



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 حمزة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakdhar- 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 : Biochimie Appliqué

### THEME

---

**Extraction, Caractérisation et évaluation in silico et in vitro de l'activité  
Anti inflammatoire des principes actifs extraits de quelque plantes  
médicinales**

---

**Présenté Par :**

M<sup>elle</sup> Nagoudi Hiba touallah

M<sup>elle</sup> Bouchekima Salsabil

M<sup>elle</sup> Oubira Soundes

**Devant le jury composé de :**

**Président:**

M<sup>r</sup> LANEZ Elhafnaoui

MCB Université d'El Oued

**Examinatrice:**

M<sup>elle</sup> ZAIM Siham

MAA Université d'El Oued

**Promotrice :**

M<sup>me</sup> . ADAIKA Aicha

Docteur, Université d'El Oued.

**Année Universitaire:2022/2023**

# Remerciements

Tout d'abord Nous tenons à remercier en premier lieu ALLAH, le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la volonté d'achever ce travail.

Nous remercions Madame *Adaiqa Aicha*, notre promotrice; merci de nous avoir guidé tout au long de cet mémoire, et pour ses efforts Afin de nous aider et de nous orienter, Merci également pour votre disponibilité et votre gentillesse. Nous vous adressons notre profonde reconnaissance pour vos remarques et conseils et pour nous avoir proposé un sujet intéressant.

Nous remercions sincèrement Monsieur *Lanez Elhafnaoui* d'avoir accepté de nous aider de mieux appréhender l'utilisation de nombreux outils et méthodes nécessaires pour la méthode in silico

Nous remercions *Pr. Touhami lanez*, directeur du laboratoire de VTRS, d'université Echahide Hamma Lakhdar d'El Oued ; ainsi que Mr *Tliba Ali* ingénieurs du laboratoire .

Nous sommes très honorés que monsieur Lanez elhafnaoui et madame Zaim siham aient accepté de juger cet mémoire. Qu'elles trouvent ici l'expression de nos plus vive considérations et de nos sincères gratitude pour avoir participé à ce jury.

Nous remercions également tous ceux qui nous ont aidés d'une manière ou d'une autre que ce soit des informations précieuses, des conseils.

Un grand merci à tous.

# *Dédicace*

Avec mes vifs remerciements et ma profonde gratitude je vous dédie ce modeste travail

## *A mes chers parents*

Mon père : *DJAMEL* et Ma mère : *NOUDJOU*

## *Et ma grande mère Dalila*

je ne saurai point vous remercier comme il se doit ,Je ne pourrais jamais décrire à vos sacrifices et à tes prières, votre soutien . Je prie Dieu pour qu'il vous accorde santé et une longue vie.

## *A mes chers sœurs*

*Hadjer et son mari Atef et ces enfants Sidra et Mohamed et mes souers Ouissal, Rahma , Hidaya ,Takwa et mon seul frère Abdel moumen.*

La source de mes efforts , toute ma gratitude pour leur confiance et support qu'ils m'ont accordé durant toute la durée de mon parcours académique, tous mes voeux de bonheur,de santé et surtout de réussite.

Mes remerciements sont adressés aussi à La merveilleux amie *Dr.Saada Zahra*

merci pour votre amitié et disponibilité et votre encouragé tout au long de cette période .

## *A mes cheres amies*

*Salsabil , Soundes* et tous mes amies merci pour votre amitié et confiance , le soutien et aussi pour tous les beaux moments passés ensemble .

*Hibatouallah Nagoudi....*

# *Dédicace*

Avec tout mon amour et ma gratitude, je dédie ce travail à

## *Mes chers parents*

Mon père : *Med seghir* et Ma chère mère : *Amel*

Tous les mots ne pourront pas décrire ce qui est dans mon cœur d'amour et merci pour tous vos efforts et votre soutien pour moi et mon succès depuis mon premier pas jusqu'à ce moment, vous méritez plus de ce succès que moi, je vous souhaite une longue vie et en bonne santé.

## *Mes chères sœurs*

*Abir et Khadidja Ahlem* la source de soutien, de force et d'inspiration pour moi est une source de motivation pour leur donner le meilleur de moi-même en tant que sœur aînée C'est une grande responsabilité d'être un modèle pour eux Je vous souhaite de réussir et de payer dans votre vie académique et sociale.

## *Mon seul frère, le plus petit dans ma famille Djoud*

La source de mon bonheur et de mon espoir est la source de mon énergie positive et de mon amour pour la vie Je te souhaite une longue vie, de la santé et succès durable tu es la plus belle chose qui me soit arrivée.

Ma cousine ma sœur éternelle *Selma* merci pour votre soutien et pour être à mes côtés dans tous mes moments et je vous souhaite le succès et le bonheur.

*A mes chères amies Hibatouallah, Soundes* et tous mes amies merci pour votre endurance, votre confiance et votre soutien pour moi et aussi pour tous les beaux souvenirs que nous avons faits ensemble.

*Salsabil Bouchekeima...*

# *Dédicace*

Avec ma gratitude et tous mon amour, je dédie ce travail à:

*Mes chers parents:*

*med lakhdar , Fairouze*

qui ont consacré leur vie pour bâtir la mienne, qui ont toujours été là pour mes joies ainsi que pour mes peines . je vous rends un peu de ce sentiment de fierté que j'éprouve d'être votre fille.

*Mes très chères sœurs :*

*Dalal , Hanane , Gamra* ,et leur maris et enfants *Rim , Chifa* , ainsi que mon petit chère frère :  
*Nour El dine .*

*À mon chère frère :*

*CHARAF el dine* et sa femme et leurs enfants *NOUR, Yazen .*

*À ma chère cousine : NADA.*

*À toute la famille : OUbira .*

*À tous mes chers amis.*

*HIBA, SALSABILE, IMANE, SOUMIA, SOUAD, INAS*

*soundes oubira...*

*Résumé*

*Abstract*

المخلص



## Résumé

Notre travail vise à évaluer l'efficacité de certains extraits de plantes médicinales contenant des éléments bioactifs, qui ciblent l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase-2, inhibant ainsi la formation des prostaglandines qui ont un rôle important dans la pathogenèse de la fièvre et de la réaction inflammatoire. Pour cela nous avons préparé les différents extraits. En effet, le test de criblage phytochimique est homologué par la présence de : flavonoïdes, alcaloïdes, tanins, glycosidecardiaque en parallèle nous avons fait une extraction des alcaloïdes totaux par la méthode solvant apolaire. Les extraits ont ensuite été caractérisés par UV-Vis, FT-IR et HPLC. En revanche, la concentration des Alcaloïdes totaux a été évaluée par rapport aux standards alcaloïdes: la Nicotine, Théophylline, Caféine, Atropine, Morphine. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a été étudiée par la méthode de dénaturation de la BSA *in vitro* par UV-Vis et *in silico* par l'interaction avec cyclo-oxygénase-2 par Docking et l'activité anti-hémolyse. Les résultats montrent que les extraits provoquent l'hémolyse et présentent une activité anti-inflammatoire très remarquable traduite par des paramètres d'interaction : IC<sub>50</sub> et  $\Delta G$ . D'ailleurs, elles présentent des valeurs négatives de  $\Delta G$  ce qui traduit la bonne affinité des ligands avec la cible biologique, cependant, Les résultats obtenus par l'amarrage moléculaire (Docking) confirment les résultats *in vitro*. Ainsi, la valeur de l'IC<sub>50</sub> a montré une activité inhibitrice très importante en les comparant avec les médicaments standards. En outre, nous sommes appuyés dans une partie *in silico* sur la prédiction des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des extraits sélectionnés à l'aide des serveurs : swissADME et Protox. Les résultats ont montré que tous ces composés ont de bonnes caractéristiques de druglikeness. Enfin, nos résultats confirment l'efficacité anti-inflammatoire de ces extraits et permettent de les considérer comme des futurs médicaments anti-inflammatoires.

**Mots clés :** Alcaloïde, cyclo-oxygénase-2, activité anti-inflammatoire, Docking, swissADME, BSA, hémolyse.

## Abstract

Our work aims to evaluate the efficacy of some medicinal plant extracts containing bioactive elements, which target the inhibition of the enzyme cyclooxygenase-2-, thus inhibiting the formation of prostaglandins which have an important role in the pathogenesis of fever and inflammatory reaction. For this purpose we prepared the different extracts. Indeed, the phytochemical screening test is approved by the presence of: flavonoids, alkaloids, tannins, cardiac glycoside in parallel we made an extraction of total alkaloids by the apolar solvent method. The extracts were then characterized by UV-Vis , FT-IR and HPLC. On the other hand, the concentration of total alkaloids was evaluated in relation to the alkaloid standards: Nicotine, Theophylline, Cafèine, Atropine, Morphine. The evaluation of the anti-inflammatory activity was studied by the method of denaturation of BSA in vitro by UV-Vis and in silico by the interaction with cyclo- oxygenase2 by Docking and anti-hemolysis activity. The results show that the extracts induce hemolysis and present a very remarkable anti-inflammatory activity translated by interaction parameters: IC50 and  $\Delta G$  , Moreover, they present negative values of  $\Delta G$  which translates the good affinity of the ligands with the biological target, however, the results obtained by molecular docking confirm the in vitro results . Thus, the value of IC50 showed a very important inhibitory activity when compared with standard drugs . In addition, we relied in in silico part on the prediction of physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of the selected extracts using the servers:swissADME and Protox. The results showed that all these compounds have good druglikeness characteristics. Finally, our results confirm the anti-inflammatory efficacy of these extracts and allow to consider them as future anti-inflammatory drugs.

**Key words :**Alkaloid, cyclooxygenase-2- , anti inflammatory activity ,Docking , swissADME ,BSA, hemolysis.

## الملخص

يهدف عملنا إلى تقييم فعالية بعض المستخلصات النباتية الطبية التي تحتوي على عناصر نشطة بيولوجيًا ، والتي تستهدف تثبيط إنزيمات الاكسدة الحلقية ( سيكلو اوكسيجيناز-2- ) ، وبالتالي تثبيط تكوين البروستاجلاندين التي لها دور مهم في التسبب في الحمى ورد الفعل الالتهابي .

لهذا قمنا بإعداد المستخلصات المختلفة. في الواقع ، وافق اختبار الفحص الكيميائي النباتي على وجود: الفلافونويد ، والقلويدات ، والعفص ، وجليكوسيد القلب بالتوازي ، قمنا باستخراج إجمالي القلويدات بطريقة المذيبات القطبية. تم بعد ذلك تمييز المستخلصات باستخدام UV-Vis و FT-IR و HPLC. من ناحية أخرى ، تم تقييم تركيز القلويدات الكلية فيما يتعلق بالقلويدات المعيارية: النيكوتين ، الثيوفيلين ، الكافيين ، الأتروبين المورفين.

تمت دراسة تقييم النشاط المضاد للالتهابات من خلال طريقة تثبيط BSA في المختبر بواسطة UV-Vis وعن طريق المحاكاة مع انزيم الاكسدة الحلقية-2-بواسطة docking و النشاط المضاد لانحلال الدم. أظهرت النتائج أن المستخلصات تسبب انحلال الدم ولها نشاط مضاد للالتهاب رائع للغاية مترجم بمعايير التفاعل IC50 و  $\Delta G$  ، علاوة على ذلك ، تحتوي على قيم سالبة لـ  $\Delta G$  مما يعكس التقارب الجيد للروابط مع الهدف البيولوجي ، ومع ذلك ، النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق الالتحام الجزيئي (Docking) تؤكد النتائج في المختبر. وهكذا ، أظهرت قيمة IC50 نشاطاً مثبطاً مهماً للغاية بمقارنتها مع الأدوية القياسية.

بالإضافة إلى ذلك ، في جزء المحاكاة بين الانزيم والمستخلصات قمنا بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية

الدوائية والسمية للمستخلصات المختارة باستخدام الخوادم : swissADME و Prottox

أظهرت النتائج أن كل هذه المركبات لها خصائص جيدة في التشابه مع الأدوية.

أخيرًا ، تؤكد نتائجنا الفعالية المضادة للالتهابات لهذه المستخلصات وتسمح لها باعتبارها أدوية مستقبلية مضادة للالتهابات.

**الكلمات المفتاحية:** قلويد ، انزيمات الأكسدة الحلقية-2- ، نشاط مضاد للالتهابات، انحلال الدم ,BSA ,Docking,Swiss Adme.

## Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure 01	schéma des métabolites primaires chez les plantes	5
Figure 02	schémas des métabolites secondaires chez les plantes.	5
Figure 03	Photographie de la plante <i>Matricaria pubescens</i>	17
Figure 04	La partie aérienne d' <i>Euphorbia guyoniana</i>	18
Figure 05	Photographie du <i>Pergularia tomentosa</i>	19
Figure 06	Photographie du <i>Calotropis procera</i> Ait	20
Figure 07	Photographie du Plante de <i>Zizyphus lotus</i>	21
Figure 08	Photographie du plante de <i>Saussurea costus</i>	22
Figure 09	Photographie du Plante d' <i>Ajuga iva</i>	23
Figure 10	Photographie de la partie aérienne de la plante <i>Hammada scoparia</i> Pomel	24
Figure 11	Photographie du Plante de <i>Ferula Assafoetida</i>	25
Figure 12	Photographie du Plante de <i>Solenostemma argel</i>	26
Figure 13	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non Stéroïdiens	29
Figure 14	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires Stéroïdiens	31
Figure 15	Quatre parties essentielles de spectrophotomètre	36
Figure 16	Principe et appareillage d'une chaîne d'HPLC	38
Figure 17	Schéma simplifié des composantes de l'HPLC	39
Figure 18	Principe général d'un programme de docking	41
Figure 19	Page d'accueil du serveur SwissADME	42
Figure 20	Page d'accueil du serveur Prottox	43
Figure 21	Les étapes de la préparation d'extrait des bruts	45
Figure 22	Protocole d'extraction des alcaloïdes totaux	47
Figure 23	Structure tridimensionnelle du cyclooxygenase 2 (COX2)	59
Figure 24	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Hamada scoparia</i> pommel	64
Figure 25	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Ferula assafoetida</i>	64
Figure 26	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Zizyphus lotus</i>	64
Figure 27	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Pergularia tomentosa</i> L	64
Figure 28	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Matricaria pubscens</i>	64
Figure 29	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Solenostemma argel</i>	64
Figure 30	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Euphorbia guyoniana</i>	64
Figure 31	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Calotropis procera</i> Ait	64
Figure 32	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Saussurea costus</i>	64
Figure 33	spectre d'absorption de l'extrait de <i>Ajuga iva</i> .	65
Figure 34	Spectre d'absorption de Diclofenac	65
Figure 35	Spectre d'absorption de Celebrex	65
Figure 36	Spectre d'absorption de Théophylline	65
Figure 37	Spectre d'absorption de Prednisolone	66
Figure 38	Spectre d'absorption de Morphine	66
Figure 39	Spectre d'absorption de Doliprane	66
Figure 40	Spectre d'absorption de Aspegic	66
Figure 41	Spectre IR de la Théophyllin	66
Figure 42	Spectre IR de la Nicotine.	67

<b>Figure 43</b>	Spectre IR de la Caféine	<b>67</b>
<b>Figure 44</b>	Spectre IR de l'extrait de l'Euphorbia guyoniana	<b>68</b>
<b>Figure 45</b>	Spectre IR de l'extrait de la Pergularia tomentosa L	<b>69</b>
<b>Figure 46</b>	Spectre IR de l'extrait de la Ferula Assafoetida	<b>69</b>
<b>Figure 47</b>	Spectre IR de l'extrait de la Hammada scoparia pomel	<b>70</b>
<b>Figure 48</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de la Nicotine	<b>71</b>
<b>Figure 49</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de l'Atropine	<b>71</b>
<b>Figure 50</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de la zizyphus lotus	<b>72</b>
<b>Figure 51</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de la Calotropis procera Ait	<b>72</b>
<b>Figure 52</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de la Ferula Assafoetida	<b>72</b>
<b>Figure 53</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de la Solonestemma Argel	<b>73</b>
<b>Figure 54</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de la Ajuga Iva	<b>73</b>
<b>Figure 55</b>	Profil chromatographique HPLC d'extrait de Matricaria Pubescens	<b>73</b>
<b>Figure 56</b>	Spectre UV-Vis de la Nicotine standard	<b>75</b>
<b>Figure 57</b>	Courbe d'étalonnage de la Nicotine standard	<b>75</b>
<b>Figure 58</b>	Spectre UV-Vis de l'Atropine standard	<b>76</b>
<b>Figure 59</b>	Courbe d'étalonnage de l'Atropine standard	<b>76</b>
<b>Figure 60</b>	Spectre d'absorption UV-Vis de la Théophylline standard	<b>78</b>
<b>Figure 61</b>	Courbe d'étalonnage de la Théophylline standard	<b>78</b>
<b>Figure 62</b>	Spectre d'absorption UV-Vis de la Caféine standard	<b>79</b>
<b>Figure 63</b>	Courbe d'étalonnage de la Caféine standard	<b>79</b>
<b>Figure 64</b>	Spectre d'absorption UV-Vis de la Morphine standard	<b>81</b>
<b>Figure 65</b>	Courbe d'étalonnage de la Morphine standard	<b>81</b>
<b>Figure 66</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Solenostemma argel comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>82</b>
<b>Figure 67</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Zizyphus lotos comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>82</b>
<b>Figure 68</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Saussurea costus comparé avec celle de Diclofénac,celebrex,aspegic,morphine	<b>82</b>
<b>Figure 69</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Matricaria pubescens comparé avec celle de Diclofénac,celebrex,aspegic,morphine	<b>82</b>
<b>Figure 70</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Ferula Assafoetida comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>83</b>
<b>Figure 71</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Ajuga iva comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>83</b>
<b>Figure 72</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Pergularia tomentosa L comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>83</b>
<b>Figure 73</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Hammada scoparia pomel comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>83</b>
<b>Figure 74</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde Euphorbia guyoniana comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>83</b>
<b>Figure 75</b>	Courbe de l'extrait d'alcaloïde de calotropis procera comparé avec celle de Diclofénac,Celebrex,Aspegic,Morphine	<b>83</b>
<b>Figure 76</b>	Droite de $A_0/(A-A_0)$ en fonction de $1/[$ extrait de Calotropis]	<b>84</b>
<b>Figure 77</b>	Droite de $A_0/(A-A_0)$ en fonction de $1/[$ extrait de Ajuga iva]	<b>84</b>
<b>Figure 78</b>	Droite de $A_0/(A-A_0)$ en fonction de $1/[$ extrait de Saussurea	<b>84</b>

	costus ]	
<b>Figure 79</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[ extrait de Matricaria pubescens ]	<b>84</b>
<b>Figure 80</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/ [extrait de Ferula Assafoetida ]	<b>84</b>
<b>Figure 81</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[ extrait de Solenostemma argel ]	<b>84</b>
<b>Figure 82</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/ [extrait de Pergularia tomentosa L]	<b>85</b>
<b>Figure 83</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[ extrait de Euphorbia guyoniana ]	<b>85</b>
<b>Figure 84</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de de 1/[ extrait de Hammada scoparia pomel]	<b>85</b>
<b>Figure 85</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/ [ Prednisolone].	<b>85</b>
<b>Figure 86</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/ [Celebrex]	<b>85</b>
<b>Figure 87</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/ [Diclofenac]	<b>85</b>
<b>Figure 88</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[Doliprane]	<b>85</b>
<b>Figure 89</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[Aspegic]	<b>85</b>
<b>Figure 90</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[Morphine]	<b>85</b>
<b>Figure 91</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de de 1/[ Zizyphus lotos L]	<b>86</b>
<b>Figure 92</b>	Droite de A0/(A-A0) en fonction de de 1/ [Théophyline]	<b>86</b>
<b>Figure 93</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de calotropis procera Ait.	<b>88</b>
<b>Figure 94</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Ajuga iva .	<b>88</b>
<b>Figure 95</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Zizyphus lotos L	<b>88</b>
<b>Figure 96</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait Matricaria pubescens	<b>88</b>
<b>Figure 97</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Ferula Assafoetida	<b>88</b>
<b>Figure 98</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Solenostemma argel	<b>88</b>
<b>Figure 99</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Pergularia tomentosa L	<b>89</b>
<b>Figure 100</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Euphorbia guyoniana	<b>89</b>
<b>Figure 101</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Hammada scoparia pomel	<b>89</b>
<b>Figure 102</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Prednisolone	<b>89</b>
<b>Figure 103</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Celebrex	<b>89</b>

<b>Figure 104</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Diclofenac	<b>89</b>
<b>Figure 105</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Doliprane	<b>89</b>
<b>Figure 106</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Aspegic	<b>89</b>
<b>Figure 107</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Morphine	<b>89</b>
<b>Figure 108</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de Théophylline	<b>90</b>
<b>Figure 109</b>	Courbe de régression de pourcentage de l'inhibition en fonction de la Concentration de l'extrait de Saussurea costus	<b>90</b>
<b>Figure 110</b>	Pourcentage de protection des globules rouges de différents extraits Comparé avec le standard l'Aspegic	<b>92</b>
<b>Figure 111</b>	Interaction de calotropin avec cyclooxygenase -2- : Vue en surface de calotropin amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le calotropin est attaché par liaison H	<b>100</b>
<b>Figure 112</b>	Interaction de Celebrex avec cyclooxygenase -2- : Vue en surface de Celebrex amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Celebrex est attaché par liaison H	<b>101</b>
<b>Figure 113</b>	Interaction de Théophylline avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Théophylline amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Théophylline est attaché par liaison H	<b>101</b>
<b>Figure 114</b>	Interaction de Prednisolone avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Prednisolone amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Prednisolone est attaché par liaison H	<b>101</b>
<b>Figure 115</b>	Interaction de Nicotine avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Nicotine amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Nicotine est attaché par liaison H	<b>102</b>
<b>Figure 116</b>	Interaction de Morphine avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Morphine amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Morphine est attaché par liaison H	<b>102</b>
<b>Figure 117</b>	Interaction de Doliprane avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Doliprane amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Doliprane est attaché par liaison H	<b>102</b>
<b>Figure 118</b>	Interaction de Diclofenac avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Diclofenac amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Diclofenac est attaché par liaison H	<b>103</b>
<b>Figure 119</b>	Interaction de Caféine avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Caféine amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Caféine est attaché par liaison H	<b>103</b>
<b>Figure 120</b>	Interaction de l'Atropine avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de l'Atropine amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le l'Atropine est attaché par liaison H	<b>103</b>
<b>Figure 121</b>	Interaction de 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin est attaché par liaison H	<b>104</b>
<b>Figure 122</b>	Interaction de $\alpha$ _cadinol avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de $\alpha$ _cadinol amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que $\alpha$ _cadinol est attaché par liaison H	<b>104</b>
<b>Figure 123</b>	Interaction d'acide fériluc avec cyclooxygenase -2-: Vue en	<b>104</b>

	surface d'acide fériluc amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que l'acide fériluc est attaché par liaison H	
<b>Figure 124</b>	Interaction de Leutsanine A avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface Leutsanine A amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que Leutsanine A est attaché par liaison H	<b>105</b>
<b>Figure 125</b>	Interaction de 16 $\alpha$ -acétoxycalotropin avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface 16 $\alpha$ -acétoxycalotropin amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que 16 $\alpha$ -acétoxycalotropin est attaché par liaison H	<b>105</b>
<b>Figure 126</b>	Interaction d'Echinatin avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface Echinatin amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que Echinatin est attaché par liaison H	<b>105</b>
<b>Figure 127</b>	Interaction d'Aspegic avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface Aspegic amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que l'Aspegic est attaché par liaison H	<b>106</b>
<b>Figure 128</b>	Site d'interaction entre Calotropin et le cyclooxygénase-2	<b>107</b>
<b>Figure 129</b>	Site d'interaction entre Celebrex et le cyclooxygénase-2	<b>108</b>
<b>Figure 130</b>	Site d'interaction entre Théophylline et le cyclooxygénase-2	<b>109</b>
<b>Figure 131</b>	Site d'interaction entre Prednisolone et le cyclooxygénase-2	<b>110</b>
<b>Figure 132</b>	Site d'interaction entre Nicotine et le cyclooxygénase-2	<b>110</b>
<b>Figure 133</b>	Site d'interaction Morphine entre et le cyclooxygénase-2	<b>111</b>
<b>Figure 134</b>	Site d'interaction entre Doliprane et le cyclooxygénase-2	<b>112</b>
<b>Figure 135</b>	Site d'interaction entre Diclofenac et le cyclooxygénase-2	<b>113</b>
<b>Figure 136</b>	Site d'interaction entre Caféine et le cyclooxygénase-2	<b>114</b>
<b>Figure 137</b>	Site d'interaction entre Atropine et le cyclooxygénase-2	<b>115</b>
<b>Figure 138</b>	Site d'interaction entre 1,5-diphényl-3-styryl-2-pyrazolin et le cyclooxygénase-2	<b>115</b>
<b>Figure 139</b>	Site d'interaction entre $\alpha$ -cadinol- et le cyclooxygénase-2	<b>116</b>
<b>Figure 140</b>	Site d'interaction entre Acide fériluc et le cyclooxygénase-2	<b>117</b>
<b>Figure 141</b>	Site d'interaction entre Leutsanine A et le cyclooxygénase-2	<b>117</b>
<b>Figure 142</b>	Site d'interaction entre 16 $\alpha$ -acétoxycalotropin et le cyclooxygénase-2	<b>118</b>
<b>Figure 145</b>	Site d'interaction Echinatin entre et le cyclooxygénase-2	<b>119</b>
<b>Figure 146</b>	Site d'interaction entre Aspegic et le cyclooxygénase-2	<b>120</b>

## Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
<b>Tableau 1</b>	Principaux types d'alcaloïdes vrais et leurs précurseurs de synthèse en acides aminés	<b>8</b>
<b>Tableau 2</b>	Principaux types des proto-alcaloïdes et leurs précurseurs de synthèse en acides aminés	<b>9</b>
<b>Tableau 3</b>	Principaux types des pseudo-alcaloïdes vrais et leurs précurseurs de Synthèse	<b>9</b>
<b>Tableau 4</b>	Classification botanique de <i>Matricaria pubescens</i>	<b>17</b>
<b>Tableau 5</b>	Classification systématique d' <i>Euphorbia guyoniana</i>	<b>18</b>
<b>Tableau 6</b>	Classification botanique de <i>Pergularia tomentosa</i>	<b>19</b>
<b>Tableau 7</b>	Classification botanique de <i>Calotropis procera</i> Ait	<b>20</b>
<b>Tableau 8</b>	Classification botanique de l'espèce <i>Zizyphus lotus</i>	<b>21</b>
<b>Tableau 9</b>	Classification botanique de l'espèce <i>Saussurea costus</i>	<b>22</b>
<b>Tableau 10</b>	Classification botanique d' <i>Ajuga iva</i>	<b>24</b>
<b>Tableau 11</b>	Classification botanique de <i>Hammada scoparia</i> pomel	<b>25</b>
<b>Tableau 12</b>	Classification botanique de <i>Ferula Assafoetida</i>	<b>26</b>
<b>Tableau 13</b>	Classification botanique de <i>S.argel</i>	<b>27</b>
<b>Tableau 14</b>	Conditions expérimentales du dispositif (HPLC) de séparation des composés phénoliques étudiés	<b>49</b>
<b>Tableau 15</b>	Les changements du rapport de phase mobile A et B en termes de temps	<b>49</b>
<b>Tableau 16</b>	Structure SMILES des extraits des plantes étudiés	<b>52</b>
<b>Tableau 17</b>	Structure SMILES des médicaments standard étudiées	<b>53</b>
<b>Tableau 18</b>	Classification des produits chimiques selon leurs toxicités (Echelle de Hodge et Sterner)	<b>58</b>
<b>Tableau 19</b>	Présentation de la cible 1COX2	<b>59</b>
<b>Tableau 20</b>	Paramètre d'amarage sélectionnés pour l'cyclooxygénase-2-	<b>61</b>
<b>Tableau 21</b>	Les Rendements des extraits bruts	<b>62</b>
<b>Tableau 22</b>	Mise en évidence de certaines métabolites secondaires dans les extraits Bruts	<b>62</b>
<b>Tableau 23</b>	Les valeurs de l'absorbance et $\lambda$ max de différents extraits étudiées	<b>63</b>
<b>Tableau 24</b>	Les valeurs de l'absorbance et $\lambda$ max de différents standards	<b>65</b>
<b>Tableau 25</b>	La concentration de la Nicotine, Atropine dans les différents extraits étudiées par HPLC.	<b>74</b>
<b>Tableau 26</b>	Résultats des concentrations de Nicotine standard (mg /ml) en fonction de l'absorbance .	<b>74</b>
<b>Tableau 27</b>	Détermination de la concentration des alcaloïdes des extraits préparés par rapport au courbe standard de la Nicotine .	<b>75</b>
<b>Tableau 28</b>	Résultats des concentrations de l'Atropine standard (mg /ml) en fonction de l'Absorbances	<b>76</b>
<b>Tableau 29</b>	Détermination de la concentration des alcaloïdes des extraits préparés par rapport au courbe standard de l'Atropine	<b>77</b>
<b>Tableau 30</b>	Résultats des concentrations de Théophiline standard (mg /ml) avec les Absorbances	<b>77</b>

<b>Tableau 31</b>	Détermination de la concentration des alcaloïdes des extraits préparés par rapport au courbe standard de la Théophylline	<b>78</b>
<b>Tableau 32</b>	Résultats des concentrations de Caféine standard (mg /ml)avec les Absorbances	<b>79</b>
<b>Tableau 33</b>	Détermination de la concentration des alcaloïdes des extraits préparés par rapport au courbe standard de la Caféine	<b>80</b>
<b>Tableau 34</b>	Résultats des concentrations de Morphin standard (mg /ml)avec les Absorbances	<b>80</b>
<b>Tableau 35</b>	Détermination de la concentration des alcaloïdes des extraits préparés par rapport au courbe standard de la Morphin	<b>81</b>
<b>Tableau 36</b>	Valeurs des K et $\Delta G$ des composés étudiés obtenues par des données spectroscopiques UV-Vis	<b>86</b>
<b>Tableau 37</b>	Etude de l'activité inhibitrice de BSA et des différents extraits d'alcaloïdes étudiés	<b>87</b>
<b>Tableau 38</b>	Etude de l'activité inhibitrice de BSA et des différents médicaments Standards	<b>88</b>
<b>Tableau 39</b>	Valeurs des IC50 des extraits des plantes étudiées, médicaments obtenues par des données spectroscopiques UV-Vis	<b>90</b>
<b>Tableau 40</b>	Etude de pourcentage de protection des globules rouges d'extraits d'alcaloïde totaux	<b>91</b>
<b>Tableau 41</b>	Les propriétés physicochimiques des extraits des plantes(SwissADME)	<b>92</b>
<b>Tableau 42</b>	Les propriétés physicochimiques des médicaments (SwissADME)	<b>93</b>
<b>Tableau 43</b>	Détails des différentes règles de ressemblance aux médicaments (Druglikeness) et de la biodisponibilité(Bioavailability)des extraits des plantes (SwissADME)	<b>94</b>
<b>Tableau 44</b>	Détails des différentes règles de ressemblance aux médicaments (Druglikeness) et de la biodisponibilité(Bioavailability)des médicaments (SwissADME)	<b>95</b>
<b>Tableau 45</b>	Les résultats des paramètres pharmacocinétiques des extraits des plantes étudiés(SwissADME)	<b>96</b>
<b>Tableau 46</b>	Les résultats des paramètres pharmacocinétiques des médicaments étudiés(SwissADME)	<b>97</b>
<b>Tableau 47</b>	Prédiction de la toxicité des plantes ( <b>Protox</b> )	<b>98</b>
<b>Tableau 48</b>	Prédiction de la toxicité des médicaments ( <b>Protox</b> )	<b>98</b>
<b>Tableau 49</b>	Différentes énergies libres $\Delta G$ de l'interaction des extraits des plantes et médicaments standards avec le cyclooxygenase-2 obtenus par docking	<b>99</b>
<b>Tableau 50</b>	Les bonds de site d'interaction des Calotropin_cycloxygénase-2-(PLIP)	<b>106</b>
<b>Tableau 51</b>	Les bonds de site d'interaction des Celebrex_cycloxygénase-2-(PLIP)	<b>107</b>
<b>Tableau 52</b>	Les bonds de site d'interaction de Théophylline- cyclooxygenase-2-(PLIP)	<b>108</b>
<b>Tableau 53</b>	Les bonds de site d'interaction de Prednisolone- cyclooxygenase-2-(PLIP).	<b>109</b>
<b>Tableau 54</b>	Les bonds de site d'interaction de Nicotin- cyclooxygenase-2- (PLIP).	<b>110</b>
<b>Tableau 55</b>	Les bonds de site d'interaction de Morphin- cyclooxygenase-2- (PLIP).	<b>111</b>

<b>Tableau 56</b>	Les bondes de site d'interaction de Doliprane- cyclooxygenase-2- (PLIP).	<b>112</b>
<b>Tableau 57</b>	Les bondes de site d'interaction de Diclofenac- cyclooxygenase-2- (PLIP).	<b>112</b>
<b>Tableau 58</b>	Les bondes de site d'interaction de Caféine- cyclooxygenase-2- (PLIP)	<b>113</b>
<b>Tableau 59</b>	Les bondes de site d'interaction de Atropin- cyclooxygenase-2- (PLIP)	<b>114</b>
<b>Tableau 60</b>	Les bondes de site d'interaction de 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin - cyclooxygenase-2- (PLIP)	<b>115</b>
<b>Tableau 61</b>	Les bondes de site d'interaction de $\alpha$ -cadinol - cyclooxygenase-2- (PLIP)	<b>115</b>
<b>Tableau 62</b>	Les bondes de site d'interaction d' Acide feriluc- cyclooxygenase-2-	<b>116</b>
<b>Tableau 63</b>	Les bondes de site d'interaction de Leutusanine A- cyclooxygenase-2- (PLIP)	<b>117</b>
<b>Tableau 64</b>	Les bondes de site d'interaction de 16 $\alpha$ - acetoxycalotropin - cyclooxygenase-2- (PLIP).	<b>118</b>
<b>Tableau 65</b>	Les bondes de site d'interaction de Echinatin - cyclooxygenase-2- (PLIP).	<b>119</b>
<b>Tableau 66</b>	Les bondes de site d'interaction de Aspegic - cyclooxygenase-2- (PLIP)	<b>120</b>
<b>Tableau 67</b>	Comparaison les résultats des K et $\Delta$ G in silico et in vitro	<b>121</b>

## Liste des Abréviations

**Å** : Ångström

**A**: Absorbance

**AC**: Absorbance du controle

**ADME**: Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

**AINS** : Anti –Inflammatoire Non Stéroïdien

**AIS** : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

**ALCL3** : Chlorure d'aluminium

**At** : Absorbance du l'échantillon

**BHE** :Barière hémato

encéphalique

**BSA** : Albumine sérum bovin

**Cal** : Calorie

**cm** : Centimètre

**COX** : Cyclo-Oxygénase

**DL 50** : Dose létale 50

**DO** : Densité optique.

**E** : Potentiel

**FeCl3** : Chlorure de fer

**H** : Hydrogène

**H2SO4** : Acide sulfurique

**HCL** : Acide chlorhydrique

**HPLC** : Chromatographie liquide à haut performance

**IC50**: Concentration causant une inhibition de 50% d'une activité

**IR** : infrarouge

**K** : Constant deliaison

**Kcal** : Kilocalorie

**Kg**: Kilogramme

**Kj** : Kiloujoule

**M** : Molaire

**Mg** : Milligramme

**min** : Minute

**ml** : Millilitre

**mm** : Millimetre

**NH<sub>4</sub>OH** : hydroxyde d'ammoniumParfaits

**PDB**: Protein Data Bank

**PLIP**: Protein-Ligand Interaction Profiler

**PTC** : Predicted toxicity class

**R** : Constante des gaz

**T°** : Température

**UV** : Ultraviolet.

**VIS** : Visible

**VTRS** : Valorisation Technologie des Ressources Saharien

**ΔE<sub>p</sub>** : Différence de potential

**μg** : Micro-gramme

**μl** : Micro-litre

**λ** : Longueur d'onde

**%** : Pourcentage

**(ℓ)** : La longueur du trajet optique

**ΔG** : énergie libre de liaison

**ΔG** : énergie libre de liaison

**°C** : Degrés Celsius

**3NH** : Ammoniac

## Sommaire

<b>Remerciements</b>
<b>Dédicaces</b>
<b>Résumé</b>
<b>Liste des Figures</b>
<b>Liste des tableaux</b>
<b>Liste des abréviations</b>
<b>Introduction</b>

---

### Partie I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

---

#### Chapitre I: Les plantes médicinales et métabolites secondaires (alcaloïdes)

I.	Les plantes médicinales.....	3
	I.1. Introduction .....	3
	I.2. Définition.....	3
	I. 3. Origine des plantes médicinales .....	3
	I. 3. 1. Les plantes spontanées .....	3
	I. 3.2. Les plantes cultivées .....	3
	I.4. Utilisation des plantes médicinales.....	4
	I.5. Définition des principes actifs .....	4
	I.5.1. Métabolites Primaires .....	4
	I.5.2. Métabolites Secondaires .....	5
	I.5.2.1. Les Polyphénols .....	6
	I.5.2.2. Terpènes et stéroïdes.....	6
	I.5.2.3. Les saponines .....	6
	I.5.2.4. Huiles essentielles .....	6
	I.5.2.5. Alcaloïdes .....	7
	I.5.2.5.1. Classification des alcaloïdes .....	7
	I.5.2.5.1.1. Les alcaloïdes vrais .....	7
	I.5.2.5.1.2. Les pseudo-alcaloïdes .....	7
	I.5.2.5.1.3 Proto alcaloïdes .....	7
	I.5.2.5.2. Distribution et localisation des alcaloïdes.....	10
	I.5.2.5.3. Extraction des alcaloïdes.....	10
	I.5.2.5.4. Caractérisation des alcaloïdes .....	10
	I.5.2.5.5. Dosage des alcaloïdes .....	11
	I.5.2.5.5.1. Dosage des alcaloïdes totaux .....	11

I.5.2.5.5.2. Dosage des alcaloïdes spécifiques .....	11
I.5.2.5.6. Biosynthèse des alcaloïdes.....	11
I.5.2.5.7. les activités biologiques et l'Intérêt thérapeutique des alcaloïdes .....	11

## **Chapitre II: La phytothérapie et les activités biologiques des alcaloïdes**

I. La phytothérapie.....	13
I.1. Historique .....	13
I.2. Définition.....	13
I.3. Différents types de la Phytothérapie .....	14
I.4. Les avantages et l'efficacité de la phytothérapie .....	15
I.5. Quelques risques liés à la phytothérapie .....	15
I.6.Principe de choisir les alcaloïdes.....	16
II. Les plantes étudiées riche en alcaloïde .....	16
II .1.Matricaria pubescens.....	16
II .1.1.Description botanique.....	16
II.1.2. Classification botanique .....	17
II.1.3. Compositions chimiques .....	17
II.2. Euphorbia guyoniana .....	17
II .2.1.Description botanique.....	17
II.2.2. Classification botanique .....	18
II.2.3. Compositions chimiques .....	18
II.3. Pergularia tomentosa L .....	18
II .3.1.Description botanique.....	18
II.3.2.Classification botanique .....	19
II .3.3.Compositions chimiques.....	19
II .4.Calotropis procera Ait .....	19
II.4.1. Description Botanique .....	19
II.4.2. Classification botanique .....	20
II.4.3 Compositions chimiques.....	20
II.5. Ziziphus lotus .....	20
II.5.1. Description Botanique .....	20
II.5.2. Classification botanique .....	21
II.5.3. Compositions chimiques .....	21
II.6. Soussurea costus.....	21

II.6. 1.Description Botanique .....	22
II.6.2.Classification botanique .....	22
II .6.3.Compositions chimiques.....	22
II.7. Ajuga iva.....	23
II.7. 1.Description Botanique .....	23
II.7.2.Classification botanique .....	23
II .7.3.Compositions chimiques.....	24
II .8. Hammada scoparia Pomel.....	24
II.8. 1.Description Botanique .....	24
II.8.2.Classification botanique .....	24
II .8.3.Compositions chimiques.....	25
II.9. Ferula Assafoetida.....	25
II.9. 1.Description Botanique .....	25
II.9.2.Classification botanique .....	25
II .9.3.Compositions chimiques.....	26
II. 10. Solenostemma argel .....	26
II.10. 1.Description botanique.....	26
II.9.2.Classification botanique .....	26
II .9.3.Compositions chimiques.....	27
III. Etudes des activités biologiques .....	27
III.1. L'activité anti-inflammatoire.....	27
III.1.1. L'inflammation et les anti-inflammatoires.....	27
III.1.1.1. L'inflammation.....	27
III.1.1.2 Les anti-inflammatoires .....	27
III.1.1.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	27
III.1.1.2.1.1. Métabolisme de le Diclofénac.....	28
III.1.1.2.1.1.1. Propriétés pharmacocinétiques.....	28
III.1.1.2.1.1.2. Propriétés pharmacodynamiques .....	28
III.1.1.2.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	29
III.1.1.2.2.1. Métabolisme de la prednisone.....	30
III.1.1.2.2.1.1. Propriétés Pharmacocinétique.....	30
III.1.1.2.2.1.2. Propriétés Pharmacodynamie.....	30
III.1.1.2.3. Anti-inflammatoires naturels morphiniques .....	31
III.1.1.2.3.1. Métabolisme de la morphine.....	31
III.1.1.2.3.1.1. Propriétés pharmacocinétiques.....	31

III.1.1.2.3.1.2. Propriétés pharmacodynamiques .....	32
III.2. Test anti hémolyse .....	33
III.2.1. L'hémolyse .....	33
III.2.2. Hémolyse physiologique .....	33
III.2.3. Mode d'action des anti- hémolytiques .....	33
III.2.3.1. Médicaments .....	33

### **Chapitre III: Contexte théorique des techniques expérimentales utilisées**

I. Technique spectroscopique .....	35
I.1. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Vi .....	35
I.1.1. Principe de la spectroscopie UV-Visible .....	35
I.1.2. Loi de Béer Lambert .....	36
I.1.3. Appareillage .....	36
I.2. Spectroscopie Infra-Rouge .....	37
II. Technique Chromatografique .....	37
II.1. La chromatografie liquide haute performance(HPLC) .....	38
II.1.1. Principe .....	38
II.1.2. Appareillage .....	39
III. La Bio-informatique .....	39
III.1. L'amarage moléculaire .....	40
III.1.1. Types du Docking moléculaire.....	40
III.1.2. Principe .....	40
III.1.3. Etapes du Docking moléculaire.....	41
III.1.3.1. Ammarage moléculaire avec l'AutoDock Tools .....	41
III.1.3.2. Modélusation du potentiel énergétique.....	41
III.2. Swiss ADME.....	42
III.3. Protox.....	43

---

## PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

---

### Chapitre I: Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes.....	44
I.1. Matériels .....	44
I.1.1. Matériel végétal .....	44
I.1.2. Matériels d'étude au laboratoire .....	46
I.2. Méthodes .....	46
I.2.1. Etude in vitro.....	46
I.2.1.1. Préparation des extraits bruts .....	46
I.2.1.2. Détermination du rendement de l'extrait brut.....	46
I.2.1.3. Screening phytochimique.....	47
I.2.1.4. Extraction des alcaloïdes totaux.....	48
I.2.1.5. Caractérisation des extraits .....	49
I.2.1.5.1. Par Spectroscopie UV .....	49
I.2.1.5.2. Par Spectroscopie Infra-rouge à transformée de fourier (FT-IR).....	49
I.2.1.5.3. Par La chromatographie liquide haute performance (HPLC) .....	49
I.2.1.6. Evaluation des activités biologiques .....	51
I.2.1.6.1. Activité Anti-inflammatoire.....	51
I.2.1.6.2. Test hémolyse .....	52
I.2.2. Etude in silico par méthode bio-informatique .....	52
I.2.2. 1. Evaluation des paramètres pharmacocinétique par SwissADME .....	52
2.1.1.1. Généralité sur un drug-like.....	54
2.1.1.2. Généralité sur les propriétés physicochimiques .....	55
2.1.1.3. Généralité sur la ressemblance aux médicaments (Druglikeness) .....	56
I.2.2. 2. Généralité sur le profil pharmacocinétique (ADME) et prédiction de la toxicité .....	57
I.2.2.3. Etude de Docking moléculaire .....	59

### Chapitre II: Résultats et discussion

I. Résultats .....	62
I. Etude in vitro .....	62
I.1. Détermination de rendement d'extraits étudiées.....	62
I.2. Résultat des tests phytochimiques .....	62

I.3.Caractérisation des extraits alcaloïdiques obtenues .....	63
I.3.1 Caractérisation par UV-visible .....	63
I.3.2. Caractérisation par FT-IR.....	66
I.3.3. Caractérisation par HPLC .....	71
I.4. Détermination de la concentration des alcaloïdes totaux des différents extraits.....	74
I.4.1 Concentration des alcaloïdes dans l'extrait préparé par rapport à la courbe standard de Nicotine .....	74
I.4.2 Concentration de l'atropine dans les extraits préparés par apport au standard l'Atropine .....	76
I.4.3.Concentration de la Théophylline dans les extraits préparés par apport au standard Théophylline.....	77
I.4.4 Concentration de la caféine dans l'extrait préparé par rapport à courbe standard de Caféine .....	79
I.4.5 Concentration de la morphine dans l'extrait préparé par rapport à courbe standard de Morphine .....	80
I.5. Evaluation de l'activité anti inflammatoire des extraits des alcaloïdes totaux .....	82
I.5.1. Comparaison des différents extraits par apport les standards Celebrex, Morphine ,Diclofenac, Aspegic .....	82
I.5.2.La détermination de l'énergie libre de Gibbs $\Delta G$ et coefficient de liaison K.....	84
I.5.3.La détermination de l'IC50 .....	87
I.6-Etude de l'activité hémolytique .....	91
II .Etude in silico.....	92
II .1.2.Proprétés de ressemblance aux médicaments .....	94
II.1.3.Les paramètres pharmacocinétiques .....	96
II .2.Prédiction de la toxicité par PROTOX .....	98
II .3.Analyse des résultats obtenus par Docking moléculaire .....	99
II .4.Détermination de site d'interaction de molécules étudiées .....	106
II .5.Comparaison les résultats des K et $\Delta G$ in silico et in vitro .....	121
II. Discussion générale.....	124
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>129</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>131</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>142</b>

---

# *Introduction générale*

---

## Introduction générale

L'inflammation est une réaction de défense du corps à diverses attaques qui peuvent être physiques, chimiques, biologiques ou infectieuses (**Vane et Botting., 1987**) conduisant à des complications pathologiques telles que la polyarthrite rhumatoïde. Le traitement actuel de l'inflammation implique l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ces molécules sont efficaces mais leur utilisation prolongée peut entraîner des effets indésirables graves tels que des saignements gastro-intestinaux et des ulcères peptiques (**Yamada et al., 1987**). Par conséquent, il est nécessaire de développer de nouveaux agents thérapeutiques avec peu d'effets secondaires pour prévenir l'apparition de maladies et inflammatoires. l'idée de plusieurs communautés scientifiques était de se retourner vers la médecine traditionnelle, les substances naturelles d'origine végétale ou fongique et chercher de nouvelles molécules bioactives permettant de lutter contre le non-soi qui provoque ces inflammations, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 65- 80% de la population mondiale à recours au médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne (**Jiofack et al., 2009**) . Cependant, l'administration prolongée de molécules bioactives à des doses élevées ou faibles produits des effets nocifs ou toxiques, pour cela la toxicité aigüe des extraits de plantes.

Notre travail s'inscrit dans la recherche et l'exploitation de molécules bioactives à partir des quelque plantes médicinales et leur utilisation comme une alternative thérapeutique aux molécules synthétiques ayant des effets secondaires.

A cet effet, nous avons sélectionné quelque extrait plantes médicinales en vue d'évaluer leur activité anti inflammatoire en tant que nouveaux inhibiteurs de enzyme cyclooxygenase .

Le pourcentage d'activité inhibitrice et l'énergie libre de liaison de ces extraits avec le BSA ont été déterminées expérimentalement en utilisant une technique spectroscopique basée sur la spectroscopie UV-Visible ensuite l'évaluation de leur activité hémolytique . Les résultats obtenus ont été confirmés par l'amarrage moléculaire avec l'outil AutoDock Tools.

Ce travail est composé de trois parties essentiels : La première comporte une aperçu bibliographique se devisant elle-même en trois chapitres (Généralités sur plantes médicinales ;les métabolites secondaires : Les alcaloïdes, et la phytothérapie ,les plantes étudiées, les activités biologiques ;contexte théorique Les techniques d'analyse expérimentales utilisées.).

La seconde partie contient les matériels et les méthodes quant à la dernière présente les résultats et discussion comprend la présentation des différents résultats obtenus et leurs interprétations.

Nous avons terminé ce travail par une conclusion générale et une annexe dont les résultats nous n'avons pas présentés dans les différents chapitres susvisés et que nous avons jugé utile à mentionner.

Enfin, nous espérons que ce modeste travail vaudra de la peine d'être lu par votre attention.

---

*Partie I:*  
*Synthèse bibliographique*

---

---

# *Chapitre I :*

*Les Plantes medicinales etmetabolites secondaires,  
Alcaloïdes*

---

## I. Les plantes médicinales

### I.1. Introduction :

L'homme et les plantes vivent ensemble depuis longtemps, faisant que l'homme s'est donc habitué à consommer différentes espèces de plantes qu'il apprécia aussi bien pour leurs qualités gustatives, nutritives que leurs qualités médicinales, ce qui fait une meilleure adaptation du corps humain à un traitement à base de plantes qu'aux traitements chimiques.

Ainsi sur chaque continent se sont développées différentes traditions et différents rituels usant des plantes et qui se sont transmis et enrichis au fil du temps.

L'Algérie est connue pour sa diversité d'espèces de plantes médicinales et aromatiques, dont la plupart existent spontanément et sont largement utilisées dans tous les terroirs du pays. Cependant, les 3000 espèces de la flore algérienne appartiennent à plusieurs familles végétales, dont 15% sont endémiques, et il existe encore peu d'explorations au niveau photochimique et pharmacologique. (Triki et Ouled Cheikh, 2021).

### I.2. Définition :

Selon la définition de la Pharmacopée Française : « Les plantes médicinales sont des drogues végétales possèdent au moins une partie qui ont des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques ». (Limonier, 2018).

A l'échelle internationale, plus de 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (Boumediou et Addoun , 2017).

### I. 3. Origine des plantes médicinales :

- On distingue deux origines des plantes médicinales :

**I. 3. 1. Les plantes spontanées :** Autrefois les plantes spontanées les seules plantes utilisées, et aujourd'hui représentent un pourcentage notable du marché européen. Leur répartition dépend du sol et surtout du climat (Grenez, 2019).

**I. 3.2. Les plantes cultivées :** Ce mode de production assure une matière première en quantité suffisante pour répondre aux besoins et les drogues recueillies sont homogènes de par leur aspect et leur composition chimique (Grenez, 2019).

#### **I.4. Utilisation des plantes médicinales :**

Depuis 150 ans, les plantes médicinales ont fourni à la pharmacie des médicaments très efficaces. Aujourd'hui, de nombreux travaux menés dans le domaine de l'ethnopharmacologie, nous montrent que les plantes utilisées en médecine traditionnelle et qui ont été testées sont souvent d'une part, des plantes efficaces dans les modèles pharmacologiques et d'autre part seraient quasiment dépourvues de toxicité.

L'ethnopharmacologie et l'ethnobotanique ont pour finalité à la fois la compréhension des pratiques et des représentations relatives à la santé et la maladie ainsi qu'à la description, et l'évaluation thérapeutique des plantes utilisées dans les pharmacopées traditionnelles. L'usage empirique des différentes préparations traditionnelles des plantes est donc extrêmement important pour une sélection efficace de celle-ci puisque la plupart de leur métabolites secondaires employées en médecine moderne ont été découverts par l'intermédiaire d'investigations ethnobotaniques (**Gheriani et Khemis , 2019**).

#### **I.5. Définition des principes actifs :**

Le principe actif c'est une molécule contenu dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale et utilisé pour la fabrication des médicaments. Cette molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif, elle est issue de plantes fraîches ou des séchées, nous pouvons citer comme des parties utilisées: les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines.

Les plantes contiennent des métabolites secondaires peuvent être considérées comme des substances indirectement essentiels à la vie des plantes par contre aux métabolites primaires qu'ils sont les principales dans le développement et la croissance de la plante. (**Zerari,**

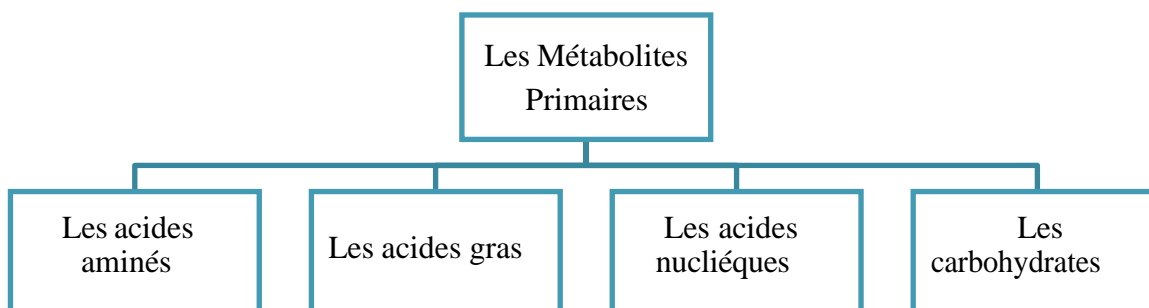
**2016**).

- On distingue deux classes de métabolites : métabolites primaires et métabolites secondaires.

##### **I.5.1. Métabolites Primaires :**

Les métabolites primaires est un type de métabolite impliqué directement dans la croissance, le développement et la reproduction normale d'une cellule ou d'un organisme, Ce composé a généralement une fonction physiologique dans cet organisme, c'est-à-dire une fonction intrinsèque, dans les métabolites primaire distingue : les carbohydrates, les lipides, les acides aminés, et les acides nucléiques.

Les métabolites primaires rassemblent les acides aminés, les lipides, les carbohydrates et les acides nucléiques (**Benslama, 2016**).

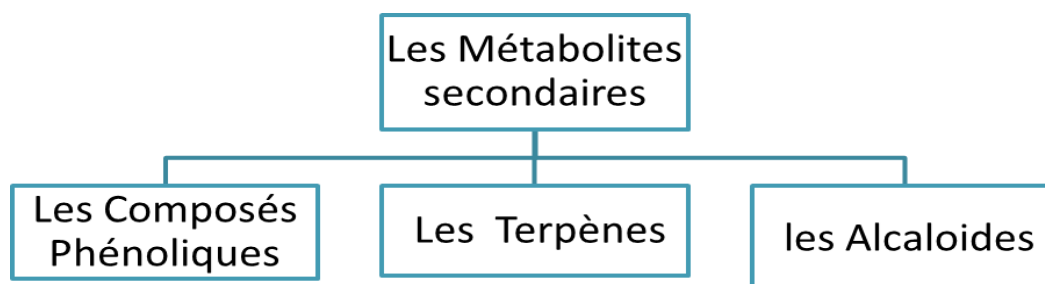


**Figure 01:** Schéma des métabolites primaires chez les plantes.

### I.5.2. Métabolites Secondaires :

Les métabolites secondaires peuvent être divisés en trois classes : Les polyphénols,

Les terpénoïdes, Les stéroïdes et alcaloïdes (**Seghaouil et Zermane, 2017**).



**Figure 02:** Schémas des métabolites secondaires chez les plantes.

#### I.5.2.1. Les Polyphénols :

Les polyphénols ou composés phénoliques forment une grande classe de produits chimiques qui on trouve dans les plantes au niveau des tissus superficielles, ils sont des composés photochimiques poly hydroxylés et comprenant au moins un noyau aromatique à 6 carbones. Ils subdivisent en sous classe principales; les acides phénols, les flavonoïdes, leslignines, les tanins... etc. (**Chakou et Medjoudja, 2014**).

Les phénols possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques (médicament d'aspirine dérivée de l'acide salicylique) (**Guelmine, 2018**).

**I.5.2.2. Terpènes et stéroïdes :**

Les terpénoïdes sont une vaste famille de composés naturels près de 15000 de molécules différentes et de caractère généralement lipophiles, leurs grandes diversités due au nombre de base qui constituent la chaîne principal de formule  $(C_5H_8)_n$  selon la variation de nombre  $n$ , dont les composés mono terpènes, sesquiterpènes, di terpènes, tri terpènes. Ces molécules présentent en forme des huiles essentielles; parfums et goût des plants, pigments (carotène), hormones (acide abscissique), des stéroïdes (cholestérol) (**Guelmine, 2018**).

**I.5.2.3. Les saponines :**

Le terme saponosides est dérivé de mot savon, sont des terpènes glycolyses comme ils peuvent aussi se trouve sous forme aglycones, ils ont un goût amer et acre (**Hopkins, 2003**). Ils existent sous deux formes, les stéroïdes et les terpénoïdes (**Guelmine, 2018**).

**I.5.2.4. Huiles essentielles :**

Les huiles essentielles sont des mélanges très complexes de substances volatiles aromatiques obtenues à partir d'une matière première végétale (**Nahal Boudierba, 2016**). Offrant à la plante une odeur caractéristique et on les trouve dans les organes sécréteurs Jouent un rôle de protection des plantes contre un excès de lumière et attirer les insectes pollinisateurs (**Guelmine, 2018**).

### I.5.2.5. Alcaloïdes :

Ce sont des substances organiques azotées d'origine végétale, de caractère alcalin et de structure complexe (**Ounis et Boumaza, 2018**). Son rencontré dans plusieurs familles des plantes.

La plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un goût amer et Certains sont fortement toxiques Ils se voient conférer des propriétés pharmacodynamiques importantes à faibles doses et sont reproductibles par synthèse. Les alcaloïdes, dont le poids moléculaire varie de 100 à 900 (**Gaci et Lahiani, 2017**).

#### I.5.2.5.1. Classification des alcaloïdes :

La classification des Ac est basée sur plusieurs critères : l'origine biologique, la voie de biosynthèse et la structure (**Badiaga, 2011**). On distingue alors trois grandes classes selon qu'ils possèdent ou non un acide aminé comme précurseur direct, et qu'ils comportent ou non un atome d'azote dans un hétérocycle:

##### I.5.2.5.1.1. Les alcaloïdes vrais :

Structure complexe azotée (N inclus dans un hétérocycle) et basique. Ils existent sous forme de sels. D'origine biosynthétique un acide aminé, ils ayant activité pharmacologique significative .comme : nicotine, Codéine, morphine... (**Tidjani et al., 2016**).


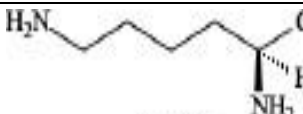
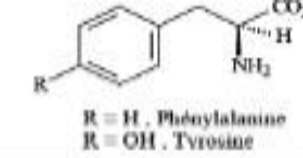
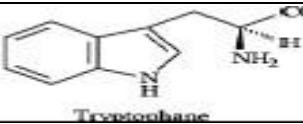
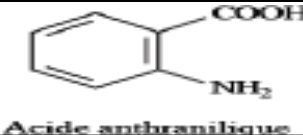
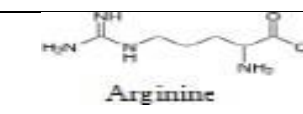


##### I.5.2.5.1.2. Les pseudo-alcaloïdes :

Ils représentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, ils sont basiques mais ne sont pas dérivés des acides aminés, par exemple la caféine et solanidine (**Muniz, 2006**).

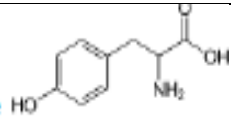
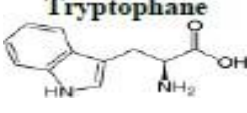
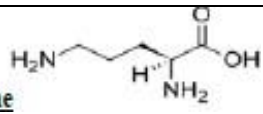
##### I.5.2.5.1.3 Proto alcaloïdes :

Amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle, basiques, élaborés in vivo à partir d'acide aminé, tels que : Adréraline, Dopamine (**Bruneton, 1999 ; Maldonado, 2012**).

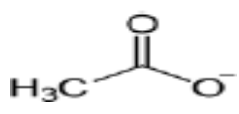
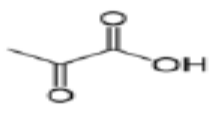
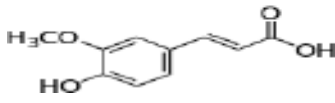
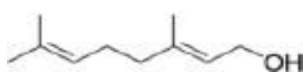
**Tableau 01 :** Principaux types d'alcaloïdes vrais et leurs précurseurs de synthèse en acides aminés (Fettoune et Founas, 2015).

Précurseurs (acides aminés)	Groupe d'alcaloïdes	Exemples
 <p>Ornithine</p>	Pyrrolidines, Pyrrolizidines Tropanes	Hygrine Mételoidine Atropine, Cocaïne
 <p>Lysine</p>	Pipéridines, Quinolizidines, Indolizidines	Conine, pipérine upinine Swansonine
 <p>R = H, Phénylalanine R = OH, Tyrosine</p>	Isoquinoléines	Codéine, morphine
 <p>Tryptophane</p>	Indoles	Sérotonine, tryptamine
 <p>Acide anthranilique</p>	Quinoléines, Quinazolines Acridines	Perforine, Péganine Acronycine
 <p>Arginine</p>	$\beta$ -carboline	Saxitoxine
 <p>Histidine</p>	Imidazoles	Histamine
 <p>Acide nicotinique</p>	Pyridines	Nicotine

**Tableau 02:** Principaux types des proto-alcaloïdes et leurs précurseurs de synthèse en acides aminés (Fettioune et Founas, 2015).

Précurseurs (acides aminés)	Groupe d'alcaloïdes	Exemples
<p><b>Tyrosine</b></p> 	Phényléthylamines	Adrénaline, Dopamine
<p><b>Tryptophane</b></p> 	Indolterpène	Yohimbine
<p><b>Ornithine</b></p> 	Pyrrolizidine	Stachydrine

**Tableau 03 :** Principaux types des pseudo-alcaloïdes vrais et leurs précurseurs de synthèse (Fettioune et Founas, 2015).

Précurseurs (acides aminés)	Groupe d'alcaloïdes	Exemples
<p><b>Acétate</b></p> 	Pipéridine Sesquiterpène	Coniine, Pinidine Worforine, Evonine
<p><b>Acide pyroviqque</b></p> 	Ephédra	Ephédrine, Cathine
<p><b>Acide férulique</b></p> 	Hényle	Capsaïcine
<p><b>Géranïol</b></p> 	Trepénoïde	Aconine, Gentianine
<b>Saponines</b>	Stéroïdes	Cholestane, Solanidine

**I.5.2.5.2. Distribution et localisation des alcaloïdes :**

Les alcaloïdes sont principalement présents dans le règne végétal chez les Angiospermes, les bactéries (pyocyanine de *Pseudomonas aeruginosa*) et les champignons (psilocine), et chez les animaux (flustramine, saxitoxin, samandarine,...etc.) (**Singla et al., 2010**).

**I.5.2.5.3. Extraction des alcaloïdes :**

Les alcaloïdes sont des composés organiques dont l'extraction est basée sur la différence de leurs solubilités en milieu acide et en milieu alcalin d'une part, et la nature de solvant d'une autre part (**Jean, 2009**).

En fonction du pH du milieu, les alcaloïdes sont sous forme de bases ou de sels. Cette propriété a une influence sur le type de solvant à utiliser lors de l'extraction. Il existe trois types généraux d'extraction des alcaloïdes:

- ✓ Extraction par solvant organique apolaire.
- ✓ Extraction par solvant organique polaire.
- ✓ Extraction par l'eau acidifiée (**Guessoumi, 2015**).

**I.5.2.5.4. Caractérisation des alcaloïdes :**

Les sels d'alcaloïdes donnent avec les complexes iodés de métaux lourds des précipités colorés caractéristiques. Les quatre réactifs les plus utilisés sont :

- ✓ le réactif de BOUCHARDAT : (solution iodo-iodurée) : précipités bruns ;
- ✓ le réactif de DRAGENDORFF : (solution iodo-bismuthite de potassium) : précipités orangés à rouge-vermillon ;
- ✓ le réactif de VALSER-MAYER (: solution de mercuri-iodure de potassium) : précipité blanc-jaunâtre.
- ✓ Réactif de Bertrand (silico-tungstique ou phospho-tungstique) : Précipité blanc jaunâtre
- ✓ A 1 ml de la solution aqueuse acide de sels d'alcaloïdes, ajouter 2 à 3 gouttes de réactif de Dragendorff (**Mohamed, 2010**).

**I.5.2.5.5. Dosage des alcaloïdes :****I.5.2.5.5.1. Dosage des alcaloïdes totaux :**

- ✓ **Dosage gravimétrique :** Il consiste à peser le résidu d'alcaloïdes totaux.
- ✓ **Dosage volumétrique :** Il met à profit le caractère basique des alcaloïdes ; on traite le résidu d'alcaloïdes totaux par une quantité connue et en excès d'acide titré et on détermine l'excès d'acide par une solution de base titrée ; on en déduit la quantité d'acide nécessaire pour neutraliser les alcaloïdes.
- ✓ **Dosage colorimétrique et spectro-photométrique :** Certains alcaloïdes peuvent donner des réactions colorées plus ou moins spécifiques pouvant être évaluées au spectrophotomètre.

**I.5.2.5.5.2. Dosage des alcaloïdes spécifiques :**

Elles sont diverses : Densitométrie après chromatographie sur couche mince semi quantitative, CPG, HPLC, Spectroscopie UV-visible (**Guessoumi, 2015**).

**I.5.2.5.6. Biosynthèse des alcaloïdes :**

L'origine des alcaloïdes vrais remonte aux acides aminés entre autres: l'ornithine, la lysine, la phénylalanine, la tyrosine, le tryptophane, l'histidine et l'acide anthranilique.

La première étape consiste dans tous les cas à la décarboxylation des acides aminés par des décarboxylases spécifiques. La tyrosine et la phénylalanine, composés à l'origine du noyau aromatique sont les précurseurs de l'important groupe des alcaloïdes isoquinoléiques. Leur synthèse s'effectuent le plus souvent au niveau de sites précis, ils sont ensuite transportés dans leurs sites de stockage (**Nacoulma, 2012**).

**I.5.2.5.7. Les activités biologiques et l'Intérêt thérapeutique des alcaloïdes :**

Les alcaloïdes sont des substances particulièrement intéressantes pour leurs activités biologique qui s'exercent dans les domaines les plus variés sur les mammifères comme les pathologies du cœur, le cancer, le diabète, l'hypertension, et la maladie d'Alzheimer.

Sur le système nerveux central ➤ Dépresseur (morphine et scopolamine) ➤ Stimulant (caféine, strychnine) Sur le système nerveux autonome ➤ Sympathomimétique (éphédrine) ➤ Sympatholytique (yohimbine et certains alcaloïdes de l'ergot de seigle) ➤ Parasympathomimétique (ésérine, pilocarpine) ➤ Parasympatholytique (atropine et hyoscyamine) ➤ Ganglioplégique (spartéine, nicotine) Au niveau vasculaire: ➤

hypertenseurs (éphédrine, hydrastine), ➤ hypotenseur (yohimbine), ➤ la vincamine améliore la circulation cérébrale. Autres actions : ➤ Curarisant et anesthésiques locaux (cocaine), ➤ anti- fibrillants (quinidine ), anti-tumoraux (vinblastine, ellipticine), ➤ antipaludique (quinine), ➤ amoebicides (émétines).

Ils agissent à faibles doses et présentent une forte toxicité parfois même à très faible dose (aconitine). (**Bourgou et al., 2016**).

---

## *Chapitre II :*

*La phytothérapie et les plantes étudiées, les  
activités biologique des alcaloïdes*

---

## **I. La phytothérapie**

### **I.1. Historique :**

Les soins par les plantes, aussi appelées « les simples », ou la phytothérapie, est une science millénaire très ancienne basée sur un savoir empirique qui s'est transmis et enrichi au fil d'innombrables générations. Il est très difficile d'établir avec précision l'origine de la première utilisation des plantes par les humains comme thérapie car toutes les cultures les ont utilisées à un moment de leur histoire comme source de traitement.

Au cours de l'évolution : hasard, négligence et une indéterminable série d'essais et d'erreurs ont permis à l'homme d'acquérir des bonnes et des mauvaises expériences avec les différentes espèces (herbes, arbres, mousse, champignon...etc.). On choisissait souvent les plantes pour leur apparence qui évoquait un organe ou une affection et il s'avéra souvent que cette similitude indiquait mystérieusement un effet thérapeutique.

A l'origine, il semble que la transmission du savoir se fait de façon orale et se perpétue avec la tradition. La phytothérapie a été pendant des siècles, utilisés par les chamans, les druides et les prêtres dans leurs pratiques mystiques et c'est au fil des siècles que l'homme a su exploiter les vertus thérapeutiques des plantes (**Merad et al., 2019**).

### **I.2. Définition :**

Le mot phytothérapie se compose étymologiquement de deux racines grecques : "photon" et "therapeia" qui signifient respectivement "plante" et "traitement" (**Mansour, 2015**).

Nous pouvons la répartir en trois types de pratiques:

- Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement ;
- Une pratique basée sur les avancées et les preuves scientifiques, qui recherchent des principes actifs extraits des plantes ;
- Une pratique de prophylaxie, déjà utilisée dans l'antiquité. L'homme est déjà phytothérapeute sans le savoir: c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage d'Ail, du Thym, du Gingembre ou simplement du Thé vert ; une alimentation équilibrée et contenant certains éléments actifs étant une phytothérapie prophylactique (**Boumediou et Addoun, 2017**).

### I.3. Différents types de la Phytothérapie :

**I.3.1. Aromathérapie :** est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.

**I.3.2. Gemmothérapie :** se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicelles.

**I.3.3. Herboristerie :** correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.

**I.3.4. Homéopathie :** a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

**I.3.5. Phytothérapie pharmaceutique :** utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats... (Zerari M, 2016).

### I.4. Les avantages et l'efficacité de la phytothérapie :

-De nombreuses études scientifiques relatent les effets bénéfiques des plantes, parfois même supérieurs aux médicaments, et ce dans les plus grandes revues médicales.

-Quatre organismes aujourd'hui s'attachent à démontrer leur efficacité :

L'EMA, l'ESCOP, l'OMS et la Commission E en Allemagne

Ces 4 instances répertorient les vertus médicinales des plantes, étudient les usages traditionnels et se prononcent sur leur utilité dans le traitement de certains symptômes ;

-Les médicaments chimiques provoquent souvent des effets secondaire néfastes (responsables de 10 à20% des hospitalisations), contrairement aux phyto médicaments qui ne présentent quasi pas d'effets secondaires si utilisé avec précaution.

-Les plantes médicinales sont beaucoup moins chères que les médicaments de synthèse.

- La phytothérapie peut être utilisée comme un moyen de prévention.
- La phytothérapie est accessible pour tout le monde et ne nécessite pas d'obtenir une ordonnance.
- Le corps humain est mieux adapté à un traitement à base de plantes qu'à une thérapie essentiellement chimique (**Oullai L et al., 2018**).

#### **I.5. Quelques risques liés à la phytothérapie :**

Les plantes ne sont pas toujours sans danger, elles paraissent anodines mais peuvent se révéler toxiques ou mortelles pour l'organisme. Il arrive aussi qu'une partie seulement de la plante présente un danger ex : le ricin, seules les graines sont toxiques. Elles sont parfois à éviter en association avec d'autres médicaments et peuvent être contre indiquées dans certains cas, comme les maladies chroniques (diabète, hypertension...etc) et certains états physiologiques (grossesse, enfants...etc).

Beaucoup de plantes médicinales et de médicaments sont thérapeutiques à une certaine dose et toxiques à une autre. Tout dépend des compositions de ces plantes, c'est le cas particulier des produits végétaux riches en: saponosides, terpènes, alcaloïdes, ou autres substances chimiques.

La composition d'une plante peut varier d'un spécimen à un autre, dépendant du terrain, des conditions de croissance, d'humidité, de température, d'ensoleillement. De même, il ne faut pas utiliser des plantes d'origine douteuse, puisque les facteurs de pollution, la cueillette et les méthodes de conservation et de stockage peuvent altérer leurs propriétés.

La ressemblance de la dénomination et de l'aspect macroscopique, pose un problème et peut conduire à des erreurs sur l'identité de la plante médicinale ; la confusion entre certaines plantes qui se ressemblent (**Boumediou et Addoun, 2017**).

#### **I.6.Principe de choisir les alcaloïdes :**

Les plantes sont depuis toujours une source essentielle de médicaments. Elles sont capables de produire une grande diversité de produits qui ne participent pas à leur métabolisme de base Parmi ces composés, les alcaloïdes sont des substances importantes du fait qu'ils possèdent de nombreuses propriétés biologiques, notamment thérapeutique, pharmaceutiques et alimentaires. Les revues bibliographiques, ont permis de choisir 10 plantes, choix c'est porté sur ces plantes car celles-ci sont connues par leur large utilisation

médicinales et comme anti inflammatoires grâce à ses effets bénéfiques qu'on déjà touché dans la recherche bibliographique.

## II. Les plantes étudiées riche en alcaloïde :


### II .1.Matricaria pubescens :

Matricaria pubescens, est une plante aromatique spontanée et endémique. Elle appartient à la famille des Astéracée, abondance dans les régions saharienne (Zarrou, 2012).

#### II .1.1.Description botanique :

Matricaria pubescens, elle possède de nombreuses tiges couchées puis redressées sous forme de touffes. Les feuilles découpées et velues sont d'un vert sombre. Bractées et ayant une marge membraneuse large, les fleurs toutes en tubes, de coloration jaune, sont groupées en capitules dont le diamètre est de 6 à 7mm (Merad et al., 2022).

#### II.1.2. Classification botanique :

Régne	Plante	
Embranchement	Spermaphytes	
Sous-Embranchement	Angiospermes	
Classe	Monocotylédones	
Sous-classe	Compositae	
Ordre	Asterales	
Famille	Astéracées	
Genre	Matricaria	
Espèce	Matricaria pubescens	
Nom vernaculaire	Guretoufa (Algérie) Ouazouza	
<b>Tableau 04</b> : Classification botanique de Matricaria pubescens (Judd et al., 2002 ; Ozenda, 2004).		<b>Figure 03</b> : Photographie de la plante Matricaria pubescens (Djellouli et al., 2013).

### II.1.3. Compositions chimiques :

Les composés phytochimiques thérapeutiques trouvés dans *Matricaria pubescens* comprennent les alcaloïdes, les saponines, les terpènes et les stéroïdes, Les polyphénols, tannins et flavonoïdes (Merad et al., 2022).


### II.2. *Euphorbia guyoniana* :

C'est une plante de la famille d'Euphorbiaceae. Elle est commune dans tout le Sahara septentrional et les régions pré désertiques. Elle pourrait être observée en pieds isolés et en petits groupes dans les zones ensablées et elle a été répertoriée également dans le sable de l'étage tropical (Djaber et al., 2016).

#### II .2.1.Description botanique :

C'est une plante longue traçante verte de (30 cm à 1 m) de hauteur, très ramifiées. Elle présente un système racinaire très développé pénétrant profondément dans le sol. ayant Les fleurs et cyathe, des boules jaunes, des petites boules vertes (Smara, 2014). Les tiges dressées, il part du sol de nombreuses tiges. Les feuilles sont étroites et alternes se desséchant rapidement. Il y a un seule cyathe terminal très petit moins de 2 mm. Les graines sans caroncules, noirâtres et munies de côtes longitudinales grises, glande de la cyathe arrondies, sans pointe. Cette plante se caractérise par leur latex, liquide blanc et qui est toxique. La toxicité existe également dans les graines, utilisées autrefois comme purgatif (Djaber et al., 2016).

### II.1.2. Classification botanique :

<b>Règne</b>	Plantae	
<b>Embranchement</b>	Magnoliophyta	
<b>S/ Embranchement</b>	Angiospermes	
<b>Classe</b>	Magnoliopsida- Dicotylidmones	
<b>Ordre</b>	Malpighiales	
<b>Famille</b>	Euphorbiaceae	
<b>Genre</b>	Euphorbia	
<b>Espèce</b>	Euphorbia guyoniana	
<b>Nom vernaculaire</b>	Lebbina(Algérie)	
<b>Tableau05 :</b> Classification systématique d'Euphorbia guyoniana (Djaber et al., 2016).		<b>Figure 04:</b> La partie aérienne d'Euphorbia guyoniana (Ahmed, 2006).

### II.2.3. Compositions chimiques :

L'analyse chimique sur l'Euphorbia montre que les parties aériennes de la plante, à caractériser deux di terpènes polyesters (Bruneton, 1999). Les racines d'E. guyoniana a permis d'isolés 20 composés. Des autres études sont réalisées sur la plantes, alcaloïdes, tanin et tri terpène (Bruneton, 1987).


### II.3. Pergularia tomentosa L :

C'est une plante de la famille d'Asclépiadacées. Se trouvent principalement dans les régions tropicales et subtropicales. Elle utilisé dans la médecine traditionnelle (Al-mekhlafi et Masoud, 2017).

#### II .3.1. Description botanique :

Cette plante peut atteindre 1 m, l'arbuste vivace environ 50- 60 cm. Ainsi que des tiges ligneuses plus anciennes autour desquelles les plus jeunes s'enroulent. Des poils verts dressés recouvrent les tiges et les feuilles sont opposées, entières, 1-2 cm. long, en forme de cœur, avec de longues tiges également couvertes de poils verts. De petites fleurs à 5 pétales libres jaune blanchâtre sont également présentes. Les fruits sont des follicules oblongs, globuleux, couverts de soies charnues. Un liquide collant blanc des feuilles et des fruits est secrétées. (Benhouhou, 2005).

### II.3.2.Classification botanique

<b>Règne</b>	Plantae	
<b>Embranchement</b>	Spermaphytes	
<b>Classe</b>	Dicotylédones	
<b>Sous Classe</b>	Rosidae	
<b>Ordre</b>	Gentianales	
<b>Famille</b>	Asclepiadeceae	
<b>Genre</b>	Pergularia	
<b>Espèce</b>	Pergularia tomentosa L	
<b>Nom vernaculaire</b>	Galga (Fagous lahmar)	
<b>Tableau 06 : Classification botanique de Pergularia tomentosa (Dahane et Rouissat, 2017).</b>		<b>Figure 05: Photographie du Pergularia tomentosa (Tili, 2015).</b>

### II .3.3.Compositions chimiques :

Pergularia tomentosa est connu par son contenu en molécules biologiquement actives tels que les polyphénols: flavonoïdes, tanins, glycosides cardiaques, les glycosides cyanogènes, des saponines, des flavonoïdes, des tanins (**Hassan et al., 2007**).


### II .4.Calotropis procera Ait :

Calotropis procera appartient à la famille des Asclépiadacées. C'est une plante répandue dans toute l'Afrique intertropicale, surtout dans les régions sèches (**Nikiema, 2005**).

#### II.4.1. Description Botanique :

C'est un arbuste nettement divergent à la base, d'environ 2 m de haut, l'écorce crevassées, beige clair, s'apparente à du liège. Les feuilles larges de 8 à 15 cm, sont coriaces et persistantes. De forme Ob ovale, elles sont légèrement pointues. Opposées, sessiles, elles ont une couleur vert. Les inflorescences en cymes portent de magnifiques fleurs odorantes à cinq pétales, dont la couleur varie du blanc vert au rose pourpre ou mauve. Les fruits de gros follicules renflés ovoïdes. Ils renferment une quantité de graines aplaties, bien rangées, avec à leur sommet une touffe de soies blanches, qu'ils libèrent quand ils sèchent. La floraison se fait toute l'année, aussi bien en saison sèche qu'en saison des pluies. La reproduction se fait par les graines (**Naculoma, 1996 cité par Nikiema., 2005**). Le Calotropis contient un latex blanc toxique, qui s'écoule à la moindre blessure (**Benchalah et al., 2006**).

II.4.2. Classification botanique :

<b>Règne</b>	Plantae	
<b>Embranchement</b>	Magnoliophyta	
<b>Sous-embranchement</b>	Angiospermes	
<b>Classe :</b>	Magnoliopsida	
<b>Sous-classe :</b>	Asteridae	
<b>Ordre</b>	Gentianales	
<b>Famille</b>	Asclepiadaceae	
<b>Genre</b>	Calotropis procera Ait	
<b>Nom vernaculaire</b>	Amaya	
<b>Tableau 07 :</b> Classification botanique de Calotropis procera Ait (Nikiema, 2005).		<b>Figure 06 :</b> Photographie du Calotropis procera Ait ( M. ben hassen, 2014).

II.4.3 Compositions chimiques :

Calotropis procera est connu par son contenu en molécules biologiquement actives tels que les Cardénolides (Calotropine, Calotropagénine, Acide -19 –calotropine) et Polysaccharide (D-glucose +D-arabinose + D-glucosamine +L- rhamnose). (Nikiema, 2005).


II.5. Ziziphus lotus :

Zizyphus Lotus (Z. Lotus), également connu sous le nom de jujube, appartient à la famille des angiospermes Rhamnacées. Ce sont des arbres, des arbustes, des lianes ou des plantes herbacées Communément (Abdoul, 2016).

II.5.1. Description Botanique :

Le jujubier est un arbuste épineux, ils forment des touffes de quelque mètre de diamètre peuvent atteindre 2m de haut. Ses feuille sont courtement pétiolées, glabre, caduque, alternée set ovale à marge entière. Chaque feuille porte à sa base deux stipules transformées en épines inégale et vulnérable. Les fleurs sont jeunes, pentamères et groupées en inflorescence cymeuses. Les fruits sont de drupes à noyaux sodés. L'endocarpe mucilagineux, appelée «Nbag», est sucré et comestible (Laouedj, 2018).

### II.5.2. Classification botanique :

<b>Règne</b>	Plantae	
<b>Embranchement</b>	Magnoliophyta (= Phanérogames)	
<b>Sous-embranchement</b>	Magnoliophytina (= Angiospermes)	
<b>Classe</b>	Magnoliopsida (Dicotylédones)	
<b>Sous-classe</b>	Rosidae	
<b>Ordre</b>	Rhamnales	
<b>Famille</b>	Rhamnaceae	
<b>Tribu</b>	Zizyphae	
<b>Genre</b>	Genre Zizyphus	
<b>Espèce</b>	Espèce Zizyphus lotus L.	
<b>Nom vernaculaire</b>	Sedra (Afrique du Nord)	
<b>Tableau 08 :</b> Classification botanique de l'espèce Zizyphus lotus (Ghedira, 2013).		<b>Figure 07 :</b> Photographie du Plante de Zizyphus lotus (Vannette, 2018).

### II.5.3. Compositions chimiques :

Le Zizyphus lotus est connu par son contenu en molécules biologiquement actives tels que les polyphénols (flavonoïdes, tanins), les tris terpènes, les antrachinones, les alcaloïdes (cyclopeptides et isoquinolides), les saponosides (Abdoul, 2016).


### II.6. Saussurea costus :

Saussurea costus (synonyme de Saussurea lappa). Appartient de la famille Astéracées localement connu sous le nom de Kuth .Ou S. costus c'est une herbe pérenne robuste de l'Himalaya (Kulsoom et al., 2014).

**II.6. 1. Description Botanique :**

C'est une grande herbe vivace, atteignant 1 à 2 m de hauteur la tige est droite, robuste, fibreuse et la racine est une longue branche d'environ 60 cm de long, avec une odeur particulière. Les feuilles sont lobées, pétiolées, membraneuses, irrégulièrement dentées ; les feuilles supérieures sont petites, les feuilles basilaires sont grandes, les pétioles sont long lobés, ailés, les fleurs sont sessiles, violet foncé à noires, disposées en terminales, axillaires. D'environ 1,7 cm de long, la papaye est duveteuse et plumeuse, ce qui donne au capitule fructifère un aspect particulier. Les fruits de *S.costus* est en forme de coupe, incurvé comprimé et poilu (**Kulsoom et al., 2014**).

**II.6.2.Classification botanique :**

<b>Règne</b>	Plantae	
<b>Embranchement</b>	Virideplantae	
<b>Sous-embranchement</b>	Streptophyta	
<b>Division</b>	Tracheophyta	
<b>Classe</b>	Magnoliopsida	
<b>Ordre</b>	Asterales	
<b>Famille</b>	Asteraceae	
<b>Genre</b>	Saussurea	
<b>Espèce</b>	Saussurea costus	
<b>Nom vernaculaire</b>	Kist lhindi	
<b>Tableau 09 :</b> Classification botanique de l'espèce <i>Saussurea costus</i> ( <b>Zahara et al., 2014</b> ).		<b>Figure 08 :</b> Photographie du plante de <i>Saussurea costus</i> ( <b>Zahara et al., 2014</b> ).

**II .6.3.Copositions chimiques :**

Les racines du *S.costus* contiennent plusieurs molécules biologiquement actives, y compris les terpènes, les lignanes, les phytosterols, les alcaloïdes, les anthraquinones...etc. Cependant elles sont notamment riches en sesquiterpènes lactones et en flavonoïdes qui sont largement les responsables des effets pharmaceutiques (**Zhang et al., 2014**).


**II.7. Ajuga iva :**

Le genre ajuga appartient à la famille des Labiées avec plus de 300 espèces différentes.cette plante est largement distribuée dans les régions arides d'europe, d'Assie, d'Afrique et d'australie (IsrailiZ et al., 2009).

**II.7. 1. Description Botanique :**

C'est une plante herbacée de petite taille, de 5 à 20 cm de hauteur. Elle est vivace avec multiplication dite végétative qui est presque toujours plus rapide que la production par les graines (Halimi, 2004). Les tiges sont étalées, rameuses, la base est ligneuse. Les feuilles sont denses, très serrées ; elles sont sessiles : leur forme est étroite, linéaire et lancéolée (5 à 20 fois plus longues que larges) ; La période de floraison est entre Mai et Juin (Batanouny et al., 1999; Halimi, 2004). Elles sont entières, plus au moins crénelées ou finement dentelées au sommet. L'inflorescence consiste en des fleurs solitaires ou groupées par 2 ou encore par 4 qui apparaissent à l'aisselle des feuilles. La fleur est plus petite que les feuilles, de petite taille, rose ou blanche, parfois jaunâtre ou pourpre. Les fruits sont des nucules réticulés, (Ait Youssef, 2006).

**II.7.2.Classification botanique :**

<b>Règne</b>	Plantae	
<b>Embranchement</b>	Spermaphytes	
<b>Sous-Embranchement</b>	Angiospermes	
<b>Classe</b>	Dicotylédones	
<b>Ordre</b>	Lamiales/ tubiflorae	
<b>Famille</b>	Lamiacée	
<b>Genre</b>	Ajuga	
<b>Espèce</b>	Ajuga iva	
<b>Nom vernaculaire</b>	Chendgoura(Algérie)	
<b>Tableau 10 : Classification botanique d' Ajuga iva (Ghedira et al., 1991; Halimi, 2004).</b>		

**II .7.3.Compositions chimiques :**

Les analyses phytocimique montre que l'ajuga iva contient les composés poly phénoliques.Les flavonoïdes, les tannins, tri terpènes et les huiles essentielles, les alcaloïdes se trouvent en grande quantité dans l' Ajuga iva. Elle contient aussi les anthocyanes (El Hilaly et al.,2004).


**II .8. Hammada scoparia Pomel :**

Hammada scoparia Pomel est une plante médicinale appartient famille des Chénopodiacées. (Allaoui et al., 2016) on le trouve dans les régions arides et semi-arides et quelques régions de la méditerranées (Zerriouh, 2015).

**II.8. 1.Description Botanique :**

C’est un arbuste halophyte à tige grêle et ramifié répartis ; contient des épis floraux courts et les fruits roses ou rouges (Loucif, 2020). Ou début de l’hiver se compose à grains horizontales avec de taille différentes (entre 3 à 5 cm) à diamètre 1,5 mm (Guettiani, 2021) ; à forme variable, j’usqu’à 1 m de hauteur (Bouchrite et al., 2018).

**II.8.2.Classification botanique :**

Règne	Plantae	
Embranchement	Spermatophytes	
Sous Embranchement	Angiospermes	
Classe	Magnoliopsida	
Ordre	Caryophyllales	
Famille	Amaranthaceae	
Genre	Haloxylon	
Espèce	Hammada scoparia pomel	
Nom vernaculaire	Remth (localement)	
<b>Tableau 11 :</b> Classification botanique de Hammada scoparia pomel (Boucherit et al.,2018).		<b>Figure 10 :</b> Photographie de la partie aérienne de la plante Hammada scoparia Pomel(Guettiani, 2021).

**II .8.3.Compositions chimiques :**

Une analyse préliminaire de la plante H. scoparia pomel a révélé la présence de plusieurs groupes de composés dont des flavonoïdes, des tanins, des saponines, des anthocyanes, des alcaloïdes, des terpènes/stéroïdes. La composition phénolique ainsi que les alcaloïdes de la plante ont fait l’objectif de quelques études. (Benkherara et al., 2021)


### II.9.Ferula Assafoetida :

Ferula assa-foetida est une espèce de plantes à fleurs herbacées vivaces de la famille des Apiécées. Elle est régulièrement citée comme la source principale d'ase fétide, mais le nom Ferula assa-foetida L. ne s'applique en réalité qu'à une espèce endémique du sud-ouest de l'Iran. (Pimenov et al., 2020)

#### II.9. 1.Description Botanique :

L'asafoetida est une oléo-gomme-résine. La gomme-résine est une masse amorphe. L'asafoetida se présente sous trois formes, à savoir la pâte, la larme et la masse (bloc ou morceau). La pâte et les larmes sont des formes pures, mais la masse constitue l'essentiel du médicament. Les larmes, dont certaines sont séparées et d'autres plus ou moins agglutinées, sont arrondies ou aplaties et varient de 0,5 à 4 cm de diamètre. Elles sont d'un jaune terne ou parfois d'un gris terne ; certaines s'assombrissent en se conservant, devenant finalement brun rougeâtre, mais d'autres conservent leur couleur d'origine pendant des années. La variété rouge est dérivée de F. foetida. Lorsqu'elles sont fraîches, elles sont généralement coriaces à des températures ordinaires, devenant plus dures lorsqu'elles sont refroidies et plus molles lorsqu'elles sont réchauffées (anonyme 01., 2023).

#### II.9.2.Classification botanique :

Règne	Plantae	
Embranchement	Tracheophyta	
Sous Embranchement	Angiospermes	
Classe	Magnoliopsida	
Ordre	Apiales	
Famille	Apiaceae	
Genre	Ferula	
Espèce	F.assafoetida	
Nom vernaculaire	Hiltit	
Tableau 12 : Classification botanique de Ferula Assafoetida (anonyme 02, 2023).		

#### II .9.3.Compositions chimiques :

Les analyses phytochimique de F.assafoetida montre la présence de coumarines et sesquiterpène coumarines, Di terpène, et autre composants telles que Glucuronic acid Rhamnose, Luteolin 7-b-D-glucopyranoside, Ferulic acid. (A. Amalraj et al., 2017)


**II. 10. Solenostemma argel :**

Solenostemma argel est une espèce d'un genre monotypique appartenant à la famille des Asclépiadacées (Benzid, 2012). On les retrouve essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales (Endress et Bruyns, 2000), mais quelques espèces sont aussi présentes en zones tempérées. Sont utilisées dans la médecine traditionnelle.

**II.10. 1.Description botanique :**

Un arbuste vivace de 60 cm De haut avec plusieurs tiges vigoureuses. Les feuilles sont opposées, ovales, glauques, coriaces et couvertes de poils fins. Les nombreuses fleurs ont des pétales blancs et une forte odeur. Les inflorescences sont des ombelles denses qui donnent à la plante un aspect attrayant. Les fruits sont des follicules épais, pyriformes, de couleur violette, (5 cm) de longueur et (1,5 à 2 cm) de largeur, ils contiennent des graines pubescentes (Benhouhou, 2005).

**II.9.2.Classification botanique :**

<b>Règne</b>	<b>Plantes</b>	
<b>Emb</b>	Spermatophytes	
<b>Sous/Emb</b>	Angiospermes	
<b>Classe</b>	Dicotylédones	
<b>Ordre</b>	Gentianales	
<b>Famille</b>	Asclepiadaceae	
<b>Genre</b>	Solenostemma	
<b>Espèce</b>	S. argel (Delile) Hayne	
<b>Nom vernaculaire</b>	Klachem	
<b>Tableau 13 : Classification botanique de S.argel (Burkill, 1985).</b>		<b>Figure 12 : Photographie du Plante de Solenostemma argel (Benchelah et al., 2004).</b>

**II .9.3.Compositions chimiques :**

Des études phytochimiques de S. argel ont détecté la présence flavonoïdes, kaempférol, quercétine, rutine, flavonols, flavanones, chalcones et alcaloïdes (Ibrahim et al., 2015).

### III. Etudes des activités biologiques :

#### III.1. L'activité anti-inflammatoire :

##### III.1.1. L'inflammation et les anti-inflammatoires :

###### III.1.1.1. L'inflammation :

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression. Le rôle de cette réponse inflammatoire est d'éliminer l'agent agresseur et de permettre la réparation des tissus. Elle permet donc de maintenir l'intégrité du «soi» (**Boudjida et Halit-Sahnoun, 2017**).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. En effet, les cellules de l'immunité qui sont en garde détectent automatiquement l'envahisseur et une série des réactions biochimiques est déclenchée pour empêcher l'agent agresseur de se propager en lançant une réparation (**Ibrahima, 2019**).

###### III.1.1.2 Les anti-inflammatoires :

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse du type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), morphinique.

###### III.1.1.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

C'est l'une des classes thérapeutiques à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. C'est une catégorie de médicaments renfermant de nombreuses molécules telles que le Diclofénac, l'Ibuprofène, l'Aspirine et l'Indométacine (**Erdogan et al., 2019 ; Hassan et al., 2019 ; Katsinelos et al., 2019**). Leur mode d'action repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase 1 et/ou 2, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique (**Zhao et al., 2021**). Cette propriété commune à tous les AINS conduit à une diminution de 50% de la production des prostaglandines, des prostacylines et des thromboxanes, importants médiateurs de l'inflammation (**Grandin, 2013 ; Katsinelos et al., 2019**).

Malheureusement, ils sont également associés à de nombreux effets délétères car leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux et le dysfonctionnement plaquettaire. D'autres effets secondaires comme l'hypertension associée au dysfonctionnement rénal ont été également mentionnés (**Mebirouk, 2017 ; Capet et al., 2001 ; Orliaguet et al., 2013**).

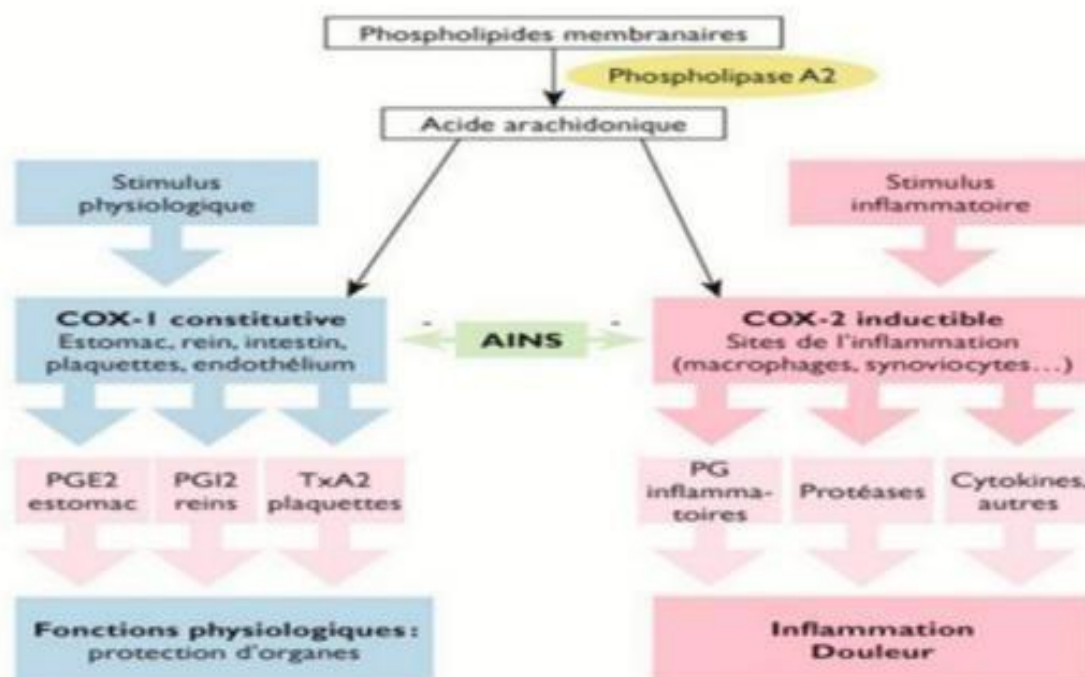
### III.1.1.2.1.1. Métabolisme de le Diclofénac :

#### III.1.1.2.1.1.1. Propriétés pharmacocinétiques :

- ✓ **Absorption** : Le Diclofénac est absorbé à 100% après une administration orale. Toutefois, en raison du premier passage hépatique, seulement 50% de la dose absorbée est systématiquement disponible. Les aliments n'ont pas d'effet significatif sur l'ampleur de l'absorption du Diclofénac.
- ✓ **Distribution** : Le volume de distribution du Diclofénac est de 1,4 l/kg. Il se lie à plus de 99% aux protéines plasmatiques (albumine). Le Diclofénac diffuse dans et en dehors du liquide synovial selon le gradient de concentration, mais on ne sait pas si cette diffusion joue un rôle dans l'efficacité du Diclofénac.
- ✓ **Métabolisme** : Cinq métabolites ont été identifiés dans le plasma et les urines. Le Diclofénac est hydroxylé au niveau hépatique avant qu'il subisse une glucuroconjugaison et une sulfonoconjugaison suivi d'une excrétion biliaire. Il n'y a qu'un seul métabolite qui est le 4'hydroxy-diclofénac dont persiste l'activité pharmacologique, mais elle reste très faible.
- ✓ **Excrétion** : L'infime quantité de la forme inchangée est éliminée dans les urines ainsi que 65% des métabolites, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie du Diclofénac inchangé dans le plasma est entre 1,2 et 2 heures, sachant que 35% de la dose rentre dans le cycle entérohépatique.

#### III.1.1.2.1.1.2. Propriétés pharmacodynamiques :

Mécanisme d'action L'action d'une dose unique est beaucoup plus longue que sa demi-vie, cela s'explique en partie par les concentrations élevées présentes dans le liquide synovial. Le mécanisme d'action exact n'est pas connu mais il est assimilé aux autres AINS, en bloquant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX). L'inhibition de la COX engendre la diminution de la prostaglandine au niveau de l'épithélium de l'estomac la rendant très sensible à la corrosion par l'acidité gastrique, sachant que le Diclofénac a une petite préférence à bloquer les COX2 ce qui le rend moins agressif par rapport à l'Aspirine et l'Indométacine. Le Diclofénac est le seul AINS qui apparemment inhibe aussi la lipo-oxygénase (LOX) diminuant ainsi la synthèse des leucotriènes (médiators pro-inflammatoires). Il est aussi soupçonné qu'une action sur la phospholipase A2 est ajoutée à l'ensemble des mécanismes provoquant ainsi des actions antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire (S. Swarnalata, 2008).



**Figure 13 :** Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ferrer et al., 2019).

### III.1.1.2.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tels que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes. Parmi eux, on peut citer : le méthylprednisolone, le bêtaméthasone, la prednisone et la prédnisolone. Comme pour les AINS, l'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie (Kessel et al., 2014, Danielson et al., 2018).

### III.1.1.2.2.1. Métabolisme de la Prednisone :

#### III.1.1.2.2.1.1. Propriétés Pharmacocinétique :

- ✓ **Absorption** : L'absorption digestive (dans la partie initiale du jéjunum) de la prednisone est rapide, d'environ 80 % par voie orale après dose unique. Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique est de 205 minutes (3,4 à 3,8 heures). Après absorption, la Prednisone est transformée en Prednisolone, métabolite actif, par 11 $\alpha$  hydroxylation hépatique. Le métasulfobenzoate de Prednisolone (Solupred®) est toutefois moins bien absorbé que la Prednisone (precortyl®) ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité. Cela incite donc à choisir plutôt la Prednisone dans le traitement des maladies inflammatoires.
- ✓ **Fixation protéique** : Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée, 90 % pour la Prednisone et la Prednisolone, 77 % pour la Méthylprednisolone à deux protéines de transport.
- ✓ **Métabolisme** : Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Le métabolisme de la Prednisone est hépatique. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la Prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 $\alpha$ hydroxysterroïde déshydrogénase ainsi que les 20 céto-stéroïde réductases.
- ✓ **Élimination** : L'élimination est urinaire sous forme de métabolites conjugués (80 %) et de Prednisolone non transformée (20 %). La demi-vie d'élimination plasmatique des corticoïdes est de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures (**Dramane et Kone, 2001**).

#### III.1.1.2.2.1.2. Propriétés Pharmacodynamie :

Mécanisme d'action tissulaire, L'action des AIS est analysée à 3 niveaux :

- La diminution de la mobilité des cellules impliquées dans l'inflammation.
- La diminution de la production des substances vaso-actives intervenant dans les phénomènes inflammatoires.
- La diminution de la fonction des cellules immunocompétentes intervenant dans l'inflammation chronique (**Moulin et Coquerel, 2002**).

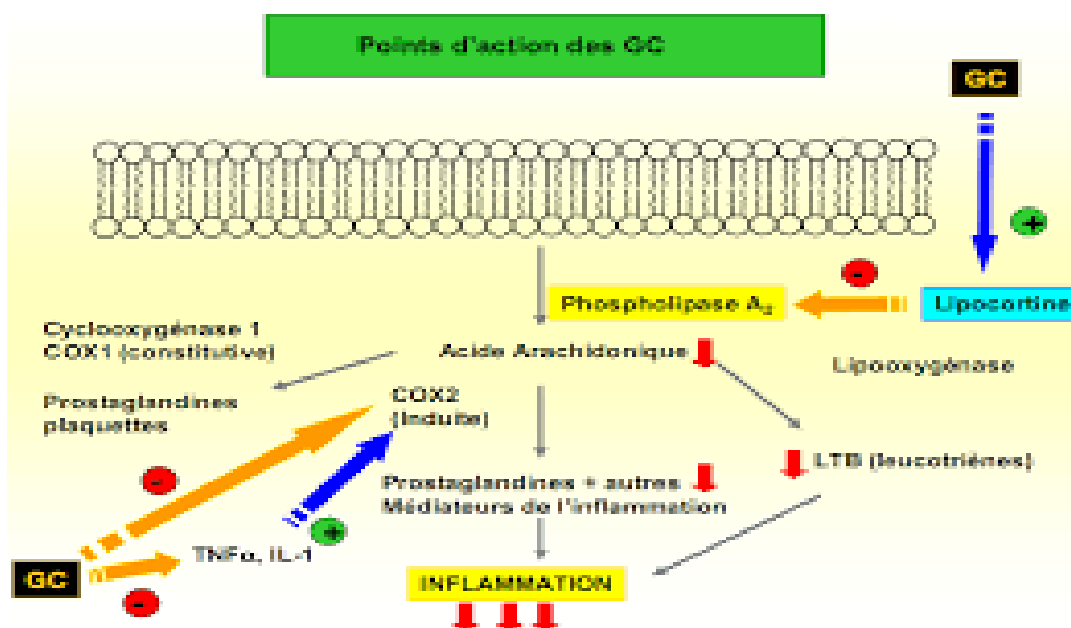


Figure 14 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires stéroïdiens

(Anonyme 03, 2023).

### III.1.1.2.3. Anti-inflammatoires naturels morphiniques :

Des études menées in vitro et in vivo ont démontré l'effet anti-inflammatoire des composés phytochimiques issus du règne végétal sont très nombreux avec une gamme variée d'activités biologiques (Dhingra et al., 2018). Ces substances actives peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire en inhibant par exemple l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires; Parmi eux, certains possèdent une activité anti-inflammatoire et ont pour cibles particulières la COX -1 et -2, les lipoxygénases (LOX), le NO, la phospholipase A2 (PLA2), etc. Ces molécules présentent un intérêt crucial car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, avec moins d'effets secondaires (Maroon et al., 2010 ; Mebirouk, 2017 ; Dhingra et al., 2018).

#### III.1.1.2.3.1. Métabolisme de la Morphine :

##### III.1.1.2.3.1.1. Propriétés pharmacocinétiques :

Il s'agit d'une forme à libération prolongée permettant une administration orale en une prise quotidienne.

✓ **Absorption :**

Après administration orale de cette présentation de Morphine à libération prolongée sur 24 heures, la quantité de Morphine absorbée normalisée à la dose (AUC), est similaire à celle obtenue après administration de Morphine en solution ou d'autres formes de Morphine à libération prolongée. Néanmoins, la vitesse d'absorption de la Morphine est plus lente à partir de cette présentation. Le pic de concentration plasmatique, (Cmax) après administration d'une dose orale de 50 mg de cette présentation de morphine chez 30 sujets sains, est de 8,1 mg/ml avec un Tmax de 8,5 heures. L'alimentation ralentit l'absorption digestive de la Morphine de cette présentation de Morphine (Tmax un peu plus long) sans modifier la quantité absorbée (AUC). Ce ralentissement n'a aucune conséquence clinique et cette présentation de Morphine peut être administrée indifféremment avec ou entre les repas.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 % et par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

- ✓ **Distribution :** Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %. La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.
- ✓ **Métabolisme :** La Morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuroconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance-mère.
- ✓ **Elimination :** La demi-vie plasmatique de la Morphine est variable (2 à 6 heures).

L'élimination des dérivés glucuroconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est faible (< 10%).

**III.1.1.2.3.1.2. Propriétés pharmacodynamiques :**

Analgésique Opioïde (N: système nerveux central)

-Action sur le système nerveux central : La Morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.

Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la Morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la Morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. L'action de la Morphine sur le centre du vomissement, (via la zone chémo-réceptrice, stimulable notamment par la douleur et le centre

cochléo-vestibulaire), et sur la vidange gastrique (cf. infra) lui confère des propriétés émétisantes variables. La Morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

-Action sur le muscle lisse : La Morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi , sphincter vésical)(**Anonyme 04, 2023**).

### **III.2. Test anti hémolyse**

#### **III.2.1. L'hémolyse :**

L'hémolyse (hémo : sang ; lyse : perturbation) est un phénomène irréversible qui aboutit à la rupture de la membrane des hématies provoquant la libération des éléments intra-érythrocytaires dans le plasma notamment l'hémoglobine (**Kato et al., 2017**).

#### **III.2.2. Hémolyse physiologique :**

Elle se caractérise par la destruction du globule rouge après une durée de vie de 120 jours par vieillissement, elle sera compensée immédiatement par la moelle osseuse, sans répercussions cliniques ni biologiques. Ce phénomène est détecté visuellement en montrant une teinte rose à rouge dans l'échantillon après centrifugation ou en mesurant la densité optique de surnageant (hémoglobine) par spectrophotométrie (**Mezzour et al., 2006**).

#### **III.2.3. Mode d'action des anti- hémolytiques :**

##### **III.2.3.1. Médicaments :**

Le traitement des anémies hémolytiques passe inexorablement par le traitement des causes de cette anémie. Il y a donc presque autant de traitements qu'il y a de causes. Un certain nombre de médicaments anti-hémolytiques, substances qui présentent la capacité à retarder ou à inhiber la lyse des globules rouges, sont disponibles. L'acide folique, un complément de fer, des corticoïdes et des suppléments de vitamine B peuvent être utilisés pour traiter les anémies hémolytiques (**Dubost et Dupuis, 2011**).

---

## *CHAPITRE III :*

*Contexte theorique des technique experimentales  
utilisées*

---

**Introduction :**

Notre étude vise à évaluer l'activité anti inflammatoire et anti hémolyse des principes actifs extraits de quelques plantes médicinales *in vitro*, ces activités peut être étudiés par différentes techniques d'analyse, parmi ceux-ci les plus utilisés dans ce type de test est la spectroscopie UV-Visible.

Ainsi, l'étude *in silico* des différents paramètres physicochimiques et de pharmacocinétique par l'outil bioinformatique Swiss ADME et aussi de l'interaction entre les principes actifs de quelque plantes, médicaments et l'enzyme cyclooxygenase via Docking (L'amarrage moléculaire) qui permet de confirmer théoriquement nos résultats expérimentaux.

**I. Technique spectroscopique :**

En général, la spectroscopie est la science de l'étude de l'interaction entre la matière et l'énergie rayonnée tandis que la spectrométrie est la méthode utilisée pour acquérir une mesure quantitative du spectre. (Anonyme 05, 2023).

**I.1. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible:**

La spectroscopie UV est une technique simple et rapide qui fournit des informations sur les propriétés chimiques, les propriétés structurelles physiques et les propriétés optiques des composés. Dans un composé, chaque fonction absorbe à une longueur d'onde bien définie. L'absorption moléculaire du rayonnement UV se traduit généralement par diverses bandes d'absorption électroniques constituées de nombreuses lignes.

Chaque raie est le résultat d'un électron passant de l'état fondamental à l'un des nombreux états d'énergie vibrationnelle rotationnelle associés à chaque état électronique excité, ce qui permet de caractériser notamment les molécules à doubles liaisons conjuguées. Les mesures d'absorption UV permettent également de comprendre ou de déterminer la composition chimique d'un mélange par comparaison avec un témoin. (Karoui et al ., 2022)

**I .1.1 . Principe de la spectroscopie UV – Visible :**

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-vis mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 13000 à 50000  $\text{cm}^{-1}$  soit 160 à 665  $\text{Kj.mol}^{-1}$  ). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules (Baudouin, A., 2012).

**I.1.2. Loi de B er Lambert:**

L'absorbance d'un rayonnement monochromatique est proportionnelle à la longueur du trajet d'absorption ( $\ell$ ) et à la concentration de l'espèce dans le milieu ( $C$ ). On exprime généralement la concentration en mol L<sup>-1</sup> et la longueur en cm on a donc la relation :  $A = \log(I_0/I) = \epsilon l C$ .

$A$  : absorbance autrefois appelée densité optique (D.O.) (sans unité)  
 $\epsilon$  : Coefficient d'extinction (mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.L).

$C$  : Concentration (mol/L)

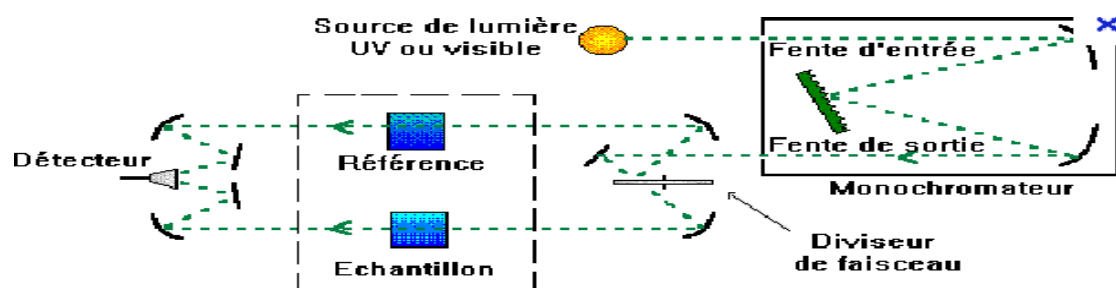
$l$  : Epaisseur de la cuve (cm).

$I_0$  : Intensité de l'énergie d'irradiation arrivant sur l'échantillon (Lumière incidente)  
 $I$  : Intensité de la radiation qui a travers  l'échantillon (Lumière transmise) (Aouiche , A et Beggas . I., 2021 )

**I.1. 3. Appareillage :**

Un spectrophotomètre se compose de quatre parties essentielles :

- Source lumineuse :
  - Lampe au deutérium, utilisée dans le domaine de 190 à 400 nm;
  - Lampe à filament de tungstène, utilisée dans le domaine de 350 à 800 nm.
- Monochromateur : composé principalement d'un système dispersif, d'une fente d'entrée et d'une fente de sortie, il a pour objet de sélectionner la longueur d'onde de travail.
- Cuve : contiennent la solution de référence et la solution à analyser. Ces cuves doivent être parallèle pip dique et transparents aux radiations. Pour travailler dans l'UV et le visible, les cuves sont en quartz. Leur épaisseur caractérise la longueur du trajet optique ( $\ell$ ).
- Détecteur : se compose de deux éléments, les photodiodes (semi-conducteurs) et le photomultiplicateur qui amplifie l'intensité du faisceau émergent



**Figure 17:** Quatre parties essentielles de spectrophotomètre (Boudebia, O., et al., 2017)

## I. 2 - Spectroscopie infrarouge:

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique analytique principalement utilisée pour déterminer la présence de groupes fonctionnels dans la structure des molécules organiques et de certaines molécules simples. Il est basé sur l'absorption du rayonnement infrarouge par l'échantillon à analyser. Les fonctions chimiques présentes dans l'échantillon sont analysées, (Peter et al, 2004).

Les nombres d'onde  $\tilde{\nu}$ , il est défini comme :

$$\tilde{\nu} = 1/\lambda$$

Où  $\lambda$  est la longueur d'onde dans le vide mesurée en cm. L'unité du nombre d'onde est donc le  $\text{cm}^{-1}$ .

Par exemple, les nombres d'onde des raies d'émission de l'atome d'hydrogène sont données par :

$$\tilde{\nu} = R \left( \frac{1}{n_1^2} - \frac{1}{n_2^2} \right)$$

- R est la constante de Rydberg
- $n_1$  et  $n_2$  sont les numéros des orbitales avec  $n_1 > n_2$ .

NP :

Nombres d'onde  $\tilde{\nu}$

➤ Proche IR	0.8-2.5 $\mu\text{m}$ .	13300-4000 $\text{cm}^{-1}$
➤ IR moyen	2.5-25 $\mu\text{m}$ .	4000-400 $\text{cm}^{-1}$
➤ IR lointain	25-1000 $\mu\text{m}$ .	400-10 $\text{cm}^{-1}$

## II - Technique chromatographique :

C'est une technique d'analyse qualitative et quantitative dans laquelle l'échantillon contenant une ou plusieurs substances est entraîné par un courant de phase mobile, qui peut être liquide, gaz ou fluide supercritique, le long d'une phase stationnaire, qui peut être du papier, de la gélatine, de la silice, un polymère, de la silice greffée etc. Chaque substance se déplace à une vitesse donnée, dépendant de ses caractéristiques (polaire, non polaire, ionique, etc., et de celles des deux phases.

La chromatographie est utilisée pour connaître la concentration de chaque composé d'un mélange (qualité et quantité) et même leur structure quand elle est couplée (GC-MS, LC-MS, LC-RMN, etc.) (Anonyme06, 2023).

## II.1. La chromatographie liquide haute performance (HPLC) :

La chromatographie en phase liquide à haute pression – fréquemment appelée chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP ou CLH) est la principale technique d'analyse utilisée en analyse pharmaceutique et est principalement utilisée dans L'industrie pharmaceutique. (Satinder, A ., michael .W., 2005)

### II.1.1. Principe :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne .les constituants du mélange injectés sont soumis à un phénomène appelé rétention et se déplacent tous plus vite que la phase mobile et que leur vitesse de déplacement sont différents. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme.

Dans des conditions chromatographiques données, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), caractérise qualitativement une substance. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté (Anonyme07, 2023).

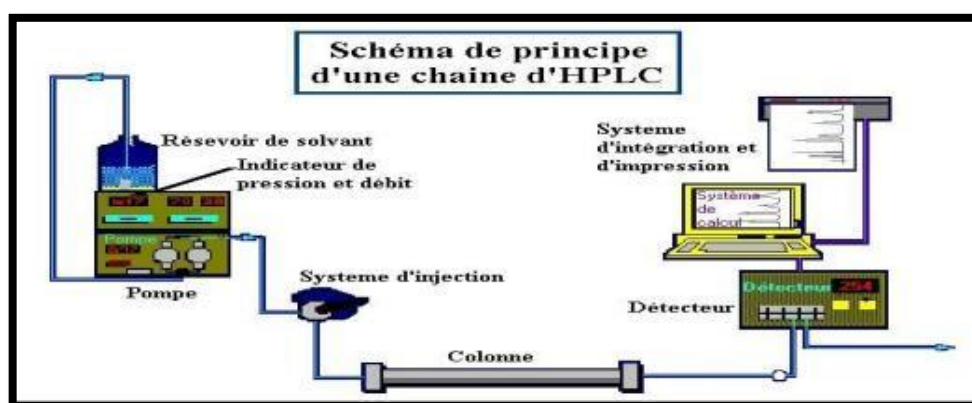


Figure 15 : Principe et appareillage d'une chaîne d'HPLC (Colomb ,2016)

### II.1.2- Appareillage :

Un appareil HPLC comporte différents modules : un réservoir contenant la phase mobile, un système de pompage, un injecteur, une colonne, un détecteur à travers les quels un liquide entraine les substances d'un mélange à séparer et un système d'acquisition de données. Il nécessite également un dispositif de dégazage. les différents modules sont reliés par des canalisations courtes et de très faible diamètre interne (0.1mm). voire (figure16) (Djallal, N ., Achour , S .,2019)

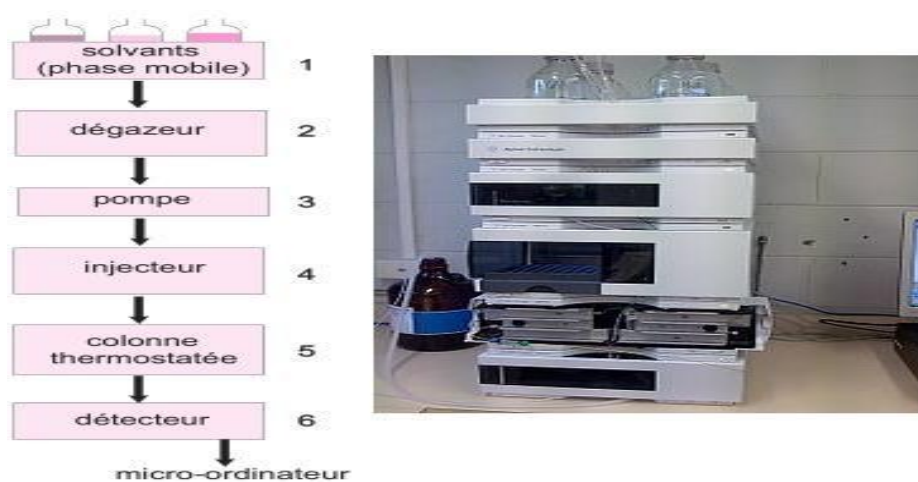


Figure 16 : Schéma simplifié des composants de l'HPLC

### III .La bioinformatique :

Bioinformatique et Biologie computationnelle sont devenus des mots à la mode dans le monde de la science d'aujourd'hui. Il y a quelques décennies, les gens considéraient la biologie et l'informatique comme deux domaines entièrement différents. L'un apprendrait sur les êtres vivants et leurs fonctions tandis que l'autre apprendrait sur les ordinateurs et les théories sous-jacentes. Cependant, à l'heure actuelle, il semble y avoir une simple séparation entre les deux domaines et ces nouveaux domaines ont émergé comme une combinaison à la fois de l'informatique et de la biologie. L'emploi des outils de l'informatique dans la recherche en biologie, chimie et médecine est devenu incontournable. Une des applications de la bioinformatique utilisée actuellement est le Docking, celui-ci est une méthode de modélisation moléculaire qui, à travers une simulation permet de prédire l'interaction entre une macromolécule et un ligand. Ce criblage rend possible la sélection des molécules dont l'activité biologique est la plus probable. Cette technique d'étude in silico est plus rapide, plus efficace et moins coûteuse par rapport aux méthodes expérimentales classiques.

(Boucherit S et al., 2022)

### III.1. L'amarrage moléculaire:

Le docking moléculaire est une méthode de calcul utilisée pour prédire l'interaction de deux molécules en générant un modèle de liaison (**Kribaa et Nouioua, 2021**). Il s'agit d'une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre les ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés qui composent la structure d'une protéine en se basant sur une simulation de la conformation et de l'orientation du ligand qu'il adopte lors de sa liaison au récepteur comme illustre . Le docking permet aussi d'identifier véritables ligands du récepteur parmi plusieurs molécules étudiées (**Tao et al., 2020 ; Taj et al., 2021**).

#### III.1.1. Types du Docking moléculaire :

Il existe trois types de docking moléculaire : le premier est le Docking rigide qui est basé sur le modèle « clé-serrure ». Proposé en 1894 par Emile Fischer, ce docking considère la protéine et le ligand comme corps rigides. Cette procédure est la plus simple et la plus rapide à réaliser, car la taille de l'espace de recherche est beaucoup plus petite, mais si la conformation du ligand n'est pas correcte, la probabilité de trouver un ajustement complémentaire sera plus faible. Elle demeure toutefois encore souvent employée pour l'amarrage protéine-protéine.

Le deuxième type est le Docking semi-flexible qui est souvent utilisé pour l'amarrage protéine-ligand. Le ligand étant considéré comme flexible et la protéine gardée rigide. Cependant, certaines protéines présentent 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 mettre en péril la fiabilité des résultats du docking, et rend nécessaire l'utilisation d'approches capables de tenir compte de la flexibilité du système entier.

En revanche, la troisième classe qui est le docking flexible traite la flexibilité des deux molécules, mais la flexibilité permise reste limitée (**Lebbad, 2016 ; El Hadji Said, 2016; Bouchagra, 2018**).

#### III.1.2. Principe :

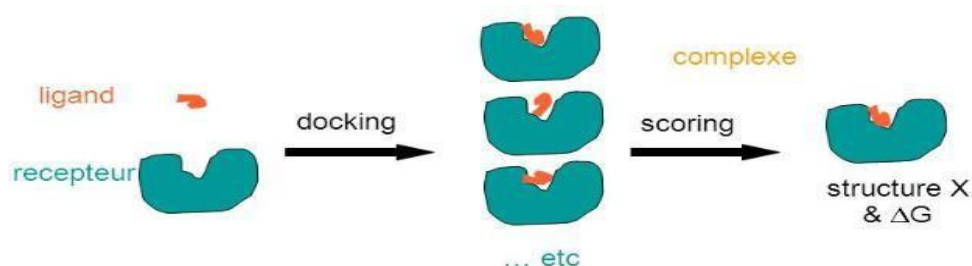
Le docking est utilisé pour prédire la structure du complexe intermoléculaire résultant de l'association entre au moins deux molécules. Il permet aussi de connaître la façon dont un ligand (petite molécule) interagisse avec un récepteur (macromolécule) et de calculer l'énergie de liaison entre eux. Il permet aussi de déterminer quel ligand candidat interagira le mieux avec un récepteur cible (**Asses, 2011 ; Lanez, 2016**).

### III .1 . 3. Étapes du docking moléculaire :

Le processus du docking est itératif et chaque passe de calcul s'articule en deux étapes :

#### III .1 . 3.1. Amarrage moléculaire avec IAutoDock Tools :

Est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la molécule et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique (EL Hadj, 2016 ; Lanez, 2016).



**Figure 18** : Principe général d'un programme de docking

#### III .1 . 3.2. Modélisation du potentiel énergétique :

Pour calculer l'énergie libre du complexe ligand-récepteur, AUTODOCK utilise les termes d'un champ de force traditionnel auxquels sont ajoutés deux termes liés à l'entropie. L'énergie est donnée par l'Équation suivante :

$$\Delta G = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{conform} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{sol} \text{ (Garrett, M., et al., 1998)}$$

$\Delta G_{vdw}$  : Energie de dispersion / répulsion des atomes,

$\Delta G_{hbond}$  : Energie des liaisons d'hydrogène,

$\Delta G_{elec}$  : Energie des interactions électrostatiques,

$\Delta G_{conform}$  : Energie de déviations à partir de géométrie covalente

$\Delta G_{tor}$  : Est un terme qui traduit l'augmentation d'énergie du système due à la restriction des rotors libres du ligand et à la restriction des rotations et translations du ligand lors de la complexation au récepteur,

$\Delta G_{sol}$  : Est un autre terme lié à l'entropie qui décrit les variations d'énergie du système lors de dé solvation du ligand au moment de la complexation au récepteur.

Le passage par une relation empirique de type QSAR est nécessaire pour relier la structure des complexes et l'énergie libre de liaison. Le modèle empirique utilisé dans AUTODOCK est

une régression linéaire multiple des différents termes de l'équation d'énergie libre. Chaque terme est ainsi pondéré par un coefficient dérivé d'un jeu étendu de complexes récepteur-inhibiteur pour lesquels la constante d'inhibition  $K_i$  est connue. La relation entre la constante d'inhibition et l'énergie libre de liaison est donnée par l'équation suivante :

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

Où R: Constante des gaz parfaits (1.987 cal K<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>)

T : Température absolue (298.15 K) (Lanez, 2016)

### III.2. SwissADME:

Les modèles informatiques sont une alternative valable à l'expérimentation. Nous avons utilisé l'outil Web SwissADME, qui offre un accès gratuit à un ensemble de modèles prédictifs rapides et puissants pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la disponibilité des produits chimiques médicinaux. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées via l'interface conviviale du site Internet <http://www.swissadme.ch>. Les experts, mais aussi les non-experts en chimie computationnelle, peuvent prédire rapidement les paramètres clés d'un ensemble de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments (Anonyme08, 2023).

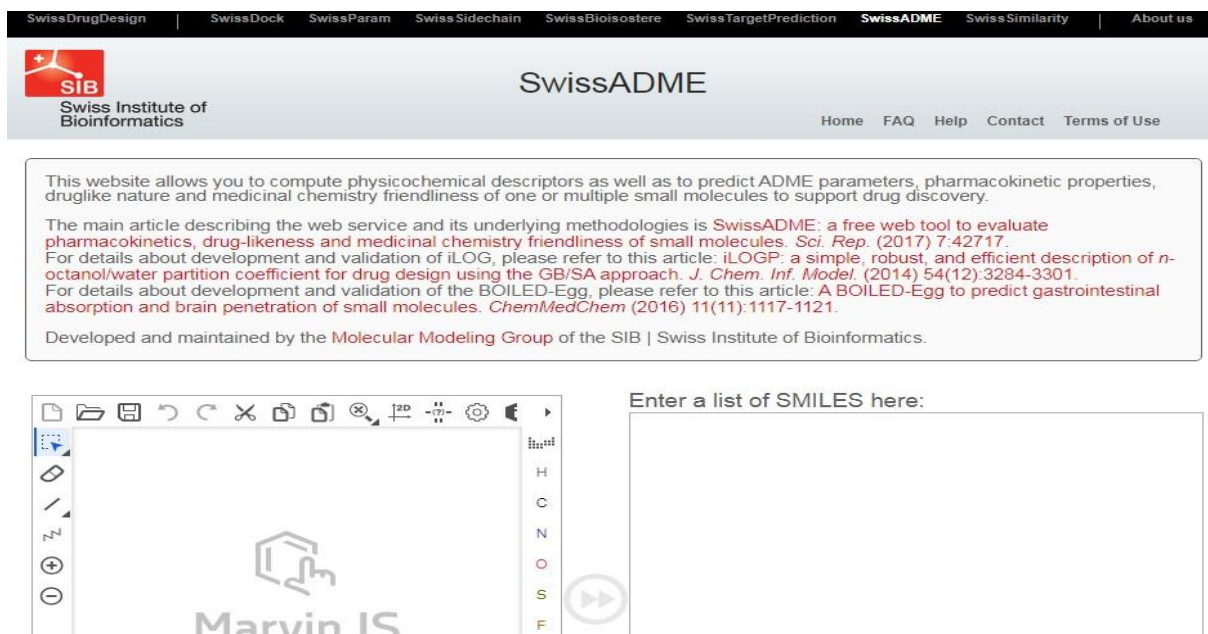


Figure 19 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

### III.3. Prottox :

ProTox-II fournit un serveur Web gratuit pour la prévision de la toxicité in silico pour les toxicologues, les organismes de réglementation, les chimistes computationnels et médicaux, et tous les utilisateurs sans connexion à [http://tox.charite.de/prottox\\_II](http://tox.charite.de/prottox_II). Le serveur Web prend structure chimique deux-dimensionnelle en tant qu'intrant et indique le profil de toxicité possible du produit chimique pour 33 modèles avec des scores de confiance, et un tableau radar de toxicité globale avec trois composés les plus semblables ayant une toxicité aiguë connue (P.Banerjee et al.,2018).

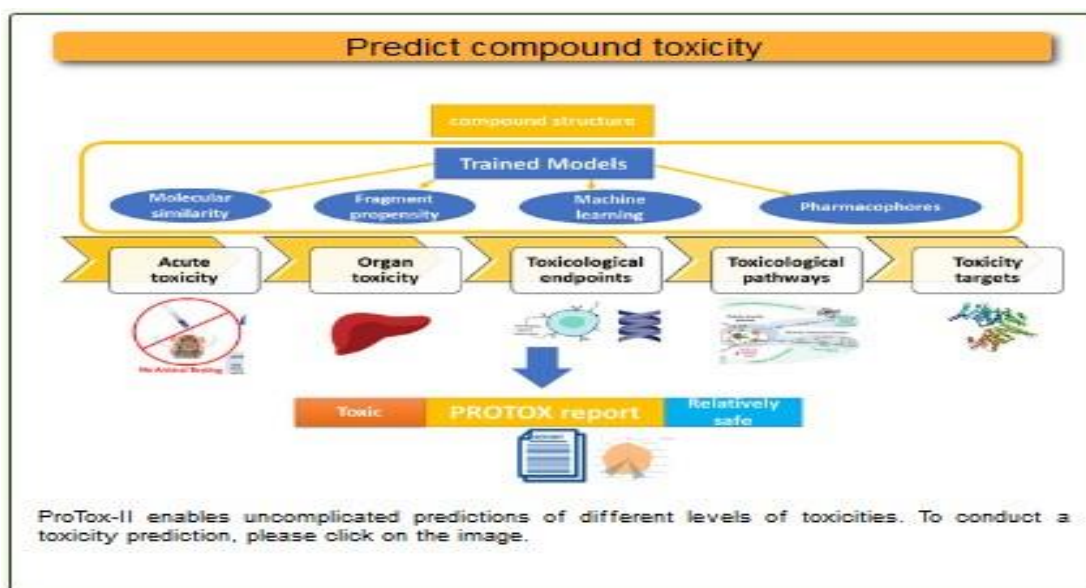


Figure 20 : Page d'accueil du serveur Prottox (P.Banerjee et al.,2018).

---

***PARTIE II:***  
*Partie pratique*

---

---

*CHAPITRE I:*  
*Matériel et méthodes*

---

## I. Matériels et méthodes

### I.1. Matériels

Les expérimentations entreprises dans ce mémoire se sont réalisées au niveau du laboratoire de recherche de Valorisation et Technologie des Ressources Sahariennes (VTRS) à l'université Echahid Hamma Lakhdar d'EL Oued.

#### I.1.1. Matériel végétal

##### I.1.1. 1. Les plantes étudiées :

- ✓ **Pergularia tomentosa** : la plante est récoltée au mois d'Avril 2017 dans la région de Méguibra (Hamraïa) à El-oued (sud-est d'Algérie).
- ✓ **Calotropis procera Ait** : la plante est récoltée au mois de décembre 2022 dans la région de djanet (Sud d'algerie).
- ✓ **Matricaria pubescens** : la plante est récoltée au mois de novembre 2022 dans la région de (Djamma) à El-oued (sud-est d'Algérie).
- ✓ **Ferula Asafoetida** : la plante est récoltée dans l'Iran.
- ✓ **soussurae costus** : la plante est récoltée dans l'Inde.
- ✓ **Euphorbia guyoniana** : la plante est récoltée au mois de novembre 2022 dans El-oued (Sud-est d'Algérie).
- ✓ **Ziziphus lutus** : la plante est récoltée au mois d'octobre 2022 dans Tindouf (Ouest d'Algérie).
- ✓ **Ajuga iva** : la plante est récoltée au mois d'octobre 2022 dans Khenchela (l'Est d'Algérie).
- ✓ **Solenostemma argel** : la plante est récoltée au mois de décembre 2022 dans la région de djanet (Sud d'algerie).
- ✓ **Hammada scoparia Pomel** : la plante est récoltée au mois de décembre 2022 dans la région de Hamraïa à El-oued (Sud-est d'Algérie).

##### I.1.1. 2. Technique de séchage

Après la récolte, les plantes sont nettoyées, séchées à l'ombre et à température ambiante. Ensuite le matériel végétal est broyé avec un broyeur électrique et la poudre obtenue a été conservée dans un flacon en verre à température ambiante puis stockée à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.

### I.1.2. Matériels d'étude au laboratoire

Les réactifs et les matériels utilisés dans les différents tests et sont présenté dans l'annexe 01.

## I.2. Méthodes

### I.2.1. Etude in vitro

#### I.2.1.1. Préparation des extraits bruts

L'extraction des principes actifs est effectuée par la macération, Les poudres des plantes étudiées sont mises à macérer pendant 48 heures à température ambiante, dans un chloroforme.

Les macéras sont réunis et filtrés sur papier filtre. Le solvant est éliminé du filtrat sous vide à 40°C à l'aide d'un Rotavapeur.

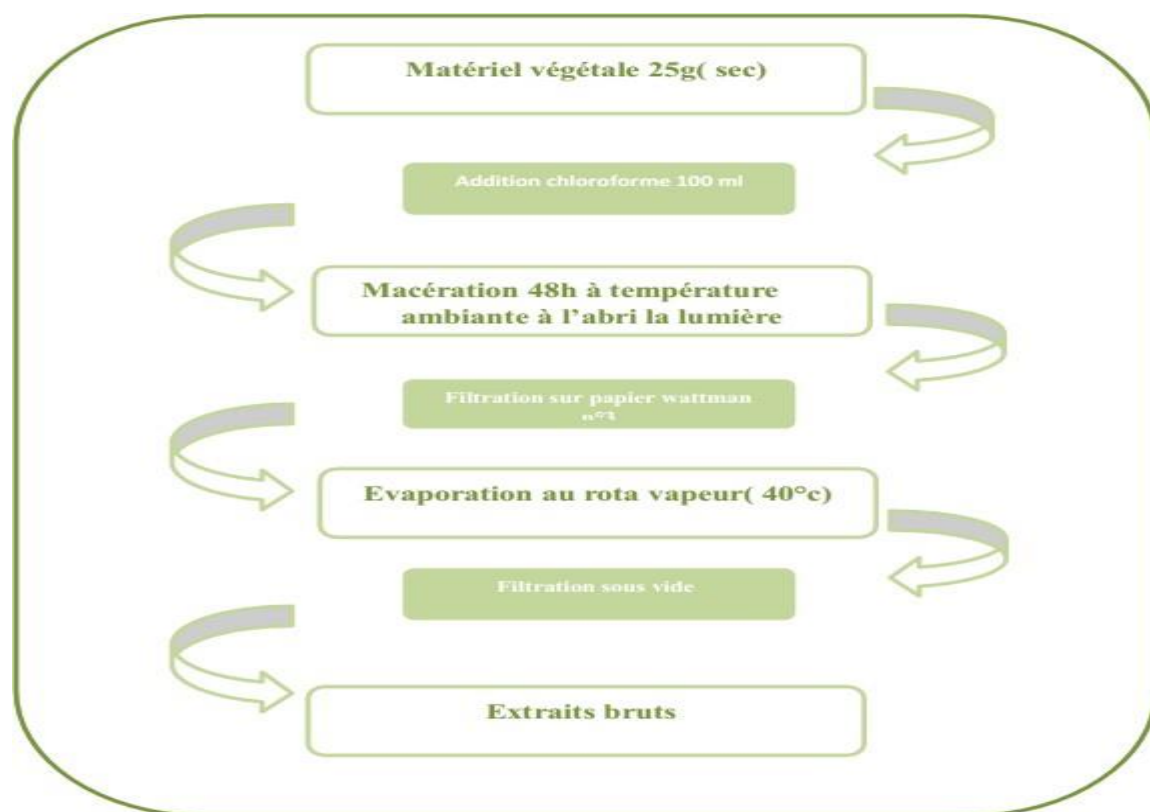


Figure 21: Les étapes de la préparation d'extrait des bruts.

#### I.2.1.2. Détermination du rendement de l'extrait brut

Le rendement de l'extrait brut est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue et la masse du matériel végétal. Ce rendement est calculé via l'équation :

$$R(\%) = (Me / Mv) \times 100$$

R(%) : Rendement en%

**Me** :Masse de l'extrait après l'évaporation du solvant.

**Mv** : Masse de la matière végétale utilisée pour l'extraction (**Harborne., 1998**).

### **I.2.1.3. Screening phytochimique**

Le screening phytochimique est un moyen pour mettre en évidence la présence des groupes de métabolites secondaires existant dans la partie étudiée de la plante par des réactions qualitatives de caractérisation (**Haoulia., 2015**). La phytochimie qualitative basée sur des réactions colorées ou de précipitation par des réactifs chimiques spécifiques réalisée sur les extraits (**Mohammedi., 2013**).

#### **1. Test des alcaloïdes**

On ajout 2 ml de réactif de Wagner à 2 ml de chaque extrait. L'apparition d'un précipité blanc jaune indique la présence des alcaloïdes (**karoui et al., 2022**).

#### **2. Test des Tanins**

La présence de tanins est démontrée en ajoutant à 1 ml de chaque extrait 1 ml d'eau et 1 à 2 gouttes de solution de  $FeCl_3$  diluée à 1%.L'apparition d'une couleur vert foncé ou bleu-vert indique la présence de tanins. L'apparition d'une couleur vert foncé indique la présence de tanins catéchiques. L'apparition d'une couleur bleu-vert indique la présence de tanins galliques. (**karoui et al., 2022**).

#### **3. Test des Stéroïdes**

La présence des stéroïdes a été mise en évidence on ajoute à 5 ml de l'extrait, 5 ml d'anhydride acétique dans une capsule, puis reprise dans un tube à essai dans lequel sont coulés 0,5 ml de  $H_2SO_4$  concentré. L'apparition d'une coloration violette qui vire au bleu puis au vert indique une réaction positive (**Merad et al., 2022**).

#### **4. Test des Flavonoïdes**

Dans un tube à essai, 1ml de l'extrait à tester a été mélangé avec 1 ml d'acide chlorhydrique (HCL) concentré et 3 copeaux de magnésium. L'apparition d'une coloration rose, rouge ou jaune indique la présence des flavonoïdes (**karoui et al., 2022**).

#### **5. Test des terpénoïdes**

5 ml d'extrait est ajouté à 2 ml de Chloroforme et 3ml d'acide sulfurique concentré, La

formation de deux phases et une couleur marron à l'interphase indique la présence de terpénoïdes. (karoui et al., 2022).

#### 6. Test des Polyphénols

Quelques gouttes d'HCL, sont ajoutée à 5 ml d'infusé, en présence de polyphénols — La Coloration sera rouge (Merad et al., 2022).

#### 7. Test des glycosides cardiaques

Un volume de 2 ml de chaque extrait a été dissous avec 2 ml de chloroforme et d'acide sulfurique concentré a été ajoutée avec précaution pour former une couche rougeâtre foncée de couleur brun à l'interface de l'anneau stéroïde indique la présence de glycosides cardiaques (Merad et al., 2022).

#### 8. Test des anthocyanes

Les anthocyanes sont révéler par l'ajout de 1 ml d'extrait, 3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 10 % et 1 ml de NH<sub>4</sub>OH à 10 %, si la coloration s'accroît par acidification puis vire au bleu en milieu basique, on peut conclure la présence des anthocyanes (Merad et al., 2022).

#### I.2.1.4. Extraction des alcaloïdes totaux

L'extraction a été effectuée selon les étapes illustrées dans le schéma suivant:

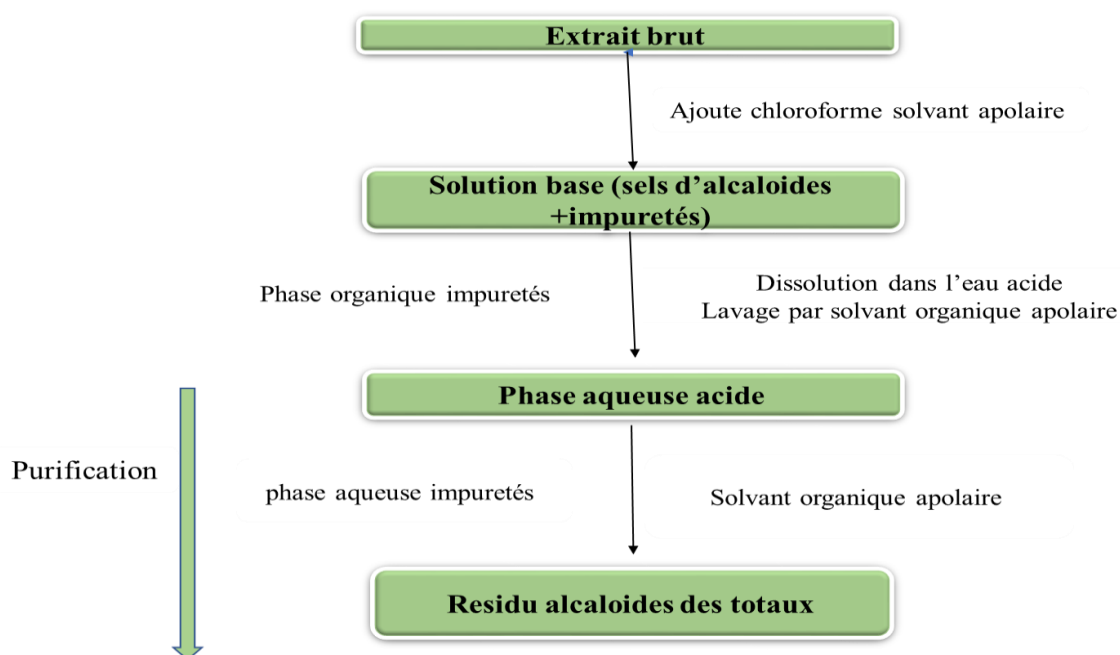


Figure 22: Protocole d'extraction des alcaloïdes totaux.

**I.2.1.5. Caractérisation des extraits :****I.2.1.5.1. Par Spectroscopie UV :**

Consiste à mesurer l'absorbance d'une gamme de solutions contenant concentrations croissantes d'extraits d'alcaloïdes. Elle permet de tracer la droite  $A = f(C)$ . Pour les standards et pour l'extrait la caractérisation est faite pour déterminer  $\lambda_{max}$  de chaque extrait et déterminer la composition de produits.

**I.2.1.5.2. Par Spectroscopie Infra-rouge à transformée de Fourier (FT-IR) :**

On met une goutte de chaque extrait dans l'automate de l'IR spectroscopie, le spectre s'affiche sur l'écran, on trace les spectres et on détermine les nombres d'onde de chaque pic pour déterminer les groupements fonctionnels de chaque extrait alcaloïde.

**I.2.1.5.3. Par La chromatographie liquide haute performance (HPLC) :**

Certains de dispositif d'estimation des alcaloïdes Chromatographie en phase liquide à haute performance (RP-HPLC-SHIMADZU), installation Bamadchtan (Pompe A) Type (Pompe B) (LC 20 AL) pour le transfert de la phase mobile sous pression, le programme d'exploitation de l'installation (LCSolution), le type de colonne (VP-ODS-C18), (250 mm x 4,5 mm, 5  $\mu$  m), réactif monochromatique (UV) de type (SPD-20A).

**\*Détermination de certains acides phénoliques et flavonoïdes et alcaloïde par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :**

Certains alcaloïdes ont été estimés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) selon les conditions améliorées présentées dans le tableau

Les composants ont été séparés et quantifiés à l'aide de courbes étalons obtenues en améliorant les conditions de la méthode.

**Tableau 14 :** Conditions expérimentales du dispositif (HPLC) de séparation des alcaloïdes étudiés.

Facture	les conditions
Systeme	phase inverse RPHPLC
Colonne	C18 (25cm x46nm)
volume de la seringue	20 µl
Le Moyenne de flux	1ml/min
longueur d'onde	$\lambda = 268nm$
Temps	50 min
Température	25 c°
La phase mobile	A(acetonitrile) B (acide acetique 0.2%)

**Tableau 15 :** Les changements du rapport de phase mobile A et B en termes de temps.

Temps(min)	Le pourcentage (A)	Le pourcentage (B)
0.01	10	90
2.00	10	90
6.00	14	86
16.00	17	83
23.00	19	81
28.00	23	77
35.00	23	77
38.00	40	60
50.00	10	90

### Réactifs

Acide formique 99–100 % (Prolabo), acétonitrile grade HPLC (Carlo Erba), eau ultra pure grade HPLC (Sigma Aldrich), Acétonitrile (Fluka Biochemika),(pH 3) (Schott Gerate).  
 nicotine pure (Merck), Atropine 1 %.

**✓ Mode opératoire**

La phase mobile est constituée d'un tampon formiate (contenant 10mM Ph03) et d'acétonitrile (78 : 22 % (v/v)). Le pH de la phase mobile est ajusté à 3 pour une meilleure résolution et pour éviter la traînée des pics chromatographiques. Le détecteur PDA est fixé à une longueur d'onde de 260 nm et la colonne est thermostatée à 40 °C. Le débit de la phase mobile est de 1 mL/min. Le volume d'injection est de 20 µL.

**I.2.1.6. Evaluation des activités biologiques****I.2.1.6.1. Activité Anti-inflammatoire**

Toutes les solutions au-dessus ont été ajustée à pH 6.52 par une solution tampon, les échantillons ont été incubées à 37 ° C pendant 20 min, ensuite la température était augmenté pour garder les échantillons à 51°C puis la température 70 °C pendant 3 min, après refroidissement des tubes 250 µl de l'absorbance a été lue par le spectrophotomètre UV – visible à 416 nm, et le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines a été calculée comme suit:

Le contrôle représente 100% des protéines dénaturées ; et les résultats sont comparé avec standards choisis.

#### I.2.1.6.2. Test hémolyse :

##### ✓ Préparation des globules rouges :

Le sang récupéré à été centrifugé à 3000 rpm, pendant 10 min. Le surnageant est éliminé et le culot de globules rouges a été lavé trois fois avec de l'eau physiologique, jusqu'à obtention d'un surnageant clair, Les globules rouges ont été mesurées afin de préparer une suspension de 10 % de globules rouges humains, avec de la solution isotonique (Reshma *et al.*, 2014).

##### ✓ Mode opératoire:

Cette méthode basée sur la déstabilisation des membranes des globules rouges induite par la chaleur. Le milieu réactionnel contient 10ml d'extrait brut avec différentes concentrations (100 -600 $\mu$ g/ml) et 2ml de suspension des globules rouges préparé (Patel *et al.*, 2016).

Le contrôle négatif est préparé en parallèle en mélangeant 1ml de l'eau physiologique avec 2ml de la suspension des globules rouges. Aspegic est utilisé comme un standard avec différentes concentrations (Reshma *et al.*, 2014).

Après incubation pendant 30 min à 60°C les tubes sont centrifugés pendant 5min (Rathirise *et al.*, 2013). L'absorbance du surnageant est effectuée à 560 nm à l'aide d'un spectrophotomètre

$$\text{Le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse} = ((Ac - At)/Ac) * 100$$

Ac: absorbance du contrôle négatif.

#### I.2.2. Etude in silico par méthode bio-informatique

##### I.2.2. 1.Evaluation des paramètres pharmacocinétique par SwissADME

###### A. Structure Smile

Pour évaluer l'activité anti-inflammatoire in silico, nous avons d'abords déterminer les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques des plantes et médicaments standards étudiés par l'outil SwissADME disponible à (<http://www.swissadme.ch>), pour ce fait les structures des plantes et médicaments standard ont été obtenue sous forme smile par l'outil PubChem (Tableau 16, Tableau 17).

La toxicité de ces plantes et médicaments ont été ensuite étudié à l'aide d'un serveur en ligne (ProTox-II16) qui donne les valeurs de la toxicité, de la cytotoxicité, de la mutagénicité, de la cancérogénicité et de l'immunotoxicité prévues. Et Protox 2

([https://bioinformatics.charite.de/protox\\_II](https://bioinformatics.charite.de/protox_II)).

#### 2.1.1.1. Généralité sur un drug-like :

Pour qu'une molécule soit un candidat médicament devenir un médicament, elle doit avoir une bonne activité biologique, une efficacité thérapeutique et absence ou peu de toxicité ainsi Il devrait posséder des propriétés qui lui permet d'avoir une très bonne biodisponibilité. Ce sont donc des molécules dites drug-like qui possèdent des propriétés ADME permettant une bonne absorption orale (règle de Lipinski) (**Lipinski CA.,2000 ; Lipinski CA et al.,1997**), et ces sont aussi d'après Walters et Murcko (**Walters WP et al.,2002**) des molécules qui contiennent des groupes fonctionnels et/ou qui ont des propriétés physicochimiques similaires à la plupart des médicaments connus. Après le passage avec succès des tests cliniques de la phase II, les chercheurs ont observé que les molécules « drug-like » (**Lipinski.,2004**) arrivent à satisfaire au moins trois des propriétés de Lipinski (**Lipinski et al.,1997**) suivantes :

- ✓ Poids moléculaire inférieur à 500 Dalton.
- ✓ LogP calculé inférieur à 5.
- ✓ Nombre d'accepteurs de liaison hydrogène inférieur ou égal à 10.
- ✓ Nombre de donneurs de liaison hydrogène inférieur ou égal à 5.

Des compléments ont été apportés, notamment par Veber (**youmbai et al .,2021**) :

- ✓ Nombre de liaisons rotatives NROT : ( $0 < \text{NROT} < 10$ )
- ✓ Polarité TPSA : ( $20 < \text{TPSA} < 130$ )
- ✓ Saturation Csp3 : ( $0.25 < \text{Fraction Csp3} < 1$ )
- ✓ Solubilité (Log S) : ( $-6 < \text{Log S} < 0$ )

Rappelons que la règle de Lipinski est une technique qui permet d'identifier les composés qui ont des problèmes de perméabilité et d'absorption (**Van De Waterbeemd et al.,1996**).

Elle a été établie à partir d'une liste de composés qui ont passé avec succès les tests cliniques de la phase II.

#### 2.1.1.2. Généralité sur les propriétés physicochimiques :

Les propriétés physicochimiques d'un médicament ont un effet très important sur la pharmacocinétique. La mesure et le calcul de ces propriétés peuvent être utilisés pour prédire les propriétés ADMET. Ils aident par ailleurs à classer les composés à sélectionner (**youmbai et al., 2021**).

**A. Poids moléculaire (PM) :**

L'une des propriétés physicochimiques essentielles à la recherche de nouveaux médicaments est le poids moléculaire (PM), qui peut être un grand différentiel par rapport aux processus intracellulaires, tels que l'absorption intestinale, la pénétration de la barrière hématoencéphalique, le taux d'élimination et l'interaction avec les cibles moléculaires (Gleeson et al.,2011).

**B. La lipophilie :**

C'est une propriété physicochimique importante d'un médicament potentiel. Elle est donc importante dans la reconnaissance du ligand pour la protéine cible. Elle a un rôle dans la solubilité, l'absorption, la pénétration dans la membrane, la liaison aux protéines plasmatiques, la distribution, la pénétration dans le SNC et la diffusion dans d'autres tissus ou organes tels que le foie. Ce qui impacte sur les voies de clairance.

La lipophilie est la propriété physicochimique la plus largement utilisée pour prédire la pénétration de médicaments dans les systèmes biologiques (Testa B et al.,1996).

Log P est défini comme un logarithme de coefficient de partage dans un système octanol/eau. Il est mesuré par la distribution du composé neutre (non ionisé) entre la phase non aqueuse (octanol) et la phase aqueuse (eau) (Delaney JS.,2004). Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers le corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaire de la membrane cellulaire (Rouahna.,2016).

**C. Solubilité :** La solubilité aqueuse (Log S), un autre paramètre physicochimique de médicaments, elle reflète la biodisponibilité orale d'un composé. La solubilité des médicaments dans l'eau affecte de près leur activité biologique. Elle est l'un des paramètres importants pour atteindre une concentration précise de médicament dans la circulation systémique pour la réponse pharmacologique attendue. En effet, Une faible solubilité nuit à une bonne et complète absorption orale du composé par le tractus gastro-intestinal (Kararli T.,1989).

**D. Polarité TPSA : (20 < TPSA < 130) :** La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques (J. Wang et al., 2007). Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut

également améliorer sa solubilité aqueuse (youbai et al.,2021).

**E. Réfraction molaire MR: ( $0 < MR < 10$ ) :** La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes (youbai et al,2021).

**F. Le nombre de liaisons rotatives (NROT) :** Le nombre de liaisons rotatives a été défini comme une simple liaison, non pas dans un cycle, liée à un atome non terminal (c'est-à-dire non hydrogène). Sont exclues du compte les liaisons amide C-N en raison de leur barrière à l'énergie de rotation élevée (Marvin Sketch.,2015).

#### **2.1.1.3. Généralité sur la ressemblance aux médicaments (Druglikeness) :**

La biodisponibilité correspond à la vitesse et à l'importance du passage du principe actif (médicament ou métabolite) dans la circulation générale, gagnant ainsi le site d'action. Les médicaments administrés par la voie orale doivent traverser la paroi intestinale et atteindre par la veine portale de foie ; Tous deux sont des sites fréquents de premier passage hépatique (métabolisme qui survient avant qu'un médicament n'atteigne la circulation systémique). Ainsi, beaucoup de médicaments peuvent être métabolisés avant que ne soient atteintes des concentrations plasmatiques optimales. Une faible biodisponibilité est souvent rencontrée avec les formes orales de médicaments peu solubles dans l'eau et

lentement absorbés. Une présence insuffisamment longue dans le tube digestif est une cause fréquente de faible biodisponibilité. Si le médicament ne se dissout pas rapidement ou s'il ne peut pénétrer la membrane épithéliale (p. ex., lorsqu'il est très ionisé et polaire), le temps au site d'absorption peut être insuffisant. Dans de telles circonstances, la biodisponibilité subit des variations considérables (**Jennifer Le.,2019**).

### **I.2.2. 2. Généralité sur le profil pharmacocinétique (ADME) et prédiction de la toxicité :**

#### **A: par Swiss ADME**

Le processus d'optimisation d'un candidat médicament bénéficierait d'une étude *in silico* de plusieurs propriétés ADME, avant que des expériences *in vitro* ne soient réalisées. Des chercheurs ont étudié de manière approfondie les propriétés liées à l'ADME, y compris l'inhibition du transporteur P-glycoprotéine (ABCB1 ou Pgp) ou des enzymes de la famille du cytochrome P450 (CYP) (**Launay-Vacher .,2006**) ; Une des spécificités du métabolisme est l'oxydation du médicament (de la phase I). Les principales enzymes impliquées dans cette oxydation sont les isoformes du cytochrome P450 (CYP) humain (CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1 et le CYP3A4, dont le CYP3A4). Les CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 sont responsables d'environ 80% des réactions connues du métabolisme des médicaments oxydants (**Williams.,2004**).

En raison de l'importance du cytochrome P450 dans le métabolisme des médicaments, de nombreuses méthodes ont été développées pour prédire *in silico* les substrats et les inhibiteurs (**Ekins.,2001 ;Ekins.,2000**). Elles sont principalement basées sur les propriétés physicochimiques du composé ou basées sur la connaissance de la structure et du mécanisme des enzymes. L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 est indésirable en raison du risque d'effets secondaires graves liés aux interactions médicamenteuses.

Mais également il est nécessaire d'évaluer la perméabilité membranaire des cibles (par exemple : la membrane hépatocytaire, les cellules épithéliales gastro-intestinales, la paroi capillaire sanguine, le glomérule, les barrières organiques restrictives) et le volume de distribution ou la clairance rénale (**Launay-Vacher .,2006**).

Les paramètres pharmacocinétiques évalués dans cette étude sont l'absorption gastrointestinale (Gastrointestinal absorption), pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BloodBrain Barrier penetration), perméation cutanée (Skin Permeation), association

synthétique (synthetic associability) et prédiction des interactions des principes actifs de ces plantes, médicaments. avec les cytochromes P450 (CYP) (interaction of molecules with cytochromes P450 (CYP)) et score de biodisponibilité (bioavailability score).

### **B: Toxicité protox**

La toxicité d'une substance peut être définie comme sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant. Elle varie selon la dose, la fréquence, la durée d'exposition, et le temps d'apparition des signes cliniques. Toute substance destinée à être mise sur le marché que ce soit un médicament ou un produit chimique doit subir trois types d'essais de toxicité pour évaluer sa nocivité. On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme ou subaiguë ou encore subchronique et la toxicité à long terme ou chronique.

La détermination de DL50 est nécessaire dans le cadre légal, elle permet la classification des produits chimiques selon leurs toxicités :

**Tableau 18** : Classification des produits chimiques selon leurs toxicités (Echelle de Hodge et Sterner) (Bensakhria, Ayoub.,2018).

<b>DL50 Orale(Rat)</b>	<b>Indice de toxicité</b>
<b>Jusqu'à 1 mg/kg</b>	<b>1=Extremement toxique</b>
<b>De 1 à 50 mg/kg</b>	<b>2=Hautement toxique</b>
<b>De 50 à 500 mg/kg</b>	<b>3=Modérément toxique</b>
<b>De 500 à 5000mg/kg</b>	<b>4=Légèrement toxique</b>
<b>De 5000 à 15000 mg/kg</b>	<b>5=Presque pas toxique</b>
<b>Plus de 15000mg/kg</b>	<b>6=Relativement inoffensif</b>

La détermination de la DL50 permet aussi l'évaluation du danger en cas de surdosage. Elle permet aussi la programmation des études de toxicité subaiguë et chronique chez les animaux, et des essais thérapeutiques chez l'homme. Elle a également pour rôle de faciliter le contrôle de qualité des produits chimiques, de l'index thérapeutique ou de la marge de sécurité qui est une valeur représentant le rapport entre la dose létale 50 et la dose efficace 50 (DL50/DE50). L'indice DL50 sert fréquemment pour exprimer le seuil de toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques. Il a cependant une valeur très limitée, car il ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes réactionnels en jeu et la nature des lésions causées.

Il s'agit donc d'une appréciation grossière et préliminaire, qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le temps, etc. (Bensakhria, Ayoub.,2018).

### **I.2.2.3. Etude de docking moléculaire**

#### **I.2.2.3. 1. Préparation des principes actifs des extraits et les médicaments**

La structure des plantes étudiés et les médicaments standards a été préparée et optimisée avec le logiciel Gaussian 09, puis elle est enregistrée sous format pdb.

#### **I.2.2.3.2. Macromolécule (protéine cible)**

- ✓ Le test in-silico de l'effet anti-inflammatoire des extraits alcaloïdes des plantes a été fait sur une protéine COX-2.

Les prostaglandines sont d'importants médiateurs de l'inflammation dans l'organisme.

L'enzyme prostaglandine synthase (encore appelée cyclooxygénase) est chargée de convertir l'acide arachidonique en plusieurs produits dont les prostaglandines PGG2 (Emonet *al.*, 2021 ; Stachowicz, 2021).

La structure dont ID PDB : 1CX2, résolution : 3.00 Å a été téléchargée sous format PDB et dont la structure tridimensionnelle a été obtenue par diffraction des rayons X .

### **3.3. Etude des interactions moléculaires par l'Autodock Tools**

#### **✓ Mode opératoire**

Pour utiliser ce logiciel, doit réaliser les commandes suivantes :

File → Preferences → Set puis taper "ADT " dans le "Startup Directory" et cliquer sur "Make Default" en suite cliquer sur "Set".

En général logiciel AutoDock comprend six étapes majeures:

#### **A. Préparation de l'accepteur**

File → Read Molecule → select ADT-(molécule).pdb.Edit → Delete

Water

→ Hydrogens → Add → polar only

→ Charges → add Kollman charges

#### **B. Chargement de récepteur et du ligand**

Ligand → Input → Open → ligand.pdb

→ Torsion Tree → Detect Root

→ Output → Save as pdbqt

### **C. Configuration des paramètres de l'AutoGrid**

Grid → Macromolecule → Choose → select ADT-(molécule) → écrire ADT-(molecule)

pre.pdbqt → enregistrer

Grid → Set Map Types → Choose Ligand → select Ligand

Grid-Grid Box-Set number of points in x, y and z-dimension to 60 and set Spacing(Angstrom) to 1.000.

Grid → Output → Save GPF → écrire grid.gpf → enregistrer.

### **D. Exécution de l'AutoGrid**

Run → AutoGrid .

### **E. Exécution de l'AutoDock**

Docking → Macromolecule → Rigid Filename → select ADT-(molecule)pre.pdbqt.Docking →

Ligand → Choose → select Ligand .

Docking → Search Parametres → Genetic Algorithm → set Number of GA Runs .Docking →

Output → Lamarckian GA (4.2) → save output as dock.dpf

Run → Autodock.

### **F. Analyse des résultats**

Cette étape est réalisée grâce aux commandes suivantes: Analyse → Docking →

Open → fichier dock.dlg.

Analyse → Macromolecule → Open

Analyze → Conformation → Play, Ranked by energy → & analyze interactions.

---

*CHAPITRE II :*  
*Résultats et discussion*

---

**I.Résultats :**

**I.Etude in vitro**

**I.1.Détermination de rendement d'extraits étudiés :**

Les extraits obtenus après macération ont été pesés pour déterminer ses rendements. Les rendements sont calculés par rapport au poids de la matière sèche de plante étudiée par macération sont représentés dans le Tableau21.

**Tableau 21 :** Les Rendements des extraits bruts:

Plante	Poids sec utilisée (g)	Poids sec obtenus Brut (g)	Pourcentage d'extrait(%)
Solenostemma argel	25	2	8.2
Calotropis procera	25	0.9	3.6
saussurae costus	25	1.1	4.4
Matricariapubscent	25	0.272	1.08
Ferula Assafoetida	25	14.433	57.732
Ajuga iva	25	16.703	66.812
Zizyphus lotus	25	0.735	2.94
Hammada scoparia	25	0.826	3.304
Euphorbiaguyoniana	25	0.978	3.921
Pergularia tomentosa	25	0.798	4.192

**I.2-Résultat des tests phytochimiques :**

Pour mettre en évidence la présence des groupes de familles chimiques présentes dans des extraits chloroformique, nous faisons les tests suivants :

**Tableau 22 :** Mise en évidence de certains métabolites secondaires dans les extraits bruts:

Métabolites	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alcaloïdes	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Flavonoïdes	++	-	-	-	-	+	+	+	-	+
Polyphenols	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Terpénoïdes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tannins	+++	++	+++	-	-	+	+	+	+	+
Anthocyane	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

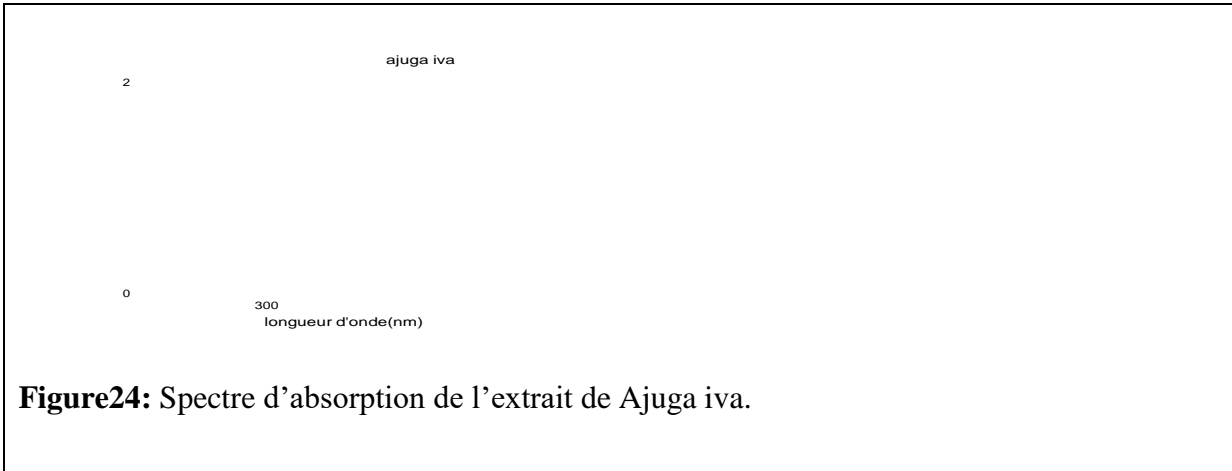


Figure 24: Spectre d'absorption de l'extrait de Ajuga iva.

I.3.2. Caractérisation par FT-IR:

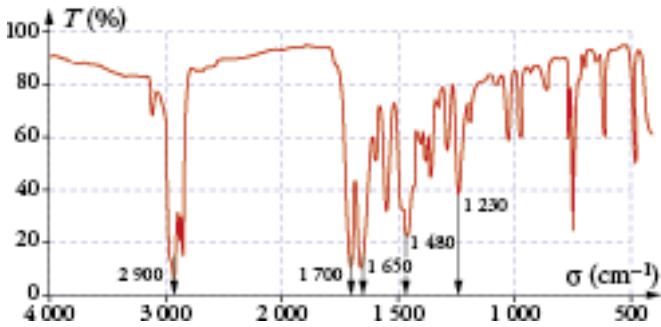


Figure 43 : Spectre IR de la Caféine.

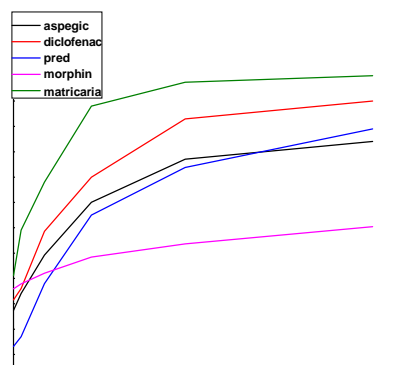
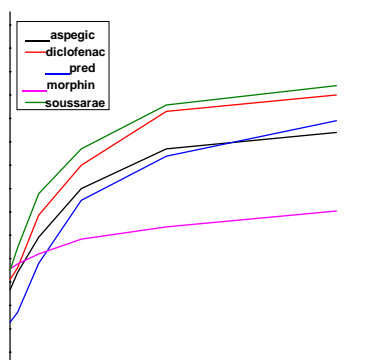
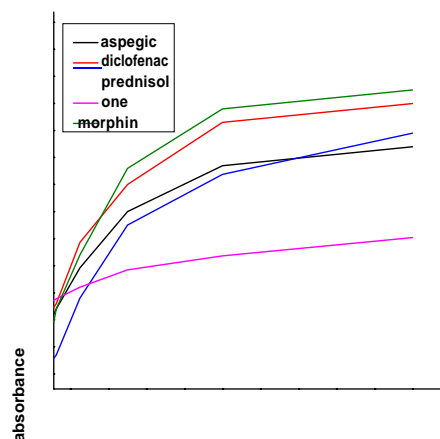
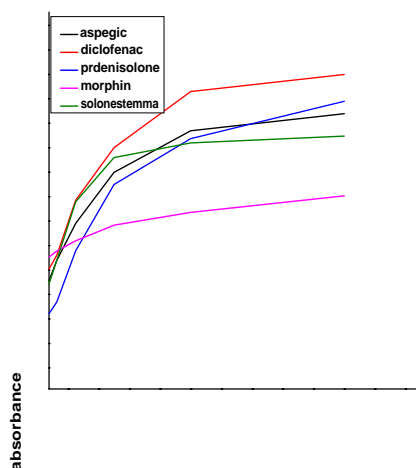
Sur ce spectre nous pouvons voir les différentes bandes caractéristiques des fonctions de la Caféine :

- Le pic X1 = (2400-3200 cm<sup>-1</sup>) nous avons les bandes caractéristiques des N-H (ions ammoniums).

- Le pic X2 = (1 615–1 700 cm<sup>-1</sup>) représente la liaisons C–N de (C=N).
- Le pic X3 = 1650 cm<sup>-1</sup> représente la liaison C=O (acides carboxyliques/dérivés (amides)).
- Les pics X4 entre (1470-1480 cm<sup>-1</sup>) représente la liaison C–H(alkyle(méthylène)).
- Le pic X5 = 1230 cm<sup>-1</sup> représente la liaison C–N (C≡N nitriles (conjugués)).

## I.5. Evaluation de l'activité anti inflammatoire des extraits des alcaloïdes totaux:

### I.5.1. Comparaison des différentes extraits par apport les standards



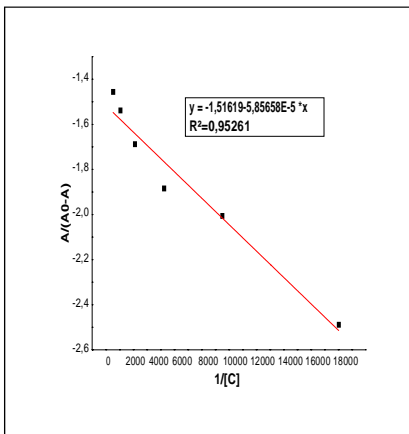
les courbes représentent des différents extraits d'alcaloïde des plantes étudiées données par l'interaction des différentes concentrations des extraits, médicaments standards avec le BSA. les résultats montrent que chaque extrait donne des résultats proche de certains médicaments standards étudiées.

**I.5.2. La détermination de l'énergie libre de Gibbs ΔG et coefficient de liaison K:**

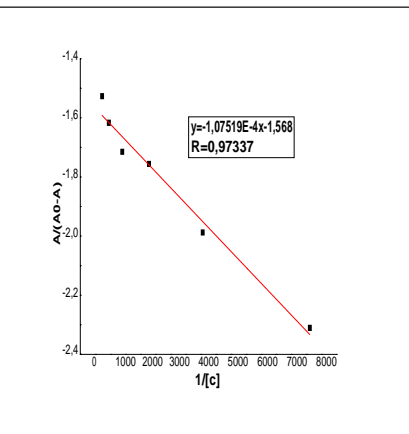
L'énergie libre de liaison ΔG de BSA avec les plantes et les médicaments a été déterminé par l'étude du comportement spectroscopique.

D'après les résultats de l'absorbance il est possible de calculer l'énergie libre de liaison ΔG

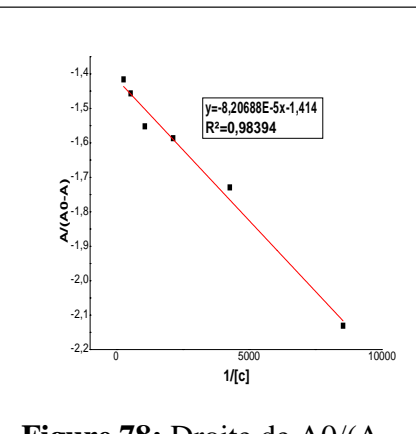
$$\text{par la formule : } \frac{A_0}{A-A_0} = \frac{s_0}{s-s_0} + \frac{s_0}{s-s_0} \frac{1}{k[c]}$$



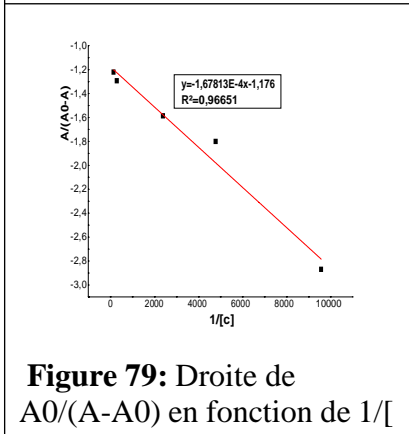
**Figure 76 :** Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[extrait de Calotropis].



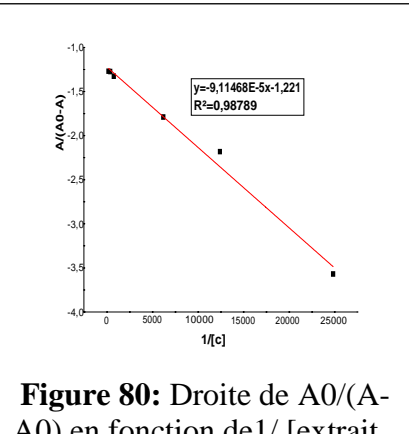
**Figure 77 :** Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[extrait de Ajuga iva].



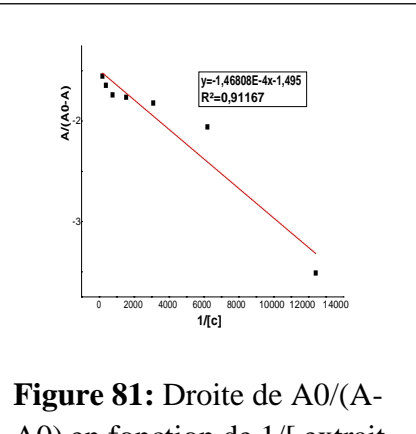
**Figure 78:** Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[extrait de Saussurea costus ].



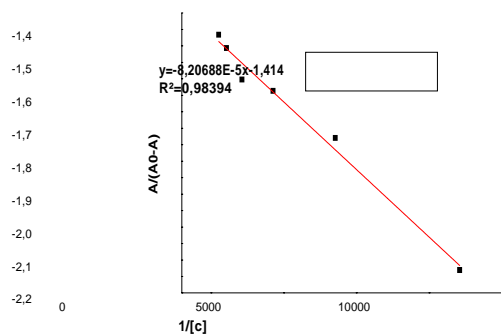
**Figure 79:** Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[extrait de Matricaria pubescens ].



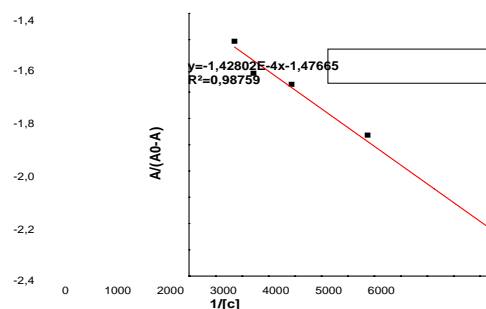
**Figure 80:** Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[extrait de Ferula Assafoetida ].



**Figure 81:** Droite de A0/(A-A0) en fonction de 1/[extrait de Solenostemma argel ].



**Figure 91:** Droite de  $A_0/(A-A_0)$  en fonction de  $1/[Zizyphus lotos L]$ .



**Figure 92:** Droite de  $A_0/(A-A_0)$  en fonction de  $1/[Théophylline]$ .

Les valeurs obtenues de l'énergie libre de la liaison l'interaction des extraits des plantes, médicaments avec de BSA sont regroupés dans le tableau suivant :

Selon les valeurs des énergies libres de liaison  $\Delta G$ , il est remarquable que la plus stable conformation pour l'extraits de plantes est l'Euphorbia guyoniana avec le BSA avec une valeur de  $\Delta G$  plus négative :  $-32.969 \text{ KJ.mol}^{-1}$ , et pour les médicaments standard est la morphine valeur de  $\Delta G$  plus négative :  $-25.171 \text{ KJ.mol}^{-1}$ .

**I .5.3.La détermination de l'IC50 :** D'après les résultats de l'absorbance il est possible de calculer le pourcentage d'inhibition par la formule :

$$\% \text{ inhibition} = \frac{100[(\text{OD de test solution} - \text{OD de control}) / (\text{OD de test control} - \text{OD de control})]}{100}$$

OD Control : la densité optique de control négative .

OD Solution : la densité optique de différente concentration des extraits.

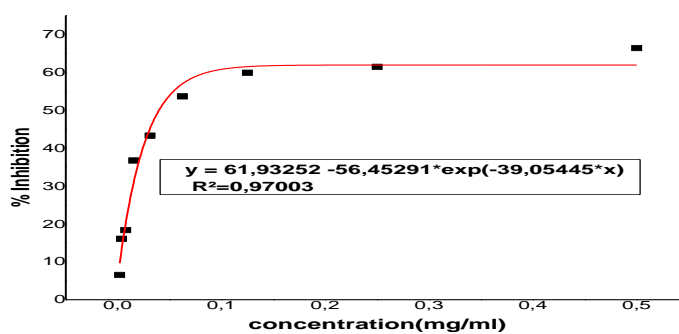


Figure 108 : Courbe de régression de pourcentage de l’inhibition en fonction de la Concentration de Théophylline.

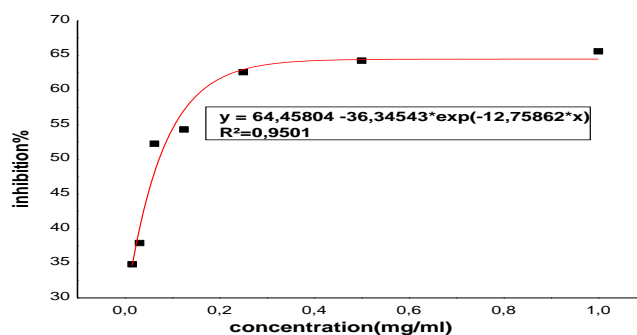


Figure 109 : Courbe de régression de pourcentage de l’inhibition en fonction de la Concentration de l’extrait de saussurea costus.

Les valeurs obtenues de la concentration inhibitrice 50 de l'interaction des extraits des plantes, médicament, avec de BSA sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

D'après les résultats obtenus on peut classer les IC<sub>50</sub> des extraits des plantes entre :  $0.008 < IC_{50} < 0.4$  et certains extraits plantes qui ont une IC<sub>50</sub> plus proche à celles des médicaments standards utilisées.

### I .6-Etude de l'activité hémolytique :

**La détermination de l'IC<sub>50</sub>** :D'après les résultats de l'absorbance il est possible de calculer le pourcentage de protection des globules rouge par la formule :

$$\% \text{ inhibition} = ((Ac - At)/Ac) * 100$$

Les résultats montrent que le Pourcentage de protection des globules rouges de différents extraits des plantes plus élevé que le pourcentage de protection des globules rouges de l'Aspirine dans les différentes concentration.

### II .Etude in silico

#### II .1.Analyse des résultats obtenus par SwissADME :

##### II .1.1. Propriétés physico-chimiques :

**Tableau 41** : Les propriétés physicochimiques des extraits des plantes (SwissADME)

Les extraits	MW ( g/mol)	Csp3	NRO T	HBA	HB D	MR	LogP	Log s	TPSA( Å <sup>2</sup> )
1	324.42	0.09	4	1	0	112.19	4.72	-5.53	15.60
2	162.23	0.50	1	2	0	53.13	1.48	-1.10	16.13
3	222.37	0.87	1	1	1	70.72	3.43	-3.44	20.23
4	194.19	0.38	0	3	0	52.04	0.08	-0.78	61.82
5	534.69	0.45	9	5	3	162.04	3.38	-7.09	99.77
6	590.66	0.84	4	11	3	144.93	1.56	-3.42	158.05
7	532.62	0.86	2	9	3	134.03	1.89	-3.28	131.75
8	353.30	0.38	6	9	4	82.14	-0.03	-3.49	142.75

<b>9</b>	270.28	0.06	4	4	2	76.79	2.55	-4.01	66.76
<b>10</b>	194.19	0.38	0	3	0	52.04	0.08	-0.78	61.82

D'après le tableau, tous les extraits des plantes analysés ont montré des poids moléculaires avec une variabilité acceptable ( $150 < PM < 600$ ) g.mol<sup>-1</sup>

-Ainsi, ces composés ont des nombres d'accepteurs d'hydrogène(HBA) inférieur à 10 et nombre de donneur d'hydrogène (HBD)inférieur à 5.

-En revanche les valeurs de LogP montrent que tous les extraits plantes ont des valeurs optimales comprises entre -1 et 5, ainsi que tous les extraits plantes présentent des valeurs Log S entre -7 et 0 .

-Nous remarquons ainsi que les valeurs de nombre de liaison rotative sont tous inférieure à 6 . Concernant les résultats de TPSA, nous avons constaté que tous les extraits plantes étudiées ont des valeurs inférieures à 160 Å<sup>2</sup> .

**Tableau 42 :** Les propriétés physicochimiques des médicaments (SwissADME)

Les médicamenteuses	M W (g/mol)	Csp 3	NRO T	HB A	HB D	M R	LogP	Log S	TPSA(Å <sup>2</sup> )
1	285.34	0.53	0	2	4	82.27	1.44	-1.45	52.93
2	326.34	0.40	8	8	8	83.04	-0.88	1.72	152.94
3	151.16	0.12	2	2	2	42.78	0.93	-1.06	49.33
4	296.15	0.07	4	2	2	77.55	3.66	-5.15	49.33
5	360.44	0.71	2	5	3	97.06	1.74	-3.22	94.83
6	381.37	0.12	4	7	1	89.96	3.40	-4.89	86.36
7	244.47	0.48	11	7	1	110.30	2.79	-3.97	78.79
8	194.19	0.38	0	3	0	52.04	0.08	-0.78	61.82
9	427.49	0.42	6	7	3	119.93	2.28	-3.04	107.30
10	180.16	0.29	0	3	1	47.14	-0.19	-1.06	72.68

D'après le tableau, tous les médicaments analysés ont montré des poids moléculaires avec une variabilité acceptable ( $150 < PM < 450$ ) g.mol<sup>-1</sup>

-Ainsi, ces composés ont des nombres d'accepteurs d'hydrogène(HBA) inférieur à 8 et nombre de donneur d'hydrogène (HBD) inférieur à 8.

-En revanche les valeurs de LogP montrent que tous les médicaments ont des valeurs optimales comprises entre -1 et 4, ainsi que tous les médicaments présentent des valeurs Log S entre -7 et 0 .

-Nous remarquons ainsi que les valeurs de nombre de liaison rotative sont tous inférieure à 6 . Concernant les résultats de TPSA, nous avons constaté que tous médicaments étudiées ont des valeurs inférieures à 160 Å<sup>2</sup> .

Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge ont montré un score de 55%, indiquant une bonne biodisponibilité dans toutes les extraits sauf l'extrait de la plante pergularia tomentosa.

**Tableau 44** : Détails des différentes règles de ressemblance aux médicaments (Druglikeness) et de la biodisponibilité(Bioavailability)des médicaments (**SwissADME**).

Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge ont montré un score de 55%, indiquant une bonne biodisponibilité dans les médicaments étudiées,et pour le diclofenac 85%.

### II.1.3. Les paramètres pharmacocinétiques :

D'après les résultats de l'ADMET (Tableau ), toutes les molécules se révèlent être les Kp est négatives.

-L'absorption de la molécule dans l'intestin par le paramètre gastro-intestinal (GI) sont élevée sauf l'extrait de *Ferula assafoetida* et le l'extrait *Pergularia tomentosa*.

-L'analyse des molécules par le paramètre de barrière hémato-encéphalique (BHE) qui protège le système nerveux central (SNC), montre que le *Euphorbia* et *Matricaria*, *Hammada* ont été prédits comme perméables à la membrane hémato-encéphalique et tandis que les autres non .

-Le tableau exprime que l'extraits des plantes *Euphorbia* et *Matricaria* était le substrat inhibiteur de CYP1A2, CYP2C9.

-Les extraits de *Euphorbia* et *Ajuga* était le substrat inhibiteur de CYP2C19.

- Aucune effet pour les extraits des plantes avec l'inhibiteur de CYP2D6.

-Les extraits de *Matricaria* et *Zizyphus* était le substrat inhibiteur de CYP3A4.

**Tableau 46 :** Les résultats des paramètres pharmacocinétiques des médicaments étudiés (SwissADME) :

Paramètre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Médicaments</b>										
<b>GI Absorption</b>	H	B	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>BHE Perméabilité</b>	OUI	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON
<b>CYP1A2 Inhibition</b>	Non	NON	NON	OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON
<b>CYP2C19 Inhibition</b>	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON
<b>CYP2C9 Inhibition</b>	NON	NON	NON	OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON
<b>CYP2D6 Inhibition</b>	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	OUI	NON	OUI	NON
<b>CYP3A4 Inhibition</b>	NON	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON
<b>Log Kp (cm/s)</b>	-7.50	-11.36	-6.90	-5.12	-7.35	-6.21	-6.99	-7.53	-8.06	-7.41
<b>P-gp</b>	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON

H: Haute ,B:Basse , 1- Morphine , 2- Aspegic , 3 - Doliprane , 4 - Diclofenac , 5 - prednisolone , 6- Celebrex , 7 - Nicotine , 8 - Caféine , 9 - Atropine , 10 - Théophylline

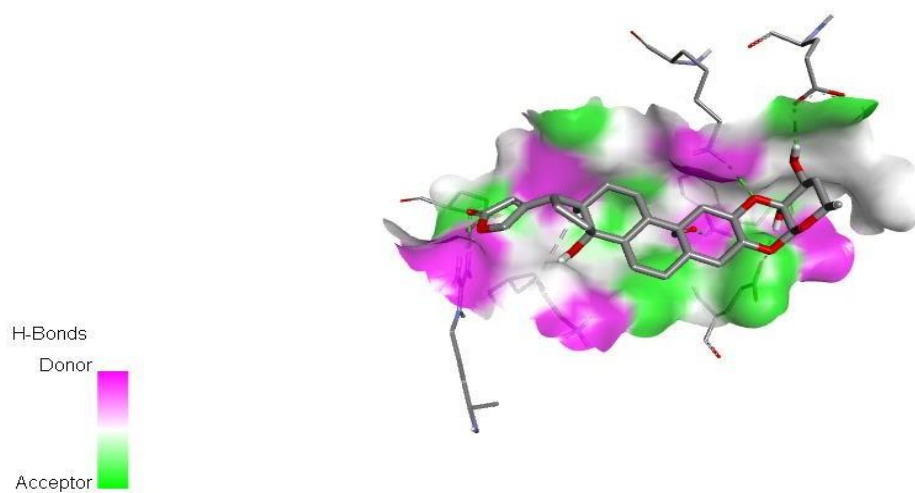
### II .3.Analyse des résultats obtenus par Docking moléculaire:

L'amarrage moléculaire par le logiciel Autodock Tools de l'interaction des extraits des plantes,médicaments standard avec cyclooxygenase-2 (cox ) permet d'obtenir le paramètre de cette interaction à savoir : l'énergie libre de liaison  $\Delta G$ .

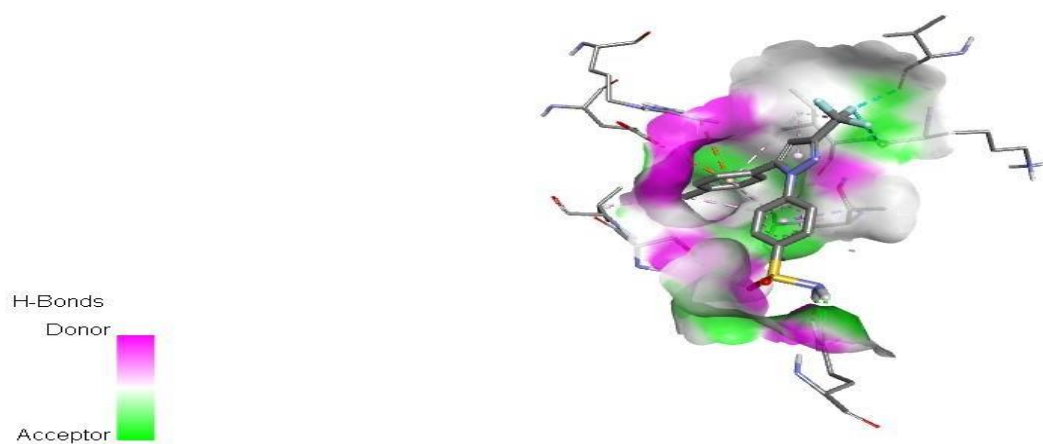
<b>Zizyphus lotus</b>	<b>Lotusanine A</b>	<b><math>1.8559 \times 10^4</math></b>	<b>-24.369</b>
<b>Prednisolone</b>	<b>Prednisolone</b>	<b><math>1.4909 \times 10^4</math></b>	<b>-23.826</b>
<b>Celebrex</b>	<b>Celebrex</b>	<b><math>2.0110 \times 10^4</math></b>	<b>-24.568</b>
<b>Diclofenac</b>	<b>Diclofenac</b>	<b><math>2.538 \times 10^3</math></b>	<b>-19.437</b>
<b>Aspegic</b>	<b>Aspegic</b>	<b><math>4.210 \times 10^3</math></b>	<b>-20.691</b>
<b>Morphine</b>	<b>Morphine</b>	<b><math>5.5525 \times 10^4</math></b>	<b>-27.086</b>
<b>Doliprane</b>	<b>Doliprane</b>	<b><math>3.497 \times 10^3</math></b>	<b>-20.231</b>
<b>Théophylline</b>	<b>Théophylline</b>	<b><math>3.055 \times 10^3</math></b>	<b>-19.896</b>
<b>Atropine</b>	<b>Atropine</b>	<b><math>2.8288 \times 10^4</math></b>	<b>-25.414</b>

Les résultats des  $\Delta G$  des extraits des plantes obtenus par docking sont plus négatives que les médicaments standards utilisées, ce qui montre qu'il y a des bonnes interactions avec

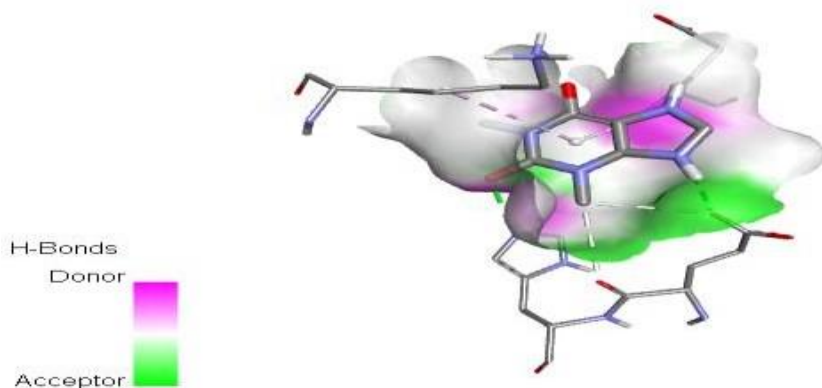
l'enzyme cyclooxygénase-2-



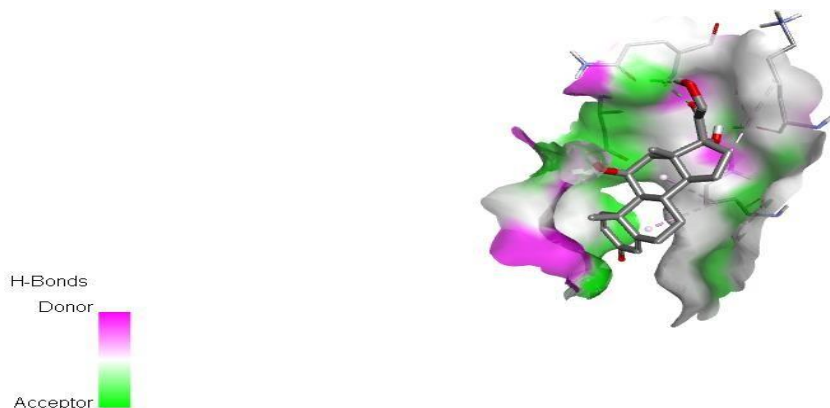
**Figure 111 :** Interaction de calotropin avec cyclooxygénase -2- : Vue en surface de calotropin amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que le calotropin est attaché par liaison H.



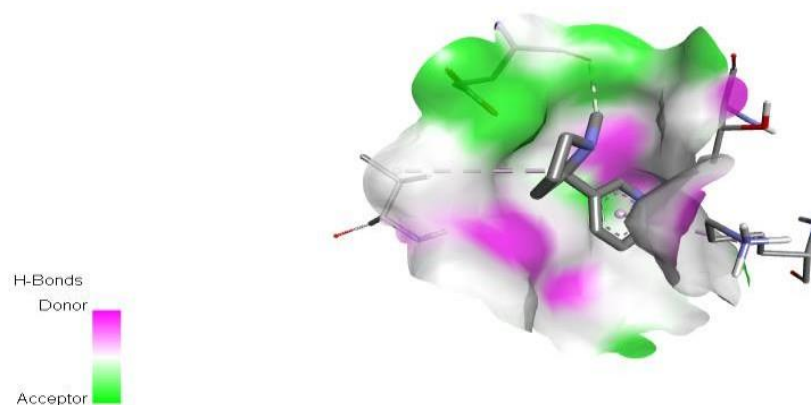
**Figure 112 :** Interaction de Celebrex avec cyclooxygenase -2- : Vue en surface de Celebrex amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Celebrex est attaché par liaison H.



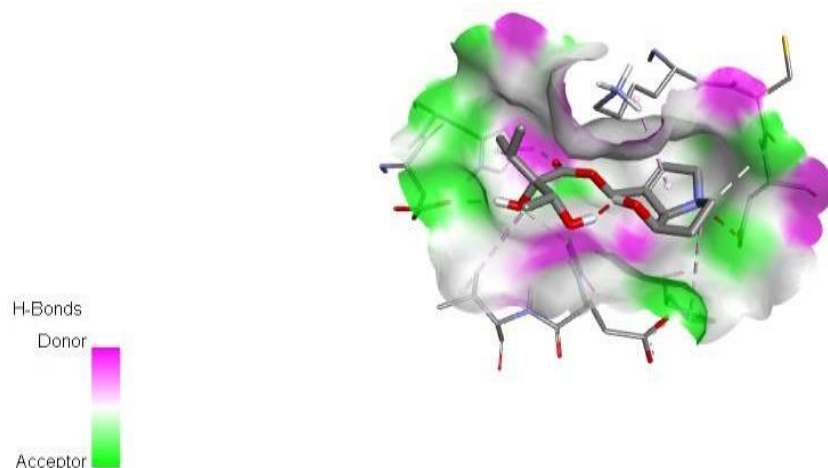
**Figure 113 :** Interaction de Théophylline avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Théophylline amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Théophylline est attaché par liaison H



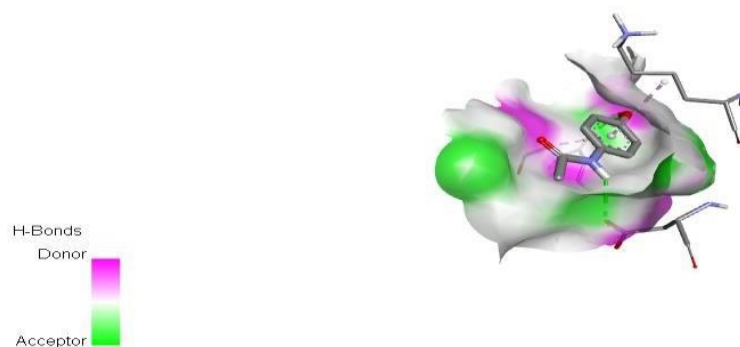
**Figure 114 :** Interaction de Prednisolone avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Prednisolone amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Prednisolone est attaché par liaison H.



**Figure 115 :** Interaction de Nicotine avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface de Nicotine amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que le Nicotine est attaché par liaison H.



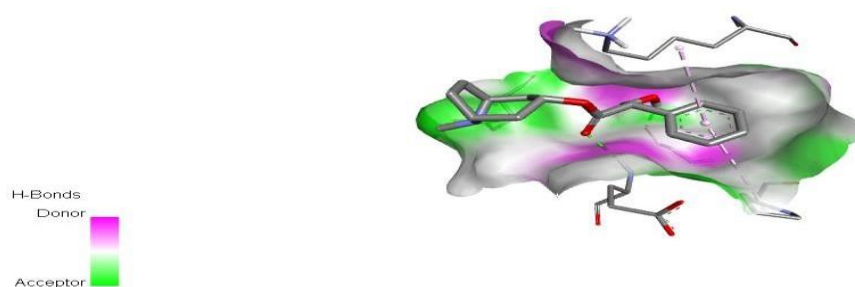
**Figure 116 :** Interaction de Morphine avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface de Morphine amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que le Morphine est attaché par liaison H.



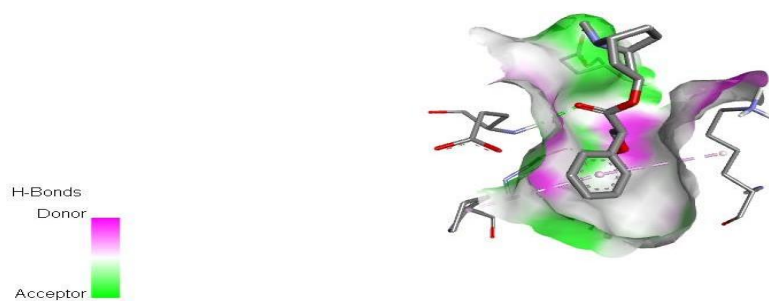
**Figure 117 :** Interaction de Doliprane avec cyclooxygénase -2-: Vue en surface de Doliprane amarré avec de cyclooxygénase -2-, Il montre que le Doliprane est attaché par liaison H.



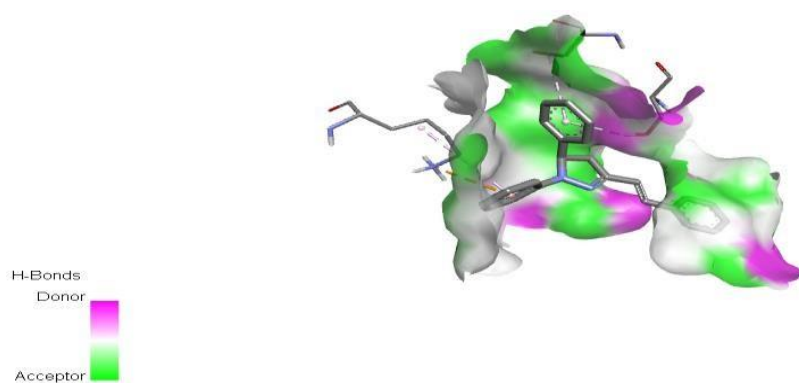
**Figure 118 :** Interaction de Diclofenac avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Diclofenac amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Diclofenac est attaché par liaison H.



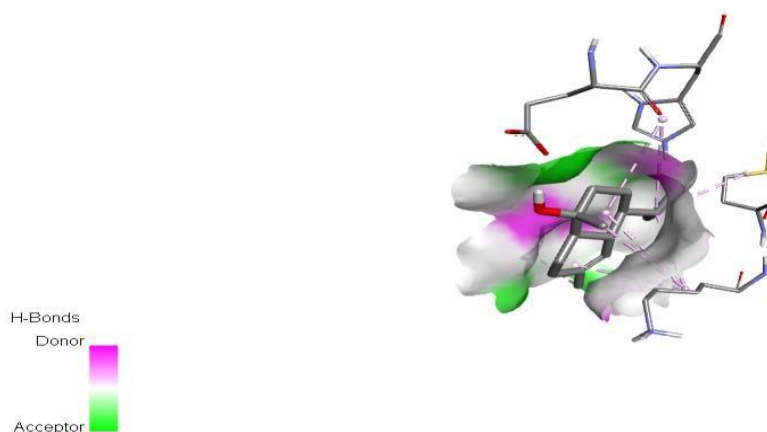
**Figure 119 :** Interaction de Caféine avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de Caféine amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le Caféine est attaché par liaison H.



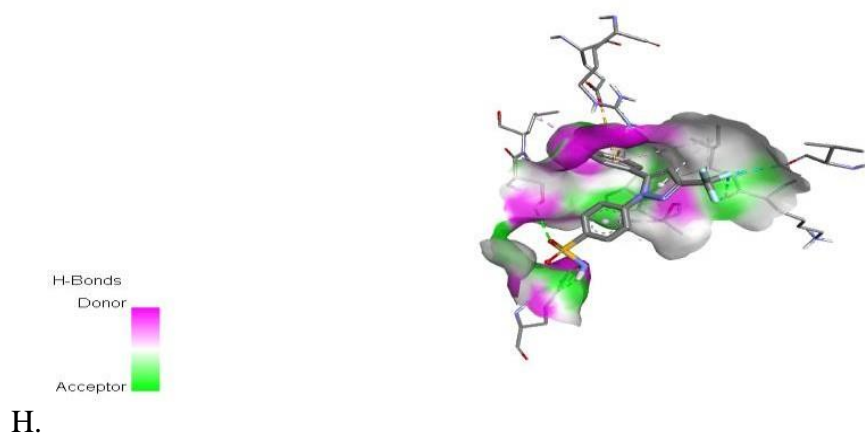
**Figure 120 :** Interaction de l'Atropine avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de l'Atropine amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que le l'Atropine est attaché par liaison H.



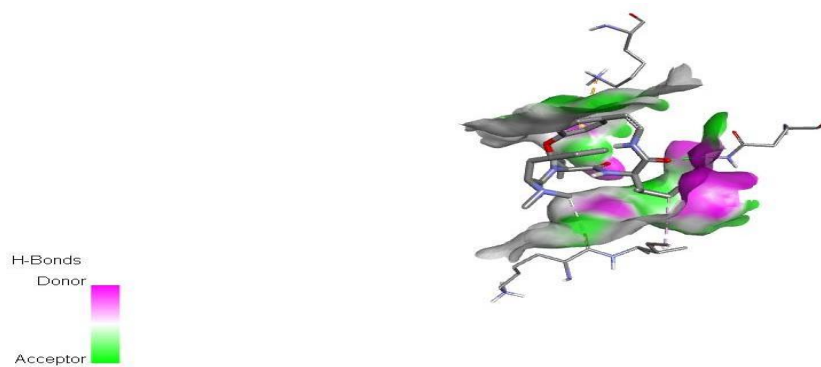
**Figure 121 :** Interaction de 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que 1,5-diphenyl-3-styryl-2 pyrazolin est attaché par liaison H.



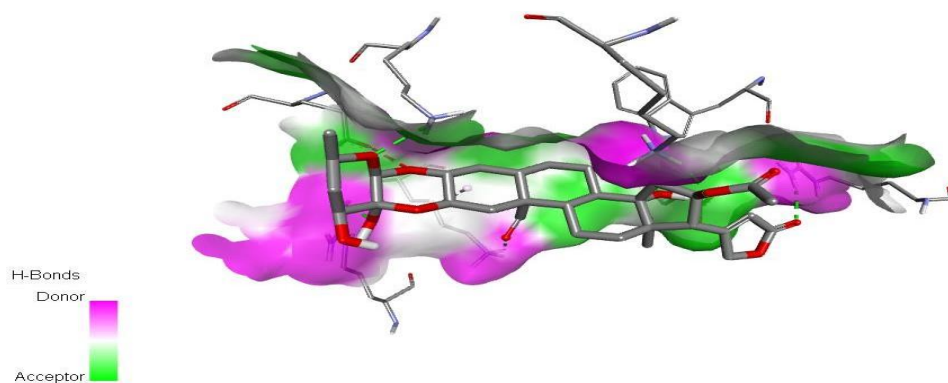
**Figure 122 :** Interaction de  $\alpha$ \_cadinol avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface de  $\alpha$ \_cadinol amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que  $\alpha$ \_cadinol est attaché par liaison



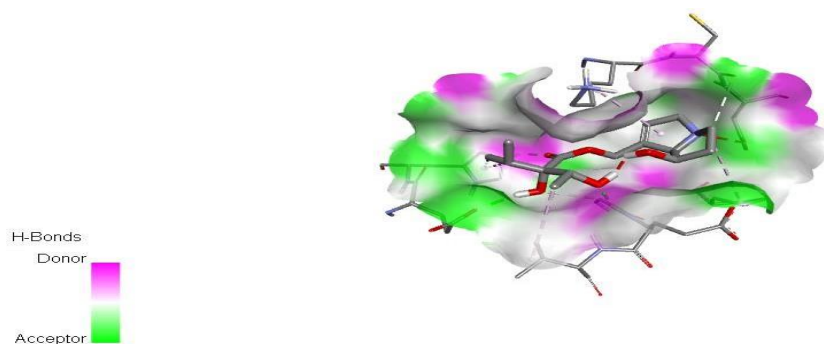
**Figure 123 :** Interaction d'acide fériluc avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface d'acide fériluc amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que l'acide fériluc est attaché par liaison H.



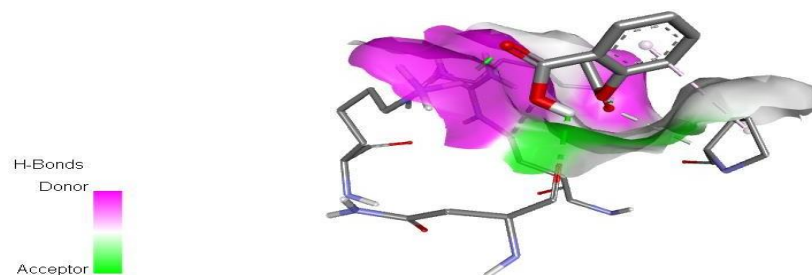
**Figure 124 :** Interaction de Leutsanine A avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface Leutsanine A amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que Leutsanine A est attaché par liaison H.



**Figure 125 :** Interaction de 16 $\alpha$ - acetoxycalotropin avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface 16 $\alpha$ - acetoxycalotropin amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que 16 $\alpha$ - acetoxycalotropin est attaché par liaison H.



**Figure 126 :** Interaction d' Echinatin avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface Echinatin amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que Echinatin est attaché par liaison H.



**Figure 127 :** Interaction d'Aspegic avec cyclooxygenase -2-: Vue en surface Aspegic amarré avec de cyclooxygenase -2-, Il montre que l'Aspegic est attaché par liaison H. on des médicaments standards étudiés avec ce même enzyme.

---

## *Conclusion et perspectives*

---

## Conclusion et perspectives

Les études effectuées dans ce travail s'appuient sur l'utilisation d'outils biologiques et bio informatiques pour vérifier l'activité anti-inflammatoire des extraits des plantes.

Vu le rôle crucial de la cyclooxygénase-2- dans l'inhibition de la prostoglandine qui cause les douleurs.

nous suggérons dans la première étape de criblage phytochimique des extraits bruts obtenus à partir des espèces différentes de plantes révèle la présence de diverses classes de métabolites secondaires à savoir : glycoside cardiaque, flavonoïdes, tanins, alcaloïdes connu pour leurs activités biologiques dans la thérapeutique .

Dans cette étude, des teneurs modérées en nicotine et en caféine, atropine, théophylline et la morphine dans les différents extraits des plantes. En revanche ces résultats ont été confirmés par la méthode spectroscopie FT-IR,UV,HplC et pas le dosage .

Par la suite, nous avons travaillé *in vitro* afin de déterminer des effets anti-inflammatoires et anti-hémolytiques et l'interaction entre les extraits étudiés et le cyclooxygénase *in silico*

Puis nous avons fait réaliser une étude *in silico* à l'aide de swissADME qui vise à évaluer les divers propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de druglikeness des extraits plantes étudiés.

En fin, nous avons confirmé leur efficacité biologique obtenue *in vitro* à l'aide de l'autodock Tools.

Les résultats obtenus après l'étude bioinformatique indiquent que les extraits étudiés ont des bonnes caractéristiques donnent l'espoir pour les considérer comme des bons candidats médicamenteux.

Les travaux effectués *in vitro* confirment les perspectives bio informatiques en montrant que les extraits plantes ont une action sur le BSA, en effet ils sont capables de se lier à l'enzyme cible et le inhiber grâce à ses bonne affinité traduite par les valeurs de l'IC 50 et  $\Delta G$ .

Il a été montré aussi, d'après la visualisation obtenu par le logiciel Autodock Tools, que les extraits des plantes se fixent à la cyclooxygénase -2- avec lequel ils forment des liaisons électrostatiques. En effet les extraits interagissent avec les AA de site actif. Ce type de liaison engendre des complexes du type enzyme-inhibiteur.

On conclut que nos extraits ayant un potentiel inhibition de la cyclooxygénase -2- et nous espérons que l'ensemble des résultats obtenus au cours de notre investigation, constitue une première étape dans la recherche des substances biologiquement actives qui visent à traiter les sujets inflammatoires.

En Perspectives, à la lumière de ces résultats, il est nécessaire d'effectuer :

- ✓ Des études s'intéressent à la dynamique moléculaire
- ✓ Des études électrochimiques et in vitro sont nécessaires pour déterminer le type d'inhibition.
- ✓ Testes de l'effet de ces composés in vivo sur leurs effets anti inflammatoires.

---

# *Référence*

---

## Références bibliographique

- ❖ **Abdoul-Azize S. (2016)** Potential Benefits of Jujube *Zizyphus Lotus* (L.) Bioactive Compounds for Nutrition and Health. *Journal of nutrition and metabolism*.
- ❖ **Ahmed , A., Gherraf, N., El-Bassuony, A., Rhuati,S., Guyonianin A et B.(2006).**Two Polyester Diterpenes from Algerian *Euphorbia guyoniana*. *Natural Product Communications*.1, p: 1-7.
- ❖ **Ait Youssef M. (2006):** Plantes médicinales de Kabylie. Edition Ibis Press. ISBN: 978-9961-57-259-7 Paris. 18. Thèse doctorat Photo. Bendif H., Mai 2013. Bordj Ghedir- Bordj Bou Arrerij. Est Algérie
- ❖ **Allaoui, M et al., (2016)** ‘Comparative study of the antioxidant activity and phenols and flavonoids contents of the ethyl acetate extracts from two Saharan chenopodacea’, *Algerian journal of arid environment*, 6(1), p. 9
- ❖ **Al-Mekhlafi, N. et Masoud, A. (2017).** Phytochemical and pharmacological activities of *Pergularia tomentosa* L. à review. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 4(11); 4558-4565.
- ❖ **AOUCHE Amira , BEGGAS Intissar(2021).**Etude par UV-VIS et amarrage moléculaire des risque mutagène et/ou cancérogène des pesticides : Karateka, Picador et Previcur utilisés en agriculture dans la région d’El-oued mémoire de master . P 38,39.
- ❖ **Asses, Y. (2011).** Conception par modélisation et criblage in silico d'inhibiteurs du récepteur c-Met. Thèse de doctorat. - Université Henri Poincaré – Nancy .
- ❖ **B.Zarrou., (2012),**"Etude phytochimique de quelques extraits obtenus de le plante *Matricaria Pubescens*(Astéracées) et evaluation de leur activité antioxydante", Mémoire master, Université Kasdi Merbah Ouargla, 1.
- ❖ **Bagad YM, UmarmkarAR, Tatia AU, SuranaSJ.**Investigation of anti-inflammatory and analgesic activity of *brideliaairyshawii* (Euphorbiaceae). **J pharm Res** 2011;4(5):1326-1332
- ❖ **Barros, L., Falcão, S., Baptista, P., Freire, C., Vilas-Boas, M., Ferreira, I.C.F.R. (2008).** Antioxidant activity of *Agaricus* sp. mushrooms by chemical, biochemical and electrochemical assays. *Food Chem.* 111, 61–66.
- ❖ **Batanouny K.H., Abou Tabl S., Shabana M. and Soliman F. (1999).** Wild medicinal plants in Egypt. Academy of Scientific Research and Technology. International Union for Conservation (IUCN). Egypt.
- ❖ **Baudouin, A. (2012).** La spectroscopie, l’université Lyon1. rapport de Formation pour professeurs du 2nd degré, CEPEC, Craonne.
- ❖ **BENDIF Hamdi, (2017).** Caractérisation phytochimique et détermination des activités biologiques in vitro des extraits actifs de quelques Lamiaceae: *Ajuga iva* (L.) Schreb., *Teucrium polium* L., *Thymus munbyanus* subsp. *coloratus* (Boiss. & Reut.) Greuter & Burdet et *Rosmarinus eriocalyx* Jord & Fourr. Thèse de doctorat. P 29.
- ❖ **Benhouhou S., A. (2005).** Guide to Medicinal Plants in North Africa. IUCN. P: 179.
- ❖ **Benkherara, S., Bordjiba, O., Harrat, S., & Djahra, A. B. (2021).** Antidiabetic Potential and Chemical Constituents of *Haloxylon scoparium* Aerial Part, An Endemic Plant from Southeastern Algeria. *International Journal of Secondary Metabolite*, 8(4), 398-413.

- ❖ **Benslama.A, 2016.**Substances d'origine végétale. Université Mohamed Khider-Biskra, Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie Département des sciences de la nature et de la vie, 10-15p.
- ❖ **Benzid Amel., 2012.** Valorisation de *Solenostemma argel* (Del). Hayen dans le Hoggar : étude botanique, anatomique et intérêt dans la lutte contre quelques bioagresseurs des cultures. Thèse de Magister. Université des sciences et de la technologie Houari Boumediène.92 p.
- ❖ **BERTRAND D., DUFOUR E., 1987-** La spectroscopie infrarouge et ses application analytiques .Ed. Tec et doc, Paris. PP 55-193.
- ❖ **Bouchagra S. (2018).** Modélisation des interactions protéine-petites molécules : Etude de la relation structure-fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat en Chimie Organique et Bioorganique : Université Badji Mokhtar-Annaba. Algérie. 145 p.
- ❖ **Boucherit Sana, Djeddou Soumia, Miloudi Yassamine (22/ 06/ 2022).** Evaluation in vitro et in silico de l'activité biologique de quelques extraits organique préparés à partir des plantes .p15.
- ❖ **Boucherit, H., Benabdeli, K. Benaradj, A. Boughalem, M. (2018)** 'Phytoécologie de "Hammada scoparia" dans la région de Naâma (Algérie occidentale)', *Botanica Complutensis*, 42, pp. 93–99.
- ❖ **Boudebja O, Boutera S (2017).** Evaluation in silico, in vitro et in vivo de l'activité biologique de dérivé N-ferrocényl-méthyl tris hydroxyl méthyl amino méthane, diplôme de Master Académique en Sciences biologiques.P26-27.
- ❖ **Boumediou, A. et Addoun, S., 2017.** Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Algérie). Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen.67p.
- ❖ **Bourgou, Beji, Medini, & Ksouri, 2016; Erdemoglu, Ozkan, & Tosun, 2007).** Activités biologique.
- ❖ **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, 3ème édition, éd. Technique et Documentation .783-1086.
- ❖ **Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinale. 4ème Edition Lavoisier Tec et Doc. Médicales Internationales, Paris, p261, 308 ,571. 1234.
- ❖ **Bruneton,J.(1987).** Éléments de phytochimie et de pharmacognosie, Ed. Tec & Doc Lavoisier .p:66
- ❖ **Burkkil, H.M. 1985.** The useful plants of west tropical Africa, Vol. 1
- ❖ **Capet C., Bentot C., Druesne L., Chassagne PH et Doucet J. 2001.** Les effets indésirables des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *Revue Gériatr*, 26(5): 379 -384.
- ❖ **Chakou, F.Z. et Medjoudja, K., 2014.** Etude bibliographique sur la phytochimie de quelques espèces du genre *Nitraria*. Projet de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du diplôme de Licence. Université Kasdi Merbah-Ouargla.24p.
- ❖ **Chaouch A., 2001.** Etude des alcaloïdes dans le coloquinte *Colocynthis vulgaris* (L) Schrad (cucurbitacées). Mémoire de magister, Université d'Ouargla, P 44.
- ❖ **Colomb. F, HPLC: Principe et Appareillage, Rouen (2016).**

- ❖ **Cyril, T. (2001).** Étude des métabolismes primaires et secondaires de racines transformées de *Catharanthus Roseusen*, vue du développement d'un modèle cinétique. Université de Montréal, 28p.
- ❖ **Dahane, N.R.L. (2017).** Etude des effets nématocides et molluscicides des extraits de quelques plantes sahariennes. Thèse de doctorat en sciences biologiques. Université Oran1 ABB, 41p.
- ❖ **Danielson M., Reinsfelt B., Westerlind A., Zetterberg H., Blennow K et Ricksten SE. 2018.** Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery-a randomized trial. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1): 283.
- ❖ **Dhingra A.K., Chopra B et Bonthagarala B. 2018.** Natural Anti- Inflammatory Agents: Recent Progress and Future Perspectives. *Ann Pharmacol Pharm*, 3(5): 1158.
- ❖ **Dialla D., 2000.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Mali and phytochemical study of four of them: *Glinus oppositifolius*(Azoaceae), *Diospyrosabyssinica* (Eblanceae), entada Africana (Méliacée), thèse de doctorat de Recherche, université de Lausanne, Suisse.
- ❖ **Djaber hana , Kheraz mouna, (2016).** Effet de la phytothérapie sur les modifications métaboliques et histologiques des certaines plantes médicinales sur l'envinémation scorpionique (In vitro et In vivo).Mémoire de master. P17, 18.
- ❖ **Djellal Nesrine , Achour Selma (30/09/2019).** Séparation des isomères d'isoxazolidines par chromatographie liquide. Mémoire de master P 7, 8.
- ❖ **Djellouli M, et al., (2013).** Ethnopharmacological study and phytochemical screening of three plants (asteraceae family) from the region of south west Algeria. *Asian journal of naturel & applied sciences*. 2: pp 59-64.
- ❖ **Dr. Chaher-bazizi Nassima 2018 /2019,** Université Abderrahmane Mira de Bejaia Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de biologie physico-chimique Méthodes d'analyses Spectroscopiques.
- ❖ **Dramane, kone, 2001.** Traitement médicale des arthroses dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse de pharmacie : v 15 Bamako Mali
- ❖ **Dubost, E., Dupuis, A. (2011).** La prise en charge des anémies par carence. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 7(26): 10-17.
- ❖ **Ekins S, Wrighton S. (2001).** Application of in silico approaches to predicting drug–drug interactions: A commentary. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 44:1-5. Bensakhria, Ayoub. (2018). Chapitre 2: Toxicité aigue .Université Católica San Antonio de Murcia, Murcia,Espagne.Disponible à :[https://www.researchgate.net/publication/326019643\\_TOXICITE\\_AIGUE](https://www.researchgate.net/publication/326019643_TOXICITE_AIGUE)
- ❖ **EL Hadj, S. K. (2016).** Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. Mémoire de master. Université de telemcen. P19-20.
- ❖ **El Hadji Said, K. (2016).** Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliquespar modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, thèse de master d'université de tlemcen faculté des sciences département de chimie. tlemcen. algérie).

- ❖ **El Hilaly J. Zafar H. Israili. Lyoussi B. (2004).** Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga iva* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*. 91: 43–50.
- ❖ **ENDRESS, M.E. and P.V BRUYNS, 2000.** A revised classification of Apocynaceae. I. *Bot. Rev.*, 66: 1-56.
- ❖ **Erdogan B., Is M., Aker F.V., Emon S.T., Engin T., Akar E.A., Sayman E et Somay H. 2019.** Preventative effect of diclofenac sodium and/or diltiazem in rats with epidural fibrosis. *Bratislavske Lekarske Listy*, 120(11): 813-818.
- ❖ **Ferrer, M. D., Busquets-Cortés, C., Capo, X., Tejada, S., Tur, J. A., Pons, A., & Sureda, A. 2019.** Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Current medicinal chemistry*, 26(18), 3225-3241.
- ❖ **Fettione Zahra, FOUNAS Mabrouka ; 2015.** Mémoire de master Etude de la toxicité et des activités antiinflammatoire et analgésique des alcaloïdes de *Matricaria pubescens*. 5, 6p.
- ❖ **Gaci, Y. et Lahiani, S., 2017.** Evaluation de l'activité antimicrobienne et cicatrisante d'extraits de deux plantes de la Région de kabylie: *Pulicaria odora* L. et *Carthamus caeruleus* L. Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de master en Biologie. Université Mouhamed Bougara Boumerdes. 50p.
- ❖ **Garrett, M. M., David, S.G, Robert, S. H., Ruth, H., William, E. H., Richard, K. B., Arthur, J. O. (1998).** Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 19, No. 14, 1639-1662
- ❖ **Ghedira K. (2013).** *Zizyphus lotus* (L.) Desf. (Rhamnaceae): jujubier sauvage. *Ethnobotanique monographie*, 11:149-153.
- ❖ **Ghedira K. Chemli R. Richard B. Zeches M. and Le-Men-Olivier L. (1991).** Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle de Tunisie: étude des parties aériennes d'*Ajuga iva* (L.) Schreb. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*. 25: 100-111.
- ❖ **Gheriani F, KHEMIS S.** Valorisation de deux plantes médicinales algériennes, 1p ; 2019.
- ❖ **Gleeson MP, Hersey A, Montanari D, Overington J. (2011).** Probing the links between in vitro potency, admet and physicochemical parameters. *Nat Rev Drug Discov*. 10(3):197-208.
- ❖ **Grandin M. 2013.** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. Thèse de Doctorat Pharmacie, Université d'Angers. 116p.
- ❖ **Grenez. E .B, 2019.** Phytothérapie exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation, Université de Lille, 17-26p.
- ❖ **Guelmine, M., 2018.** Etude de l'activité antibactérienne des extraits de deux plantes médicinales (*Artemisia herba alba*) et (*Nerium oleander*) dans la région de Biskra. Mémoire de master. Université Mohamed Khider-Biskra. 30p.
- ❖ **Guessoumi Hamadi.** Les alcaloïdes: Extaction, Caractérisation et Dosage, (2015), Polycopé de cours. 10P

- ❖ **Guettiani S Afa Elyakine 2021** Mémoire De Activités Antioxydant De Plante Médicinale (Haloxylon Scoparium Pomel).
- ❖ **Habibatni, Z., 2009.** Effet toxicologique de quelques plantes algériennes. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister. Université Mentouri de Constantine. 77p.
- ❖ **Halimi A.K. (2004).** Les plantes médicinales en Algérie. 1ère édition. BERTI Editions, Alger. pp: 156-157.
- ❖ **Haoulia Amina, (2015),** Tests phytochimiques, dosage et recherche d'effet hémolytique des polyphénols totaux extraits de la partie aérienne d'*Ammodendron verticillata*, Mémoire En vue de l'obtention du diplôme Master en biologie, université abou bekr balkaid, p21.
- ❖ **Harborne J.B., 1973.** Phytochemical methods, Chapman and Hall, LTD, London. pp. 49-188.
- ❖ **Harborne JB, 1998.** Phytochemical methods. A guide to modern techniques of Plants analysis. Third Edition. pp: 203-214.
- ❖ **Harborne JB., 1998.** Phytochemical methods. A guide to modern techniques of Plants analysis. Third Edition. pp: 203-214.
- ❖ **Hassan G.S., Hegazy G.H., Ibrahim N.M et Fahim S.H. 2019.** New ibuprofen derivatives as H<sub>2</sub>S and NO donors as safer anti-inflammatory agents. Future Medicinal Chemistry, 11(23): 3029-3045.
- ❖ **Hassan, S.; Umar. R.; Ladan, M.J.; Myemike, P.; Wasagu, R.S.U.; Lawal, M. et Ebbo, A.A. (2007).** Nutritive Value. Phytochemical and Antifungal Properties of *Pergularia tomentosa* L. (Asclepiadaceae). International Journal of Pharmacology. 3: 334–340.
- ❖ **Hopkins W. G., 2003.** Physiologie végétale. 2ème édition américaine, de Boeck et Lancier SA, Paris. 514p.
- ❖ **Israili Z.H. and LYOUSSI B. (2009).** Ethnopharmacology of the plants of genus *Ajuga*. Pak J PHarmSCI, 22:425-462.
  - ❖ **Jean, B. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.): Lavoisier.
- ❖ **Jennifer Le (2019).** Biodisponibilité des médicaments. Le Manuel MSD. Disponible à: (<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologieclinique/pharmacocin%C3%A9tique/biodisponibilit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments>). Consulté le: 4/9/2021 à: 1.12 am.
- ❖ **Jiofack, T., Ayissi, I., Fokunang, C., Guedje, N., Kemeuze, V. 2009-** Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong Valley forest in Cameroon — African Journal of Pharmacy and pharmacology 3 (4): 144-150
- ❖ **Kararli T. (1989).** Gastrointestinal absorption of drugs. Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. vol 6(1):39-86.
- ❖ **Karoui Asma, CHERIET Salsabil MEISSA Asma, GHEZAL Chaima , (2022).** Evaluation de la quantité de la nicotine et l'activité cancérogène de la différente source du tabac traditionnel et commercial. Mémoire de master. P57.
- ❖ **Kato, G.J., Steiberg, H.M., Gladwin, M.T. (2017).** Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. The Journal of Clinical Investigation, 127(3): 750-760.

- ❖ **Katsinelos P., Lazaraki G., Anastasiadis S., Chatzimavroudis G., Katsinelos T., Terzoudis S., Gatopoulou A., Douberis M., Papaefthymiou A et Kountouras J. 2019.** The impact of selective serotonin receptor inhibitors on post -endoscopic sphincterotomy bleeding, alone or with concurrent aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Gastroenterology*, 32(6): 614-619.
- ❖ **Kessel L., Tendal B., Jørgensen K.J., Erngaard D., Flesner P., Andresen J.L., Hjortdal J. (2014).** Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology*. 121(10), 1915-1924.
- ❖ **Kribaa Khedidja, N. S.2021.** Etude des différentes modes d'interactions entre la monoamine oxydase B et une nouvelle série des molécules: Approche de Docking/dynamique moléculaire et ADME.Mémoire de Master, Université Mohamed Khider de Biskra.
- ❖ **Ladhem, N., 2016.** Contribution à l'étude de l'effet antibactérien et antioxydant de l'extrait aqueux de *Tetraclinis articulata* (Thuya de Berbérie).Mémoire En vue de l'obtention du Diplôme de master. Université Aboubakr Belkaïd–Tlemcen.51p.
- ❖ **Lanez, E. (2016).** Etude in silico et in vitro de l'interaction de quelques amides ferrocéniques avec l'ADN. Mémoire de master. Université Mohamed Khider – Biskra
- ❖ **Laouedj M. (2018)** Les Plantes médicinales du Sahara. Les bienfaits du jujubier sauvage...«sidr» en arabe [en ligne], (page consulter le 11-04-2021) :<http://lesplantesmedicinalesdusahara.blogspot.com/2018/05/tops-des-traitementsnaturels-pour-la.html>.
- ❖ **Launay-Vacher V, Izzedine H, Karie S, Hulot JS, Baumelou A, Deray G.(2006).** Renal tubular drug transporters. *Nephron Physiology*. 103(3):p97-p106.
- ❖ **Lazli.A, Beldi.M, Ghouri.L, Nouri.N, 2018-** Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous (Parc National d'El Kala, - Nord-est algérien) Laboratoire d'écologie fonctionnelle et évolutive, Université Chadli Bendjedid d'El Tarf. Algérie, Université Chadli Bendjedid d'El Tarf, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 23p.
- ❖ **Lebbad, F. (2016).** Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid).
- ❖ **Li Yanfang, Inken Plitzko, Janine Zaugg,Steffen Hering,§ And Matthias Hamburger, J. Nat. Prod. 2010, 73, 768–770** Hplc-Based Activity Profiling For Gabaa Receptor Modulators: A New Dihydroisocoumarin From *Haloxylon Scoparium*
- ❖ **Lili, M.L. (2015).** Contribution à la caractérisation physico-chimique et biologique des extraits de *Pergularia tomentosa* issue de quatre sites sahariens différents (Sahara septentrional). Mémoire de Magister en Biologie. Université Kadi Merbah. Ouargla. 86 p.
- ❖ **Limonier. N, 2018.** La Phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie, Faculté de pharmacie de Marseille, 30p.
- ❖ **Lipinski C A, F Lombardo, B W Dominy, and P J Feeney.** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 46(1-3), 3–26 (2001).

- ❖ **Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ.** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews.* **1997**; 23(1):3-25
- ❖ **Loucif Ahlam Acyivité 2020** Mémoire De Antioxydant De Plant Médicinal « Haloxylon Scoparium ».
- ❖ **M Sangeetha , K Kousalya, R Lavanya, Cherukuru S Chamundeeswari D, Uma Maheswara R.(2011).** In-vitro Anti-inflammatory and Anti-arthritis Activity of Leaves of Cleodendron Inermis. *RJPBCS Volume 2 (1):* 822-827
- ❖ **Makhloufi, A. (2013).** Etude des activités antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de bechar (*Matricaria pubescens* Références bibliographiques 65(Desf.) et *Rosmarinus officinalis* L) et leur impact sur la conservation des dattes et du beurre cru, l'université aboubaker belkaid, doctorat d'état en biologie ,p :89.
- ❖ **Maldonado, M. (2012).** *Peumus boldus* M. De la botanique à la thérapeutique. thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état. université joseph fourier, faculté de pharmacie de grenoble. P 16-19.
- ❖ **Mansour S., 2015.** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L, *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides*- Etude in vivo. Thèse de Doctorat, Univ. Mohamed BOUDIAF, Oran, 19p.
- ❖ **Maroon J.C., Bost J.W et Maroon A. 2010.** Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surgical Neurology International.*60.
- ❖ **Marvin Sketch 15.8.31 (2015),** Chemaxon (<http://www.chemaxon.com>).
- ❖ **Mauro, N.M. (2006).** Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs: la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine, thèse doctorat, Université Joseph Fourier Grenoble, p13; 16-28.
- ❖ **Mebirouk R. 2017.** Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique) : Activités anti-inflammatoire, anti tumorale et antiangiogénique. Thèse de Doctorat. Université des frères Mentouri Constantine. 172p.
- ❖ **Merad Safa, KENIOUA Ouafa, ZEGHDI Nadja , (2022).** Contribution à l'étude de l'extrait d'un mélange des plantes médicinales et son activité biologique (OUAZOUAZA). Mémoire de master. P52, 53.
- ❖ **Merad, F., & MAHIOUT Tassadit, T. (2019).** Mémoire de fin d'étude, contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines. 7p.
- ❖ **Messioughi, A., 2010.** Analyse des substances actives "les flavonoïdes" et action antibactérienne d'une fabacée à intérêt médicinal "*Medicago sativa*.L." cultivée sur des sols du Nord-Est algérien. Mémoire de magistère. Université Badji Mokhtar Annaba. 107p.
- ❖ **Mezzour, H., Khelifa, A.B., Neffati, F., Douki, W., Benmor., A., Najjar, M.F. (2006).** Détermination de l'hémoglobine plasmatique et évaluation spectrophotométrique de l'hémolyse en biochimie clinique. *Revue Francophone des Laboratoires,* 386: 59-64.
- ❖ **Mizushima Y and Kobayashi M. (1968).** Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 20 (1)169-173.
- ❖ **Mohamed CHENNI; (2010).** Contribution à l'étude chimique et biologique de la racine d'une plante médicinale : *Bryonia dioica* Jacq. Mémoire de magister. p : 50, 51, 52.

- ❖ **Mohammedi, Z, (2013).** Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la région Nord et Sud-Ouest de l'Algérie. Thèse de doctorat." *Substances naturelles, Activités Biologiques et Synthèses*". Université Abou BekrBelkaid –Tlemcen, p.52.
- ❖ **MOULIN, M., COQUEREL A., 1998-2002.** Pharmacologie. Edition Masson, Paris France. 3 p.
- ❖ **Muniz, M.N. (2006).** Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine. Thèse de Doctorat. Université Joseph Fourier, Grenoble I. P: 11-29.
- ❖ **Muster, D. (2005).** Médicaments de l'inflammation. EMC-Stomatologie 1: 21-29.
- ❖ **Nacoulma, AP. (2012).** Reprogrammation métabolique induite dans les tissus hyperplasiques formés chez le tabac infecté par *Rhodococcus fascians*: aspects fondamentaux et applications potentielles. Thèse de Doctorat en Sciences Pharmaceutiques. Université Libre de Bruxelles Europe. Belgique. 92p.
- ❖ **Nahal Boudierba, N., 2016.** Etude ethnobotanique, écologique et activités biologiques de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*.L) et du contenu floristique de la région de Béchar. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Université Mustapha Stambouli Mascara.138p.
- ❖ **Nikiema. W. P. R; 2005** -Propriétés pharmacochimiques de *Calotropis procera* Ait. (Asclepiadaceae), récolte au Mali : Etude préclinique des effets anti-inflammatoires et antimicrobiens des extraits des écorces de racines. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Bamako, Faculté de Médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie, 59 p.diplôme de Magister en Sciences Agronomiques M. BEN HASSAN MOHAMMED ABDERRAHMANE 2013.2014.
- ❖ **Orliaguet G., Gall O et Benabess-Lambert F. 2013.** Nouveautés concernant les antiinflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 17(5):228—237.
- ❖ **Oullai L. Chamek C.** Contribution à l'étude ethnopharmacognosique des plantes médicinales utilisées pour le traitement des affections de l'appareil digestif en Kabylie, 17p ; **2018.**
- ❖ **Ounis, R. et Boumaza, D., 2018.** Evaluation du contenu phénolique et des activités biologiques de *Teucrium polium*. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de master en biologie. Université L'arbi Ben Mhidi-Oum El Bouaghi.94p.
- ❖ **Ozenda P, (2004).** Flore et végétation du Sahara. Troisième édition. CNRS édition. 750005 Paris. 92, 438, 662.
- ❖ **Patel D, Desai S.2016.** Phytochemical screening, in vitro anti-microbial and anti-inflammatory activity of methanolic extract of *aster lanceolatus* willd leaves. *International Journal of Medicine Research*, 1(1): 26-30.
- ❖ **Peter , K, Vollhardt , C, Schore, N, "Traité de chimie organique "**, 4<sup>ème</sup> Ed. De Boeck , Bruxelles, 2004,p.444-49.
- ❖ **Pimenov, Mikhail Georguievitch, 2020.** Обновленный конспект зонтичных (Umbelliferae) Средней Азии и Казахстана: номенклатура, синонимия, типификация,

распространение / Updated checklist of the Umbelliferae of Middle Asia and Kazakhstan: nomenclature, synonymy, typification, distribution. *Turczaninowia*, 23 (4) : 127–257 DOI 10.14258/turczaninowia.23.4.12, Turczaninowia Benchelah AC., Bouziane H et Maka M., 2004. Fleurs du Sahara, arbres et arbustes, voyage au coeur de leurs usages avec les Touaregs du Tassili. *Journal Phytothérapie* 6. 191- 197p.

- ❖ **Priyanka Banerjee, Andreas O Eckert, Anna K Schrey and Robert Preissner(2018Jul 2).**ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.*; 46(WebServer issue): W257–W263. (Doi: 10.1093/nar/gky318).
- ❖ **Prof. Dr. Michael Wink, 2005,** Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie (IPMB), Abt. Biologie, Im Neuenheimer Feld 364, D-69120 Heidelberg [wink@uni-hd.de](mailto:wink@uni-hd.de).
- ❖ PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES de la morphine. [en ligne].
- ❖ **Rathisre, P. R, Mohan, R et Murugesan, K.** 2013. In-vitro Anti-Inflammatory Activity of Methanolic Root Extract of *Erythrina Indica* Lam. *International Journal of Research in Chemistry and Environment*, 3(4): 48-51.
- ❖ **Reshma et al., 2014.** In vitro anti-inflammatory, antioxidant and nephroprotective studies on leaves of *Aegle marmelos* and *Ocimum sanctum*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(4): 121-129.
- ❖ **Rizk A.M. (1982):** Constituents of plants growing in Qatar. *Fitoterrapia*, 52 (2): 35-42.
- ❖ **Rouahna Yasmina. (2016).** Étude multivariée de plusieurs séries de composés hétérocycliques à intérêt thérapeutique, Thèse de doctorat. Université Mohamed Khiker Biskra: p 71-72.
- ❖ **S. Swarnalata,** « NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; An Overview ». *PharmaMed Press*, 2008; P.63-64.
- ❖ **Satinder ahuja michael .W.dong "** Hndbook of pharmaceutical analysis by HPLC" , vol .6, 2005.p : 350 . livre.
- ❖ **Seghaouil, M. et Zermane, A., 2017.** Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques in vitro de l'espèce MYR tus communs L. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master. Université des Frères Mentouri Constantine.79p.
- ❖ **Smara, O. (2014).** Etude ethnobotanique et chimique d'*Euphorbia guyoniana* Boiss. et Reut. Thèse de doctorat, universite badji mokhtar annaba, Faculté des Sciences. p: 15-19.
- ❖ **Taj, M., Mathur, Y., & Hassan, M. I. 2021.** InstaDock: A single-click graphical user interface for molecular docking-based virtual high-throughput screening. *Briefings in Bioinformatics*, 22(4), bbaa279.
- ❖ **Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., ...& Chen, X, 2020.** Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 55(1), 33-45
- ❖ **Testa B, Carrupt P-A, Gaillard P, Billois F, Weber P.(1996).** Lipophilicity in molecular modeling.*Pharmaceutical research*. 13(3):335-43.
- ❖ **Tidjani, S., & Rhouati, S. (2016).** Etude phytochimique et evaluation biologique de l'espèce *senecio delphinifolius* Vahl.
- ❖ **Triki B. Ouled Cheikh Y.** Evaluation de la conformité des tisanes conditionnées produites en Algérie (évaluation qualitative et quantitative) ,3p ; Juillet 2021.

- ❖ **Van De Waterbeemd H, Camenisch G, Folkers G, Raevsky OA. (1996).** Estimation of Caco-2 cell permeability using calculated molecular descriptors. Quantitative Structure-Activity Relationships. 1996, 15(6):480-90.
- ❖ **Vannette. (2018),** Note de terrain Botanique par l'image. NOTESDETERRAIN.OVER-BLOG.COM [en ligne], (consulter le 8-04\_2023) : <https://notesdeterrain.over-blog.com/2018/08/jujubier-sauvage.html>.
- ❖ **Walters WP, Murcko MA. (2002).** Prediction of 'drug-likeness'. Advanced drug delivery reviews. 2002, 54(3):255-71.
- ❖ **Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, et al.(2004).** Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios. Drug Metabolism and Disposition. 2004, 32(11):1201-8.
- ❖ **Woolley, J.G,** *plant alkaloides in encyclopedia of life sciences*, Nature Publishing Group, 2001.
- ❖ **Yamada Y., Kiyokawa S., Mizushima Y. (1987).** Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine. 45(5), 1102-1108.
- ❖ **Youbai Souheir, Sahraoui Amina(2021).** Etude de l'activité antidiabétique et amarrage moléculaire de quelques dérivés ferrocénylméthyl-bases nucléiques comme nouveaux inhibiteurs d'α-amylase.Mémoire de master. P49 ,48.
- ❖ **Zahara K., Tabassum S., Sabir S., Arshad M., Qureshi R., Amjad MS. & Chaudhari SK. (2014).** Une revue du potentiel thérapeutique de Saussurea lappa- Une plante menacée de l'Himalaya. Journal de médecine tropicale de l'Asie-Pacifique: 7, S60-S69.
- ❖ **Zerari, M., 2016.** Etude ethnobotanique de quelques plantes médicinales utilisées dans le nord d'Algérie. Mémoire de fin d'études Pour l'obtention du diplôme master. Université Abdelhamid Ibn Badis- Mostaganem, 44p.
- ❖ **Zerari, M., 2016.** Etude ethnobotanique de quelques plantes médicinales utilisées dans le nord d'Algérie. Mémoire de fin d'études Pour l'obtention du diplôme master. Université Abdelhamid Ibn Badis- Mostaganem.44p.
- ❖ **Zhang J., Hu X., Gao W., Qu Z., Guo H., Liu Z., & Liu C. (2014).** Pharmacokinetic study on costunolide and dehydrocostuslactone after oral administration of traditional medicine Aucklandia lappa Decne. by LC/MS/MS. Journal of ethnopharmacology, 151(1) : 191-197.
- ❖ **Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. 2021.** Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. Signal Transduction and Targeted Therapy, 6(1), 1-46.

### **Les sites électroniques:**

- ❖ **Anonyme(01,2023)**<http://www.hplism.nic.in/sites/default/files/asafotida.pdf>
- ❖ **Anonyme(02,2023)**<https://www.marefa.org/%D8%AD%D9%84%D8%AA%D9%8A%D8%AA>
- ❖ **Anonyme(03, 2023)** <https://jfmb-dz.com/plateforme/login/index.php>
- ❖ **Anonyme(04, 2023)** <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130659.htm>

- ❖ Anonyme (05,2023) <https://www.radiation-dosimetry.org/fr/quest-ce-que-la-spectroscopie-definition/> janvier 13, 2020 par Nick Connor.
- ❖ Anonyme (06,2023) ([rachidmeghabar@yahoo.fr](mailto:rachidmeghabar@yahoo.fr), [meghabarrachid@gmail.com](mailto:meghabarrachid@gmail.com)) Consulté le (06/03/2023).
- ❖ Anonyme (07,2023) HPLC principe et appareillage. (Extrait du Biotechnologie & Biologie et physiopathologie humaine-Académie de Rouen). [http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9/ressources pédagogiques-Biochimie et Biomoléculaire/](http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9/ressources_p%C3%A9dagogiques-Biochimie_et_Biomol%C3%A9culaire/)Date de mise en ligne : Mercredi 20 janvier 2010.
- ❖ Anonyme (08,2023) (<http://www.swissadme.ch/index.php>, Consulté le 21/03/2023).

---

# *Annexes*

---

## Annexe

**Annexe1** : Liste des matériels utilisés dans notre travail

<b>Produits et réactifs</b>
<p>Dans cette étude nous avons utilisé éthanol et chloroforme Comme solvant</p> <p><b>Réactif chimique:</b> chloroforme(<math>\text{CHCl}_3</math>), acidesulfurique(<math>\text{H}_2\text{so}_4</math>);<math>\text{Fecl}_3</math> (préparé au méthanol, quelque gouttes <math>\text{Hcl}</math> concentré, magnésium, Wagner, (<math>\text{NH}_4\text{OH}</math>, ammoniac (<math>3\text{NH}</math>) l'eau déstil.</p> <p><b>Les médicaments standard :</b>diclofenac,doliprane,aspegic,théophylline ,morphine,nicotine,cafeine,celebrex,atropine,prednisolone,asperine. Le sang a hemolyse.</p>
<b>Les appareillages et Les verreries</b>
<p>UV,IR Spectrophotomètre ;rotavapeur rotatif; Autoclave ;la hôte, Broyer ,vortex; Balance;Réfrigérateur, spatule , papier filtre, para film, Microepipette, Erlenmayer; Becher, tube à essai;verre a montré,ampoule à decanter.</p>