



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE :CHEIKH LARBI ELTTBESSI / TEBESSA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DES ETRES VIVANTS

Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option: ECOPHYSIOLOGIE VEGETAL

Thème:

**ETUDE *IN SILICO* DE LA RELATION STRUCTUR-
ACTIVITE DES PRINCIPES ACTIFS DES PLANTES
MEDECINALES ET LEURS ACTION BIOLOGIQUES**

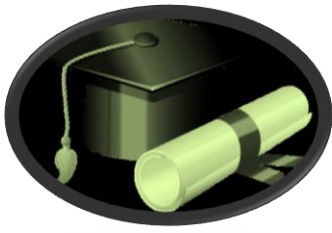
Présenté par:

- TAIBI Ahmed
- HABHOUB Dirar

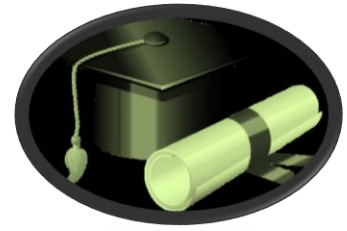
Devant le jury composé de:

<i>Président</i>	<i>Mme:</i> ROUACHDIA ROUKAIA	<i>MCB</i>	<i>Université de Tébessa</i>
<i>Examineur</i>	<i>Mme:</i> GHEDABNIA KARIMA	<i>MAA</i>	<i>Université de Tébessa</i>
<i>Encadreur</i>	<i>Mme: BEN HAROUN SOUAD</i>	<i>MCB</i>	<i>Université de Tébessa</i>

Juin 2024



Remerciement



Notre première gratitude va au tout-puissant ALLAH, le créateur du tout, pour nous avoir donné la vie, le bénédicité et la force pour accomplir ce travail.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements aux égards des membres de jury, à D^r. GHEDABNIA KARIMA qui nous fait l'honneur de sa présence en acceptant de présider le jury de cette soutenance, et madame D^r. ROUACHDIA ROUKAIA D'avoir accepté de siéger parmi les membres du jury et d'avoir eu l'amabilité de partager ses connaissances.

Nous adressons nos sincères remerciements tout particulièrement à notre encadreur D^r. OUARNA SOUAD d'avoir accepté de nous encadrer, nous le remercions pour sa disponibilité et son aide tout le long de ce modeste travail, ses bons conseils, ses immenses contributions, critique constructive, patience et compréhension.

Nous remercions aussi le médecin D^r. DJEDDI CHAFIK pour son aide ses bons conseils tout le long de modeste travail.

Nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont participé de loin ou de pré à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes très chers parents

A ma très chère soeur

A toute ma famille

A mes chers amis

A tous ceux qui me sont chers

Je dédie ce modeste mémoire



TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	
Liste des photos	
Liste des figures	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Introduction générale.....	5
CHAPITRE 1 LES PLANTES MEDICINALES ET LA PHYTOTHERAPIE	
Introduction.....	5
I. PLANTES MEDICINALES.....	
I.1. Définition.....	5
I.2. Le pouvoir des plantes.....	5
I.3. Les principes actifs.....	6
I.3.1. Définition des principes actifs.....	6
I.3.2. Les principaux éléments actifs des plantes.....	6
I.3.2.1. Alcaloïdes.....	6
I.5.2.2. Coumarines.....	6
I.5.2.3. Flavonoïdes.....	6
I.5.2.4. Huiles essentielles.....	7
I.5.2.5. Mucilages végétaux.....	7
I.5.2.6. Résines.....	7
I.5.2.7. Saponosides.....	7
I.5.2.8. Tanins.....	8
I.5.2.9. Vitamines, minéraux, fibres et autres.....	8
I.6. Modes de préparation.....	8
I.6.1. Infusion.....	8
I.6.2. Décoction.....	8
I.6.3. Macération.....	9
I.6.4. Cataplasmes.....	9
I.7. Forme d'emploi.....	9
I.7.1. Les tisanes.....	10
I.7.2. Poudre.....	10

I.7.3. Teinture.....	10
I.7.4. Huile.....	10
I.7.5. Lotion.....	10
I.7.6. Pommade.....	10
I.7.7. Fumigation.....	11
I.8. Domaine d'application.....	11
I.8.1. Fabrication des produits cosmétiques.....	11
I.8.2. Fabrication des produits alimentaires.....	11
I.8.3. Fabrication des produits médicaux.....	11
I.9. Les plantes médicinales en Algérie.....	11
II. LA PHYTOTHERAPIE.....	12
II.1. Historique.....	12
II.1.1. La phytothérapie dans le monde.....	12
II.1.2. La phytothérapie en Algérie.....	13
II.2. Définition de la phytothérapie.....	13
II.3. Types de la phytothérapie.....	14
II.4. Avantages et efficacité de la phytothérapie.....	15
III. L'espèce Ephedra alata.....	16
III-1-Description botanique	18
III-1-2-Utilisation	19
III-2-Pharmacologie.....	19
III-2-2-Toxicologie.....	20
III-3-Travaux antérieurs	20
III-3-1- Activité biologique de la plante.....	20
III-3-2- Activité antioxydante.....	20
III-3-3- Activité antimicrobienne	20
III-3-4- Effet hypoglycémiant.....	21
III-3-5- Bronchodilatation et décongestion nasale.....	21
III-3-6- Effets cardiovasculaires.....	21
III-3-6- Perte de poids	21
III-4-Chimie de la plante.....	21
CHAPITRE02 ENZYMES ET DOCKING	
I.CANCER.....	25
I.1.Définition.....	25
I.2.Épidémiologie du cancer.....	25

I.3. Types de cancer.....	27
I.2. Types de traitements.....	28
I.4.1. Chirurgie.....	28
I.4.2. Radiothérapie	29
I.4.3. Traitements médicamenteux.....	30
I.4.3.1. La chimiothérapie toxique.....	30
I.4.3.2.Hormonothérapie.....	30
I.4.3.3. Immunothérapie.....	31
I.4.3.4. Thérapies ciblées.....	31
I.Généralités sur les Enzymes.....	32
II.Les kinases cycline dépendantes (cdk2).....	34
II.1.Généralités.....	36
II.2. L'enzyme Cdk2	35
II.3. Mécanisme d'action.....	36
II.4. Les inhibiteurs de Cdk2.....	36
III.Le Docking moléculaire	37
III.1.Introduction	37
III.2.Le Docking	38
III.3.Outils du Docking moléculaire	38
IV. Ligand	39
IV.1. Récepteur	39
V. Les programmes du docking	40
V.1. Les méthodes de Docking	40
VI.1. Conclusion	40
CHAPITRE03 MATREIELS DE METHODE	
1. Matériels biologiques	42
a- Quelques principes actifs de: Ephedra alata alenda.....	42
2. Micro-ordinateur	42
3. Banques de données	42
4. Les étapes de Docking moléculaire par Glide	43
4.1. Préparation de la protéine	43
4.2. Préparation des ligands	44
4.3. Docking moléculaire	44
4.3.1. Traitement des résultats	44
4.3.2 Analyse des résultats	45

5. Programmes utilisés	45
5.1. Chimera	45
5.2. Maestro	45
6- Propriétés ADME –TOX	46
Résultat et discussion	
1.Enzyme-ligand de référence et interaction	51
2. Mode d'interaction des molécules	51
2.1.Mode d'interaction de Ligand Acacétin et Enzyme	51
2.2.Mode d'interaction de Ligand Apeginin et Enzyme	52
2.3. Mode d'interaction de Benzene ethanol et Enzyme	53
2.4.Mode d'interaction de Cicinelol et Enzyme	53
2.5.Mode d'interaction Circitol et Enzyme	54
2.6. Mode d'interaction de Ligand Coumaric acide et Enzyme	54
2.7. Mode d'interaction de Ligand Gallic acide et Enzyme	55
2.8. Mode d'interaction de Ligand Nariniginin et Enzyme	55
2.9. Mode d'interaction de Ligand Syringic acide et Enzyme	56
3. Drug-Likeness basée sur le ligand, ADME/Toxicité	56
Conclusion générale	
	60
References Bibliographique	
	62

Liste des tableaux

Tableau 1: Position systématique d'Ephedra alata .alenda (Ozenda ,1991)

Tableau 2: Principaux alcaloïdes isolés du genre Ephédra autres que l'éphédrine.

Tableau 3. Localisations les plus fréquentes des cancers de la wilaya de Tizi-Ouzou chez les deux sexes pour l'année 2015

Tableau 4 : Classification anatomopathologique des cancers [Somogyi A, et all. 2007].

Tableau 05. Les caractéristiques de la 1PYE

❖ **Liste des photos**

Photo 1: Infusion des feuilles de plante

Photo 2: Décoction des feuilles

Photo 3: la Cataplasme

❖ Liste des figures

Figure 1 : Arbuste d'Ephédra alata

Figure 2 : Répartition géographique de l'Ephedra dans le monde

Figure 3: *Ephedra alata alenda* (N'Goussa "Novembre 2014")

Figure 4: Incidence du cancer dans le monde pour l'année 2018

Figure 5 : Représentation schématique de la structure primaire d'une protéine.

Figure 6 : Représentation schématique de la structure secondaire d'une protéine.

Figure 7 : Représentation schématique de la structure tertiaire d'une protéine (glucose oxydase).

Figure 8 : Représentation schématique de la structure quaternaire d'une protéine (glucose déshydr

Figure 9 Schéma présente le rôle de chaque Cdk au cours du cycle cellulaire. M=Mitose; G1=Phase G1; S=Phase S; G2=Phase G2. (<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-etmolecules/cycle-cellulaire/la-regulation-du-cycle-cellulaire>) ogénase).

Figure 10 Structure générale de Cdk. (Walter Filgueira De Azevedo Jr et al., Oct 2013)

Figure 11 Mécanisme d'action de CDK2 au niveau du cycle cellulaire. (Marie-Claude Lebart, Jean Mariani., 2004).

Figure 12 Structure et activité des inhibiteurs de CDK2.

Figure 13: Principe général de Docking moléculaire

Figure 14 Représentation schématique du Docking de deux molécules. (A) protéine. (B) Ligand. (C) Complexe moléculaire.

Figure 15 : Structures des molécules phytochimiques presentent dans *Ephedra alata*

Figure 16 Interface du logiciel Chimera (A)

Figure 17 : Swiss ADME c'est outil Web SwissADME est librement accessible sur <http://www.swissadme.ch>

Figure 18 : Interface Web du logiciel Swiss ADMET

Figure 19 : Interactions entre le Ligand de référence et les résidus de site actif de CDK2

Figure 20: Interactions entre le Acacetin et les résidus de site actif de CDK2

Figure 21 : Interactions entre le Apeginin et les résidus de site actif de CDK2

Figure 22 : Interactions entre le ligand benzène éthanol et les résidus de site actif de CDK2

Figure 23 : Interactions entre le ligand Cincelol et les résidus de site actif de CDK2

Figure 24 : Interactions entre le ligand Circitol et les résidus de site actif de CDK2

Figure 25 : Interactions entre le ligand Coumaric acide et les résidus de site actif de CDK2

Figure 26 : Interactions entre le ligand Gallic acide et les résidus de site actif de CDK2

Figure 27 : Interactions entre le ligand Nariniginin et les résidus de site actif de CDK2

Figure 28 : Interactions entre le ligand Syringic acide et les résidus de site actif de CDK2

Figure 29 : Le radar de biodisponibilité des petites molécules évalué à l'aide de l'outil web swissADME

Résumé:

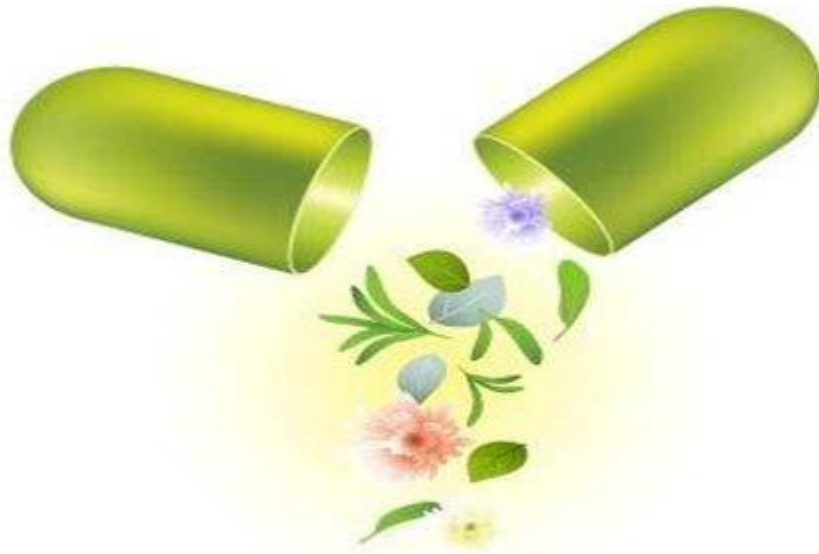
Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude bioinformatique de la relation entre la composition et l'activité des composants actifs des plantes médicinales et leurs actions biologiques. Et cette étude, à son tour, est divisée en deux parties distinctes, dont la première comprend l'étude biographique, la détermination de l'impact et l'action biologique, l'initiative efficace des plantes médicinales. Et la deuxième partie est l'étude de la bioinformatique est un concepteur pharmaceutique assisté par ordinateur, qui est une analyse théorique sur un modèle biologique et une comparaison entre l'étude biométrique et l'étude bioinformatique, Les travaux présentés dans ce, manuscrit concernent principalement l'utilisation de la méthode Docking moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux médicaments. L'objectif principal est d'élucider les interactions actuelles entre une nouvelle classe de molécules anticancéreuse d'origine naturelle avec l'enzyme protéase (CDK2 : 2-amino-6-(2,6-difluorobenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-phenyl-methanone) impliquée dans de le traitement des tumeurs. Notre objectif est de prendre les molécules des principes actifs végétales comme précurseurs de médicaments probable d'inhiber les enzymes responsables du cancer, nous avons choisi les biomolécules extraites de la plante Ephedra alata et nous avons utilisés le Docking moléculaire pour étudier l'affinité et les interactions ainsi que les réponses biologiques probables. Les résultats obtenus démontrent que plusieurs molécules sélectionnées ont un pouvoir inhibiteur de l'enzyme CKD2.

Summary:

In this study, we were interested in the bioinformatics study of the relationship between the composition and activity of the active components of medicinal plants and their biological actions. And this study, in turn, is divided into two distinct parts, the first of which includes the biographical study, the determination of the impact and the biological action, the effective initiative of medicinal plants. And the second part is the study of bioinformatics is a computer-aided pharmaceutical designer, which is a theoretical analysis on a biological model and a comparison between biometric study and bioinformatics study, The work presented in this, manuscript concerns mainly the use of the Molecular Docking method in the context of the discovery of new drugs. The main objective is to elucidate the current interactions between a new class of anticancer molecules of natural origin with the protease enzyme (CDK2: 2-amino-6-(2,6-difluoro-benzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-phenyl-methanone) involved in the treatment of tumors. Our objective is to take the molecules of plant active ingredients as drug precursors likely to inhibit the enzymes responsible for cancer, we chose the biomolecules extracted from the Ephedra alata plant and we used molecular docking to study the affinity and the interactions as well as probable biological responses. The results obtained demonstrate that several selected molecules have an inhibitory power of the CKD2 enzyme.

الملخص:

اهتمنا في هذه الدراسة بدراسة المعلوماتية الحيوية للعلاقة بين تكوين ونشاط المكونات النشطة للنباتات الطبية وتأثيراتها البيولوجية. وتنقسم هذه الدراسة بدورها إلى قسمين متميزين، يتضمن الأول منهما الدراسة السيرة الذاتية، وتحديد الأثر والعمل البيولوجي، والمبادرة الفعالة للنباتات الطبية. والجزء الثاني هو دراسة المعلوماتية الحيوية وهو مصمم صيدلاني بمساعدة الحاسوب، وهو عبارة عن تحليل نظري على نموذج بيولوجي ومقارنة بين الدراسة البيومترية ودراسة المعلوماتية الحيوية، والعمل المقدم في هذه المخطوطة يتعلق بشكل رئيسي باستخدام الجزيئية طريقة الالتحام في سياق اكتشاف أدوية جديدة. الهدف الرئيسي هو توضيح التفاعلات الحالية بين فئة جديدة من الجزيئات المضادة للسرطان ذات الأصل الطبيعي مع إنزيم البروتياز -[2,6-difluoro-benzoyl]-imidazo[1, 2-a] pyridin-3-yl (CDK2: 2-amino-6-phenyl-methanone) يدخل في علاج الأورام. هدفنا هو أخذ جزيئات المكونات النشطة النباتية كسلائف دوائية من المحتمل أن تمنع الإنزيمات المسؤولة عن السرطان، وقد اخترنا الجزيئات الحيوية المستخرجة من نبات الإيفيرا ألاتا واستخدمنا الالتحام الجزيئي لدراسة التقارب والتفاعلات بالإضافة إلى العوامل البيولوجية المحتملة. استجابات. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن العديد من الجزيئات المختارة لديها قوة مثبطة لإنزيم CKD2. التي يمكن ان تساعد في العلاج من هذا المرض .



INTRODUCTION

La phytothérapie est l'ensemble des plantes médicinales, permettant de remédier à des problèmes du quotidien de manière naturelle, elle est de plus en plus utilisée, et son efficacité est reconnue.

La recherche dans l'industrie pharmaceutique est un processus qui prend du temps avec un risque élevé d'échec. Pour cela, le processus de développement des médicaments a été amélioré grâce à l'utilisation des techniques dites haut-débit qui sont efficaces lorsqu'elles ont combiné à des outils informatiques (*Reker, 2019 ; Kiriiri et al., 2020*).

Avec le développement des outils informatiques, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire (assemblage ou arrimage) a rapidement investi dans le domaine de la recherche en biologie (*Cox et al, 2022 ; Lin et al., 2020*). Celui-ci peut être défini comme la recherche du meilleur appariement entre deux molécules (*Toulhoat, 2007 ; Bastard, 2005*).

Ainsi cette méthode, permet de cribler des milliers de composés pour une protéine cible, est couramment utilisée en pharmaco-chimie pour l'obtention de nouveaux médicaments. Une telle approche serait difficilement réalisable en biologie traditionnelle où le récepteur est classiquement une protéine ou un oligomère de protéine et le ligand est une petite molécule (*Jean-Charles et al., 2008*).

Le cancer est une pathologie métabolique qui pose un grand problème de santé publique engendrant, chaque année, 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle nationale, La maladie du siècle se transforme en épidémie en Algérie. 50.000 nouveaux cas de cancer et pas moins de 20.000 décès ont été enregistrés en 2019. La situation risque de s'aggraver à l'avenir si rien n'est fait pour enrayer l'épidémie [*Centre international de Recherche sur le Cancer, Kamal Bouzid,*]. La cause du cancer implique de multiples voies. Les voies des kinases dépendantes de la cycline (cdk) comme cibles thérapeutiques importantes pour le traitement du cancer ont été bien établies. Les cdk sont des enzymes impliquées dans la réplication cellulaire, et leur rôle dans la croissance des tumeurs les a longtemps rendus en cibles de drogue attrayantes. Mais les premières tentatives industrielles d'inhibition des cdk pour restaurer les cellules à la normale ont rencontré des problèmes de toxicité. Les inhibiteurs cdk de première génération n'étaient pas spécifiques, inhibant de nombreux cdk différents, ce qui entraîne des types de toxicités et une efficacité réduite.

Avec des chimiothérapies plus anciennes. La kinase 2 cycline dépendante (cdk2) est l'une des protéines kinases sérine/thréonine. Elle joue un rôle dans

la régulation de la transition du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, et donc dans le contrôle de l'activité de la prolifération cellulaire. Par conséquent, les inhibiteurs cdk2 sont des agents anticancéreux potentiellement efficaces. [*Makhloufi khadidja et al 2019*]

Le criblage virtuel par docking moléculaire est une nouvelle approche visant à simuler et prédire l'affinité d'un très grand nombre de molécules naturelles pour le site actif d'une cible thérapeutique donnée, ce qui est assez facile à mettre en place, plus rapide et pour un coût bien moindre que les criblages expérimentaux. Initié au début des années 1980, cette démarche s'est développée pour devenir, de nos jours, un outil incontournable dans la recherche de nouvelles molécules bioactives. Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline 2 (cdk2) par un criblage virtuel de 236 structures avec un taux de similarité de 92% à notre ligand de référence CK2, ainsi que 9 structures nouvelles.

Notre manuscrit est présenté par:

- Une première dite : partie bibliographique qui comprend trois chapitres dont : le premier qui décrit plantes médicinales, et la description de l'espèce Ephédra alata.
- Le deuxième : donne un aperçu sur les enzymes et notre cible « cdk2 » et ses inhibiteurs.
- Le troisième chapitre : décrit le Docking, ses algorithmes et ses logiciels.
- une seconde dite : partie pratique qui comprend deux chapitres dont ;
- Le premier chapitre : présente le matériel et les méthodes utilisés dans cette étude.
- OLe second : expose les résultats et leurs interprétations suivis d'une conclusion générale et des perspectives qui clôturent ce travail.



PARTIE - 1 -

Introduction

L'homme et les plantes vivent ensemble depuis longtemps, faisant que l'homme s'est donc habituée 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.

Cette richesse et cette originalité font que les recherches sur la flore algérienne ont un intérêt scientifique fondamental dans le domaine de l'ethnobotanique, de la pharmacopée traditionnelle mais également un intérêt scientifique appliqué dans le domaine de la valorisation des substances naturelles.

I. PLANTES MEDICINALES

I.1. Définition

Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle, et au moins certaines d'entre elles ont une valeur médicinale. Leur effet provient de leurs composés (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés existants (*Sanago, 2006*).

Les plantes médicinales sont utilisées en raison de leurs propriétés spéciales qui sont bénéfiques pour la santé humaine. En fait, ils sont utilisés de différentes manières, décoction, infusion et macération. Une ou plusieurs parties d'entre elles, racines, feuilles, fleurs peuvent être utilisées (*Dutertre, 2011*).

Selon l'OMS, plus de 20000 plantes utilisées dans le monde pour ses propriétés médicinales, seulement 2000 à 3000 plantes ont été étudiées au niveau scientifique.

I.2. Le pouvoir des plantes

L'effet de la phytothérapie sur le corps dépend de la composition de la plante. Depuis le *XVIIIe* siècle, lorsque les scientifiques ont commencé à extraire et à séparer les produits chimiques qu'ils contenaient, les plantes et leurs effets étaient considérés comme leurs ingrédients actifs. Cette encyclopédie ne fait pas exception. Il précise avec précision les principaux éléments actifs contenus

dans les plantes médicinales et explique la nature de leurs effets. Trouver des principes actifs extraits de plantes est d'une grande importance car cela favorise le développement de médicaments essentiels (*Boumediene S, 2017*).

Aujourd'hui, les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique. Il est difficile d'imaginer le monde sans la quinine (dérivée du genre *Cinchona*), qui est employée contre la malaria, sans la digoxine (du genre *Digitalis*), qui soigne le coeur, ou encore l'éphédrine (du genre *Ephedra*), que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre les rhumes. Ces trois plantes ainsi que beaucoup d'autres sont largement utilisées par la médecine classique (*Boumediene S, 2017*).

I.3. Les principes actifs

I.3.1. Définition des principes actifs

Les principes actifs sont des molécules contenues dans des plantes ou des préparations à base de plantes utilisées dans la fabrication de médicaments ; ils ont une activité thérapeutique curative ou préventive sur l'homme ou l'animal. La teneur de ces composés dans les plantes est généralement extrêmement faible, mais ce sont des ingrédients essentiels. Par conséquent, il est parfois important de réaliser une extraction pour isoler la seule partie de la plante d'intérêt (*Pelt, 1980*).

I.3.2. Les principaux éléments actifs des plantes

Les effets curatifs de certaines plantes sont bien connus. La camomille allemande, par exemple, est utilisée depuis des milliers d'années contre les troubles digestifs. Or, ce n'est que récemment que les éléments actifs à l'origine des actions thérapeutiques des plantes ont été isolés et étudiés.

I.3.2.1. Alcaloïdes

Sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issus d'acides aminés. En générale, ils portent le nom du végétale qui les contient (*Kunkele Et All, 2007*). Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, les alcaloïdes ont donné naissance à de nombreux médicaments (*Ali-Delille, 2013*).

I.5.2.2. Coumarines

Les coumarines sont des esters internes des acides composés. Ce sont des lactones phénoliques, qu'on trouve dans de nombreuses espèces végétales. Les coumarines du marronnier d'inde par exemple ont un effet antihémorroïdaire, les chromons d'*Angelica archangelica* ont une action apéritive (*Grunwald J Et all, 2006*).

I.5.2.3. Flavonoïdes

Une bonne réponse dans le règne végétal est les pigments poly phénoliques, qui aident à colorer les fleurs et les fruits. Ils ont un domaine d'action important. Ils sont particulièrement actifs dans le maintien d'une bonne circulation et le contrôle du processus de croissance. Certains flavonoïdes ont également des effets anti-inflammatoires, antioxydants, antiviraux, antifongiques, antispasmodiques et protecteurs du foie, comme le chardon-Marie (*Iserin P, 2001*).

I.5.2.4. Huiles essentielles

Ce sont des substances végétales aromatiques volatiles extraites des plantes, c'est l'un des principes actifs les plus importants, souvent lié aux résines et aux gommés.

Ces composés liquides très complexes comprennent plusieurs composants, dont des terpènes et des phénols. Les HE ont diverses propriétés et elles aident à traiter les rhumes en interne, dont beaucoup ont des effets antispasmodiques comme le basilic. Par exemple, en usage externe, ils sont utilisés pour traiter les douleurs rhumatismales. Les huiles essentielles sont différentes des huiles fixes (*Grunwald J Et all, 2006*).

I.5.2.5. Mucilages végétaux

Ce sont des polysaccharides, que l'on trouve dans toutes les plantes et qui gonflent avec l'eau et produisent une substance visqueuse ressemblant à de la gélatine. Ils exercent un effet bénéfique sur l'inflammation des muqueuses. Ils ne sont pas éliminés rapidement par la digestion, et forment une couche protectrice sur la paroi gastrique enflammée, ce qui permet de lutter contre les effets néfastes de l'acide gastrique et de lutter contre la constipation. Parmi de nombreuses plantes contenant cet actif, on peut citer le lin (*Grunwald J Et all, 2006*).

I.5.2.6. Résines

Sont des substances organiques non volatiles produites par l'écorce et le bois de certaines espèces d'arbres, principalement tropicales. Le dommage de l'écorce génère l'apparition de la résine, liquide épais, visqueux et collant inflammable non soluble dans l'eau de couleur jaune ou brune. Elles ont un effet désinfectant et anti-inflammatoire particulièrement pour le traitement des inflammations intestinales comme pour la myrrhe (*Iserin P, 2001*).

I.5.2.7. Saponosides

Le composant principal de nombreuses plantes médicinales, a de fortes propriétés moussantes et est un excellent émulsifiant. Leur principale caractéristique est la capacité de convertir des matières solides en matières fluides. Les saponines se présentent sous deux formes, les stéroïdes et les tréterpénoïdes. La structure chimique des stéroïdes est similaire à celle de nombreuses hormones humaines, tandis que les saponines tréterpénoïdes ont une activité hormonale plus faible, mais elles

ont généralement des effets expectorants et digestifs, tels que la glycyrrhizine dans la réglisse (*Iserin P, 2001*).

I.5.2.8. Tanins

De nombreuses plantes contiennent plus ou moins de tanins. Ceux-ci donnent à la plante un goût amer. Les tanins sont des composés poly phénoliques qui rétrécissent les tissus en liant les protéines et en les déposant pour former une couche protectrice. Les plantes riches en tanins sont largement utilisées pour traiter les maladies du système digestif; utilisées pour la diarrhée, les ulcères et soulager les hémorroïdes, comme la soupe blanche (*Iserin P, 2001*).

I.5.2.9. Vitamines, minéraux, fibres et autres

Les plantes médicinales sont également sources de fibres, de vitamines, et de minéraux; et riches en graisses, huiles et cires, ainsi qu'en acides insaturés tels les acides linoléique. Par exemple Citron (*Citrus limon*) contient des doses élevées de vitamine C et le pissenlit (*Taraxacum officinale*), un puissant diurétique, effet dû à sa concentration en potassium. (*Iserin P, 2001*).

I.6. Modes de préparation

I.6.1. Infusion

L'infusion est la méthode de préparation la plus simple et la plus couramment utilisée. La valeur médicinale de la plupart des plantes est contenue dans les huiles essentielles qu'elles évaporent. Pour l'infusion, il faut verser de l'eau chaude sur la drogue réduite en poudre en ou le casser dans un récipient avec un couvercle, puis le laisser tremper 5 à 10 minutes, puis filtrer. L'infusion convient à la plupart des médicaments dans les feuilles, les fleurs et les tiges (*Nogaret, 2003*).



Photo 1: Infusion des feuilles de plante

I.6.2. Décoction

Afin d'extraire les principes actifs des racines, de l'écorce, des tiges et des graines, il faut généralement les traiter plus vigoureusement que les feuilles ou les fleurs. Pour préparer la décoction, plongez les parties de la plante dans de l'eau froide, faites bouillir pendant 5 à 45 minutes, selon la partie de la plante utilisée, puis filtrez (*Nogaret, 2003*).



Photo 2: Décoction des feuilles

I.6.3. Macération

Ces préparations sont principalement appliquées sur les parties souterraines des plantes et des écorces, et il est difficile de libérer leurs ingrédients actifs pendant le processus de trempage. Il s'agit d'extraire les caractéristiques des plantes en infusant les plantes dans l'eau, en les faisant bouillir, en les refroidissant et en les filtrant (*Delille, 2007*)

I.6.4. Cataplasmes

Préparez une pâte végétale suffisamment grosse pour être appliquée sur la peau. La plante peut être broyée, coupée à chaud ou à froid, ou mélangée à de la poudre de lin pour obtenir une consistance adaptée. Le roux de lin classique est fait en mélangeant de la farine froide avec de l'eau. Cuire doucement en remuant constamment pour obtenir la consistance désirée. Par exemple, les pansements au thé noir contre les aphtes (*Nogaret, 2003*)



Photo 3: Le Cataplasme

I.7. Forme d'emploi

I.7.1. Les tisanes

Les tisanes présentent la forme de médecine traditionnelle la plus ancienne et le moyen le plus accessible de profiter des bienfaits des plantes. Celles-ci peuvent être utilisées fraîches, séchées, broyées ou entières et c'est généralement une partie bien précise qui est employée (tiges, racines, feuilles, fleurs...) (*Claire L, 2013*).

I.7.2. Poudre

Les plantes préparées sous forme de poudre obtenue par pulvérisation, dans un mortier ou dans un moulin, peuvent s'utiliser pour un soin interne ou externe (*Delille, 2007*).

I.7.3. Teinture

Les teintures ont deux avantages principaux: elles peuvent être stockées pendant trois ans, les principes actifs qu'ils contiennent sont rapidement absorbés par l'organisme. Le principe de la teinture est de capter les principes actifs des plantes en faisant Faire tremper dans de l'alcool ou un mélange alcool-eau pendant plusieurs semaines. Sera mieux Faire macérer les plantes sèches, car certaines plantes fraîches peuvent être toxiques (*Nogaret, 2003*).

I.7.4. Huile

Les huiles essentielles sont obtenues par distillation à la vapeur et sont utilisées. Vous avez besoin d'une fiole, d'un distillateur et d'un récipient pour recueillir le distillat. Cette huile n'est pas grasse. Et concentrer l'essence de la plante, qui est son parfum (*Nogaret, 2003*).

I.7.5. Lotion

La lotion est définie comme étant un liquide obtenue par infusion ou décoction de plante émollissante ou vulnérable, utilisée sur la partie à soigner par un légère passage à l'aide d'un coton hydrophiles ou linge fin imbibé (*Delille, 2007*).

I.7.6. Pommade

La pommade est préparée à partir d'un mélange de plantes sélectionnées sous la forme Poudre ou suc, contenant des corps gras, tels que la vaseline, l'huile de coco, l'huile d'olive, Huile d'amande ou même graisse animale (*Delille, 2007*).

I.7.7. Fumigation

La fumigation est très appropriée pour le traitement des maladies respiratoires et espace oto-rhino-laryngologie. La plante est immergée dans l'eau bouillante. Son utilisation doit être restaurée,

utilisez la même serviette pour la tête, les épaules et le récipient afin de mieux concentrer la vapeur. La vapeur est inspirée puis expirée profondément pendant 15 minutes. En effet, brûler les plantes est conçu pour purifier l'air de la pièce (*Delille, 2007*).

I.8. Domaine d'application

I.8.1. Fabrication des produits cosmétiques

Selon Borris (1996) et Hamitouch (2007), les cosmétiques tels que les savons, les crèmes, les aérosols et les déodorants sont de nouvelles connaissances dérivées des connaissances traditionnelles à base de plantes et sont généralement appliquées à l'extérieur du corps. De même, Beylier-Maurel (1976) a prouvé la grande activité de l'huile sur le microbiote cutané, elle est donc utilisée en cosmétique. De plus, l'utilisation d'onguents et de gels botaniques permet de protéger ces cosmétiques en raison de leur activité antiseptique et antioxydante, tout en assurant leur odeur agréable (*Vargas et al., 1999*).

I.8.2. Fabrication des produits alimentaires

Selon Iserin (2001), les humains sont habitués à manger et à digérer différentes sortes de plantes, généralement appréciées pour leurs qualités médicales et nutritionnelles. Certaines plantes médicinales peuvent être utilisées pour la santé et l'alimentation. C'est une plante médicinale comestible, comme le céleri (*Apium Graveolens*) utilisé comme assaisonnement et légume, mais en phytothérapie, c'est un diurétique, purifiant, nourrissant et aphrodisiaque (*Hamitouch, 2007*).

I.8.3. Fabrication des produits médicaux

Les plantes médicinales sont utilisées pour soigner les maladies, aussi bien chez le médecin que le tradi-praticien. Ces plantes médicaments sont utilisées dans toutes les formes et situations pathologiques (*Hamitouch, 2007*). Les antibiotiques, tels que l'ail (*Allium sativum*) améliorent la capacité de résistance des poumons. Les diurétiques, comme le maïs (*Zea mays*) stimulent la production d'urine. Les laxatifs, comme le séné (*Cassia senna*) stimulent le transit intestinal (*Iserin, 2001*).

I.9. Les plantes médicinales en Algérie

En Algérie l'usage de plantes médicinales est une tradition de mille ans. Les premiers écrits sur les plantes médicinales ont été faits au IX^{ème} siècle par Ishâ-Ben-Amran et Abdallah Ben Lounès, mais la plus grande production de livres a été réalisée au XVII^{ème} et au XVIII^{ème} siècle (*Benhouhou, 2015*). Même pendant le colonialisme français de 1830 à 1962, les botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces médicinales. En 1942, Fourment et Roques ont publiés un livre de 200 espèces végétales d'intérêt médicinales et aromatique, la plupart d'entre elles sont du Nord d'Algérie et seulement 6 espèces sont localisées au Sahara (*Benhouhou, 2015*). Le travail le

plus récent publié sur les plantes médicinales Algériennes est reporté dans les ouvrages de Beloued (1998) et Baba Aissa (1999). L'Algérie comprenait plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques (*Mokkadem, 1999*).

Des chiffres recueillis auprès du centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin de l'année 2009, l'Algérie comptait 1.926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1.393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins (*Sebai et al, 2012*).

En effet, l'Algérie constitue aujourd'hui un importateur net de plantes aromatiques et médicinales, elle importe presque la totalité de ses besoins en plantes aromatiques, médicinales et huiles essentielles. Aussi, la matière brute de ces plantes est vendue à des prix dérisoires, par contre que le produit fini est importé à des prix exorbitants.

C'est pour cela que l'Algérie devrait rendre le marché des plantes médicinales une filière à part entière afin de tirer profit de son riche potentiel, à l'instar des autres pays du Maghreb.

II. LA PHYTOTHERAPIE

II.1. Historique

II.1.1. La phytothérapie dans le monde

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 F et al, 2019*).

II.1.2. La phytothérapie en Algérie

En Algérie, les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de santé. Des publications anciennes et récentes révèlent qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement curatif et préventif de nombreuses maladies. Ces dernières années, la phytothérapie traditionnelle s'est répandue dans le pays. Des chiffres recueillis auprès du Centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin 2009, l'Algérie comptait 1.926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1.393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins (*Boumediou A et all, 2017*).

II.2. Définition de la phytothérapie

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

D'après l'O.M.S (2000), la phytothérapie est la somme des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques, mentales ou le déséquilibre social. Elle est reliée à une expérience pratique et à des observations faites de génération en génération, et transmises de façon orale ou écrite.

On distingue à l'heure actuelle, deux concepts distincts:

* **La phytothérapie moderne:**

Il s'appuiera sur des connaissances biochimiques et cherchera à soulager les symptômes grâce à des principes actifs identifiés, des tests cliniques et des ingrédients dans les plantes médicinales. Elle utilisera principalement des produits d'origine végétale obtenus par extraction et la présentera comme toute autre spécialité pharmaceutique (*Moreau B, 2003*).

* **La phytothérapie dite " traditionnelle ":**

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques (*Prescrire, 2007*).

Actuellement la phytothérapie connaît un regain d'intérêt, en partie grâce au développement technologique et à l'avancée de la science qui a permis de démystifier les composants des plantes et d'en faire des remèdes plus simples avec l'avènement des formes simples et pratiques. Notamment un grand succès par les nombreux livres, articles, sites internet et blogs qui sont spécialement dédiés à venter les nombreuses vertus et utilisation des plantes et des nombreux remèdes de grands-mères délaissés auparavant dans les placards et laissés à l'abandon (*Kunkele U et all, 2007*).

La phytothérapie, au sens large, peut englober plusieurs familles de produits qui n'ont pas tous les mêmes caractéristiques: les plantes médicinales en vrac, les préparations pharmaceutiques, les médicaments à base de plantes fabriqués industriellement et les compléments alimentaires. Elle est surtout utilisée dans le traitement des troubles bénins mineurs (*fatigue, rhume, troubles digestifs ...etc.*). En revanche, elle ne doit pas être utilisée pour certaines pathologies telles le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires (*Sophia J, 2015*). Elle propose des traitements et des remèdes acceptés par l'organisme et souvent associées aux traitements conventionnels.

II.3. Types de la phytothérapie

D'après Strang (2006), la phytothérapie comporte différentes types:

✓ **Aromathérapie**

C'est une thérapie qui utilise les substances aromatiques (essences) secrétées par de nombreuses de plantes. Ces huiles sont des produits complexes et sont souvent utilisées a travers la peau.

✓ **Gemmothérapie**

Elle se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et radicules.

✓ **Herboristerie**

C'est la thérapie la plus classique et ancienne. L'herboristerie se sert de plante fraîche ou séchée. Elle utilise la plante entière ou 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.

✓ **Homéopathie**

Elle a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive. Les trois quarts de principe actif sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

✓ **Phytothérapie pharmaceutique**

Elle utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans l'alcool éthylique ou autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, gouttes, gélules et lyophilisats.

II.4. Avantages et 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'AEM,
- 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**:

La phytothérapie couvre un très large champ de maladies et l'industrie pharmaceutique utilise de nombreux principes actifs végétaux pour traiter toutes sortes de maladies. Par exemple le taxol (molécule utilisée pour le traitement du cancer) extraite de l'écorce d'If (*Iserin P, 2001*).

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

La phytothérapie peut être utilisée comme un moyen de prévention;

La production des plantes est très peu polluante contrairement aux médicaments chimiques (*Gayet C et all, 2013*).

III. L'espèce *Ephedra alata*

Les plantes médicinales sont utilisées en Algérie depuis des siècles pour traiter différents maux, ce pays l'un des pays arabes les plus riches avec 3164 espèces végétales (*vasishtand kumar, 2004*). Un de ces espèces l'*Ephedra alata*, la signification médicinale des Ephédra est principalement basée sur les propriétés sympathomimétiques de l'*Ephedra* (*Brunetion, 2009; Ibragic, 2015*). Des analyses phytochimiques d'*Ephedra alata* ont indiqué la présence des substances telles que : l'éphédrine, pseudoéphédrine, glicosides cardiaques, sucres réducteurs et flavonoïdes (*Jaradat et al., 2015*).



Figure 1 : Arbuste d'*Ephedra alata* (*Chaieb et al, 2008*)

Selon Ozenda (1991), la position systématique de l'espèce végétale *Ephedra alata* est

- Les noms communs:

Arabic = Alanda

Tamazight = theelmaiz

Anglais = Ephédra

Tableau 1 : Positon systématique d'*Ephedra alata .alenda* (Ozenda ,1991)

<i>Règne</i>	<i>Végétale</i>
<i>Embranchement</i>	<i>Spermaphytes</i>
<i>Sous embranchement</i>	<i>Gymnospermes</i>
<i>Classe</i>	<i>Gnetopsida</i>
<i>Ordre</i>	<i>Ephédras</i>
<i>Famille</i>	<i>Ephedraceae</i>
<i>Genre</i>	<i>Ephédra</i>
<i>Espèce</i>	<i>Ephédra alata</i>
<i>Sous espèce</i>	<i>Ephédra alataalenda.</i>

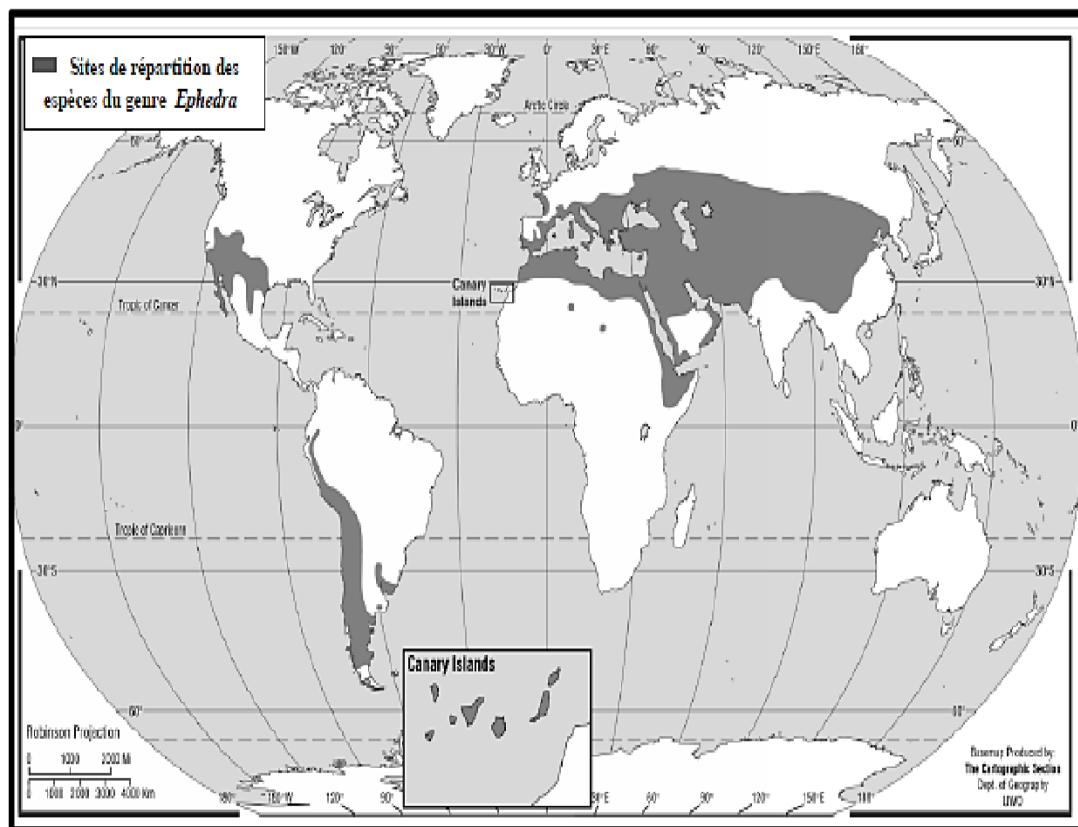


Figure 2 : Répartition géographique de l'*Ephedra* dans le monde.
(Caveney et al. 2001)

✓ Répartition géographique

Ephedra (*Ephedraceae*) est un genre de gymnospermes d'environ 50 à 60 espèces largement réparties dans les régions tempérées et subtropicales du monde, sauf en Afrique australe et en Australie. Ainsi, ses espèces sont largement réparties sur le continent eurasiatique, en Afrique du Nord et en Amérique du Nord et du Sud. Ils poussent dans des habitats ouverts et arides, tels que les déserts et les pentes rocheuses. Bien que des habitats appropriés similaires soient répandus en Afrique australe et en Australie, aucune espèce existante ne se trouve dans ces zones et aucun fossile bien authentifié n'est connu (*Huang and Price 2003*).

Ephedra alata est distribuée en Afrique à l'Algérie, Égypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad et Mali.

En Asie, l'espèce se trouve en Arabie saoudite, Irak, Iran, Palestine, Liban, Jordanie et Syrie (*Al-Snafi 2017*). (**Figure 1**).

III-1-Description botanique

Ephedra alata Decne, nom arabe alenda (*Ziani et al. 2018*) (**Figure 2**), est une espèce vivace présentée par un arbuste dioïque à 1 m (*AL-Rimawi et al. 2017*), où il pousse à l'état sauvage sur le sol gravement rocheux, sablonneux et argileux dans des environnements arides souvent près de dunes de sable mouvantes (*Jaradat et al. 2015*).

Les tiges sont vertes, minces, dressées ou inclinées, petit nervurées et cannelées, d'environ 1,5 mm de diamètre et se terminent généralement en pointe. Les nœuds sont de 4 à 6 cm de distance, et de petites feuilles triangulaires, apparaissent aux nœuds de tige, sont typiquement rougeâtres brun (*Al-Snafi 2017*). Au printemps, Elles portent de minuscules fleurs en petits cônes blanchâtres, dioïques (*Ozenda 2009*), ensuite de fruits jaune-vert et émettent une forte odeur de pin et goût astringent (*Al-Snafi 2017*). Elle présente un système de racines latérales extrêmement puissant (*Huang and Price 2003*).



Figure 3: Ephedra alata alenda (N'Goussa "Novembre 2014") (Kebili 2016).

III-1-2-Utilisation

Ephedra a été utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les allergies, l'asthme les frissons, le rhume, le rhume des foins, la toux, l'œdème, la fièvre, la grippe, les maux de tête et la congestion nasale (*Al-Rimawi et al. 2017*).

En Japon, Ephedra est utilisée comme antitussif, expectorant, analgésique, antipyrétique et agent bronchodilatateur (*Amakura et al. 2013*).

La plante était également traditionnellement utilisée en Russie pour les troubles respiratoires et les rhumatismes pendant de nombreux siècles.

De nombreuses espèces d'Ephedra eurasiennes contenant de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine sont utilisées pour traiter la toux, l'asthme et la bronchite (*Caveney et al. 2001*).

Les Amérindiens et les Espagnols du sud-ouest des États-Unis utilisaient l'Ephedra à diverses fins médicinales, en particulier dans le traitement des maladies vénériennes (*Al Snafi 2017*).

Ephedra alata pousse largement en Palestine. Elle est utilisée en médecine traditionnelle locale pour les mêmes fins qu'en médecine traditionnelle chinoise. Cette plante montre également des activités antimicrobiennes et anticancéreuses (*Al-Rimawi et al. 2017*).

Le feuillage d'Ephedra alata a un arôme acceptable. Il est utilisé comme pâturage pendant le pâturage des animaux en Arabie Saoudite (*Nawwar et al. 1984*).

En Egypte, les espèces d'Ephedra sont utilisées comme agent stimulant et pour la prise en charge des troubles bronchiques (*Abdel-Kader et al. 2003*).

En Algérie, la macération ou l'inhalation des feuilles ou des rameaux d'Ephedra alata alanda s'utilisent pour soulager ou traiter le rhume, la grippe et les troubles respiratoires (*OULD et al. 2003*).

III-2--Pharmacologie

La signification médicinale de l'Ephedra est basée en grande partie sur les propriétés sympathomimétiques de son principal ingrédient actif ; les alcaloïdes de type éphédrine, tels que l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la noréphédrine (*Amakura et al. 2013*), norpseudoéphédrine, méthyléphédrine et méthyl pseudoéphédrine (*Ibragic and Sofić 2015*).

Les alcaloïdes de type éphédrine montrent à la fois un agonisme direct au niveau des récepteurs adrénergiques α et β (*stimulant ces récepteurs*) et un agonisme indirect en augmentant la libération de norépinéphrine par les neurones présynaptiques, il est un agent sympathomimétique (*Chen et al. 2010*). L'Ephedra est très similaire en action à l'épinéphrine (*adrénaline*), ils augmentent tous les

deux la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque, mais l'éphédrine dure environ dix fois plus longtemps. La structure moléculaire de l'éphédrine est similaire aux méthamphétamines, et peut donc produire un test d'urine positif pour les amphétamines (*Blumenthal et al. 1998; Chevallier 1996*).

III-2-2-Toxicologie

Selon l'évaluation de la Food and Drug Administration (FDA) en 2004, les compléments alimentaires contenant des alcaloïdes d'Ephedra représentaient un risque sanitaire remarquable, compte tenu des conditions d'utilisation. Par conséquent, la FDA a interdit partout les médicaments en vente libre contenant de l'éphédrine (*Additives and Food 2013*). Les effets secondaires connus d'Ephedra comprennent l'insomnie, une légère élévation de la pression artérielle, une augmentation du pouls, de l'anxiété, une sécheresse de la bouche et des maux de tête. L'Ephedra ainsi a de multiples effets indésirables, en particulier à fortes doses. L'éphédrine a été utilisée comme alternative à "l'ecstasy", une drogue illégale de la rue (*Blumenthal et al. 1998 ; Chevallier 1996*).

Les examens de cas humains ont décrit des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables comme pouvant être associés à l'utilisation de préparations de compléments alimentaires contenant des alcaloïdes de type éphédrine (*Additives and food 2013*).

III-3-Travaux antérieurs

III-3-1- Activité biologique de la plante

La plante a montré un large éventail d'activités pharmacologiques, notamment antimicrobiennes, antioxydants, anticancéreuses, antidiabétiques, cardiovasculaires, nerveuses, respiratoires, immunologiques, anti-inflammatoires, antipyrétique, analgésique et de nombreux autres effets pharmacologiques (*Al-Snafi 2017*).

III-3-2- Activité antioxydante

L'extrait méthanolique d'Ephedra alata a montré une activité antioxydante élevée et de puissantes capacités de piégeage des radicaux libres d'oxygène (*Jaradat et al. 2015*).

III-3-3- Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de différents extraits de tiges d'Ephedra alata a été étudiée contre des bactéries pathogènes *GRAM*⁺ et *GRAM*⁻. L'activité était associée à une concentration élevée, avec un diamètre variable de zones d'inhibition de croissance (*Chebouat et al. 2014*).

III-3-4- Effet hypoglycémiant

L'extrait alcoolique d'*Ephedra alata* présente un effet hypoglycémiant après une heure de son administration à des rats à jeun. Le même extrait n'a pas réussi à réduire la glycémie chez les rats alloxanisés par rapport au contrôle positif, le glibenclamide (*Shabana et al. 1990*).

III-3-5- Bronchodilatation et décongestion nasale

Les muscles lisses de l'arbre bronchique se détendent sous l'effet de l'éphédrine. Il a également prévenu la broncho-constriction induite par l'histamine chez les patients asthmatiques (*Ebadi 2007*). L'éphédrine s'utilise aussi comme solution décongestionnante appliquée localement sur les muqueuses du nez (*Abula et al. 2004*).

III-3-6- Effets cardiovasculaires

L'éphédrine augmente la pression artérielle à la fois par vasoconstriction périphérique et par stimulation cardiaque (*Ebadi 2007; Abula et al. 2004*).

III-3-6- Perte de poids

Ephedra a été appliquée pour améliorer les performances, la suppression de l'appétit et la perte de poids (*Barnes et al. 2007*). L'effet stimulant de l'éphédrine provoque une augmentation du taux métabolique basal ce qui contribue à la perte de poids (*Shekelle et al. 2003*).

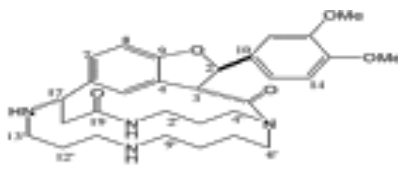

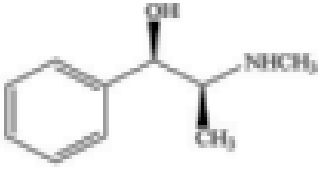
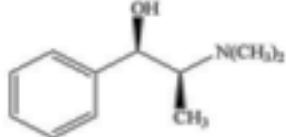
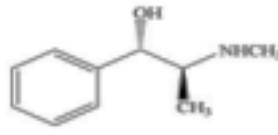
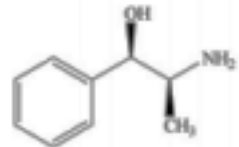
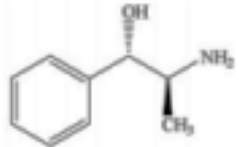
III-4-Chimie de la plante

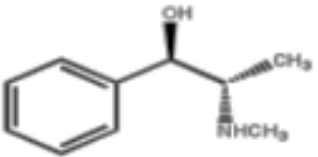
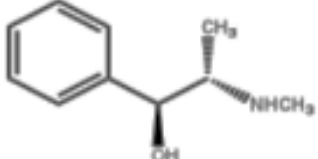
L'analyse phytochimique préliminaire des extraits de la plante *Ephedra alata* a indiqué la présence de glycosides cardiaques, de sucres réducteurs, de flavonoïdes, de composés phénoliques et d'alcaloïdes (*Jaradat et al. 2015*). Comme l'effet pharmacologique et toxicologique de la plante est attribuable en grande partie à ses alcaloïdes, nous ciblons ici les composés alcaloïdiques isolés et identifiés de la plante.

Les principaux alcaloïdes contenant aux espèces d'*Ephedra* sont l'éphédrine et ses dérivés pseudoéphédrine, noréphédrine, norpseudoéphédrine, méthyléphédrine et méthylpseudoéphédrine. À côté des alcaloïdes de type E, l'éphédroxane et les spermidines macrocycliques appelées Ephedradine A-D ont été isolés de certaines espèces d'*Ephedra* (*Abourashed et al. 2003*).

.(Tableau 1).

Tableau 1: Principaux alcaloïdes isolés du genre *Ephedra* autres que l'éphédrine.

Alcaloïde	Structure chimique	Source	Référence
Ephedradine C		<i>Ephedra aphylla</i> d'Egypte	(Abdel Kader et al. 2003)
Hordenine (N, N dimethyltyramine)			
Ephédrine		<i>Ephedra vulgaris</i> <i>Ephedra sicnia</i>	(Pellati and Benvenuti
Methylephedrine		De Germany	2008)
Pseudoephedrine			
Norephedrine,			
Norpseudoephedrine			

Ephedrine		<i>Ephedra procera</i> en Iran	(Castro et al. 2010; Parsaeime hr 2010
Pseudoephedrine			

PARTIE - 2 -

I.CANCER

I.1.Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment, en échappant aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de sa multiplication. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases (*American Cancer Society [Internet 2019]*)

• Selon l'OMS :

Le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique (*OMS / Cancer [Internet2019]*)

I.2.Épidémiologie du cancer

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), On estime que le taux mondial du cancer a atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur onze meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions.

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme (14,5 %), suivi par le cancer de la prostate (13,1 %), puis le cancer colorectal (10,9 %).

Par contre chez la femme, le cancer du sein occupe la première place avec 24,2 %, suivi par le cancer du poumon (13,8 %) et le cancer colorectal (9,5 %) [**39-All-cancers-fact-sheet.pdf.et New Global Cancer Data internet 2018**)

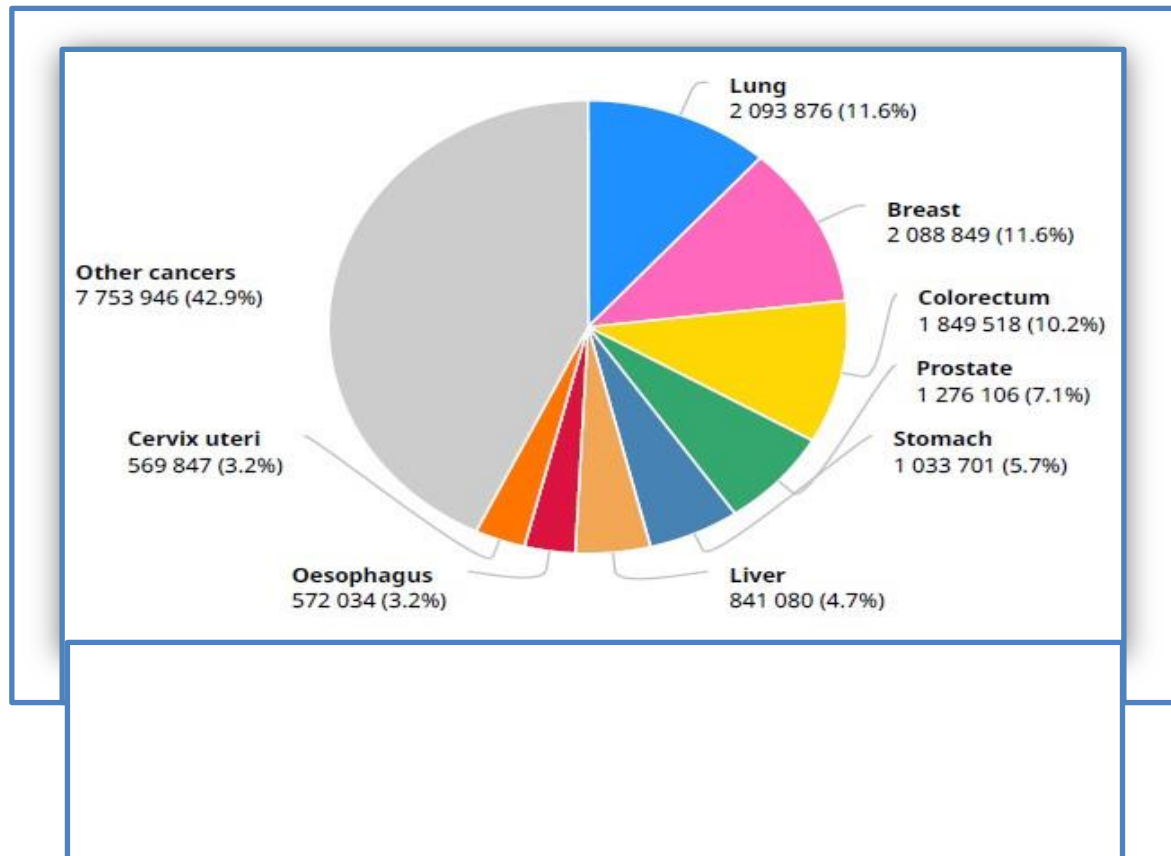


Figure 4: Incidence du cancer dans le monde pour l'année 2018 [39-All-cancers-fact-sheet.pdf.et New Global Cancer Data (internet 2019)]

En Algérie, le cancer représente la deuxième cause de mortalité (après les maladies cardiovasculaires) avec un pourcentage de 21% [*Communiqués [Internet 2019]*].

Pour l'année 2015, la wilaya de Tizi-Ouzou a enregistré 1808 cas de cancers, toutes localisations confondues chez les deux sexes, soit une incidence de 155,0 pcm/habitants.

Chez les hommes, 825 nouveaux cas ont été enregistrés avec une incidence brute de 138,5 pcm hommes, ou le cancer colorectal occupe la première position (21,03 pcmh) suivi par le cancer pulmonaire (21,03 pcmh).

Chez les femmes, 983 nouveaux cas ont été enregistrés avec une incidence brute de 165,13 pcm femmes, dont le cancer du sein occupe la première position (60,2 pcmf) suivi par le cancer colorectal (19,3 pcmf).

L'incidence chez la femme est plus élevée par rapport à l'homme ($p < 2 \cdot 10^{-5}$), soit un sexe ratio de 0,84 [*Service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou , Algérie. Avr. 2019;*].

Localisations	Hommes			Localisations	Femmes		
	Nombre de cas	Incidence brute pcmh	Incidence standard pcmh		Nombre de cas	Incidence brute pcmf	Incidence standard pcmf
Colorectal	123	21,03	23,58	Sein	354	60,2	59,14
Poumon	123	21,03	25,6	Colorectal	117	19,88	19,29
Prostate	118	20,18	22,88	Thyroïde	71	12,07	11,44

Tableau 3 : Localisations les plus fréquentes des cancers de la wilaya de Tizi-Ouzou chez les deux sexes pour l'année 2015 [Service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou , Algérie. Avr. 2019]

I.3. Types de cancer

Différents types de cancers ont été répertoriés et classés selon :

-L'organe principal: comme le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer du rein, le cancer buccal et le cancer du cerveau ;

-Le tissu à partir duquel ils se développent: (classification anatomopathologique)[Mongaret C, et al.2016].

Tissus	Tumeurs
Epithélium Glandulaire Malpighien Urothélial	Adénocarcinome Carcinome épidermoïde Carcinome urothélial
Conjonctif Fibroblastique Adipeux Muscle strié Muscle lisse	Fibrosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Léiomyosarcome
Hématopoïétique	Leucémie, Lymphome
Germinal	Téatocarcinome
Neuroectodermique	Mélanome

Tableau 4: Classification anatomopathologique des cancers [Somogyi A, et al. 2007].

Elle repose sur plusieurs techniques de chirurgie, de radiothérapie, et plusieurs traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, hormonothérapie et immunothérapie). Ces trois types de traitement ne sont pas nécessairement utilisés, et selon le cas, ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de façon concomitante ou séquentielle.

Le choix thérapeutique est fait dans une équipe thérapeutique associant des professionnels de la santé de différentes disciplines : oncologues, spécialistes d'organes, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens, etc.

Les décisions peuvent concerner la stratégie diagnostique et thérapeutique initiale ou lors d'une rechute, ou bien la décision de soins palliatifs. Ce choix tient compte du type de cancer, de son évolution et de sa localisation, des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse au traitement dépendant de la maladie (réponse, échappement) et du patient (âge, antécédents médicaux et comorbidités, tolérance au traitement, considérations socioculturelles et préférences du patient [*Estève M-A, Schwab M.2007*]).

I.4. Types de traitements

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer est multidisciplinaire. Elle fait appel à différentes spécialités dont les plus connues sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de l'hormonothérapie, de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. Le projet thérapeutique ainsi élaboré est personnalisé et peut-être modulé en fonction de l'évolution tumorale [*Schwab M.2017*].

I.4.1 Chirurgie

Elle est d'autant plus efficace lorsqu'elle est précoce et quand la tumeur n'est pas encore métastasée.

La chirurgie carcinologique est restée pendant de nombreuses années le seul traitement anticancéreux disponible, actuellement, elle s'intègre dans un projet thérapeutique. Sa mise en œuvre nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire.

Elle doit être planifiée et impose la connaissance au préalable de la nature histologique de la tumeur. Cela nécessite la réalisation de biopsies ou de résections endoscopiques. Il convient, quand la preuve de la nature cancéreuse de la lésion est faite, de réaliser un bilan d'extension afin de discuter de l'opportunité d'un traitement néo-adjuvant. Enfin, il est important de connaître les

limites du geste chirurgical qui ne traite pas la maladie micro-métastatique. Cette dernière requiert l'instauration d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie. La chirurgie carcinologique s'intègre donc dans une stratégie thérapeutique même si elle reste, dans plus de 80% des cas, le recours thérapeutique majeur. Elle peut être palliative dans des cancers à des stades avancés en situation d'urgence [Talbert M, these_A_RICHARD 2011].

I.4.2 Radiothérapie :

La radiothérapie ; comme les autres traitements anticancéreux, s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparaît cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans les 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade [Antoni D, et all 2016].

Il existe différents types de radiothérapie :

- **La radiothérapie externe** : utilise plusieurs types de rayonnement

-**Des photons** : qui sont capables de pénétrer profondément dans le corps tout en épargnant la peau, utilisés pour les tumeurs profondes (*exemple: cancer du côlon*) ;

-**Des électrons**: qu'il faut administrer en doses élevées jusqu'à quelques centimètres de la surface de la peau et une petite dose au-delà, utilisé pour les traitements superficiels, par exemple les cancers de la peau.

-**Des protons** : l'énergie de dépôt nécessite une extrême précision, ce qui limite donc la dose non désirée. Ils sont utilisés pour les cancers pédiatriques, les cancers du crâne et certaines tumeurs de la colonne vertébrale [Elsevier E. Internet 2019].

- **La curiethérapie (brachythérapie)**

La source radioactive est implantée à l'intérieur du corps du malade, soit dans la tumeur ou dans une zone à proximité immédiate de la zone à traiter, utilisée dans les cancers de la prostate, du col de l'utérus, du sein ou de la peau.

- **Radiothérapie métabolique**

Elle repose sur l'administration par voie orale ou intraveineuse d'éléments radio-pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire, utilisée dans le cancer de la thyroïde ou les métastases osseuses [*Hennequin C, et all 2013*].

I.4.3. Traitements médicamenteux

I.4.3.1. La chimiothérapie toxique

La chimiothérapie est un traitement général dont l'objectif est de réduire les récurrences, elle peut être systémique ou régionale. Les cancers du stade 0 et I ne sont pas concernés par la chimiothérapie. Dans le cas des cancers avancés au stade II, III et IV, la chimiothérapie est administrée après la chirurgie, elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

- En préopératoire afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse : traitement Néoadjuvant ;
- En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récurrences : traitement adjuvant ;
- En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à cette dernière : traitement chimio radio concomitant ;
- En situation de cancers disséminés ou métastatiques, ou ils sont utilisés en différentes lignées :
 - Première lignée : traitement utilisable en première intention ;
 - Deuxième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la première lignée de traitement ;
 - Troisième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la deuxième lignée de traitement [*Vuillet-A. et all 2014*].

I.4.3.2. Hormonothérapie

Il s'agit de médicaments qui suppriment ou réduisent le taux ou l'action des hormones susceptibles de favoriser le développement de la tumeur. Les cancers présentant une sensibilité aux traitements hormonaux sont les cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde, de l'endomètre, et également, mais a moindre degré, du testicule, de l'ovaire et du rein.

Les médicaments appartenant à cette famille peuvent agir de deux manières pour empêcher la prolifération de ces tumeurs hormono-dépendantes :

- Soit en bloquant la production des hormones, tels que l'anastrozole et l'exemestane qui empêchent l'action de l'aromatase (enzyme nécessaire pour la transformation des androgènes en œstrogènes) ;
- Soit en s'opposant à l'action des hormones, tels que : fulvestrant, tamoxifene qui sont des médicaments anti-œstrogènes. Ils entrent en compétition avec les œstrogènes et occupent les récepteurs présents à la surface des cellules bloquant ainsi leur effet stimulant des cellules cancéreuses [Clere N, et all 2018].

I.4.3.3. Immunothérapie

L'utilisation de ces médicaments repose sur le postulat selon lequel l'organisme est capable de détecter la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses et de les éliminer. L'utilisation d'immunomodulateurs a pour objectif de stimuler le système immunitaire afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses, il s'agit principalement des interférons et de l'Interleukine-2 :

- Interférons : sont des cytokines produites par les macrophages et les lymphocytes non T, non B et ayant 3 actions principales : une action immuno-modulatrice portant sur l'immunité cellulaire, une action anti prolifératrice et une action antivirale. Les interférons

alpha-2a et alpha-2b possèdent des indications dans le traitement de certaines leucémies, lymphomes et autres pathologies cancéreuses.

- Interleukine-2 : c'est un facteur de croissance de lymphocytes T permettant la prolifération et l'activation de ces cellules. Elle est utilisée dans le traitement de certaines formes métastatiques du cancer rénal et de mélanome malin [Antoni D, et all 2016].

I.4.3.4. Thérapies ciblées

C'est les thérapies dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et jouent un rôle dans sa transformation et dans sa prolifération néoplasique. Les cibles moléculaires concernées peuvent être responsables de la transformation néoplasique ou des anomalies moléculaires contribuant à la progression tumorale [Faure S. et all 2015].

II. Généralités sur les Enzymes

Les enzymes molécules de nature protéique, catalyseurs des systèmes biologiques, sont de

remarquables machines moléculaires qui déterminent le profil de certaines transformations chimiques. Elles assurent aussi la transformation d'une forme d'énergie en une autre.

Environ, un quart des gènes du génome humain code pour des enzymes, ce qui témoigne de leur importance pour la vie.

Elles sont constituées de plusieurs acides α -aminés de la série L unis entre eux par une liaison formée par condensation entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement amine d'un autre acide aminé afin de former une liaison amide. Les enzymes sont donc des polypeptides dont les masses moléculaires peuvent aller de 10000 (ribonucléase A : 13700 Da) à un million ou plus (complexes multienzymatiques comme la pyruvate déshydrogénase : 4600000 Da). (Bennamoun, L) L'ordre, dans lequel sont arrangés les acides aminés, constitue ce que l'on appelle la structure primaire des enzymes (**Figure 5**).

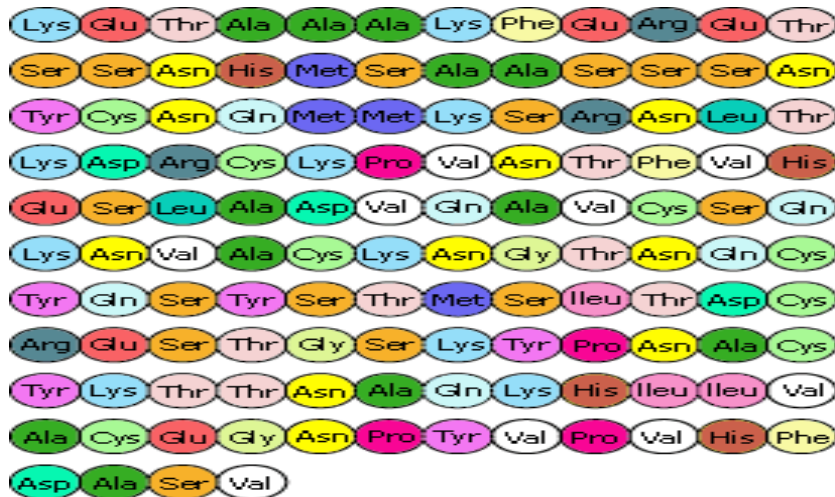


Figure 5 : Représentation schématique de la structure primaire d'une protéine.

Ces protéines vont avoir tendance à se plier sur elles-mêmes afin de former des arrangements secondaires principalement en hélices α et en feuillets β (**Figure 6**) ; cette structure est stabilisée grâce à la génération de liaisons hydrogènes.

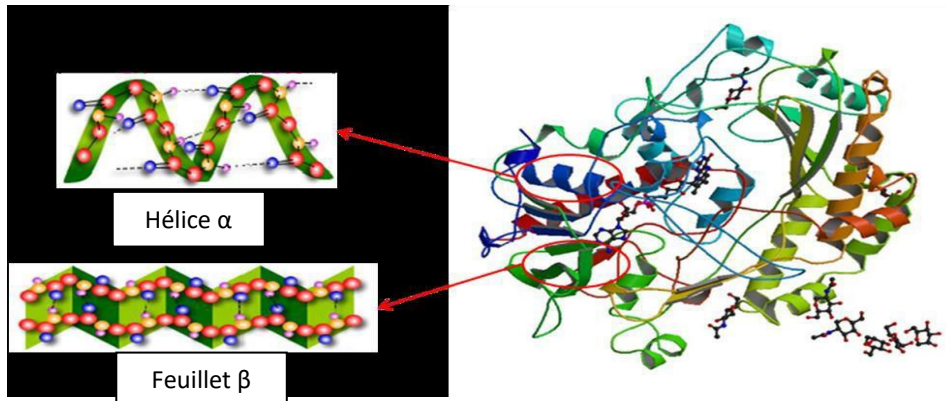


Figure 6 : Représentation schématique de la structure secondaire d'une protéine.

L'arrangement de ces structures secondaires les unes par rapport aux autres forme une structure tertiaire qui, elle, sera stabilisée par des ponts disulfures (**Figure 7**).

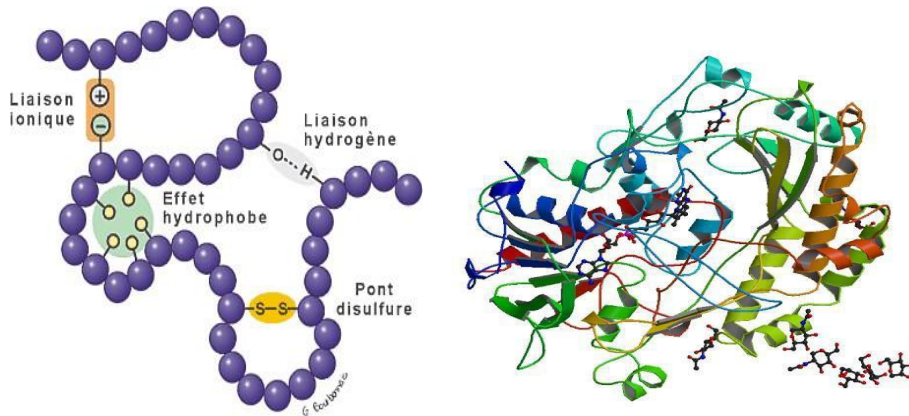


Figure 7 : Représentation schématique de la structure tertiaire d'une protéine (glucose oxydase).

Une structure quaternaire peut même être décrite pour les très grosses enzymes (**Figure 8**). Cette structure tridimensionnelle de l'enzyme lui donnera sa spécificité permettant à celle-ci de reconnaître un substrat en particulier *via* une région distincte de l'enzyme, appelée le site

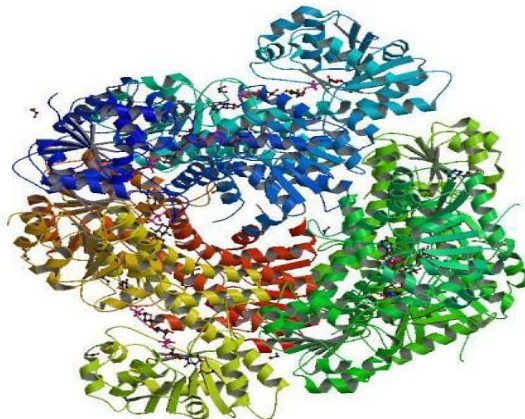


Figure 8 : Représentation schématique de la structure quaternaire d'une protéine (glucose déshydrogénase).

2) Les enzymes peuvent être répartis en deux groupes :

✚ **Enzymes extracellulaires**(ou exoenzymes) : elles sont synthétisées à l'intérieur de la cellule, puis secrétées dans l'espace extracellulaire.

✚ **Enzymes intracellulaires**(ou endoenzymes): elles sont synthétisées et utilisées entièrement à l'intérieur de la cellule où elles sont généralement liées à des particules subcellulaires ou membranes intracellulaires rendant leur extraction plus difficile. (Bennamoun, L)

III. Les kinases cycline dépendantes (cdk2)

III.1 .Généralités

Les **kinases dépendantes des cyclines** (en anglais, *cyclin-dependent kinase* ou *cdk*) sont une famille de protéines kinases qui jouent un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire. Elles sont également impliquées dans la régulation de la transcription en réponse à plusieurs signaux extra- et intracellulaires, le traitement des ARN messagers et la différenciation des cellules nerveuses (Morgan, David O.2007). Elles sont présentes chez tous les eucaryotes, et leur fonction dans le cycle cellulaire s'est fortement conservée au cours de l'évolution.

Les cellules humaines ont 20 cdk et 29 cyclines (Cao L, Chen F.2014), dont 5 (cdk1, 2, 3,4 et 5) sont impliquées directement dans le cycle cellulaire, nous nous intéresserons dans cette étude à la Cdk 2. L'acquisition de l'activité kinasique par les Cdk nécessite l'association d'une sous-unité régulatrice nommée cycline, dont l'expression cyclique conditionne la chronologie de l'activation des Cdk. Les cyclines sont divisées en deux groupes : cyclines mitotiques et cyclines G1. Les cyclines mitotiques, indispensables à la division de la cellule, regroupent les cyclines A et B (B1 et B2). Les cyclines dites cyclines G1 (chez l'homme, cyclines C, D1, D2, D3 et E) sont présentes dans les cellules dès la phase G1, et activent les Cdk engagées dans des étapes précoces du cycle cellulaire. (Sherr CJ.1993).(Lamas E, 1993)

Une dérégulation des Cdk peut contribuer au développement d'un processus néoplasique, comme le suggèrent les interactions observées entre certaines Cdk et des oncoprotéines virales, et la délétion fréquente, dans des lignées néoplasiques et des tumeurs de novo.

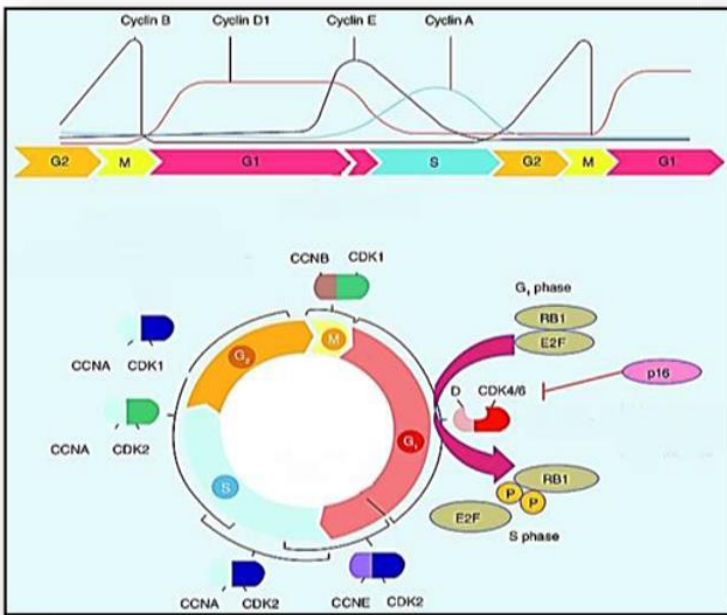


Figure 9 Schéma présente le rôle de chaque Cdk au cours du cycle cellulaire. M=Mitose; G1=Phase G1; S=Phase S; G2=Phase G2. (<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-etmolecules/cycle-cellulaire/la-regulation-du-cycle-cellulaire>)

III.3 L'enzyme Cdk2 :

Cdk2 est une protéine découverte initialement par l'équipe de Philippe chez le xénope (Paris J, Le Guellec R.) Sa masse moléculaire chez l'homme est de 33kDa. Son gène est localisé sur le chromosome 12 en 12q13.(Demetrick DJ.1994)

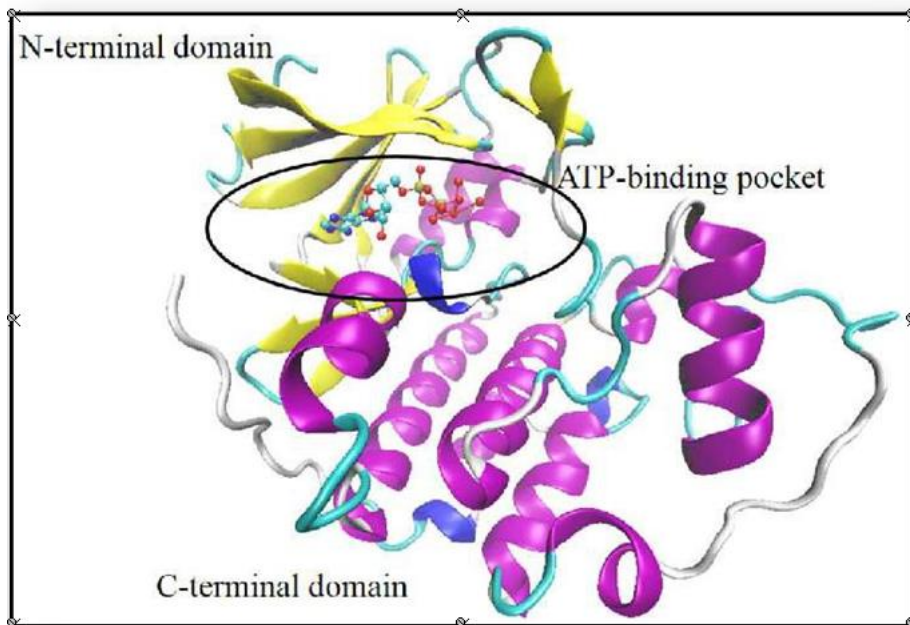


Figure 10 Structure générale de Cdk. (Walter Filgueira De Azevedo Jr et al., Oct 2013)

III.3. Mécanisme d'action

La Cdk2 peut s'associer au facteur de transcription E2F, responsable de l'expression d'un certain nombre de gènes participant à la réplication de l'ADN. Dans des cellules en phase G1 tardive, certains auteurs ont trouvé la Cdk2 dans un complexe avec la cycline E, E2F et une protéine p107, apparentée à pRb, produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome. Durant la phase S, la cycline E est remplacée dans ce complexe par la cycline(A Lees E.1992). Le complexe Cdk2-cycline A peut également se lier à E2F-1, un membre de la famille E2F, directement, sans l'intermédiaire de p107. Cdk2-cycline A, à la différence de Cdk2-cycline E, est capable de phosphoryler E2F-1, qui perd, de ce fait, son affinité pour l'ADN et son activité comme facteur de transcription. . (Xu M, Sheppard KA1994)

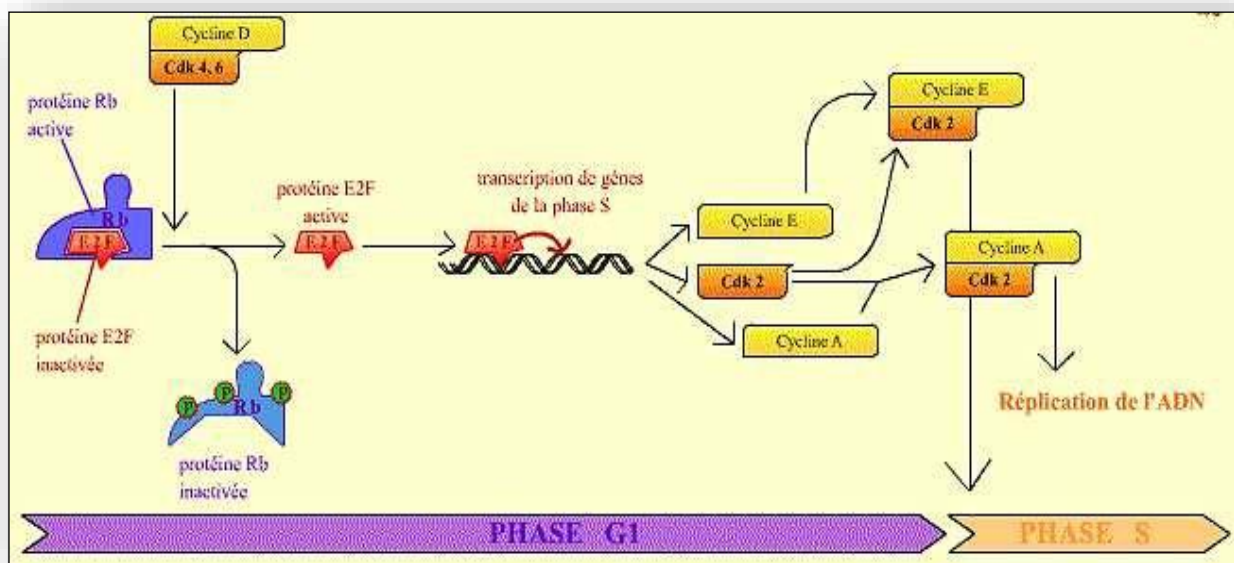


Figure 11 Mécanisme d'action de CDK2 au niveau du cycle cellulaire. (Marie-Claude Lebart, Jean Mariani., 2004).

III.4. Les inhibiteurs de Cdk2

La cristallisation d'inhibiteurs avec Cdk2 a permis un bond spectaculaire dans notre compréhension des mécanismes d'action de ces molécules. Outre l'ATP, sept inhibiteurs ont été co-cristallisés avec Cdk2 : l'isopentenyladénine (Schulze.1995), l'olomoucine (Schulze.1995), la roscovitine (De Azevedo.1997) , le purvalanol (Gray N,1998), un dérivé du flavopiridol (De Azevedo1996), l'indirubine-3'-monoxime (Hoessel R.1998) et la staurosporine. (Legraverend M.2001)

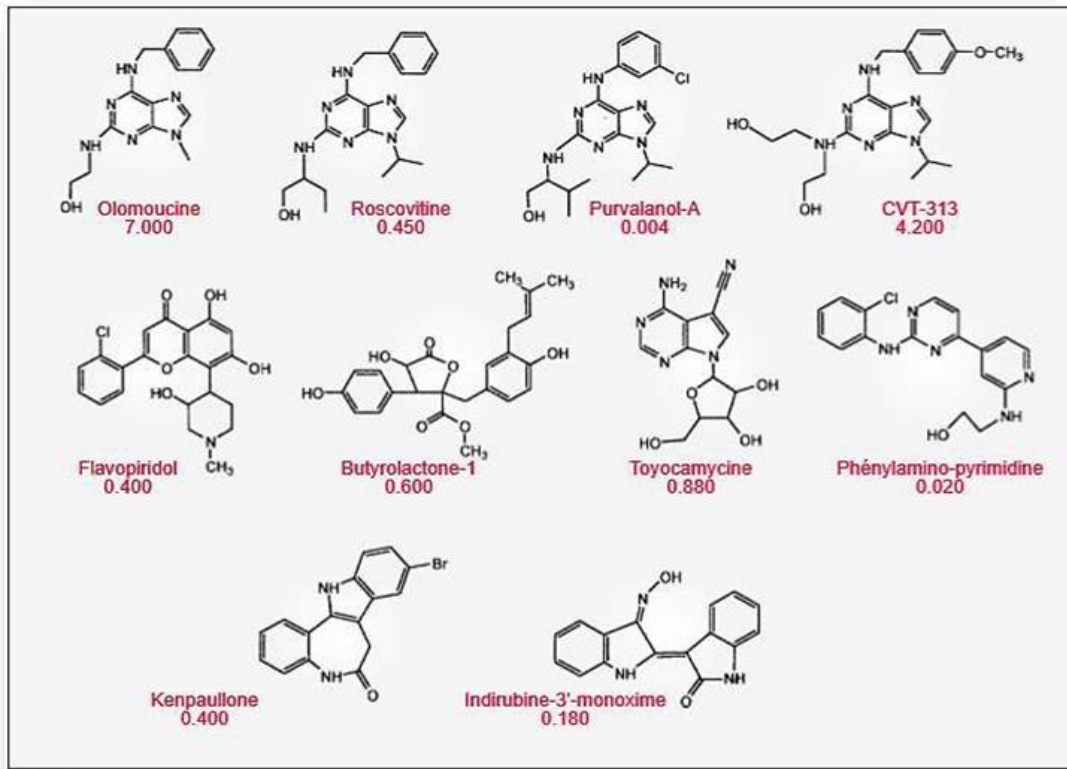


Figure 12 Structure et activité des inhibiteurs de CDK2.

L'analyse des données structurales a permis l'identification de plusieurs acides aminés de Cdk2, essentiels pour l'interaction enzyme-inhibiteur. Les résidus Ile10, Leu 83 et Leu134 assurent, à eux seuls, près de 40% de l'ensemble des contacts entre Cdk2 et les inhibiteurs (figure 12). La sélectivité des inhibiteurs provient sans doute d'interactions avec des résidus qui n'offrent aucune liaison avec la molécule d'ATP. Ces acides aminés ne sont pas conservés dans les kinases autres que les Cdk. Ces données structurales sont maintenant très largement utilisées pour modéliser de nouveaux inhibiteurs de Cdk et pour guider de nouvelles synthèses d'analogues.

IV. Le Docking moléculaire :

IV.1. Introduction :

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. La connaissance de la structure des complexes permet aux chercheurs de mieux comprendre le mode de fonctionnement mis en jeu lors d'une interaction entre protéine-ligand, est donc primordial pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influent sur l'affinité entre deux molécules. De même, la découverte des nouveaux ligands activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective.

Les progrès en matière de cristallographie et l'introduction de structures obtenues par RMN a conduit à la création d'une ressource basée sur les technologies modernes qui faciliterait l'usage et l'analyse de données structurales. Dans, le domaine de la biologie, la « Protein Data Bank » (PDB) est la base de données par excellence. (*Stahl M.2001*)

Cependant, les outils informatiques ont pris place pour traiter le flot de données produites et optimiser ses avancées. L'arrimage moléculaire (plus souvent connu sous le terme anglo-saxon "Docking") est l'une des méthodes *in silico* les plus récentes. La problématique du « Docking », a été de prédire et reproduire des complexes protéine-ligand par étude l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires. (Chang M.W;2010, Nocedal J;2006).

IV.2.Le Docking

Le Docking moléculaire (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français), *in silico* vise à prédire la structure et l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation d'un complexe moléculaire « ligand-protéine » ou « protéine-protéine », à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes expérimentales *in vitro*.

Le Docking moléculaire permet soit de découvrir de nouvelles molécules (par assemblage de deux ou plusieurs molécules), soit de comprendre la nature d'un complexe de molécules obtenu par cristallographie. (Beautrait .A;2008).

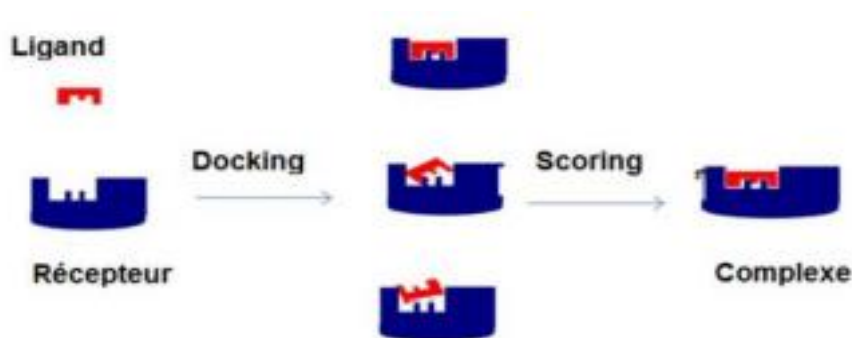


Figure 13: Principe général de Docking moléculaire (DEKKICHE Zakia ;2018)

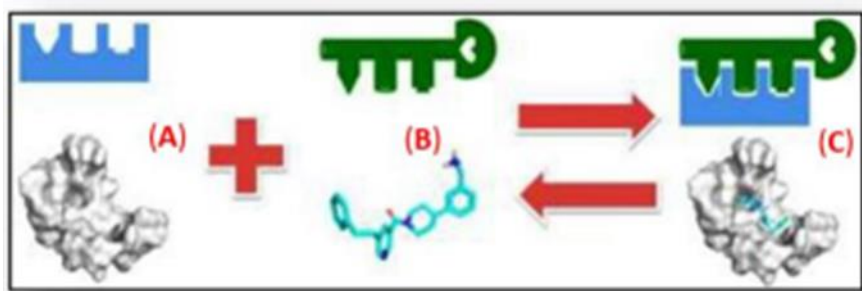


Figure 14 Représentation schématique du Docking de deux molécules. (A) protéine. (B) Ligand. (C) Complexe moléculaire. (Laurent Hoffer, Université de Strasbourg, 2013)

IV.3 Outils du Docking moléculaire :

Les logiciels de Docking sont 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 (protéine).

V. Ligand :

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. Le terme de ligand est le plus souvent utilisé en chimie de coordination et en chimie organométallique]. En biologie, un ligand (du latin *ligandum*, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule cible, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique ou transmission d'un signal. Ce terme, très utilisé pour l'étude de protéines, désigne les molécules qui interagissent avec la protéine de manière non-covalente et spécifique et qui jouent un rôle dans ses fonctions. La liaison d'un ligand à une protéine réceptrice modifie souvent la conformation de cette dernière, c'est-à-dire sa structure en trois dimensions (3D).

L'énergie associée aux interactions intermoléculaires formées entre la protéine et son ligand permet de promouvoir ce changement de conformation, appelé ajustement induit. Cette modification structurale peut ainsi moduler, éventuellement, son état fonctionnel et son activité (*Leach, A.R; .2001*)

La structure des ligands est obtenue par deux moyens :

1. Consiste à utiliser des ligands du PDB ou de la littérature avec possibilité de les reproduire par dessin, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2....) grâce à des logiciels de construction moléculaires tels que Titan ;
2. Consiste à utiliser des collections de molécules virtuelles commerciales, constituées de bases de données de structures chimiques appelés chimiothèques ou espaces chimiques dont la plus utilisée est PubChem (*Mokrani;2012*)

V.1. Récepteur :

Le récepteur est une macromoléculaire, le plus souvent, une protéine ; obtenus par structures 3D des protéines qui sont accessibles gratuitement dans la banque de donnée PDB. Il s'agit d'une grande archive de données structurales de macromolécules biologiques : protéines et acides nucléiques (ADN, ARN) (*El Hadji Said .K; 2016*). En 2018, la PDB a compté plus de 141616 structures de bio-macromolécules. Les différentes conformations tridimensionnelles sont téléchargeables sous extension *pdb* lisibles par les logiciels de Docking et contenant diverses informations sur la protéine en question. Par exemple : le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure, la méthode expérimentale, ...etc. Certaines informations sur la structure primaire, les hétéroatomes, la structure secondaire et les coordonnées atomiques X, Y et Z, qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée, peuvent s'y trouver. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une

protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de reconstruire la structure 3D de la cible souhaitée (Mokrani;2012)

V.2 Les programmes du docking :

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de Docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, GOLD, Glide(Schrödinger) FlexX, DOCK et ICM .Ils permettent notamment un criblage rapide de vastes bibliothèques de composés. Ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques (Algorithme génétique, Recuit Simulé...), leur protocole est composé de 2 étapes essentielles Docking / Scoring (Halperin, I ; 2002).

V.3 Les méthodes de Docking : (Mokrani E. H ; 2012).

D'après Halpern et autres, le Docking est un terme utilisé pour des schémas de calcul qui essaient de trouver le « meilleur » correspondance entre deux molécules : un récepteur et un ligand. Il existe trois composants du Docking : la représentation du système, la recherche dans l'espace des conformations, et le classement des solutions potentielles (Halperin, I ; 2002).

La résolution d'un problème de Docking implique une procédure de recherche efficace et une bonne fonction de score, autrement dit, la combinaison entre un meilleur algorithme de recherche qui devrait créer un nombre optimum de configurations et une fonction de score qui sert à évaluer et filtrer ces configurations.

Conclusion :

Dans cette partie nous avons mis la description de la famille Ephedracées, particulièrement *Ephedra alata alenda* (Ozenda, 1991) nous avons abordé aussi l'importance des principes actifs et l'action pharmacologique et les différentes utilisations de cette espèce.

Dans ce chapitre, nous avons décrit des méthodes utilisables pour analyser l'affinité d'une molécule organique ou principe actif, pour une cible de nature protéique (Modélisation Moléculaire). Par ailleurs, les fonctions du Docking ont été décrites ainsi que la manière dont l'information doit en être interprétée.

Le choix de la fonction du Docking a également son importance, mais s'avère très difficile. Des fonctions peuvent être efficaces pour certaines protéines et très mauvaises pour d'autres. Le positionnement, c'est-à-dire l'identification correcte du site de liaison sur la protéine.

PARTIE - 3 -

Matériel et Méthode :

1. Matériels biologiques :

a- Quelques principes actifs de: *Ephedra alata alenda*

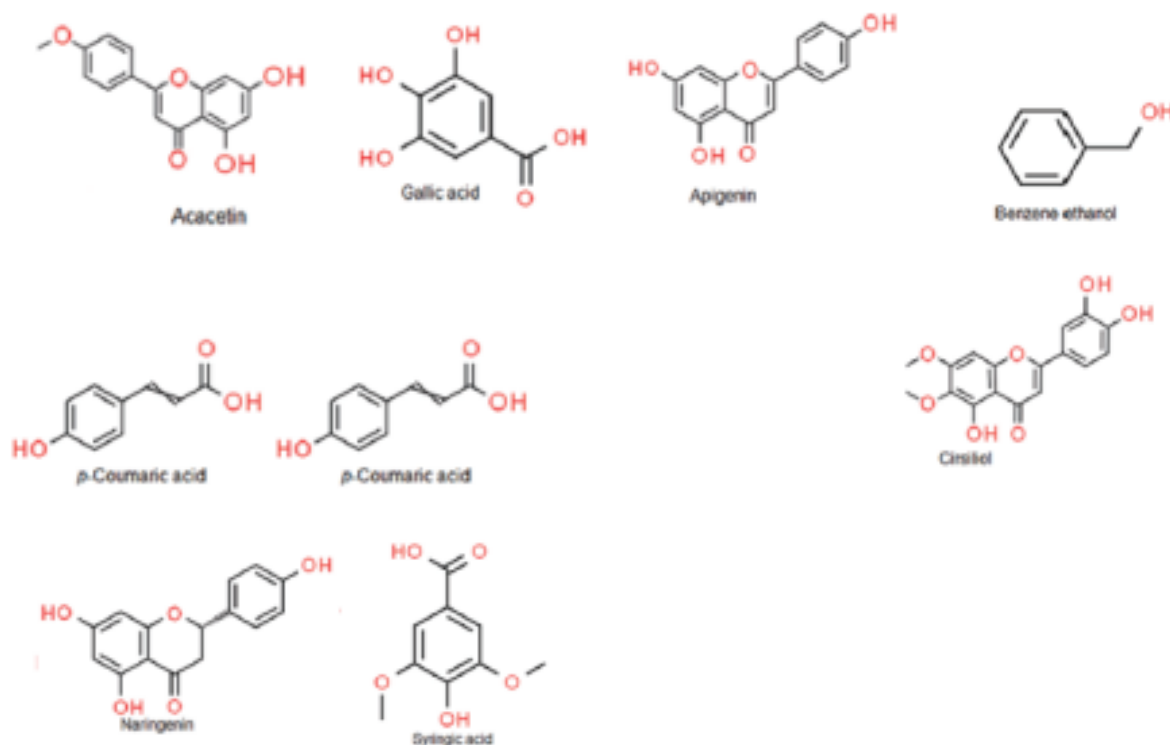


Figure15 : Structures des molécules phytochimiques present dans *Ephedra alata*. (Aidi Wannes, W et al 2023)

2. Micro-ordinateur

Dans notre travail, nous avons utilisé le programme maestro dans sa version **12.5.139, 2020**, c'était la dernière version disponible au début de notre recherche. Ce programme de Docking a été installé dans notre Microordinateur Asus, ayant une mémoire vive de **8GO** et un processeur **2,40 GHz Intel Core i7**, sous le système d'exploitation **Windows 11** professionnel.

3. Banques de données :

« **PDB** » (**Protein Data Bank**) Collection mondiale de données sur les structures tridimensionnelles (structure 3D) des macromolécules biologiques : protéines essentiellement, et acides nucléiques. Ces structures sont principalement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN. (**RCSB PDB;2020**) **b-« Pubchem »** Banque de données américaine des molécules

chimiques, elle est gérée par NCBI (*le National Center for Biotechnology Information*). Elle contient actuellement plusieurs millions de composés dont la structure et les propriétés physico-chimiques sont gratuitement accessibles. Cette banque a été utilisée pour faire ressortir des similaires structuraux du ligand utilisé dans cette étude (**Pubcem. Quercetin;2023**)

4. Les étapes de Docking moléculaire par Glide

Le Docking moléculaire par Glide a été réalisé en trois étapes complémentaires : 1. La sélection et la préparation de la protéine (cible).

2. La construction et la préparation des ligands.


3. Le Docking moléculaire.

4.1. Préparation de la protéine :

Notre cible thérapeutique traitée est la **Cyclin-dependent kinase 2 (cdk2 ou 1PYE)**. Avant son utilisation, le complexe **1PYE** doit subir quelques modifications nécessaires : L'enzyme étant formée d'une seule chaîne, nous avons éliminé les molécules d'eau et le ligand pour permettre une utilisation plus aisée de l'enzyme avec un site actif libre lors du Docking moléculaire.

Nous avons choisi les codes mentionnés dans le tableau suivant, car il s'agit des structures correctement définies avec une bonne résolution.

Tableau 05. Les caractéristiques de la 1PYE

	1PYE	Structure 3D de 1PYE
Code	1PYE	
Méthodes	X-ray diffraction	
Résolution	2.00 Å	
R-value	0.252	
Numbers de Résidus	298	
Ligand Co cristallisé		

4.2. Préparation des ligands :

- La séparation du ligand (CK2 ou **1PYE**) est réalisée par l'élimination de tous les autres composants du complexe (protéine, molécules d'eau, métaux...).
- Enregistrement des modifications apportées au ligand (CK2) au format pdb.
- Conversion des ligands (ligand de référence ou autres) pour les adapter au Docking

Les structures des neuf molécules naturelles retenues pour le Docking ont été élucidé chez l'Ephedra. Le Docking de ces ligands a été réalisé à travers plusieurs outils incluse dans le Schrödinger suites selon les étapes suivantes :

- 1- Maestro pour dessiner les neuf molécules naturelles.
- 2- Ligprep, pour générer des structures tridimensionnelles (3D) optimisé. Ligprep applique également des règles sophistiquées pour générer des tautomères, corriger les structures de Lewis et éliminer les erreurs possibles.
- 3- A la fin enregistrer notre data set préparé (les neuf molécules) en extension mol2.

4.3. Docking moléculaire :

Les calculs de Docking sont réalisés par Glide 12.5 incorporé dans le package Schrödinger suites 2020.

Il y a trois étapes nécessaires :

- 1- Identification de site actif et la préparation de grid. (En utilisant le grid préparation wizard).
- 2- Utilisant Glide le logiciel de Docking à travers le mode de score SP (Standard précision)
- 3- Evaluation des résultats de Docking pour chaque complexe, ces résultats sont visualisés et étudiés à travers l'interface maestro (2D) et Chimera (3D).

4.3.1. Traitement des résultats :

Les résultats pour les toutes conformères sont fournis dans un même fichier. Chaque conformère possède trois critères : le premier correspond au Docking-score.

Le programme maestro n'est pas assez suffisant pour la visualisation, c'est pour cette raison nous avons utilisé le programme Chimera 1.11.2 afin de visualiser les différentes interactions formées entre les ligands étudiés et le site actif de CDK2.

4.3.2 Analyse des résultats :

Les résultats de Docking effectués par le programme Glide sont enregistrés dans un fichier. mae (extension maestro) pour être introduits directement dans les prochaines étapes.

La lecture du fichier. mae par l'interface graphique a permis la visualisation du mode d'interaction entre les meilleures conformations du ligand et le site actif tout en affichant les différents types de liaisons formées.

5. Programmes utilisés :

5.1. Chimera :

Est un logiciel récemment développé, la fonction de score de Chimera est une fonction empirique. Ce type de fonction nous permet de choisir les composés ayant la plus grande probabilité d'interagir avec la cible, ne nécessite pas une grande puissance de calcul, ce qui permet de cribler la cible plus rapidement.

5.2. Maestro :

Maestro (figure 16) est l'interface graphique commune pour tous les programmes inclus dans le package de Schrödinger. Il permet :

Le dessin des structures, dans l'espace 2D (via Maestro élément) et 3D, De préparer les fichiers en vue de lancer les calculs et ensuite de les suivre. D'afficher les résultats, de manipuler les structures et les résultats, en vue de préparer des illustrations incontestables, sur le plan interprétation voire discussion des résultats obtenus. Ainsi que se démarque par sa capacité à mieux évaluer les ponts H ainsi que les interactions électrostatiques. La procédure d'accueil est composée de trois éléments : L'identification de site de liaison, La recherche de la meilleure pose parmi les poses possibles, La fonction de score. (Ewing T;2001)



Figure 16 Interface du logiciel Chimera (A)

6- Propriétés ADME –TOX

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps. L'abréviation ADMET représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Ce sont des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme. Les filtres de type ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) sont rapidement devenus populaires. Ils reposent sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules et sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une chimiothèque en sélectionnant les plus adaptés à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage. L'utilisation de ces filtres a donné de très bons résultats (**Lipinski C;1997**)

SwissADME

Swiss Institute of Bioinformatics

Home FAQ Help Disclaimer

This website allows you to compute physicochemical descriptors as well as to predict ADME parameters, pharmacokinetic properties, druglike nature and medicinal chemistry friendliness of one or multiple small molecules to support drug discovery.

The main article describing the web service and its underlying methodologies is [SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules](#). *Sci. Rep.* (2017) 7:42717.

For details about development and validation of iLOGP, please refer to this article: [iLOGP: a simple, robust, and efficient description of *n*-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach](#). *J. Chem. Inf. Model.* (2014) 54(12): 3284-3301.

For details about development and validation of the BOILED-Egg, please refer to this article: [A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules](#). *ChemMedChem* (2016) 11(11):1117-1121.

Developed and maintained by the [Molecular Modeling Group](#) of the SIB | Swiss Institute of Bioinformatics.

Enter a list of SMILES here:
FC1=CC=CC=C1CN1C=C(CSC(=S)N2CCCC2)N=N1

Fill with an example Clear Run!

Powered by ChemAxon

Swiss Institute of Bioinformatics - © 2019

Figure 17 : Swiss ADME c'est outil Web SwissADME est librement ; accessible sur <http://www.swissadme.ch>

Molecule 1

SMILES: S=C(N1CCCCC1)SCc1nnn(c1)Cc1cccc1F

Physicochemical Properties

Formula	C16H19FN4S2
Molecular weight	350.48 g/mol
Num. heavy atoms	23
Num. arom. heavy atoms	11
Fraction Csp3	0.44
Num. rotatable bonds	6
Num. H-bond acceptors	3
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	99.62
TPSA	91.34 Å²

Lipophilicity

Log P _{ow} (iLOGP)	3.39
Log P _{ow} (XLOGP3)	3.10
Log P _{ow} (WLOGP)	3.36
Log P _{ow} (MLOGP)	2.77
Log P _{ow} (SILICOS-IT)	4.04
Consensus Log P _{ow}	3.33

Water Solubility

Log S (ESOL)	-3.92
Solubility	4.18e-02 mg/ml ; 1.19e-04 mol/l
Class	Soluble
Log S (Alii)	-4.69
Solubility	7.22e-03 mg/ml ; 2.06e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log S (SILICOS-IT)	-4.59
Solubility	8.99e-03 mg/ml ; 2.56e-05 mol/l
Class	Moderately soluble

Pharmacokinetics

GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K _p (skin permeation)	-6.24 cm/s

Druglikeness

Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry

PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: thiocarbonyl_group
Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
Synthetic accessibility	3.22

Figure 18 : Interface Web du logiciel Swiss ADMET



RESULTAT ET DISCUSSION

Résultat et discussion :

La discussion que nous allons engager portera sur la nature des distances entre les résidus du site actif du récepteur et le ligand, aussi l'interprétation s'appuiera sur le nombre d'interactions efficaces caractérisées.

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Il s'agit de comprendre son mode de fonctionnement et donc définir quels sont les résidus mis en jeu, à savoir :

- L'affinité entre deux molécules.

De même, la découverte de nouvelles drogues activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective. C'est dans ce but que des techniques de modélisation moléculaire comme la Mécanique, et le Docking moléculaire ont été développées.

Les logiciels de Docking sont donc des outils très utiles en biologie, chimie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (substrat) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur, cible), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée.

(**Sharma.B et al 2008,**) Le Docking reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments. Les approches dans le cadre du Docking sont basées sur le concept "clé-serrure" ou "gand-main".

Au niveau ce chapitre, nous présentons la discussion des résultats obtenus. Il s'agit de l'étude des interactions entre différents inhibiteurs et enzymes CDK2 par les méthodes de la modélisation moléculaire. Nous avons englobé tous les résultats de calcul effectués dans ces ensembles d'approches et la discussion que nous allons engager est basée sur les énergies d'interactions, fonction de score.

Notre approche consiste à tester, dans un premier temps, la fiabilité du programme de Docking moléculaire (Glide) utilisé dans cette étude. En premier temps, le protocole de Docking a été validé en superposant le ligand co-cristallisé sur le site de liaison cible. Le RMSD a été trouvé à 0.45Å, ce qui se situe dans une bonne plage, inférieur à 1.00 Å. Dans un deuxième temps, notre optique est attachée à mieux comprendre les mécanismes d'interaction mis en jeu entre **CDK2** et les différents principes actifs de l'espèce *Ephedra alata* pouvant inhiber avec performance cet

enzyme. Les dérivés des polyphénols sont connus en tant que des inhibiteurs d'enzymes. Ainsi toutes molécules sélectionnées pour le Docking, ont été proposé pour le Docking moléculaire.

1. Enzyme-ligand de référence et interaction :

Dans l'objectif de proposer de nouveaux inhibiteurs de la CDK2, il nous a semblé judicieux d'étudier, en premier lieu, le mécanisme d'inhibition mis en place par le meilleur composé réellement actif. Il s'agit du ligand de référence **[2-amino-6-(2,6-difluoro-benzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-phenyl-methanone** issue de la chimiothèque d'évaluation utilisée dont le score s'évaluent à "**-5.944 kcal/mol**".

La visualisation des interactions de ce composé au sein du site actif de la CDK2 a été réalisée à l'aide du logiciel Schrödinger. On observe que : Le ligand établit une seule liaison hydrogène avec acide aminé **Leu 81** de l'enzyme 1PYE (**Figure 19**), ainsi neuves interactions hydrophobiques avec les acides aminés suivants : Val 18, Ile 10, Leu 34, Ala 144, Val 64, Ala 31, Phe80, Phe 82 et la Leu 83.

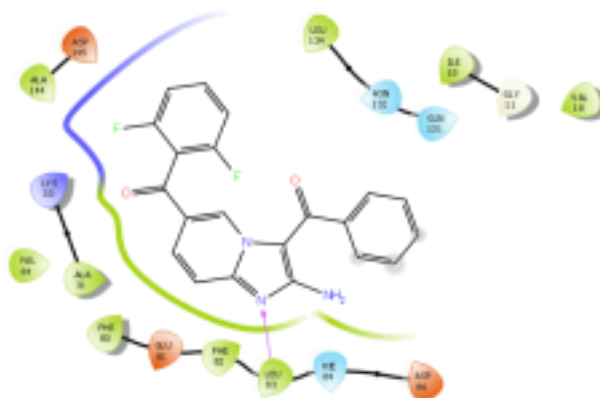
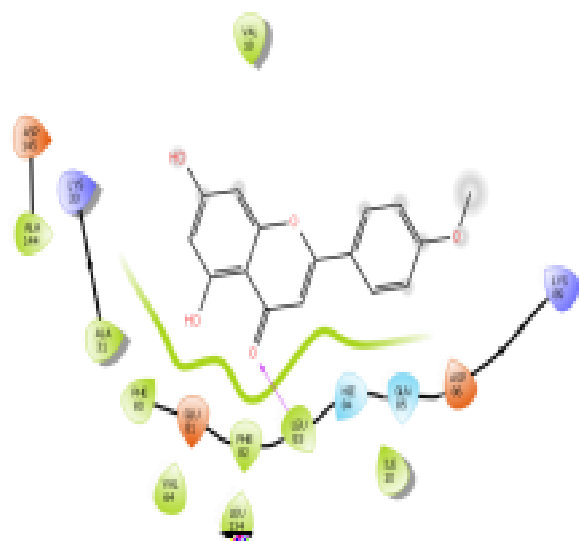


Figure 19 : Interactions entre le Ligand de référence et les résidus de site actif de CDK2

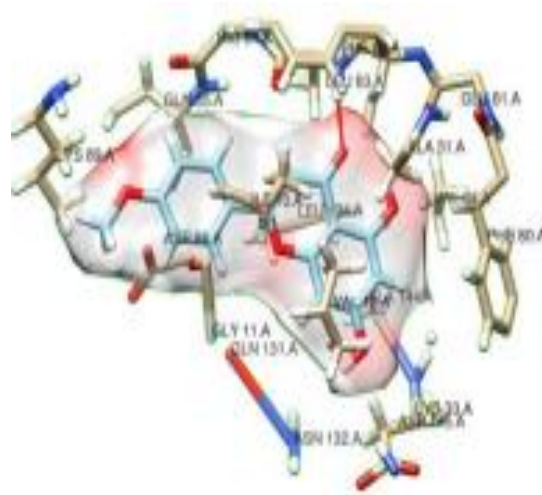
2. Mode d'interaction des molécules :

2.1. Mode d'interaction de Ligand Acacétin et Enzyme :

L'analyse visuelle montre que l'Acacétin inhibe CDK2 en formant la même liaison hydrogénée entre le groupement carbonyle du ligand et l'acide aminé Leu 83, en comparant avec le ligand de référence. Ainsi le ligand sélectionné a formé les mêmes interactions hydrophobiques via les acides aminés Val 18, Ile 10, Leu 34, Ala 144, Val 64, Ala 31, Phe80, Phe 82 et la Leu 83 que le ligand de référence.



Structure 2D



Structure 3D

Figure 20 : Interactions entre le Acacetin et les résidus de site actif de CDK2

2.2. Mode d'interaction de Ligand Apeginin et Enzyme :

Le ligand Apeginin a prouvé une grande affinité avec le site actif de l'enzyme CDK2, en formant deux liaisons hydrogénées avec l'acides aminés Leu 83, et Glu 81. Ainsi les mêmes interactions hydrophobiques les acides aminés Val 18, Ile 10, Leu 34, Ala 144, Val 64, Ala 31, Phe80, Phe 82 et la Leu 83.

Figure 21 : Interactions entre le Apeginin et les résidus de site actif de CDK2

2.3. Mode d'interaction de Benzene ethanol et Enzyme :

Le ligand benzène éthanol a formé une seule interaction hydrogénée entre l'hydroxyle du Ligand Benzene ethanol et les résidus Leu 83. Aussi le benzène éthanol a formé neuf interactions hydrophobique similaire au Co-ligand de référence.

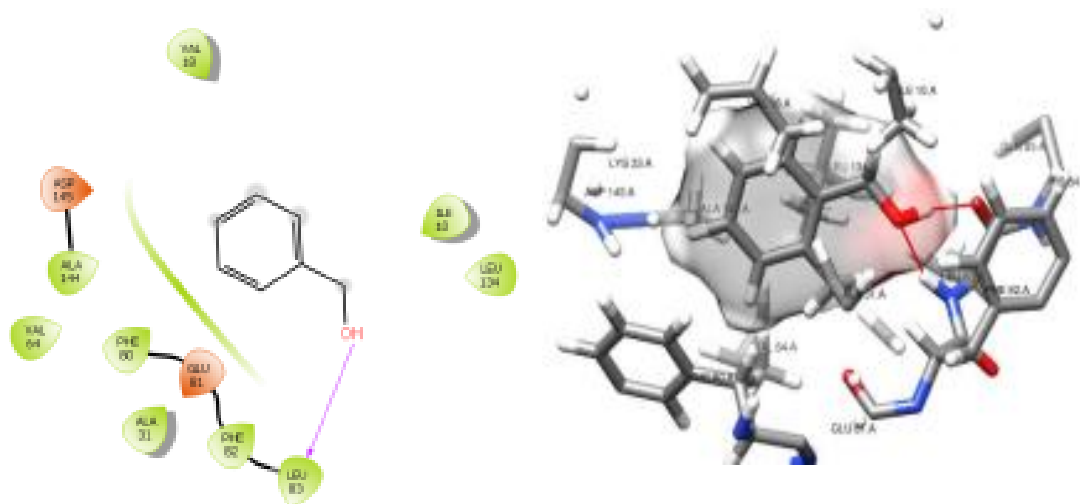


Figure 22 : Interactions entre le ligand benzène éthanol et les résidus de site actif de CDK2

2.4. Mode d'interaction de Cicinelol et Enzyme :

La visualisation des résultats du Docking moléculaire montre que le ligand Cicinelol à établi une seule liaison hydrogène avec Leu 83 et la fonction hydroxyle du ligand. Les autres liaisons sont les mêmes liaisons hydrophobiques le Ligand et les résidus ; Val 18, Ile 10, Leu 34, Ala 144, Val 64, Ala 31, Phe80, Phe 82 et la Leu 83.

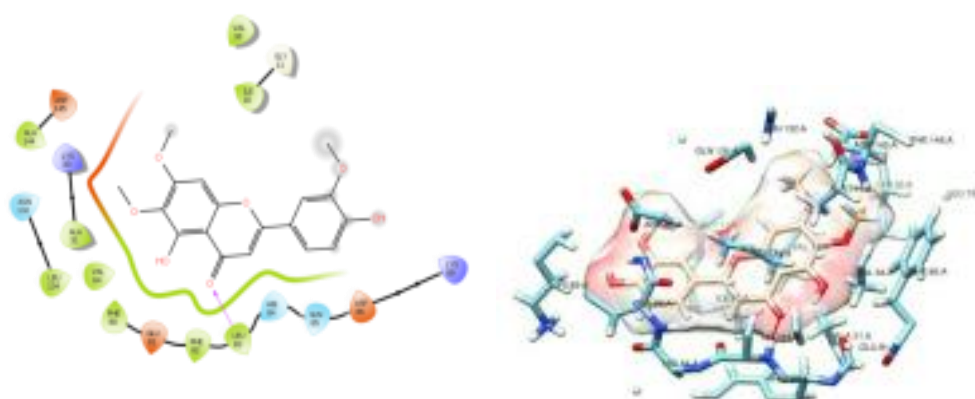


Figure 23 : Interactions entre le ligand Cicinelol et les résidus de site actif de CDK2

2.5. Mode d'interaction Circitol et Enzyme :

Le ligand Circitol présence deux interactions hydrogénées, le premier est entre l'hydroxyle du ligand et le résidu His83, la deuxième entre le groupement carbonyle et le résidu Leu 83 . Les autres interactions sont des interactions hydrophobiques avec les mêmes résidus formant avec le ligand de référence.

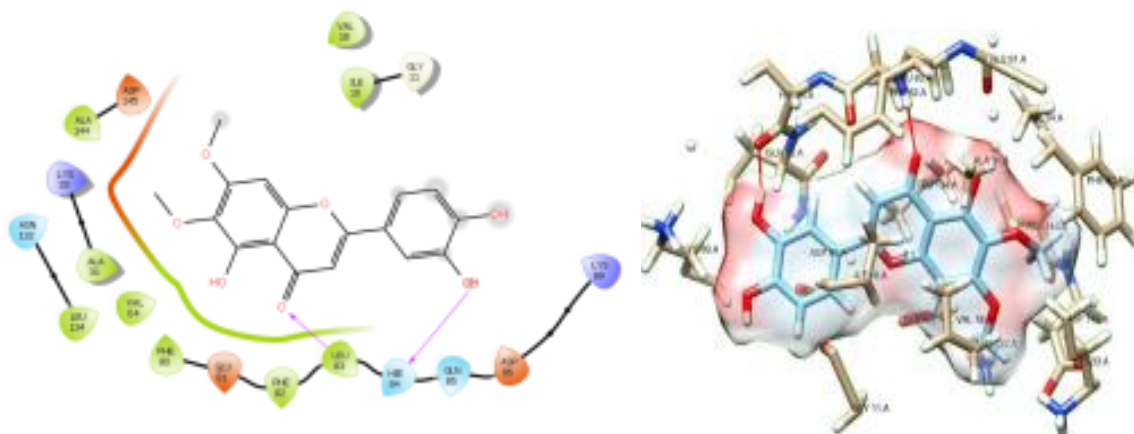


Figure 24 : Interactions entre le ligand Circitol et les résidus de site actif de CDK2

2.6. Mode d'interaction de Ligand Coumaric acide et Enzyme :

L'analyse visuelle du complexe (Coumaric acide – CDK2) indique la présence de quatre liaisons hydrogénées : les deux premières entre la fonction alcool du ligand et les résidus Glu 81, et Leu83. La troisième entre le groupement carbonyle et le résidu Lys 33, et la dernière entre la fonction alcool du groupement acide et ASP 145 Les autres interactions sont des interactions hydrophobiques avec les mêmes résidus formant avec le ligand de référence.

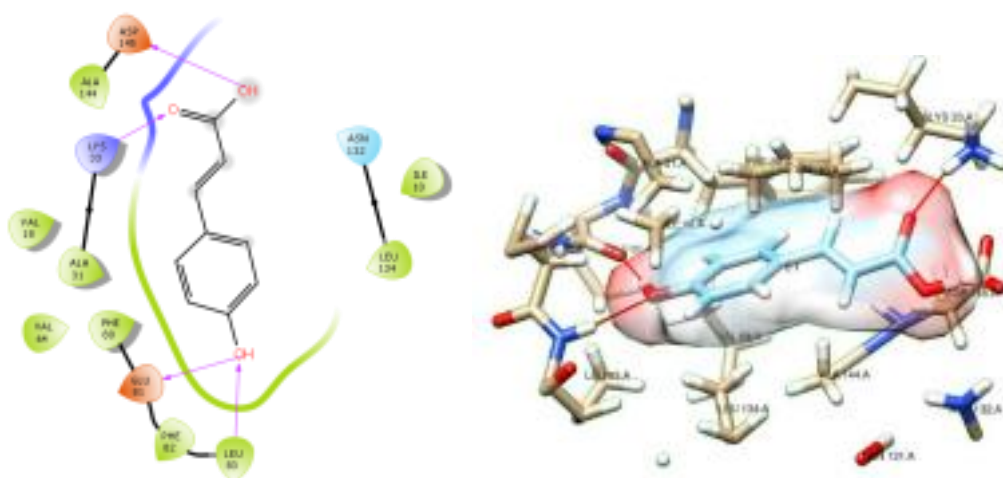


Figure 25 : Interactions entre le ligand Coumaric acide et les résidus de site actif de CDK2

2.7. Mode d'interaction de Ligand Gallic acide et Enzyme :

L'analyse visuelle montre que le ligand Gallic acide, aussi est bon inhibiteur du CDK2, vue les trois interactions hydrogénées formés entre les trois fonctions alcool et le résidu Leu 83 et ASP66. Aussi, il a formé les mêmes interactions hydrophobique comparant avec le ligand de référence.

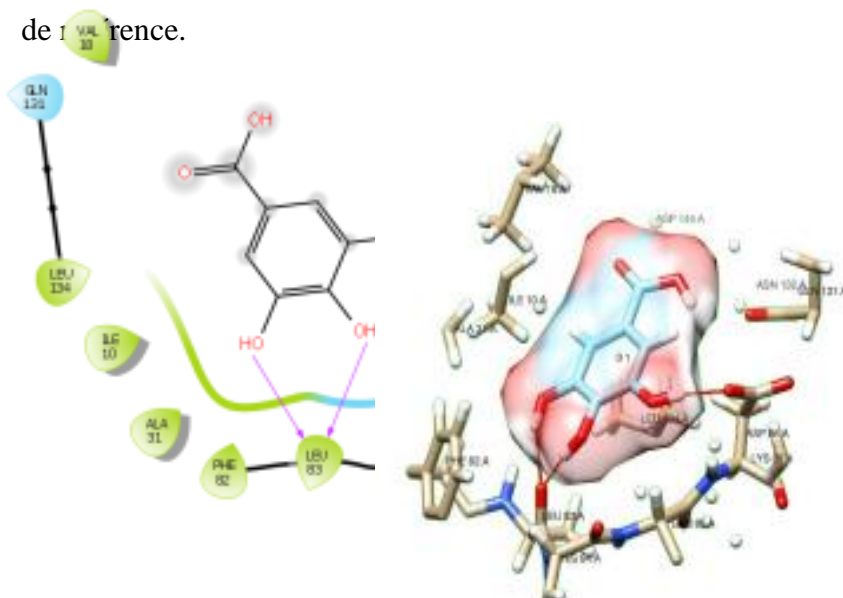


Figure 26 : Interactions entre le ligand Gallic acide et les résidus de site actif de CDK2

2.8. Mode d'interaction de Ligand Nariniginin et Enzyme :

L'analyse visuelle du complexe Ligand Nariniginin et CDK2 nous révèle deux liaisons hydrogénées, dont la première est formée entre le OH (hydroxyle) et le résidu ASP66 de l'enzyme, et l'autre interaction entre le groupement carbonyle et le résidu Leu 83. Aussi ce ligand a formé les mêmes interactions hydrophobiques par rapport le ligand de référence.

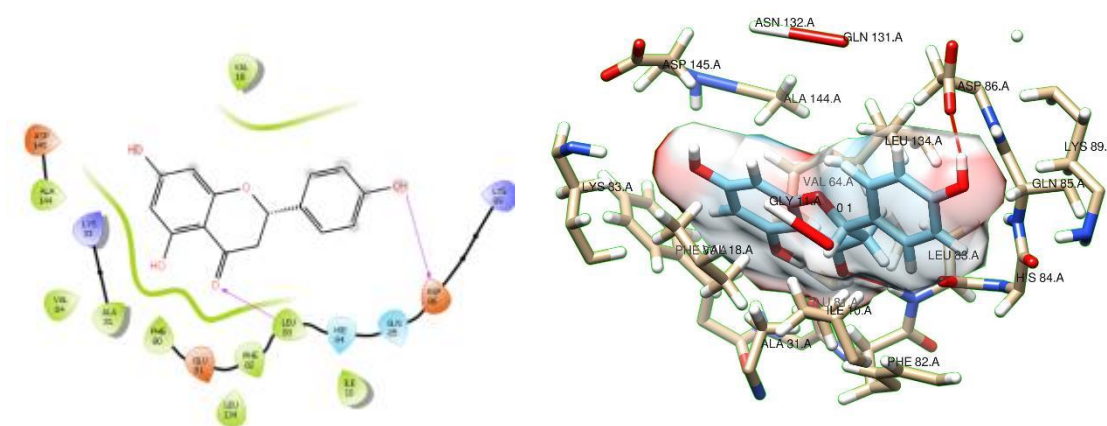


Figure 27 : Interactions entre le ligand Nariniginin et les résidus de site actif de CDK2.

2.9. Mode d'interaction de Ligand Syringic acide et Enzyme :

L'analyse visuelle du complexe (CDK2– Syringic acide) montre la présence aussi de deux liaisons hydrogénées sachant que : La première liaison est entre l'atome d'oxygène et le résidu Leu 83, la deuxième est entre la fonction alcool et le résidu ASP 66. Ce ligand aussi a formé les mêmes interactions hydrophobiques avec les résidus Val 18, Ile 10, Leu 34, Ala 144, Val 64, Ala 31, Phe80, Phe 82 et la Leu 83.

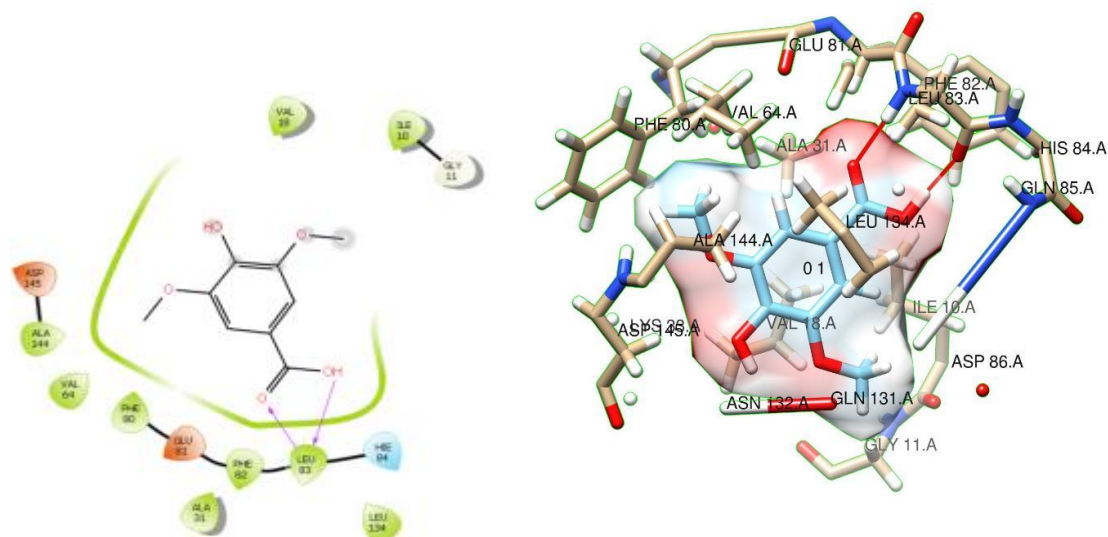
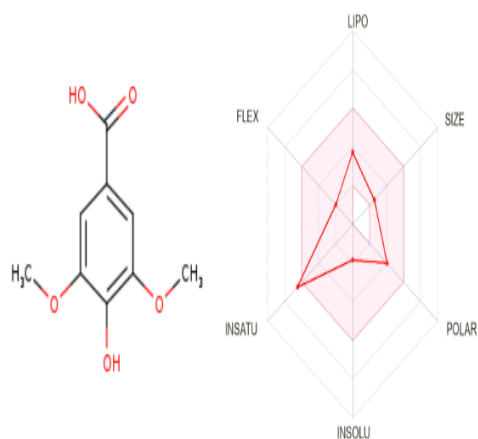


Figure 28 : Interactions entre le ligand Syringic acide et les résidus de site actif de CDK2

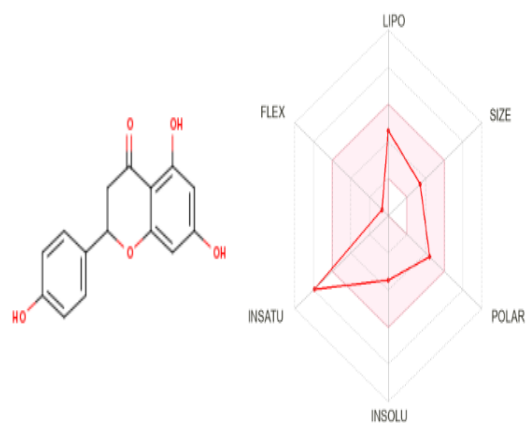
3. Drug-Likeness basée sur le ligand, ADME/Toxicité :

Le comportement des molécules chez les humains est influencé par les caractéristiques structurales d'un pharmacophore, comprenant la biodisponibilité, les propriétés de transport, l'affinité, la réactivité, la toxicité et la stabilité métabolique. Les paramètres de similarité avec les médicaments d'un médicament bioactif disponible par voie orale sont fournis par le bioavailability radar et sa représentation graphique sous la forme d'un hexagone rose (Figure : 29), où chacun des sommets représente la plage optimale pour chaque propriété (saturation : fraction de carbones en hybridation sp³ ne dépassant pas 0,25, flexibilité : pas plus de 9 liaisons rotatives, lipophilicité : XLOGP3 entre -0,7 et +5,0, taille : PM entre 150 et 500 g/mol, polarité : TPSA entre 20 et 130 Å², solubilité : log S pas supérieur à 6).

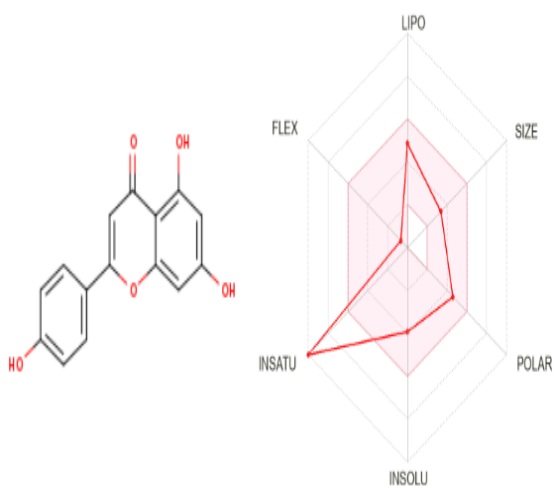
Résultat et discussion



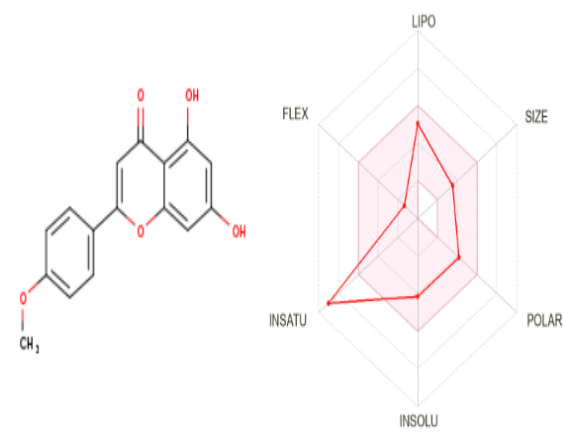
Syringic acide



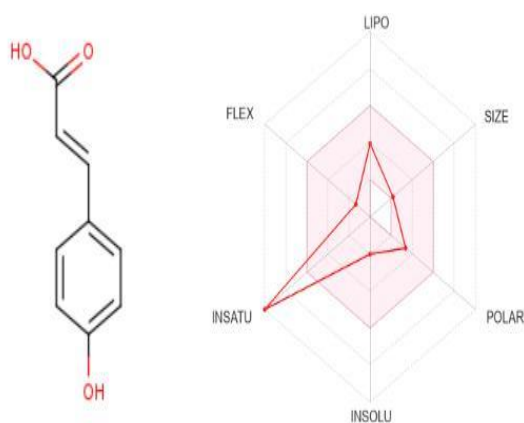
Nariginin



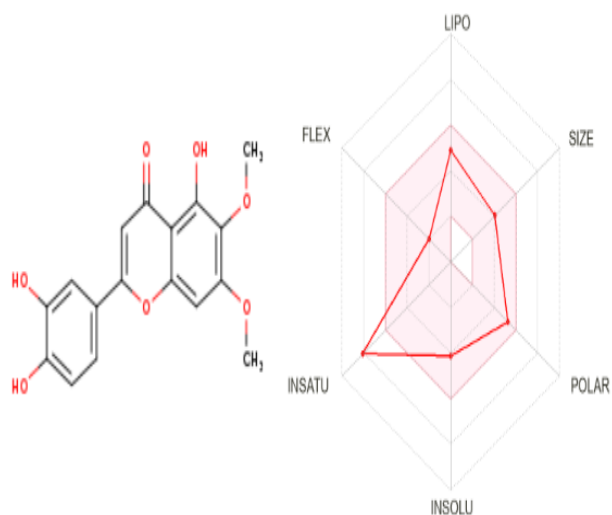
Apeginin



Acacetin



Acide coumaric



Cirsiol

Résultat et discussion

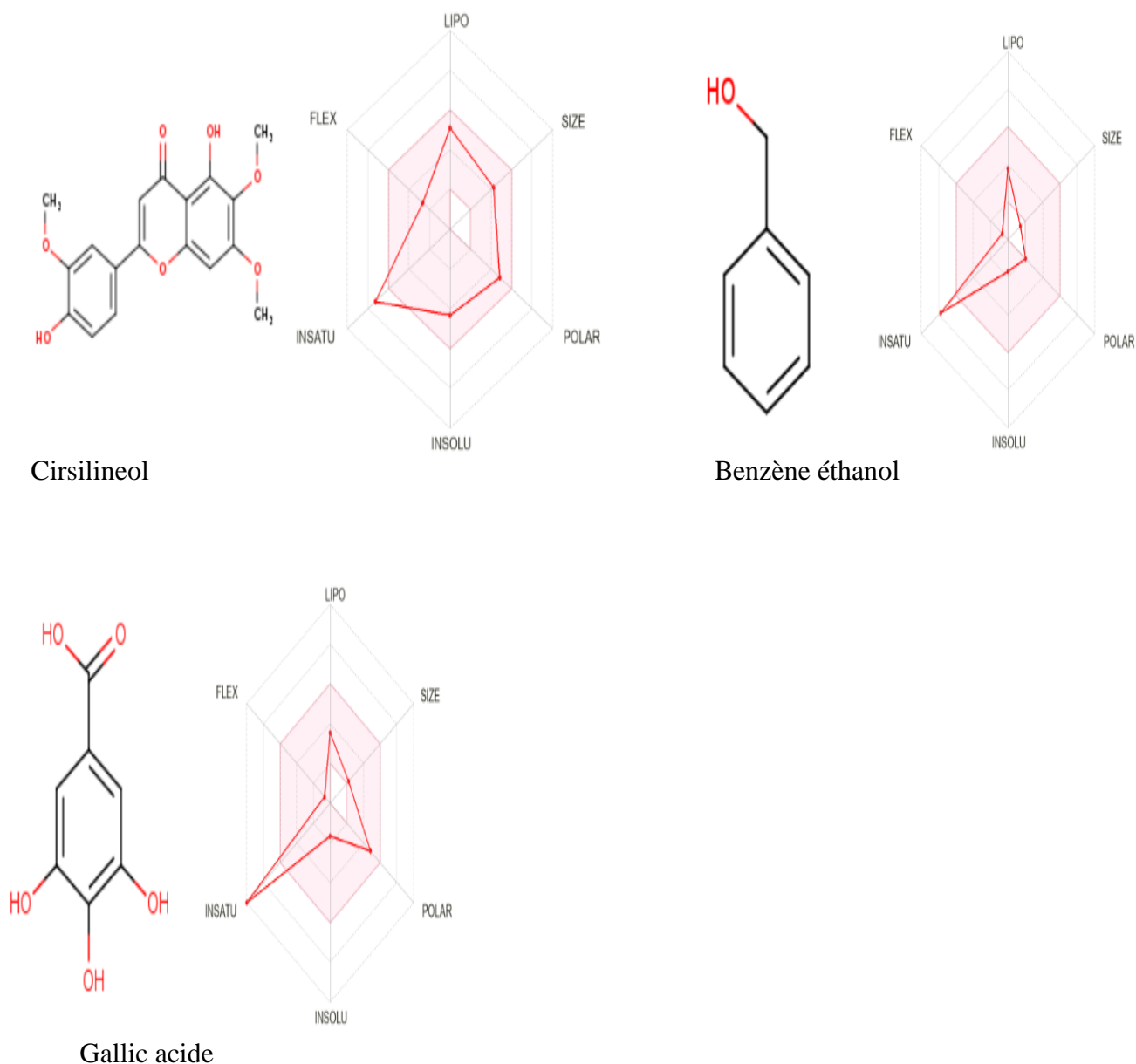


Figure 29 Le radar de biodisponibilité des petites molécules évalué à l'aide de l'outil web swissADME

Comme le montre la Figure 29 les propriétés de similarité avec les médicaments de tous les dérivés de *Ephedra alata* sont représentées par l'hexagone rouge déformé dans l'ombre rose (**Figure 29** Les paramètres d'un médicament biodisponible des composés mentionnés se situent dans des propriétés de similarité avec les médicaments élevées. Nous pouvons dire que nous avons obtenus des résultats satisfaisants avec la molécule de Syringic acide ainsi que Nariniginin, le Cirsilineol, Cirsiliol et le Benzène éthanol.



Conclusion générale

Conclusion :

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, l'amarrage est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées par l'ensemble des interactions assurant la stabilité du complexe formé et déclenchant un signal responsable de l'effet thérapeutique. Avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années, la modélisation moléculaire et plus précisément le Docking moléculaire s'est très vite introduit dans le domaine de la recherche en biologie. Le programme de Docking moléculaire est développé pour aider à la mise au point de molécules à activité thérapeutique. Il a été utilisé pour étudier l'inhibition de la cdk2, dans le but de découvrir des nouveaux inhibiteurs.

L'évaluation de l'affinité de ces molécules a mis en évidence celles présentant le meilleur effet inhibiteur. L'intensité de signal est calculée par ce programme qui traduit en score basé sur la puissance de l'affinité ou l'énergie attribuée par l'ensemble des interactions.

Les travaux présentés dans ce manuscrit concernent principalement l'utilisation de la méthode Docking moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux médicaments. L'objectif principal est d'élucider les interactions actuelles entre une nouvelle classe de molécules anticancéreuse d'origine naturelle avec l'enzyme protéase (CDK2 : 2-amino-6-(2,6-difluoro benzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-phenyl-methanone) impliquée dans le traitement des tumeurs. Notre objectif est de prendre les molécules des principes actifs végétales comme précurseurs de médicaments probable d'inhiber les enzymes responsables du cancer, nous avons choisi les biomolécules extraites de la plante *Ephedra alata* et nous avons utilisé le Docking moléculaire pour étudier l'affinité et les interactions ainsi que les réponses biologiques probables. Les résultats obtenus démontrent que plusieurs molécules sélectionnées ont un pouvoir inhibiteur de l'enzyme CKD2. Ceci prouvé par les interactions obtenues, chez Acacetin, Apeginin, benzène éthanol, Cicinelol, Circuitol, Coumaric acide, Gallic acide,

Nariniginin, Syringic acide, ces molécules ont répondu aux règles de ADME (Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité) ou nous avons obtenus de meilleurs résultats avec Syringic acide ainsi que Nariniginin, le Cirsilineol, Cirsiliol et le Benzène éthanol

En termes de perspectives, ce travail pourra être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

References Bibliographique

- **ABOURASHED, E. A., A. T. EL-ALFY, I. A. KHAN AND L. WALKER** Ephedra in perspective—a current review. *Phytotherapy research*, 2003, 17(7), 703-712.
- **ABULA, T., S. RAO, A. MENGISTU, S. WORKU, et al.** Dawit. *Pharmacology-Lecture notes for Health Science Students*. Ethiopia Public Health Training Initiative, The Carter Center, 2004
- **ADDITIVES, E. P. O. F. AND N. S. A. T. FOOD** Scientific Opinion on safety evaluation of Ephedra species for use in food. *EFSA Journal*, 2013, 11(11), 3467.
- **ALI-DELLILE L., 2013** _ Les plantes médicinales d'Algérie. Berti Edition Alger 6_11.
- **AL-RIMAWI, F., S. ABU-LAFI, J. ABBADI, A. A. ALAMARNEH, et al.** Analysis of phenolic and flavonoids of wild Ephedra alata plant extracts by LC/PDA and LC/MS and their antioxidant activity. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2017, 14(2), 130-141
- **AL-SNAFI, A. E.** Therapeutic importance of Ephedra alata and Ephedra foliata-A review .*Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 4(2), 399-406.
- **AMAKURA, Y., M. YOSHIMURA, S. YAMAKAMI, T. YOSHIDA, et al.** Characterization of phenolic constituents from Ephedra herb extract. *Molecules*, 2013, 18(5), 5326-5334.
- **American Cancer Society.** What Is Cancer? [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
- **Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F.** Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 13 févr 2019];20(6):434-41. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321816303602>
- **BARNES, J., L. ANDERSON AND D. PHILLIPSON** Sage. *Herbal medicines* 2007.
- **Bastard K., 2005.** Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques. UFR Biologie et Sciences de la Nature.
- **Beautrait A.** Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel. Thèse de Doctorat : chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. 2008. 122p.
- **BENHOUBOU S., 2015** - A brief overview on the historical use of medicinal plants in Algeria. Consulté : 15 mai 2015. http://www.uicnmed.org/nabp/web/documents/med_plant/overview.html.

- **Bennamoun, L.** Enzymologie approfondie. chapitre 1: généralités sur les enzymes, (SD), 16p,

- **BLUMENTHAL, M., W. BUSSE, A. GOLDBERG, J. GRUENWALD, et al.** The complete german commission E. Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicine. Austin, TX: American Botanical Council, 1998

- **BOUMEDIENE, S. (2017).** Visions du diable ? Les conflits autour du pouvoir des plantes «hallucinogènes» en Nouvelle-Espagne à l'époque moderne. Cahiers d'anthropologie sociale, (1), 41-57.

- **BOUMEDIOU A. ADDOUN S.** [THÈSE]. étude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen .ALGÉRIE . (28/05/2017).

- **Cancer Immunothérapie** [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20110062178>

- **Cao L, Chen F, Yang X, Xu W, Xie J, Yu L** Analyse phylogénétique des protéines CDK et cycline dans les lignées prémétazoaires. BMC Evol Biol. 2014; 14: 10. doi: 10.1186/1471-2148-14-10.

- **CAVENEY, S., D. A. CHARLET, H. FREITAG, M. MAIER-STOLTE, et al.** New observations on the secondary chemistry of world Ephedra (Ephedraceae). American journal of botany, 2001, 88(7), 1199-1208.

- **Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC):** le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018, Genève, Suisse, 12 septembre 2018 , https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf , 12 septembre 2018, 3 p.

- **Chaieb, M., Delaigue, M., Guittonneau, G., Arousseau, R.P.** 2008. Voyage botanique en Tunisie méridionale, faculté des sciences de Sfax.

- **Chang M.W., Ayeni C., Breuer S., Torbett B.E.** 'Virtual screening for HIV protease inhibitors: a comparison of AutoDock 4 and Vina'. PLoS ONE, (2010),5. p11955. [40] **Nocedal J., Wright S.J.** Quasi-Newton Methods. 'In Numerical Optimization. T. V. **Miksch, S. I. Resnick, S. M. Robinson** (Ed.) '. (2006).

References Bibliographique

- **CHEBOUAT, E.**, B. DADAMOUSA, S. GHARABLI, N. GHERRAF, et al. Assessment of antimicrobial activity of flavonoids extract from *Ephedra alata*. *Der Pharmacia Lettre*, 2014, 6(3), 27-30.
- **CHEN, W.-L.**, T.-H. TSAI, C. C. YANG AND T. B. KUO Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *Journal of ethnopharmacology*, 2010,
- **CHEVALLIER, A.** The encyclopedia of medicinal plants. Edition ed., 1996. ISBN 0789410672.

- **Clere N**, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 23 avr 2019];57(578, Supplément):8-11. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302520>
- **Cox, P. B.**, & Gupta, R. 2022. *Contemporary Computational Applications and Tools in Drug Discovery*. ACS Medicinal Chemistry Letters.
- **De Azevedo WF**, Leclerc S, Meijer L, Havlicek L, Strnad M, Kim, SH. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. *Eur J Biochem* 1997; 243: 518-26.
- **De Azevedo WF**, Mueller-Dieckmann HJ, Schultze-Gahmen U, Worland PJ, Sausville E, Kim SH. Structural basis for specificity and potency of a flavonoid inhibitor of human CDK2, a cell cycle kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2735-40.
- **DEKKICHE Zakia**, BENAICHE Soulef. *Modélisation par Docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur : Cas de la Tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang*. Mémoire de master : biochimie appliqué. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2018. P 93
- **DELILLE L., 2007** - Les plantes médicinales d'Algérie. Éd.BERTI, Alger, 122 P
- **Demetrick DJ**, Zhang H, Beach DH. Chromosomal mapping of human CDK2, CDK4 and CDK5 cell cycle kinase genes. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 66: 72-4.
- **Dr Claire Laurent-Berthoud**. *Tisanes : Guide pratique pour toute la famille Prévenir, soulager et se soigner au naturel*. Édition Jouvence 2013.
- **Dutertre J.M.**, 2011 - Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor

References Bibliographique

Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33 p

- **EBADI, M.** Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine, Florida. In.: Taylor & Francis, 2007.
- **El Hadji Said K.** *Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire.* These de Master : Chimie. Tlemcen : université de TLEMCEM. Algérie. 2016. 50P
- **Estève M-A, Braguer D.** Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 21 juin 2019]. p. 30-38.e1. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734885000056>

- **Ewing T. J., Makino S., Skillman A. G., Kuntz I. D.** DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. J. Comput. Aided. Mol. Des. (2001); 15 .411p
- **Faure S.** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 mai 2015 [cité 23 juin 2019];54(546):57-61. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015001093>
- **Fondation contre le Cancer.** Disponible sur: <https://www.cancer.be/>
- **Gray N, Thunnissen AM, Kwon S, et al.** Exploiting chemical libraries, structure, and genomics in the search for new kinase inhibitors. Science 1998; 281: 533-8.
- **Grunwald J. Janick C.** guide de la phytothérapie. 2ème édition. Italie : marabout ; 2006 Iserin P, Moulard F, Rachel R, Biaujeaud M, Ringuet J, Bloch J, Ybert E, Vican
- **Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E.** 87 - Chimiothérapie. In: Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E, éditeurs. Fiches de soins infirmiers (5ème édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 22 juin 2019]. p. 652-8. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743344500952>
- **Halperin, I. ; Ma, B. ; Wolfson, H. ; Nussinov, R.** Proteins. 2002, 47 : 409-443.
- **HAMITOUCH M., 2007** - Histoire et champs d'application de la phytothérapie. Consulté le 2 juin 2015. <http://www.naturo-therapeute.ch/histoire-et-champs-d-application-de-laphytotherapie->.Php
- **Hennequin C, Mazon J-J.** Radiobiologie de la curiethérapie. Cancer Radiother [Internet]. avr

2013 [cité 19 févr 2019];17(2):81-4. Disponible sur: <https://www.lissa.fr/fr/rep/articles/23562380>

- **Hoessel R**, Leclerc S, Endicott J, et al. Indirubin, the active constituent of the Chinese anti-leukemia traditional medicine recipe Danggui Longhui Wan, inhibits cyclin-dependent kinases. *Nat Cell Biol* 1999; 24: 835-8.

- **HUANG, J. AND R. A. PRICE** Estimation of the age of extant Ephedra using chloroplast rbc L sequence data. *Molecular Biology and Evolution*, 2003, 20(3), 435-440.

- **IBRAGIC, S. AND E. SOFIĆ** Chemical composition of various Ephedra species. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2015, 15(3), 21

- **Innovations en radiothérapie** : un regard sur 2018 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: [https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0007455118304065?token=B11B1C041EABEDCEC2](https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0007455118304065?token=B11B1C041EABEDCEC2B00D3F500D7A5313E09E7E62CCF2752220657D181CB4D7E411E6EB01F1DC0094BC4D77B D95970D)

B00D3F500D7A5313E09E7E62CCF2752220657D181CB4D7E411E6EB01F1DC0094BC4D77
B D95970D

- **Jaradat N, Hussen F, Al Ali A** (2015). Preliminary phytochemical Screening, Quantitative Estimation of Total Flavonoides, Total phénols and Antioxydant Activité of Ephedra alata Decne. *J Mater Environ Sci*, 6(6): 1771-1778

- **JARADAT, N., F. HUSSEN AND A. AL ALI** Preliminary phytochemical screening « quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of Ephedra alata Decne. *J. Mater. Environ. Sci*, 2015, 6(6), 1771-1778.

- **JARADAT, N., F. HUSSEN AND A. AL ALI** Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of Ephedra alata Decne. *J. Mater. Environ. Sci*, 2015, 6(6), 1771-1778.

- **Jean-Charles B**, Laetitia J, El-Ghazali T, Dragos H. 2008. Parallel multi-objective algorithms for the molecular docking problem. *Computational Intelligence in Bioinformatics and Bioengineering(CIBCB08)*.

- **KEBILI, Z.** Contribution à l'étude de quelques activités biologiques des extraits de Ephedra alata de la région de Ouargla. 2016

- **Kiriiri, G. K**, Njogu, P. M., & Mwangi, A. N. 2020. Exploring different approaches to improve the success of drug discovery and development projects: a review. *Future Journal of*

Pharmaceutical Sciences, 6(1), 1-12.

- **KUNKELE U et LOBMEYER T.R., 2007** _ Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. Edition parragon Books L tol : 33 _ 318.

- **L'Algérie** compte près de 480 000 malades du cancer | Communiqués [Internet]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lematindz.net/news/23236-lalgerie-compte-pres-de-480-000->

- **Lamas E, Zindy F, Sobczack J, Paterlini P, Wang J, Chenivresse X, Henglein B. Bréchet C.** Cycline-A et cancer. médecine/sciences 1993; 9: 676-83.

- **Kamal Bouzid**, chef de service d'oncologie à l'hôpital Mustapha Pacha .4 février 2020, Santé : Les chiffres glaçants du cancer en Algérie en 2020 font froid dans le dos ,<https://www.dzairdaily.com/sante-chiffres-cancer-algerie>.

- **Leach, A.R.** *Molecular modelling: Principles and application*. Pearson Education Canada. 2001.582. 10-6p

- **Lees E, Faha B, Dulic V, Reed SI, Harlow E.** Cyclin E/cdk2 and cyclin A/cdk2 kinases associate with p107 and E2F in a temporally distinct manner. Genes Dev 1992; 6: 1874-85.

- **Legraverend M, Ludwig O, Bisagni E, Leclerc S, Meijer L.** Synthesis of C2 alkynylated purines, a new family of potent inhibitors of cyclin-dependent kinases. Bioorg Med Chem Lett 1998; 8: 793-8. Morgan, David O. (2007). The Cell Cycle: Principles of Control. London: New Science Press, 1st ed. 297 p.

- **Lin, X., Li, X., & Lin, X.** 2020. A review on applications of computational methods in drug screening and design. Molecules, 25(6), 1375.

- **Lipinski C** , Lambardo A.F , Domoni B. W, Feney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews. 1997;23: 3-25.

- **Makhloufi khadidja et Lazreg Ikram** : Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux, thèse de fin d'étude, Université Mohamed Khider de Biskra, 26 Juin 2019 ,84p.

- **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.

- **MERAD, F., & MAHIOUT Tassadit, T. (2019).** Contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines.

- **MOKKADEM A., 1999** - Cause de dégradation des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie. Revue Vie et Nature n° 7, 24-26.

- **Mokrani, E. H.** *Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique.* Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. p 75

- **Mongaret C,** Sautou V. Chapitre4 - Cancérogenèse et maladie cancéreuse. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 22 juin 2019]. p. 25-29.e1. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734885000044>

- **MOREAU B., 2003** _ maître de conférences de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy. Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3ème année de doctorat de pharmacie.

- **NAWWAR, M. A., H. I. EL-SISSI AND H. H. BARAKAT** Flavonoid constituents of Ephedra alata. Phytochemistry, 1984, 23(12), 2937-2939.

- **New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC** [Internet]. [cité 23 juin 2019].

Disponible sur: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>

- **Nogaret A.S., 2003** - La phytothérapie: Se soigner par les plantes. Ed. Groupe Eyrolles, Paris, 191 p.

- **OMS | Cancer** [Internet]. WHO. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.

- **OULD EL HADJ M., M. HADJ-MAHAMMED AND H. ZABEIROU** Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est). Courrier du savoir vol3, 2003, 47-51.

- **P,Masson M, Moulard F,** Restellini J-P et Botrel A. Larousse : encyclopédie des plantes médicinales; identification, préparation, soins. 2 éd, Paris, 2001:10-31.

- **Paris J, Le Guellec R,** Couturier A, Le Guellec K, Omilli F, Camonis J, Mac Neill S, Philippe M. Cloning by differential screening of a Xenopus cDNA coding for a protein

- **Pelt J.-M.** Les drogues. Leur histoire, leurs effets, Ed. Doin 1980.

References Bibliographique

- **PRESCRIRE., 2007** _ Bien utiliser les plantes en situations de soins, numéro spécial été, T.27, n° 286.

- **Pubcem. Quercetin** : 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one. Create 2004-09-16. Modify 2021-08-21. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> <https://mail.google.com/mail/u/0?ui=2&ik=61e326e515&attid=0.1&permmsgid=msga:r4462115362185923545&th=18fc3fd34048d81a&view=att&disp=safe&realattid=18fc3fcfbc9d1c9c69a1> Wissem Aidi Wannes, and Moufida Saidani Tounsi, Phytochemicals, Traditional Uses, Biological Effects, and Possible Molecular Mechanisms of *Ephedra alata*, <https://doi.org/10.14218/FIM.2023.00022>, *Future Integrative Medicine* **2023** vol. 000(000) | 000–000

- **RCSB PDB** protein data banque. 7ACT : The SARS-CoV-2 nucleocapsidphosphoprotein N-terminal domain in complex with 10mer ssRNA . Released: 2020-10-28 Author(s): Veverka, V. Disponiblesur : <https://www.rcsb.org/>

- Reker, D. 2019. Practical considerations for active machine learning in drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 32, 73-79.

- **Sanago R., 2006** _ Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université.

- **Schulze-Gahmen U, Brandsen J, Jones HD, et al.** Multiple modes of ligand recognition: crystal structures of cyclin-dependent protein kinase 2 in compl with ATP and two inhibitors, olomoucine and isopentenyladenine. *Proteins Struct Funct Genet* 1995; 22: 378-91.

- **SEBAI M. et BOUDALI M., 2012** - La Phytothérapie entre la confiance et méfiance.

Mémoire professionnel d'infirmier de la sante publique. Institut de formation paramédical,Alger, p 9.

- **Service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou , Algérie.** avr 2019; Schwab M. *Encyclopedia of cancer*. 4th edition. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017. Somogyi A, Azagury M, Arassus L. *cancérologie*. 2007.

- **SHABANA, M., Y. MIRHOM, A. GENENAH, E. ABOUTABL, et al.** Study into wild Egyptian plants of potential medicinal activity. Ninth communication: hypoglycaemic activity of some selected plants in normal fasting and alloxanised rats. *Archiv fur experimentelle Veterinarmedizin*, 1990, 44(3), 389-394.

References Bibliographique

- **Sharma, B; Viswanath, G; Sa Luke, R; Roy, P.** 2008 Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Engenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chem.*, 110, 697-705
- **SHEKELLE, P. G., M. L. HARDY, S. C. MORTON, M. MAGLIONE, et al.** Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *Jama*, 2003, 289(12), 1537-1545.
- **Sherr CJ.** Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993; 73: 1059-65.
- **Sophia Jorite.** La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. (Thèse). Fort de France. Université de Bordeaux 2. 2015.
- **Stahl M., Rarey M.** 'Detailed analysis of scoring functions for virtual screening'. *J. Med. Chem.* (2001), 44, p 1035.
- **STRANG C., 2006** - Larousse médical. Ed. Larousse, Paris, 1219 p. - **Gayet C. Michel P.** Guide de poche de la phytothérapie. Paris : Quotidien Malin Editions ; 2013.
- **Talbert M, Willoquet G, Gervais R.** Guide pharmaco: étudiants et professionnels en soins infirmiers. Reuil-Malmaison: Lamarre; 2011.
- **these_A_RICHARD_Carole_2011.pdf.**
- **Toulhoat H. 2007.** Modélisation moléculaire. bases théoriques : des propriétés microscopiques aux propriétés macroscopiques. techniques de l'ingénieur . 1-013.
- **Tubiana M.** Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies* [Internet]. févr 2008 [cité 21 juin 2019]; 331(2):114-25. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1631069107001187>
- **VARGAS I, SANZ I. and PRIMA-YUFERA E., 1999** - Antimicrobial and Antioxidant compounds in the nonvolatile fraction of expressed range essential oil. *J. Food Prot*, 62(8) : 929-932.
- **Vincent Lévy, Michèle Lévy-Soussan.** cancérologie. 1996. (MEDLINE) - Recherche Google [Internet]. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b&q=Vincent+L%C3%A9vy+2C+Mich%C3%A8le+L%C3%A9vy,Soussan.+canceologie.+1996.+%28MEDLINE%29>
- **Xu M, Sheppard KA, Peng CY, Yee AS, Piwnicka-Worms H.** Cyclin A/CDK2 binds directly

References Bibliographique

to E2F-1 and inhibits the DNA-binding activity of E2F-1/DP-1 by phosphorylation. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 8420-31p1-4.