mémoire, Université du Québec à Chicoutimi, Canada. plantes *Pituranthos scoparius* et *Rhantherium adpressum* de la région de Ghardaïa.
73. **Pulikottil SJ et Nath S. (2015).** Potential of clove of *Syzygium aromaticum* in development of atherapeutic agent for periodontal disease. A review, *SADJ*. Vol 70no 3p108 - p115
74. **Ranoarisoa, K.M.(2012).**EVOLUTION Historique Etat des lieux de la filière à

75. **Razafimamonjison, G., Jahil, M., Duclos, T., Ramanoelina, P., fawbush, F. & 76. Danth, P. (2014).** Bud , leaf and stem essential oil compoition of syzygium aromaticum furm Madagascar, leaf and Zanzibar. International Jornal of Basic and Applied Sciences ,3(3),224.
77. **SAIDAL. (Spilker., 1994):** : Multinational Pharmaceutical Companies: Principles and Practices , 2e édition (New York, Raven Press). Systemes, D., *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2016*. San Diego, CA: Dassault Systemes, 2016.
78. **Soufi, L.W.n.,** Contribution a la modélisation des interactions dans les biomolécules: Cas de la Maladie de Parkinson. 2016, university abou bekr belkaid of Tlemcen.
79. **Samate, A.D. (2001).** Composition chimique d'huiles essentielles extraites de plantes aromatiques de la zone soudanienne du Burkina faso :Valorisation. Thèse de doctorat Université Ouagadougou. Burkina Faso.
80. **SCHNAUBELT K., 1998.** Advanced Aromatherapy. Vermont: Healing Arts Press. Scientific Correspondence. (2003) Broad spectrum antimycotic drug for the treatment of ringworm infection in human beings. 85 (1), 30-34.
81. **Sophie B. (2015).** Le Giroflier: Historique, Description et Utilisations de la plante et de son Huile essentielle. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie. Université de Lorraine. P-22, 24.
82. **Traore, M.D.M., 2016.** Synthèse et études de modélisation moléculaire dans l'optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels., University Grenoble Alpes
83. **Teuscher E., Anoton R., et Lobsten A., (2004).** Plant aromtiques :Epices , aromates condimente et hiles essentielles Ed. Tec Doc, lavoisies .Paris.
84. **THORNCHAREONNON N, FOON GLADDA S, 2014** et al A preliminary study of the acaricidal activity of clove oil, *Eugenia caryophyllus*. Asian Pacific journal of allergy and Immunology., 32(1) : 46-52.
85. **Yadaz M. Chae S. Img J, 1966.** Eugenol : a phyto-compound Effective against Methicillin. AMSHOFF GJH. Myrtacées. Paris : MNHN ;. p. 3-4 ; 16.